

POLITECHNIKA WROCLAWSKA
WE WROCLAWIU
WYDZIAŁOWY ZAKŁAD CHEMII ORGANICZNEJ

PIOTR POTACZEK

**REAKCJE WYBRANYCH *ORTO*-DIPODSTAWIONYCH
ARENÓW O CHARAKTERZE BISELEKTROFILÓW
Z NUKLEOFILAMI**

Praca doktorska przedstawiona
Radzie Naukowej Wydziału Chemii
Politechniki Wrocławskiej
celem uzyskania stopnia naukowego
doktora nauk chemicznych

Promotor:
Prof. dr hab. inż. Jacek Młochowski

Wrocław 2007

*Panu prof. dr hab. inż. Jackowi Młochowskiemu
z ogromnymi wyrazami szacunku
dziękuję za cztery lata życia,
które wpłyną na całą jego resztę*

*Panu mgr inż. Krystianowi Klocowi
dziękuję za cierpliwość, troskę i opiekę,
której nigdy już zapewne nie doświadczę*

*Mojej koleżance Magdalenie Piętce-Ottlik
za wykonanie testów biologicznych
bardzo dziękuję.
Pracownikom Centralnego Laboratorium,
a w szczególności:
Pani inż. Elżbiecie Mróz,
Pani Czesławie Andrzejewskiej,
Panu dr Andrzejowi Nosalowi,
Panu dr Sławomirowi Paluchowi
oraz Pawłowi Dąbrowskiemu
za wykonanie widm oraz analiz otrzymanych przeze mnie związków
serdecznie dziękuję*

Spis treści

1. Cel pracy	7
2. Wstęp	10
2.1. <i>Praktyczne aspekty chemii związków selenoorganicznych</i>	10
2.1.1. Reagenty i katalizatory.....	10
2.1.1.1. Reagenty.....	11
2.1.1.2. Katalizatory.....	17
2.1.2. Związki biologicznie czynne.....	23
2.1.2.1. Antyutleniacze i środki przeciwzapalne.....	23
2.1.2.2. Inhibitory enzymów.....	26
2.1.2.3. Środki antynowotworowe.....	28
2.1.2.4. Środki antyinfekcyjne.....	29
2.1.2.5. Induktory cytokin i immunomodulatory.....	30
2.1.3. Nadprzewodniki.....	31
2.1.3.1. Wprowadzenie.....	31
2.1.3.2. Synteza.....	32
2.2. <i>Reakcje chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego z nukleofilami</i>	37
2.3. <i>Reakcje dichlorku kwasu ftalowego z nukleofilami</i>	44
3. Badania własne	51
3.1. <i>Chlorek 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowy</i>	52
3.1.1. Wprowadzenie.....	52
3.1.2. Synteza.....	53
3.1.3. Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z <i>N</i> -nukleofilami.....	56
3.1.4. Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z <i>C-H</i> kwasami.....	72
3.2. <i>1,2-Di(bromoseleno)benzen</i>	79
3.2.1. Wprowadzenie.....	79
3.2.2. Synteza.....	80
3.2.3. Reakcje 1,2-di(bromoseleno)benzenu z <i>N</i> -nukleofilami.....	83
3.2.4. Reakcje 1,2-di(bromoseleno)benzenu z <i>C-H</i> kwasami.....	88
3.3. <i>Chlorek 2-(chlorosulfa)benzoilowy</i>	93
3.3.1. Wprowadzenie.....	93
3.3.2. Synteza.....	94
3.3.3. Reakcje chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego z <i>N</i> -nukleofilami.....	96

3.3.4. Reakcje chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego z <i>C-H</i> kwasami.....	105
3.4. Chlorek 2-(chlorometylo)benzoilowy.....	114
3.4.1. Wprowadzenie.....	114
3.4.2. Synteza.....	116
3.4.3. Reakcje chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego z <i>N</i> -nukleofilami.....	117
3.4.4. Reakcje chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego z <i>C-H</i> kwasami.....	127
3.5. <i>Mechanizmy reakcji</i>	130
3.6. ⁷⁷ Se NMR.....	139
3.7. <i>Kataliza</i>	143
3.8. <i>Badania biologiczne</i>	146
4. Podsumowanie	148
5. Wnioski	154
6. Część eksperymentalna	156
6.1. <i>Synteza oraz reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego</i>	157
6.2. <i>Synteza oraz reakcje 1,2-di(bromoseleno)benzenu</i>	165
6.3. <i>Synteza oraz reakcje chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego</i>	169
6.4. <i>Synteza oraz reakcje chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego</i>	177
6.5. <i>Synteza selenidu dimetylowego</i>	182
6.6. <i>Reakcje utleniania z udziałem katalizatorów selenoorganicznych</i>	183
7. Literatura	186

1. Cel pracy

Reakcje *orto*-dipodstawionych arenów z odczynnikami o charakterze nukleofilowym lub elektrofilowym stanowią podstawowy element syntezy związków heterocyklicznych. W produktach reakcji fragment heterocykliczny dobudowany jest do fragmentu homoaromatycznego. Związki tego typu są szeroko stosowane jako farmaceutyki, leki weterynaryjne oraz środki ochrony roślin, a także składniki nowych materiałów.

W tym zakresie chemia związków heterocyklicznych jest intensywnie rozwijana i stanowi przedmiot zainteresowania wielu grup badawczych ze względu na ich praktyczne zastosowania. Pomimo, iż wiele reakcji prowadzących do skondensowanych układów heterocyklicznych zostało opublikowanych, to nie doszukałem się pracy, w której określono by ogólne reguły i prawa rządzące tymi reakcjami.

Celem mojej pracy było zbadanie reakcji wybranych *orto*-dipodstawionych arenów o charakterze biselektrofilów z nukleofilami. Dotyczy to z jednej strony konkurencyjności reagujących centrów, z drugiej zaś, opracowania tandemowych reakcji na nukleofilowym atomie azotu lub węgla, czego wynikiem byłaby dobudowa pierścienia heterocyklicznego w reakcji typu [4+1]. Spodziewałem się opracowania nowych reakcji użytecznych w syntezie nowych związków heterocyklicznych zawierających w pierścieniu atomy N, Se i S, bądź stanowiących alternatywną drogę otrzymywania znanych, ważnych układów heterocyklicznych.

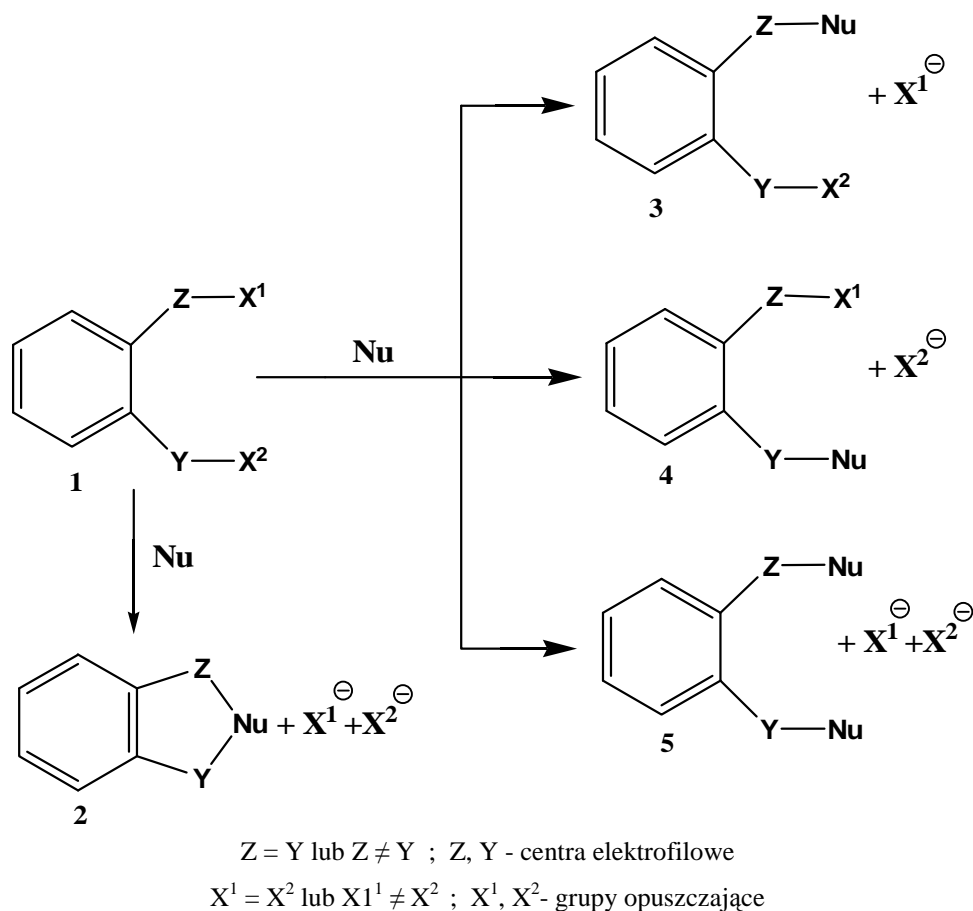
Uzyskane wyniki posłużyły mi do analizy wpływu budowy substratów, rodzaju grup odchodzących i warunków reakcji na tworzenie się nowego pierścienia, określenia zakresu i ograniczeń stosowalności opracowanych przeze mnie syntez związków selenoorganicznych, oraz możliwości zastosowania ich w syntezie innych układów heterocyklicznych zawierających na przykład atom siarki. Wyniki te dały również podstawę do dyskusji na temat mechanizmów, według których przebiegały przeprowadzane przeze mnie reakcje.

Opracowywane w naszym zespole badawczym dogodne syntezy związków selenoorganicznych oraz pozytywne wyniki licznych eksperymentów dotyczących wykorzystania związków selenu w reakcjach utleniania, a także potwierdzenie ich zdolności modyfikowania procesów komórkowych pozwalają mi sądzić, iż opracowane przez mnie nowe układy selenaheterocykliczne również będą posiadać właściwości katalityczne oraz wykazą spodziewaną aktywność względem patogennych mikroorganizmów i wirusów przy niskiej toksyczności.

Założyłem, że otrzymane przez mnie katalizatory będą mogły spełniać warunki tzw. zielonej chemii i umożliwiłyby utlenianie różnych substratów organicznych ekologicznie przyjaznymi, tanimi i łatwo dostępnymi donorami tlenu, jakimi są nadtlenek wodoru i wodoronadtlenek *tert*-butylu, w warunkach praktycznej syntezy.

W proponowanym projekcie pojawiają się dwa podstawowe problemy: pierwszy - dotyczy syntezy odpowiednich związków modelowych i przeprowadzenia na tych związkach szeregu reakcji z wybranymi nukleofilami, ustaleniu struktury produktów i selektywności reakcji, natomiast drugi - dotyczy zakresu stosowalności otrzymanych produktów zarówno jako katalizatorów utleniania wodoronadtlenkami jak i środków biologicznej interwencji.

W zależności od użytego biselektrofila **1** oraz nukleofila **Nu** mogłem spodziewać się różnych produktów reakcji, od związków cyklicznych **2** do związków otwartołańcuchowych **3-5** (Schemat 1). W swojej pracy zmierzałem głównie do opracowania reakcji z udziałem difunkcyjnego nukleofila, na którym nastąpiłoby zamknięcie pierścienia z jednoczesnym utworzeniem nowego układu heterocyklicznego.



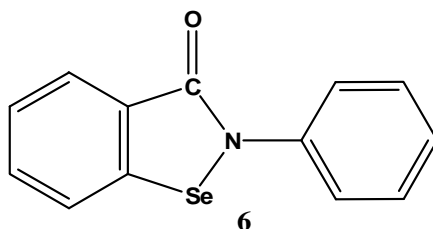
Schemat 1. Schemat ideowy

W części literaturowej, główną uwagę skupiłem na reakcjach *orto*-dipodstawionych arenów, prowadzących do związków selenaheterocyklicznych ze względu na to, iż chemia tych związków jest w ostatnich latach intensywnie rozwijana zwłaszcza ze względu na ich potencjalne zastosowanie jako katalizatory i środki biologicznej interwencji.

Reakcje *orto*-dipodstawionych arenów, zawierających selenowe grupy funkcyjne, stanowią dobry punkt odniesienia do analogicznych reakcji, prowadzonych z udziałem innych substratów, które opisałem w części eksperymentalnej, odnosząc się w poszczególnych rozdziałach do bardziej ogólnych informacji.

2. Wstęp

W 1817 roku Berzelius¹ odkrył nowy pierwiastek i nazwał go selenem. Zaledwie 19 lat wystarczyło naukowcom, aby uzyskać pierwszy związek selenoorganiczny. W 1836 roku Löwig zsyntezował selenid dietylowy.² Rozpoczęły się badania nad uzyskaniem nowych bardziej złożonych struktur organicznych. Jednakże na początku chemia związków selenoorganicznych nie budziła zbytniego zainteresowania. Efektem tego było uzyskanie jedynie kilku prostych selenoli (R-Se-H), selenidów (R-Se-R) i diselenidów (R-Se-Se-R) wraz z ich niektórymi pochodnymi alifatycznymi. Jednym z takich związków był odkryty w 1924 roku 2-fenyl-1,2-benzizoselenazol-3(2H)-on potocznie zwany ebselenem **6**.³



Rysunek 1. Ebselen

Dopiero nowe odkrycia i związane z nimi badania, zapoczątkowane w latach siedemdziesiątych minionego stulecia, ożywiły tę dziedzinę. Zaczęły powstawać zespoły specjalizujące się w chemii związków selenoorganicznych. Pojawiło się wiele artykułów traktujących o coraz to wydajniejszych sposobach syntezy ebselenu **6** i jego analogów.⁴⁻⁸ Postęp naukowy pozwolił na uzyskanie nowych pochodnych o interesujących właściwościach.⁹⁻¹³ Szczególną uwagę zwrócono na zastosowanie związków selenoorganicznych w biochemii.¹⁴⁻¹⁹ Dalsze analizy prowadzone po dziś dzień dostarczają ciągle nowych informacji, które poszerzają zakres ich zastosowania.

2.1. Praktyczne aspekty chemii związków selenoorganicznych

2.1.1 Reagenty i katalizatory

Śledząc literaturę naukową można zaobserwować ugruntowane i stale wzrastające użycie selenowych reagentów w syntezie związków organicznych. Obecnie spośród selenoorganicznych reagentów, katalizatorów i związków pośrednio stosowanych w syntezie związków organicznych nie zawierających w swojej strukturze atomów selenu tylko nieliczne z nich to związki selenaheterocykliczne. Niemniej jednak ich rola w kilku praktycznych

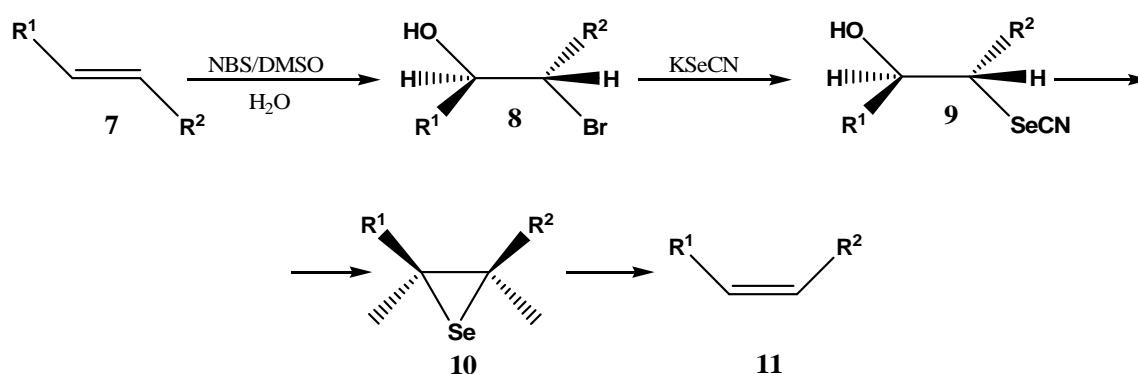
syntezach jest wybitna i godna odnotowania, co omówiliśmy szerzej w naszym artykule przeglądowym.²⁰

Reakcje te możemy podzielić na takie, które przebiegają w wyniku termicznego usuwania atomu selenu z cząsteczki, lub w wyniku ataku nukleofila. Fotochemiczne usuwanie atomu selenu z cząsteczki jest z punktu widzenia praktycznej syntezy organicznej stosunkowo mało przydatne. Nie należy również zapominać o tych reakcjach, w których atom selenu odgrywa rolę czynnika transportującego aktywne formy tlenu.

2.1.1.1 Reagenty

Chociaż znanych jest tylko kilka przykładów stosunkowo trwałych trójczłonowych związków heterocyklicznych, zawierających w swojej strukturze atom selenu, to są one używane z powodzeniem w niektórych reakcjach ważnych z punktu widzenia praktycznej syntezy organicznej. Do reakcji tych możemy zaliczyć między innymi stereospecyficzną transformację epoksydów do alkenów, syntezę cykloalkinów, w cząsteczkach których występują silne naprężenia, oraz sterycznie zatłoczonych alkenów i azometinów.^{11,21}

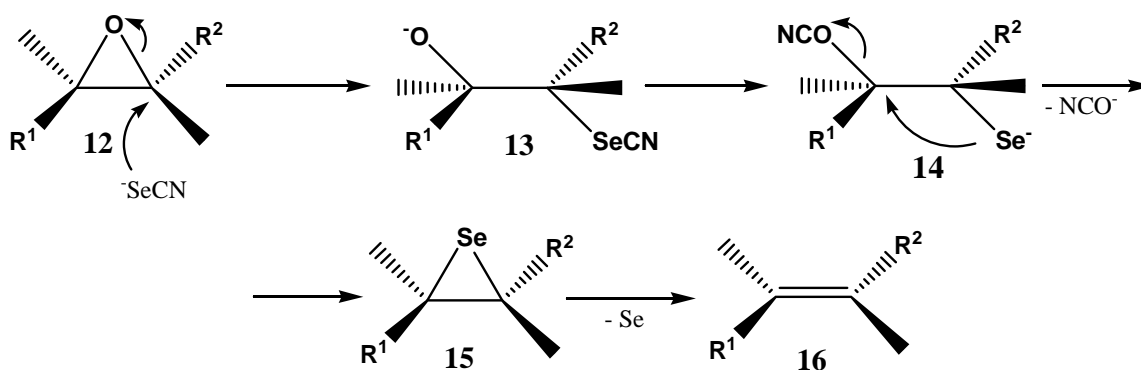
Deselenylowanie pośredniego produktu, jakim jest selenian, było postulowane jako jeden z etapów innych ważnych reakcji, a mianowicie: izomeryzacji alkenów (Schemat 2) oraz selektywnej deoksydacji oksiranów (Schemat 3).



Schemat 2. Izomeryzacja alkenów

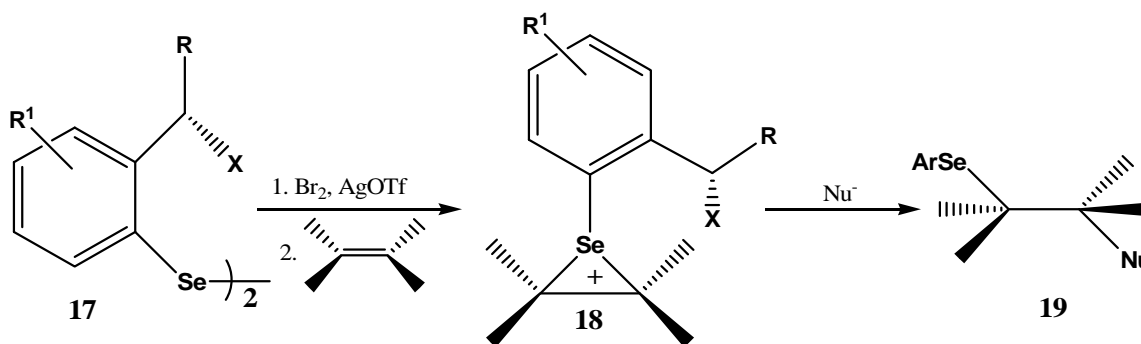
Traktowanie bromohydriny **8**, otrzymanej w prosty sposób z alkenu **7** jonem selenocjanowym, prowadzi do otrzymania β-hydroxyselenocjanu **9**, który w środowisku zasadowym daje odpowiedni seleniran **10**, a w końcowym etapie alken **11** o odwróconej konfiguracji.²²

W reakcji, w której oksiran **12** poddano działaniu jonu selenocjanekowego, otrzymano poprzez pośrednie związki **13** i **14** seleniran **15**, z którego po eliminacji atomu selenu otrzymano alken **16**. Niestabilne selenirany są także postulowane w reakcjach stereospecyficznego deoksydacji oksiranów do odpowiednich alkenów z użyciem innych selenoorganicznych reagentów takich jak na przykład selenidy tryfenylo- i trialkilofosfinowe, N-metyloselenoksybenzotiazole, selenoamidy i innych.^{11,21,23}



Schemat 3. Synteza chiralnych alkenów

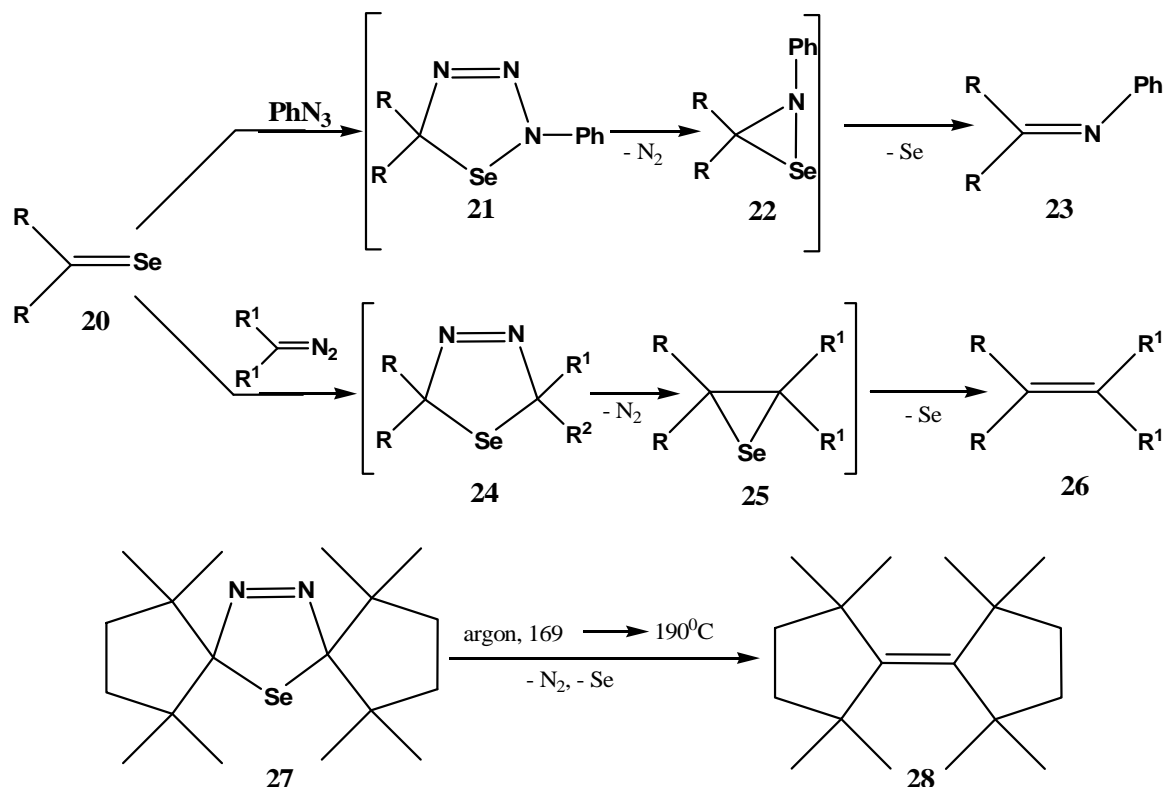
Karbokation seleniranowy **18** jest generowany *in situ* w wyniku ataku alkenu na centrum elektrofilowe zlokalizowane na atomie selenu. Następnie związek pośredni atakowany jest z przeciwnej strony przez nukleofil, co prowadzi do produktu **19** (Schemat 4). Selenid **19** może ulegać kolejnym reakcjom i dlatego znalazł wiele zastosowań do otrzymywania nowych związków w stereokontrolowanej syntezie organicznej.²⁴



Schemat 4. Synteza chiralnych diselenidów

Podwójna eliminacja cząsteczki azotu i atomu selenu z selenotriazoli i selenodiazoli jest dobrą metodą w syntezie niektórych związków organicznych. Mało stabilne selenotriazole **21** utworzone *in situ* z selenonu **20** i azydki fenylu łatwo ulegają rozkładowi do **22**, a następnie w wyniku eliminacji selenu dają ketoiminy **23** jako produkty końcowe.^{25,26}

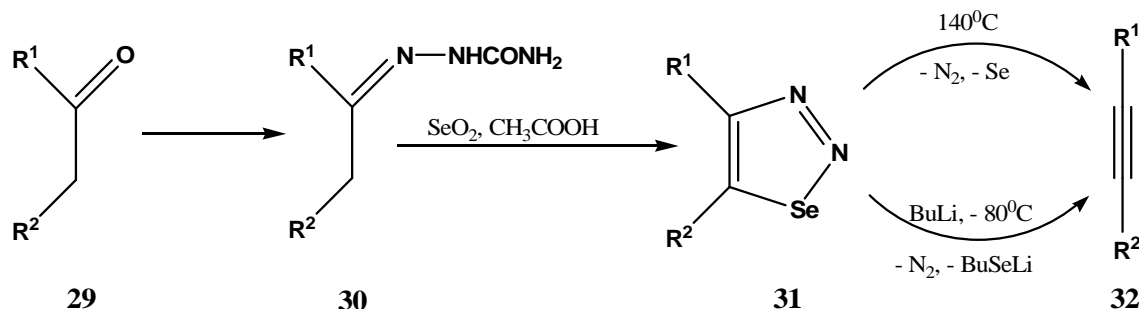
Sterycznie zatłoczone olefiny **26** mogą być natomiast otrzymywane z selenadiazoli **24** poprzez rozkład seleniranu **25**. W ten właśnie sposób z selenadiazolu **27** otrzymano wysoce przeszkodzoną sterycznie olefinę **28** (Schemat 5).^{27,28}



Schemat 5. Synteza wysoce przeszkodzonych sterycznie olefin oraz ketoimin

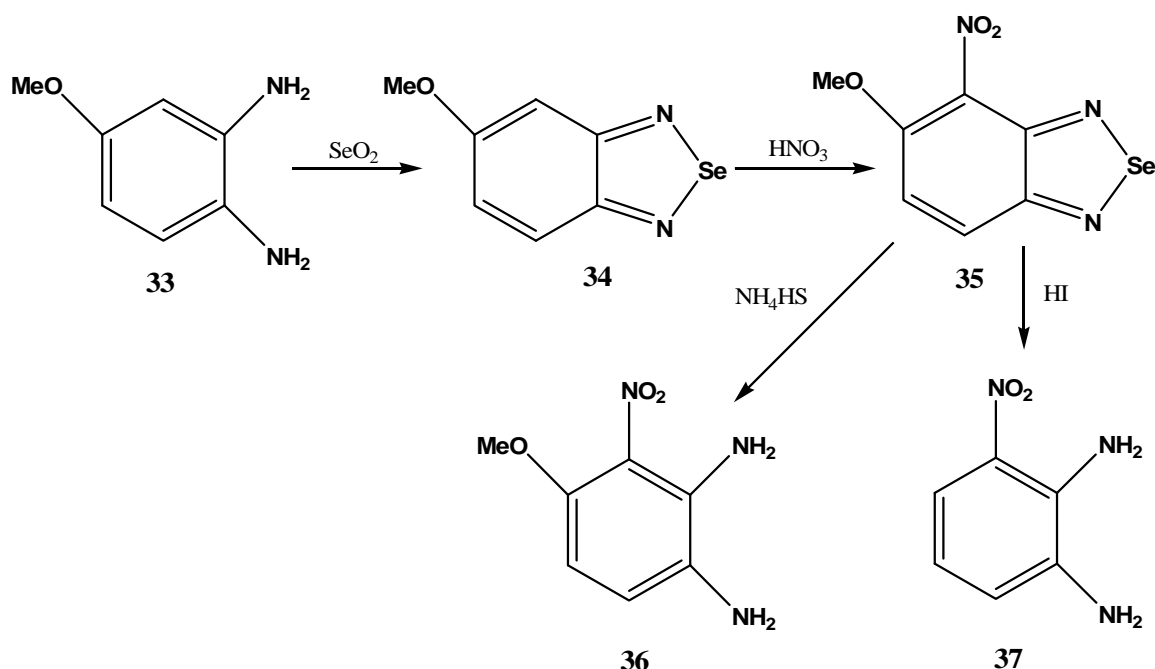
Łatwy termiczny lub fotochemiczny rozkład 1,2,3-selenadiazoli **31** kończy się eliminacją cząsteczki azotu i atomu selenu lub tylko cząsteczki azotu i jest szeroko wykorzystywany w syntezie od ponad trzydziestu lat.¹¹ Związki te można uzyskać z semikarbazonów **30** otrzymanych z odpowiednich ketonów **29** w reakcji z tlenkiem selenu (IV) w środowisku kwasu octowego. W wyniku termicznego lub inicjowanego butylolitem rozkładu związku **31** otrzymano odpowiednie alkiiny **32** (Schemat 6).^{29,30}

Ostatnio opracowano również kilka nowych reakcji termicznego rozkładu 1,2,3-selenadiazoli, połączonych z karbocyklicznymi pierścieniami, do cykloaliniów.^{31,32}



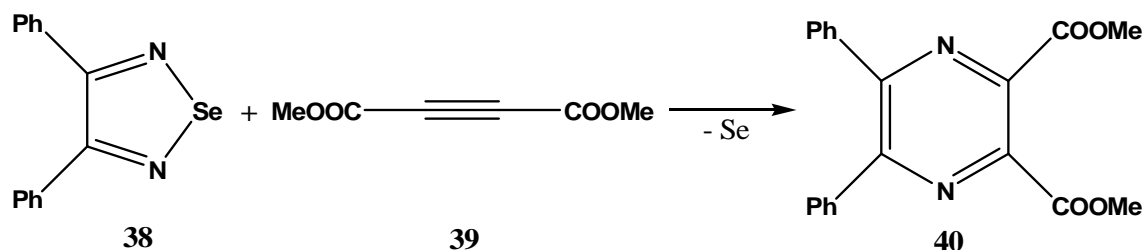
Schemat 6. Synteza alkinów

Praktyczne zastosowanie w syntezie organicznej znalazły również 2,1,3-benzoseleniadazole, które wykorzystuje się między innymi w syntezie N-alko-1,2-benzenodiamin, 3-nitro-1,2-benzenodiamin i 3,4-diamino-2-nitrofenoli.³³ Kluczowym elementem wszystkich tych syntez jest redukująca deselenenylacja. Przykłady zastosowań tych reakcji przedstawiono na Schemacie 7. 4-Metoksy-1,2-benzenodiamina **33** w reakcji z tlenkiem selenu (IV) daje 2,1,3-benzoseleniadazol **34**, który poddany reakcji nitrowania prowadzi do otrzymania odpowiedniej nitro pochodnej **35**. Redukująca deselenenylacja związku **35** przy użyciu wodorosiarczku amonu daje produkt **36**, natomiast traktowanie związku **35** kwasem jodowodorowym powoduje usunięcie z cząsteczki substratu zarówno atomu selenu jak i grupy metoksy dając jako produkt finalny 1,2-diamino-3-nitrobenzen **37**.³⁴⁻³⁹



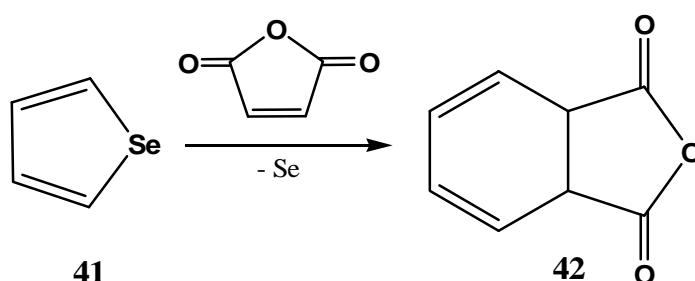
Schemat 7. Synteza 1,2-diamino-4-metoksy- oraz 1,2-diamino-3-nitrobenzenu

Cykloaddycja [1,4] aktywnych dienofili do 2,1,3-selenadiazoli, towarzysząca reakcji deselenenylowania, jest wygodnym sposobem syntezy azaaromatycznych pierścieni. Przemiana 2,1,3-selenadiazolu **38** do pirazyny **40** przedstawiono na poniższym schemacie.⁴⁰



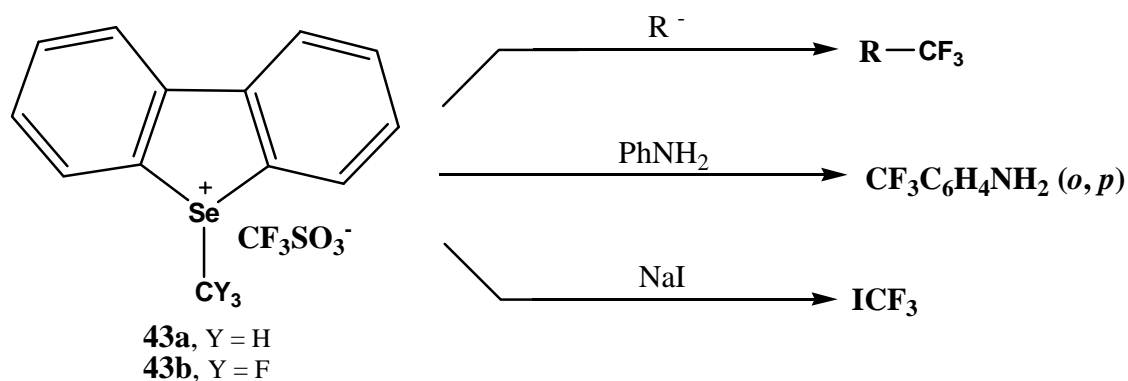
Schemat 8. Od 2,1,3-selenadiazolu do pirazyny

Nawet stabilne termodynamicznie aromatyczne związki selenoheterocykliczne, takie jak selenofen **41**, ulegają reakcji cykloaddycji [1,4], przebiegającej przez deselenenylowanie. W wyniku ogrzewania selenofenu **41** z bezwodnikiem kwasu maleinowego następuje eliminacja atomu selenu i jako produkt końcowy otrzymuje się odpowiedni dien **42** (Schemat 9).⁴¹ NiCl₂ katalizuje reakcje otwierania pierścienia selenofenu **41** związkami Grigniarda z jednoczesną eliminacją atomu tlenowca, co w rezultacie daje odpowiednie *s-cis*-butadieny.⁴²



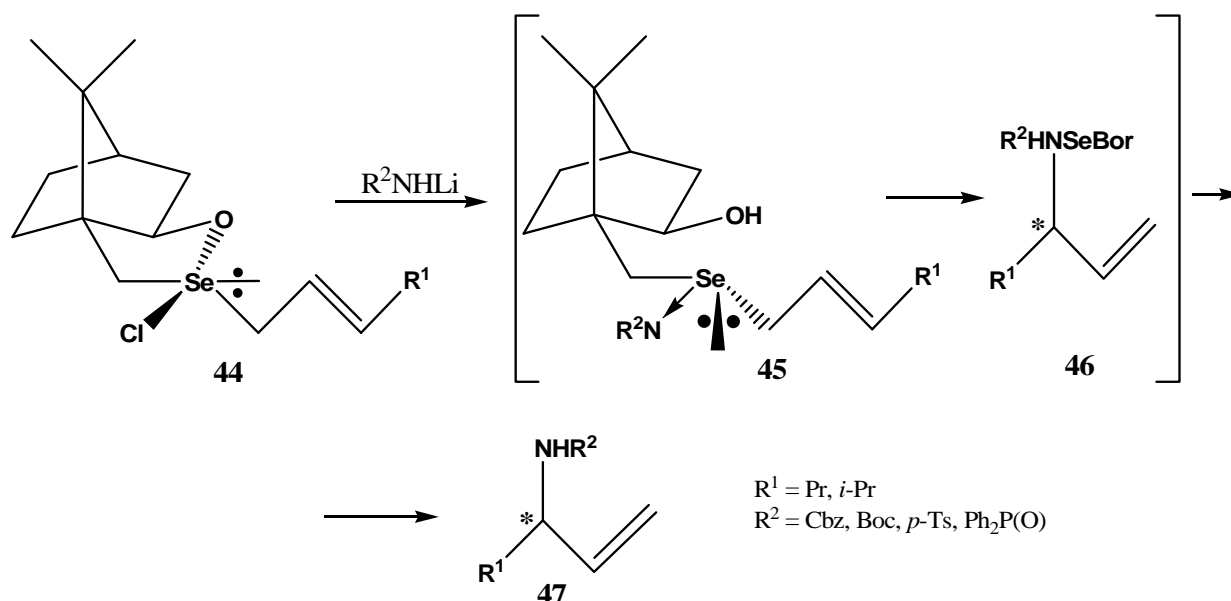
Schemat 9. Selenofen w syntezie organicznej

Sól **43a**, stosunkowo prosto otrzymana z dibenzoselenofenonu, jest bardzo dobrym odczynnikiem metylującym nawet w wodnych roztworach, podczas gdy sól **43b**, może być używana jako trifluorometylujący elektrofil (Schemat 10), chociaż wiadomo, że jej siarkowy analog jest bardziej reaktywny.⁴³⁻⁴⁶



Schemat 10. Związki selenoorganiczne jako odczynniki metylujące

W wyniku nukleofilowego ataku cyklicznego chloroselenuranu **44** do soli litowych N-zabezpieczonych amidów otrzymano jako produkty pośrednie selenimidy **45** z chiralną grupą allilową, które w wyniku sigmatropowego przegrupowania [2,3] dają chiralne N-zabezpieczone amidy z grupą allilową z przewagą enancjomeryczną wynoszącą ponad 93%.⁴⁷⁻⁴⁹

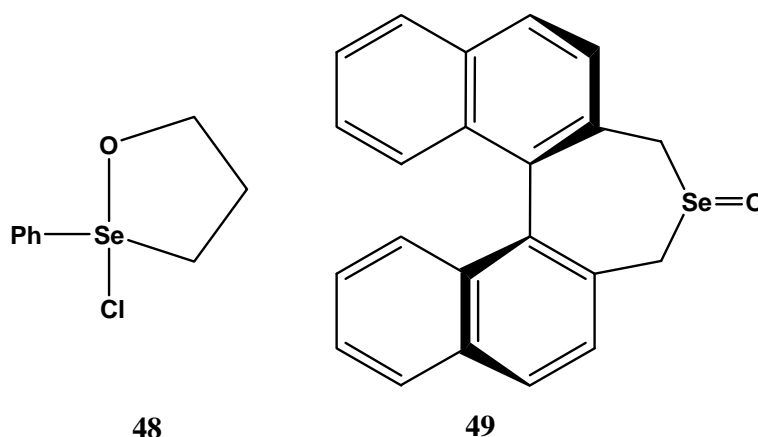


Schemat 11. Synteza chiralnych, N-zabezpieczonych amidów

2.1.1.2 Katalizatory

Tlenek selenu (IV) oraz nieheterocykliczne związki selenoorganiczne, takie jak selenotlenki, kwas benzenoseleninowy, jego bezwodnik oraz pochodne, były wykorzystywane w ostatnich trzech dekadach ubiegłego stulecia jako stechiometryczne reagenty przy utlenianiu różnych grup funkcyjnych w związkach organicznych. Obecnie związki te stosuje się coraz rzadziej jako utleniacze, gdyż nie spełniają wymogów nowoczesnej syntezy organicznej. Były one używane w stosunkowo dużych ilościach, były drogie i z kilkoma wyjątkami, nie mogły być regenerowane. Wyjątkiem jest obecnie jeszcze stosowany tlenek selenu (IV).⁵⁰

Dwa heterocykliczne związki: chloroselenuran **48** i chiralny selenotlenek **49** (Rysunek 2) były ostatnio szeroko opisywane w literaturze naukowej jako wysoko chemoselektywne reagenty w reakcjach utleniania sulfidów do sulfotlenków, chociaż stereoselektywność oczekiwana dla tego drugiego była niska.⁵¹⁻⁵²



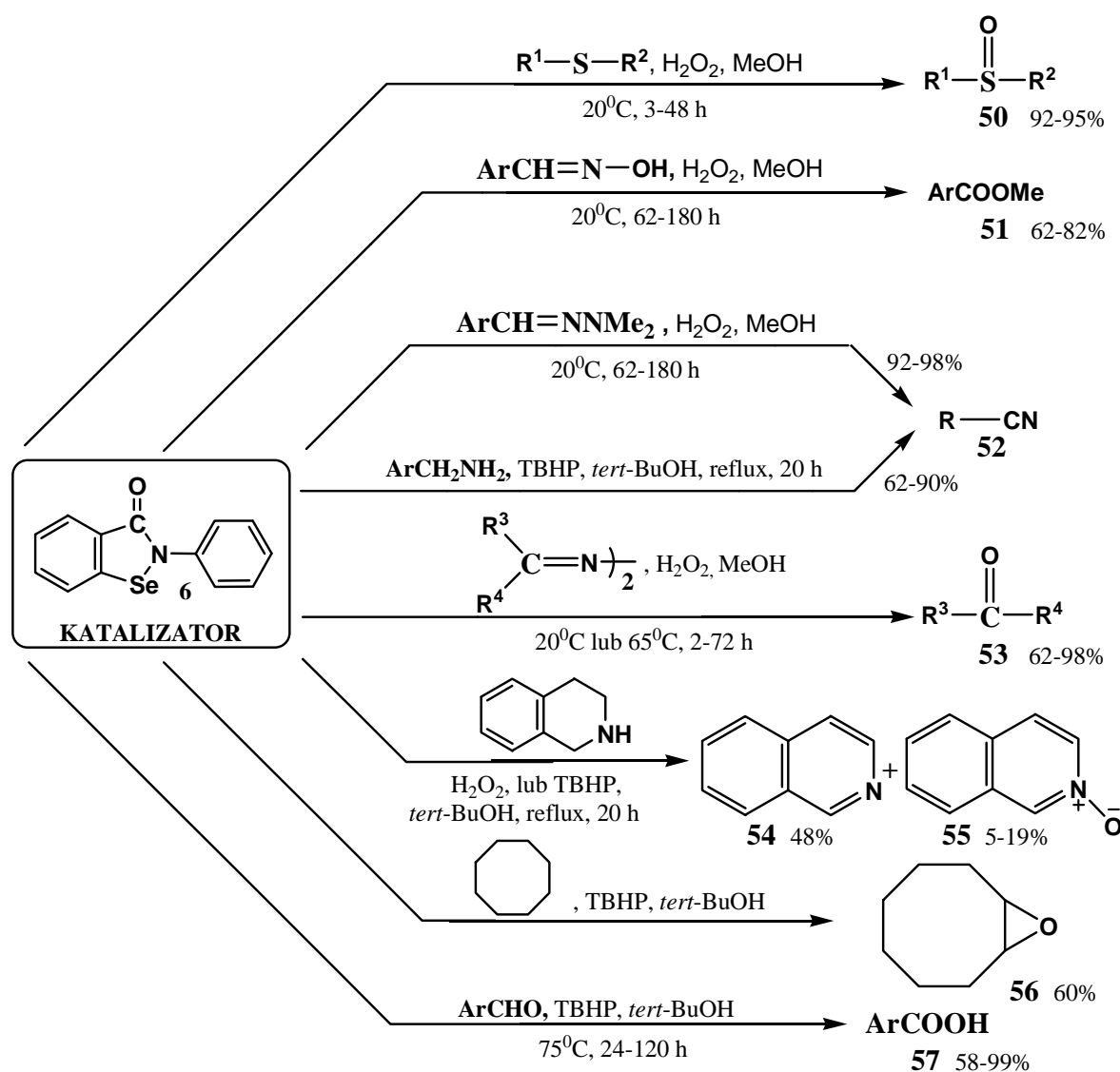
Rysunek 2. Chloroselenuran i chiralny selenotlenek

Bardziej nowatorskie podejście oparte było na użyciu związków selenoorganicznych jako katalizatorów w reakcjach, w których stechiometrycznym utleniaczem był 30% wodny roztwór nadtlenu wodoru lub 80% roztwór wodoronadtleny *tert*-butylu (TBHP). W większości reakcji diselenidy diarylowe oraz benzisoselenazol-3(2*H*)-ony, szczególnie ebselen **6**, były używane w ilości 5% molowych w stosunku do substratu, co powodowało najlepsze efekty katalityczne.^{50,53}

Ebselen **6** znany był jako mimetyk peroksydazy glutationowej, enzymu zdolnego do aktywnego oddziaływania z aktywnymi formami tlenu w żywych komórkach, ale użycie ebselenu **6** w nieenzymatycznych reakcjach jako katalizatora utleniania nadtlakiem wodoru

tioli, takich jak N-acetylocysteiny, butanotiolu, octanotiolu do disulfidów dało słaby rezultat.⁴¹ Niemniej jednak selenenamid wprowadzony do kamfory skutecznie katalizował utlenianie fenylometanotiolu do disulfidu.⁵⁴

Istnieje wielu dowodów na to, że ebselen **6** jest jednym z najbardziej wszechstronnych katalizatorów przeniesienia aktywnych form tlenu, spośród związków selenoorganicznych. Na Schemacie 12 przedstawiono kilka reakcji, opracowanych w naszym zespole, w których stechiometrycznymi utleniaczami były: nadtlenek wodoru oraz wodoronadtlenek *tert*-butylu.



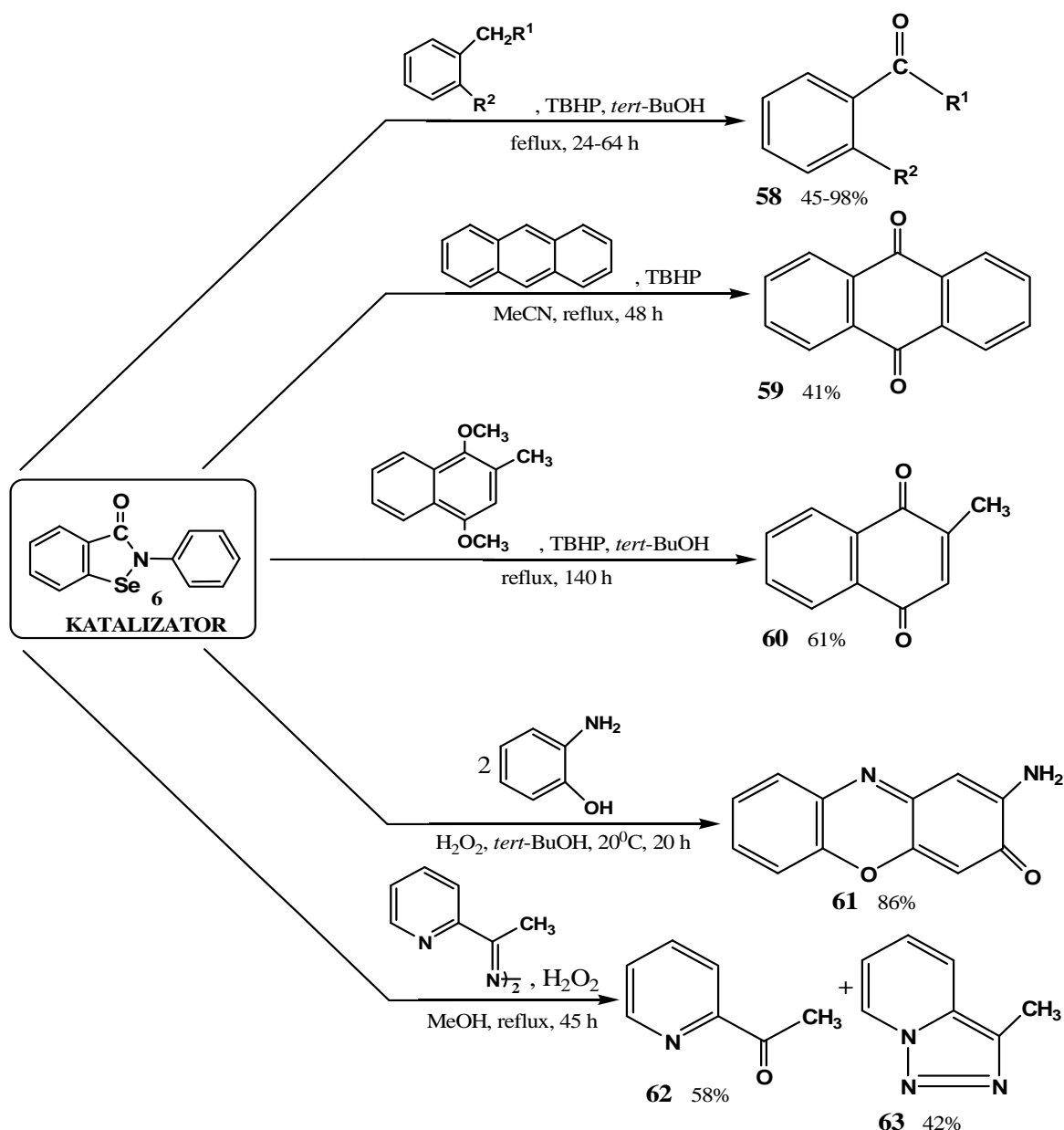
Schemat 12. Ebselen jako katalizator cz.1

Są tutaj przedstawione między innymi reakcje selektywnego utleniania sulfidów do sulfotlenków **50**,⁵⁵ utlenianie oksymów w obecności pierwszo- lub drugorzędowych alkoholi do estrów **51**,⁵⁶ utlenianie N,N-dimetylkohydrazonów lub benzyloamin do nitryli **52**,^{57,58} otrzymywanie wyjściowych ketonów **53** z azyn,⁵⁶ dehydrogenacja tetraizochinoliny do izochinoliny **54**,⁵⁸ epoksydacja cyklooktanu do odpowiedniego epoksydu **56**⁵⁹ oraz utlenianie aromatycznych aldehydów do kwasów arenokarboksyłowych **57** z uniknięciem przegrupowania Baeyer-Villiger.⁶⁰

Wszystkie wyżej omówione reakcje mają praktyczne zastosowanie w syntezie organicznej ze względu na łatwość ich przeprowadzenia oraz stosunkowo duże wydajności produktów, które w prosty sposób można wyizolować z mieszaniny poreakcyjnej.

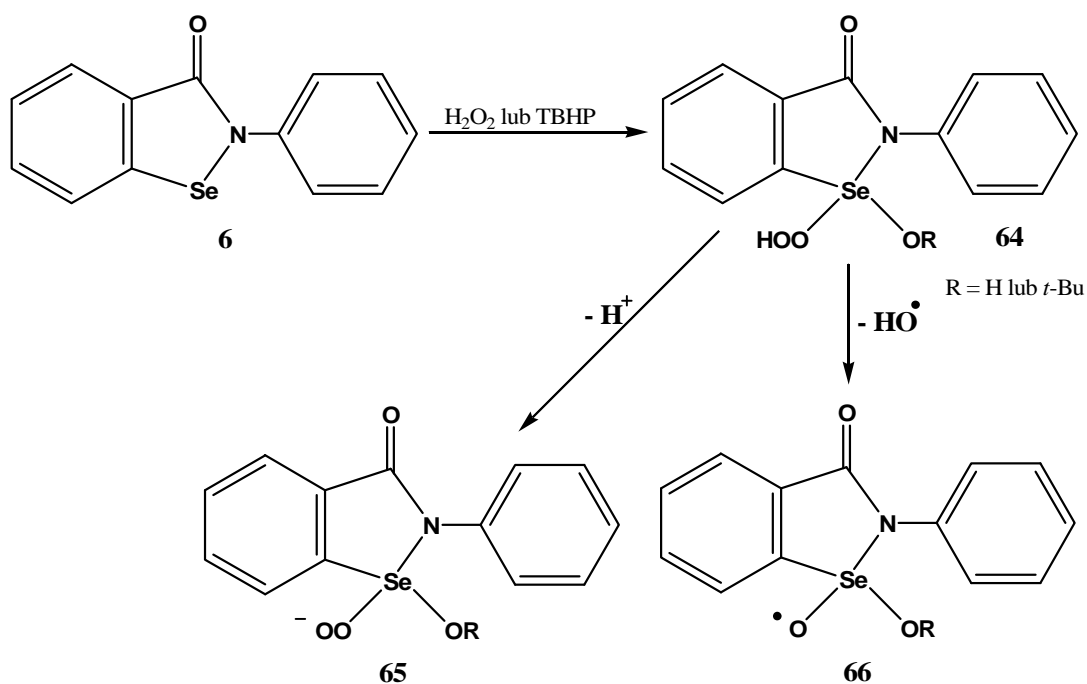
Warunki reakcji oraz otrzymane produkty sugerują jonowy mechanizm tych reakcji. Wbrew temu inne reakcje przedstawione tym razem na Schemacie 13 pokazują, że mechanizm wolnorodnikowy również może mieć miejsce w reakcjach utleniania w obecności selenoorganicznych katalizatorów.

Katalizowane przez ebselen **6** utlenianie alkiloarenów do alkiloaryloketonów **58**,⁵⁶ antracenu do antrachinonu **59**, 2-metylo-1,4-dimetoksynaftalen do 2-metylo-1,4-naftochinonu **60**⁶¹ oraz utleniająca dimeryzacja 2-aminofenolu do fenoksazyny **61**⁶² dało podobne efekty jak w reakcjach, w których jednoelektronowymi utleniaczami były jony ceru (IV), srebra (II) oraz manganu (IV). Ponadto utlenianie azyn otrzymanych z 2-acetylopirydyny daje mieszaninę oczekiwanego ketonu **62** i skondensowanego triazolu **63**.⁵⁶ Ten sam wynik został również uzyskany w wyniku utleniania azyn azotanem cerowo-amonowym. Sugeruje to, iż reakcje te przebiegają poprzez kationorodniki.



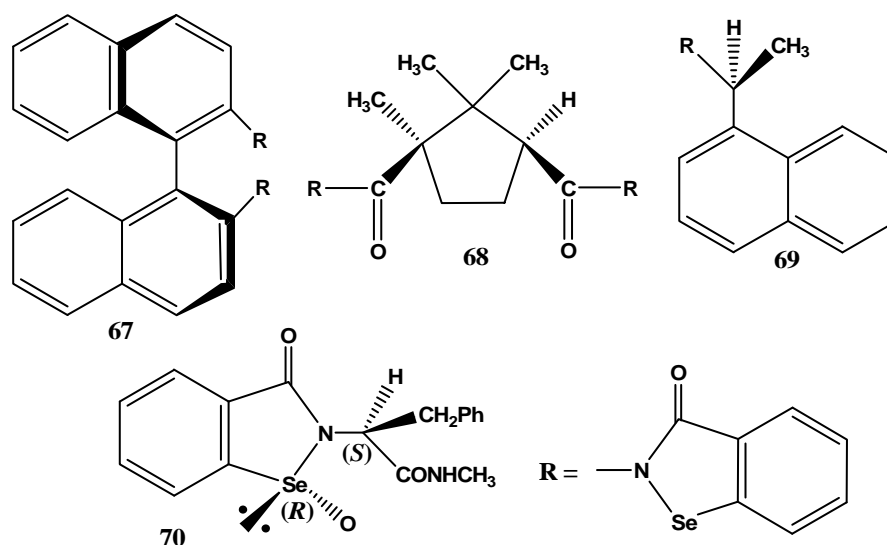
Schemat 13. Ebselen jako katalizator cz.2

Udowodniono, że w wyniku reakcji ebselenu **6** z wodoronadtlenkami powstaje jako pośrednia, aktywna forma tlenu hydroperoksyseleuran **64**.⁶⁰ Związek ten posiada tę samą grupę hydroperoksyłową, jaka występuje w kwasie arenoperoksyseleininowym $\text{ArSe}(\text{O})\text{OOH}$ tworzącym się *in situ* w reakcji utleniania wodoronadtlenkami w obecności diselenidów diarylowych.⁶³ Hydroperoksyseleuran **64** może występować w dwóch aktywnych formach – jako anion **65** lub rodnik **66**, co pokazano na Schemacie 14.



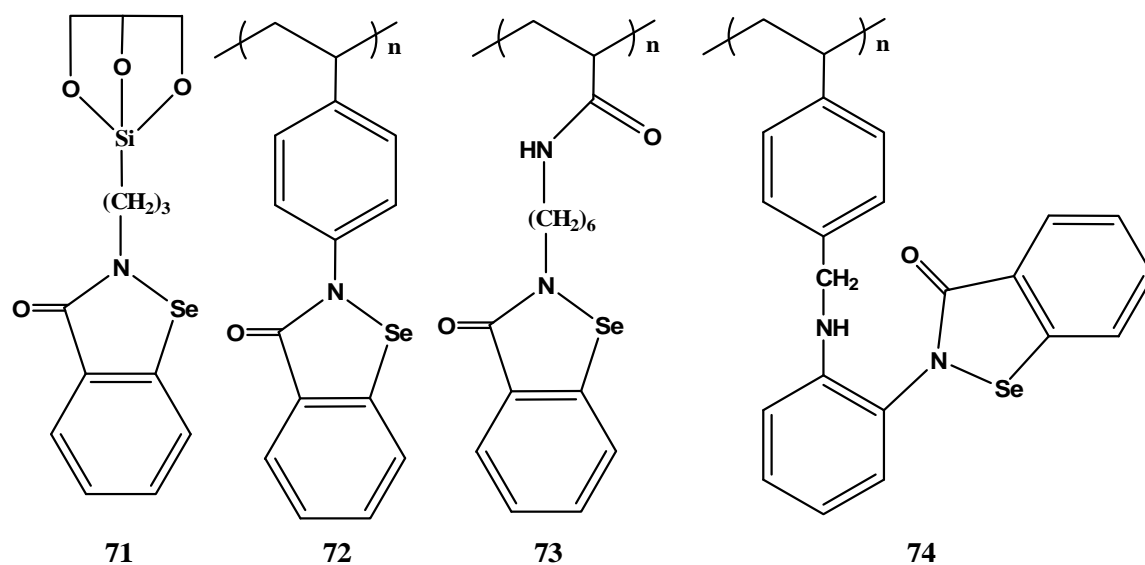
Schemat 14. Aktywne formy utlenionego ebselenu

Omawiając związki selenoorganiczne w aspekcie ich właściwości katalitycznych warto również wspomnieć o chiralnych benzisosenazol-3(2*H*)-onach **67-70**, które jak się spodziewano powinny być stereoselektywnymi katalizatorami utleniania wodoronadtlenkami między innymi prochiralnych sulfidów. Niestety, żaden ze stereochemicznych efektów nie był obserwowany a jedynymi produktami tych reakcji były mieszaniny racemiczne sulfotlenków otrzymywanych z dużymi wydajnościami.⁶⁴



Rysunek 3. Chiralne benzisosenazol-3(2*H*)-ony

Na uwagę zasługują również związki selenoorganiczne immobilizowane na stałym, nierozpuszczalnym podłożu. W naszym laboratorium przedsięwzięto próby przyłączenia benzisosenazol-3(2*H*)-onów do krzemionki lub polimerów. Katalizator **71** był otrzymany w reakcji 3-aminopropylotrietoksyilanu z chlorkiem 2-(chloroseleno)benzoilu **154**. Wstępne badania potwierdziły jego skuteczność jako katalizatora w reakcjach utleniania nadtlaniem wodoru sulfidów do sulfotlenków i/lub sulfonów, oraz utleniania TBHP alkiloarenów do ketonów aryloalkilowych. Katalizator ten może być łatwo oddzielony z mieszaniny poreakcyjnej i użyty ponownie.⁶⁵ Inny immobilizowany katalizator otrzymano w reakcji chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego **154** z 4-aminostyrenem w obecności AIBN. W ten sposób otrzymano ebselen przyłączony do łańcucha polietylenowego **72**. Innymi tego typu katalizatorami są związki **73** i **74**. Katalizator **73** otrzymano w wyniku tandemowego selenenylowania-acylowania żelu z pierwszorzędowymi grupami aminowymi, podczas gdy związek **74** otrzymano na bazie żywicy Merrifield'a.^{53,66} Studia dotyczące katalitycznych właściwości immobilizowanych benzisosenazol-3(2*H*)-onów są obecnie intensywnie prowadzone.



Rysunek 4. Benzisosenazol-3(2*H*)-ony immobilizowane na stałym podłożu

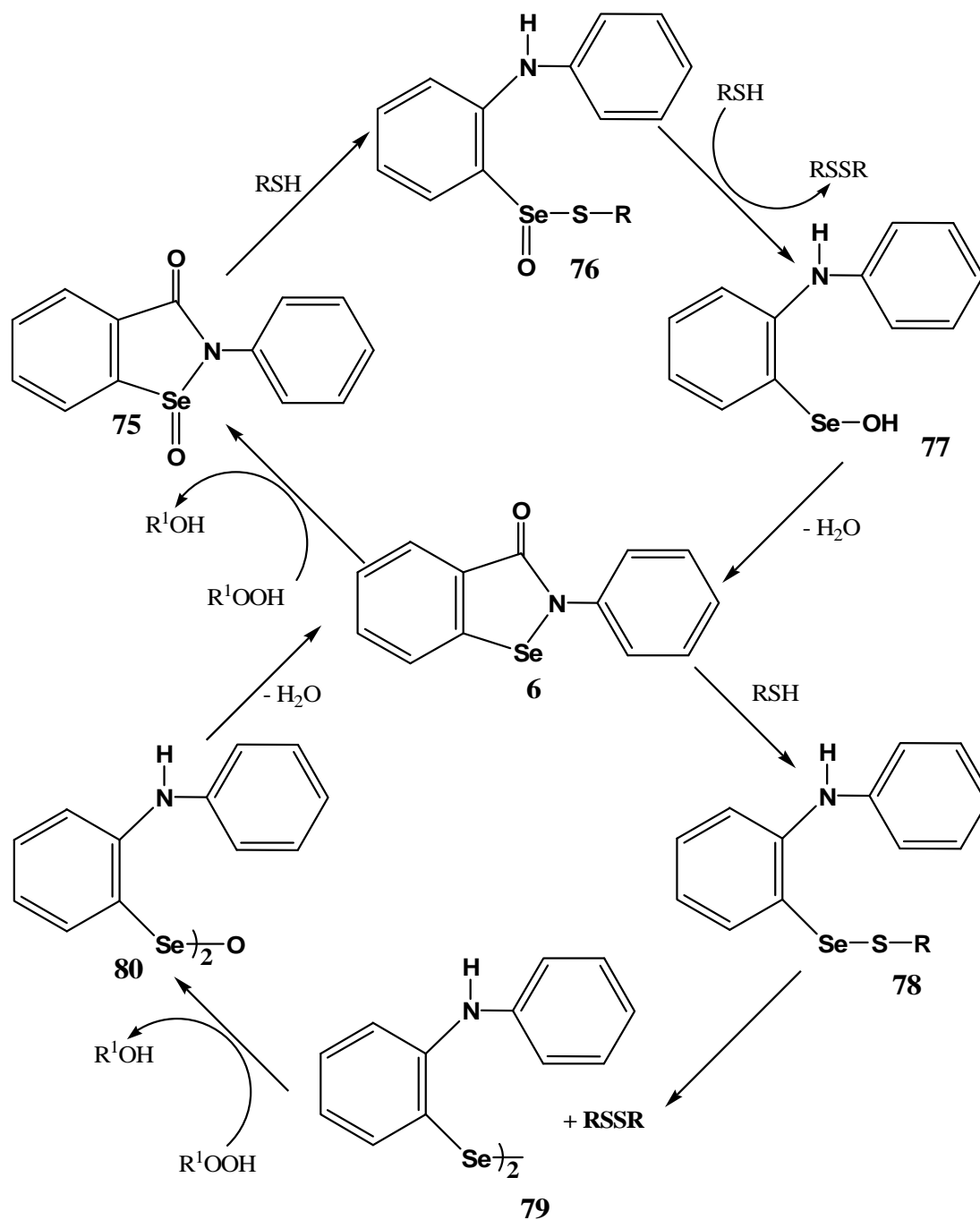
2.1.2 Związki biologicznie czynne

Biochemia oraz farmakologia związków selenu, a w szczególności związków selenaheterocyklicznych, jest przedmiotem intensywnego zainteresowania szczególnie z punktu widzenia zdrowia publicznego. W czasie ostatnich kilku lat włożono spory wysiłek w syntezę stabilnych związków selenoorganicznych, które mogłyby być użyte jako antyutleniacze, modulatory enzymów, leki przeciwnowotworowe, antywirusowe, hamujące wzrost drobnoustrojów chorobotwórczych, obniżające ciśnienie krwi oraz jako induktory cytokin. Zastosowanie związków selenoorganicznych jako skutecznych terapeutyków w niektórych chorobach opisano w licznych pracach.⁶⁷⁻⁶⁹

2.1.2.1 Antyutleniacze i środki przeciwzapalne

Aktywne formy tlenu takie jak rodnik hydroksylowy, anion nadtlenny, czy nadtlenek azotu licznie uczestniczą w wielu procesach komórkowych, włączając w to również odpowiedź zapalną. Najlepiej poznanym związkiem przeciwzapalnym jest ebselen **6**. Związek ten przeszedł trzecią fazę badań klinicznych jako środek przeciwzapalny i ma wkrótce stać się pierwszym syntetycznym selenoorganicznym terapeutycznym wprowadzonym masowo na rynek.

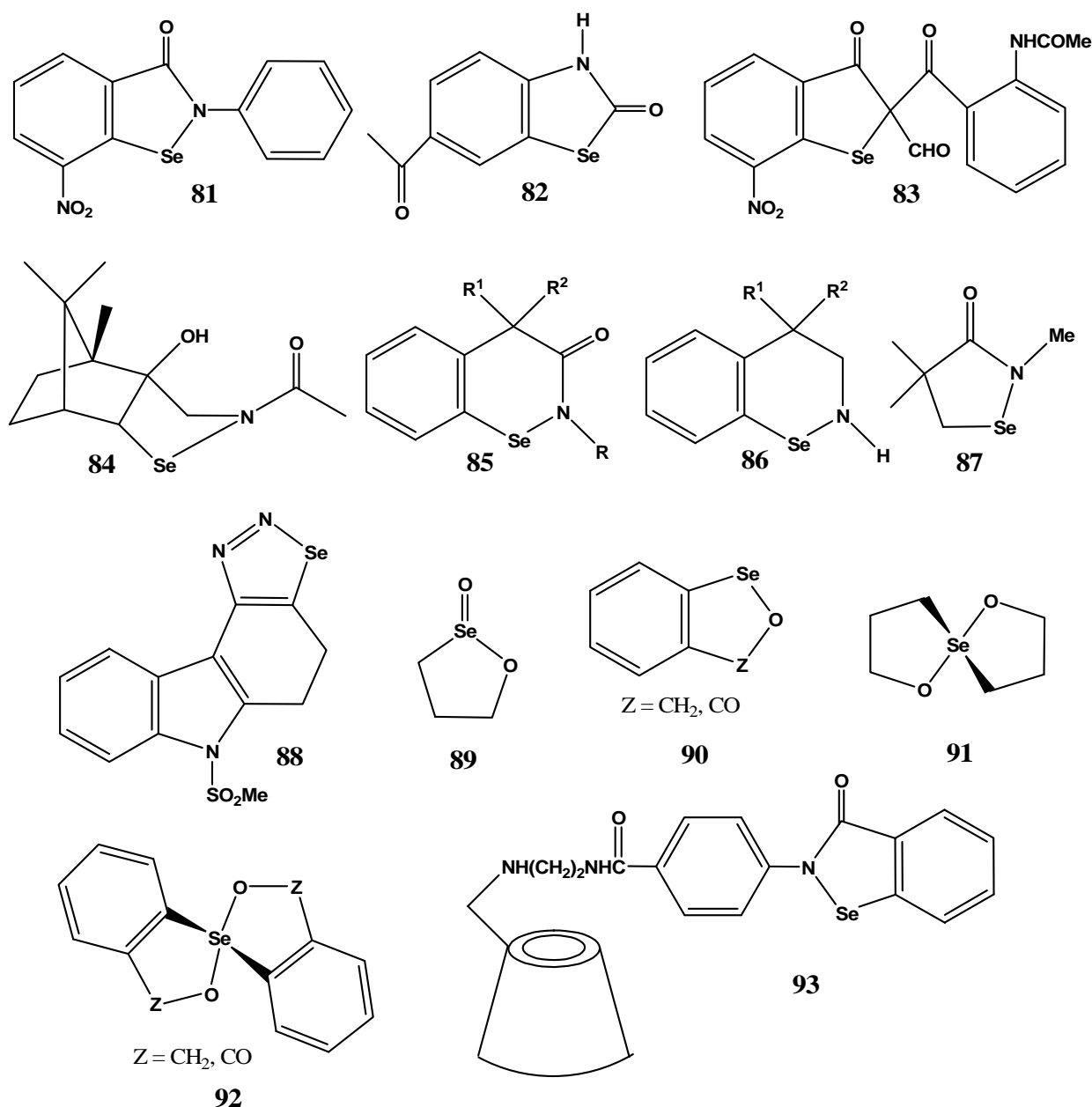
Ebselen **6** działa jako mimetyk peroksydazy glutationowej (PGx) redukując wodoronadtlenki do wody lub odpowiedniego alkoholu. Postulowany mechanizm działania enzymopodobnego ebselenu **6** przedstawiono na Schemacie 15.



Schemat 15. Ebselen jako mimetyk peroksydazy glutationowej

W warunkach, w których stężenia wodoronadtlenków są wysokie ebselen **6** utleniany jest do selenotlenku **75**, który reagując z cząsteczką tiolu daje selenosulfid **76**. Związek ten reaguje następnie z kolejną cząsteczką tiolu dając disulfid, podczas gdy powstały selenol **77** odtwarza wyjściowy ebselen **6**. W układach biologicznych, w których stężenia wodoronadtlenków są niskie, ebselen **6** reaguje z tiolem dając selenosulfid **78**, który ulega dysproporcjonowaniu do disulfidu i diselenidu **79**, który następnie utlenia się do bezwodnika kwasu selenenylowego **80**

i jako produkt finalny daje wyjściowy ebselen **6**.^{70,71} Wiadomo także, że ebselen **6** zdolny jest do katalicznego zmniejszania stężeń wodoronadtlenków w reakcjach z tioreduktazą (Trx).^{69,72} Zapalne enzymy takie jak lipoksygenazy (LOX) czy cyklooksygenazy (COX) aktywowane wodoronadtlenkami są atrakcyjnymi obiektami dla inhibitora przeciwzapalnego, jakim jest na przykład ebselen **6**. Działanie ebselenu **6** może być zmieniane poprzez modyfikowanie jego struktury. Zastąpienie atomu wodoru grupą nitrową w pozycji *orto* do atomu selenu w związku **81** spowodowało wzrost jego aktywności,⁷³ podczas gdy siarkowy analog ebselenu **6** okazał się być związkiem nieaktywnym.



Rysunek 5. Antyutleniacze i środki przeciwzapalne

Związki takie jak **82** i **83** pozbawione fragmentu selenenamidowego są albo nieaktywne (związek **82**), albo ich aktywność jest bardzo niska (dla związku **83** jest równa 0.033 aktywności ebselenu **6**).^{69,71,74-76}

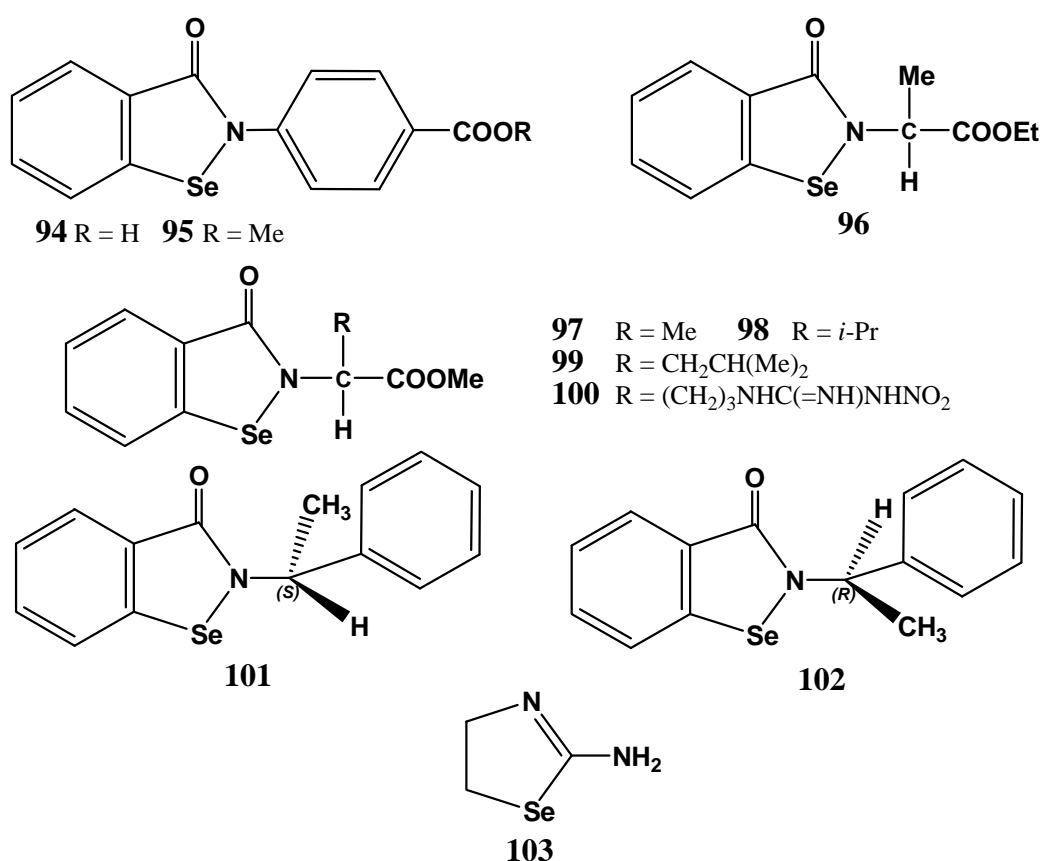
Kilku grupom badawczym udało się zsyntezować związki mające grupę selenenamidową w pierścieniu innym niż izoselenazolowym.^{67,71} Cykliczne selenenamidy **84** i **85** oraz związek **86**, mające dodatkowo tetraedryczny atom węgla w pierścieniu, wykazują znaczną aktywność jako mimetyki GPx, dodatkowo związek **86** działa jako skuteczny inhibitor TNF- α , czynnika wywołującego zmiany śródbłonna. Związek ten aktualnie przechodzi testy kliniczne i jest poważnie rozważaną substancją czynną wchodzącą w skład leku na wrzodowe zapalenie okrężnicy.⁷⁷⁻⁷⁹ Innymi związkami selenaheterocyklicznymi posiadającymi wiązanie Se-N oraz będącymi dobrymi inhibitorami GPx są związki **87** i **88**, które zostały przedstawione na rysunku 4.^{80,81} Związki posiadające w swojej strukturze wiązanie Se-O zamiast wiązania Se-N były również syntezowane i testowane jako mimetyki GPx. Były to zarówno cykliczne estry **89**, **90** jak i spirodioksyseleńurany **91** i **92**, które testowano jako aktywne katalizatory w modelowych reakcjach z TBHP lub H₂O₂ w obecności benzylotolu. Najbardziej aktywnymi katalizatorami, znacznie bardziej aktywnymi niż ebselen **6**, okazały się być związki **89** i **91**.⁸²

Praktyczne zastosowanie ebselenu **6** w terapii ograniczone jest jego słabą rozpuszczalnością w wodzie. W poszukiwaniu nowych inhibitorów GPx otrzymano pochodne ebselenu **6** z β -cyklodekstrynami. Związki te mają doskonałą rozpuszczalność w wodzie a dodatkowo cyklodekstryna **93** wykazuje aktywność jako mimetyk GPx porównywalną z aktywnością ebselenu **6**.⁸³⁻⁸⁵

2.1.2.2 Inhibitory enzymów

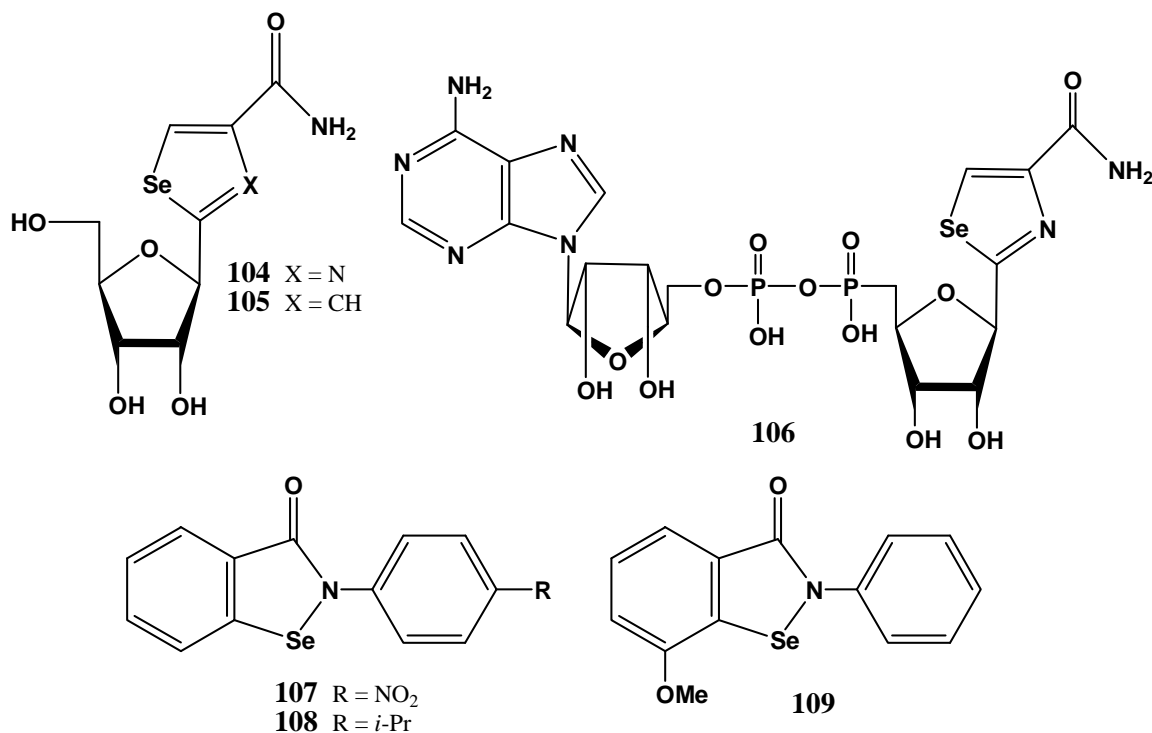
Związki selenoorganiczne znane są jako inhibitory takich enzymów jak syntaza tlenu azotu (NOS), dehydrogenaza inozynomonofosforanowa (IMDPH), lipoksygenazy (LOX), fosforylaza urydynowa (UrdPase), syntaza tymidyłowa (TMS), kinaza tyrozynowa (TK), oksydaza NADPH, kinaza białkowa C (PKC), transferaza S-glutationowa (GST), reduktaza NADPH-cytochromowa i papaina.⁶⁷ Kilka związków selenoorganicznych, aktywnych inhibitorów NOS, IMPDH i LOX, może być rozważanych jako potencjalne farmaceutyki. Ebselen **6** oraz jego pochodne, w szczególności karboksylowe analogi **94** i **95**, były szeroko opisywane w literaturze jako inhibitory eNOS.⁸⁶⁻⁹⁰ Dalsze studia dotyczące tego zagadnienia

doprowadziły do zsyntetyzowania innych benzisosenazol-3(2*H*)-onów **96-100** (Rysunek 6), które były testowane jako inhibitory syntazy tlenu azotu w aorcie króliczej.⁹¹ Obserwacja różnicy w działaniu dwóch enancjomerów **101** i **102** może być spowodowana interakcją pomiędzy inhibitorem a enzymem. Bardzo aktywnym inhibitorem iNOS okazał się również związek **103**, który jest pochodną selenomocznika.⁹²



Rysunek 6. Inhibitory enzymów cz.1

Wiadomo, że aktywność IMPDH znacząco wzrasta w rozmnażających się komórkach, dlatego inhibitory IMPDH mogą być obiecującymi lekami antynowotworowymi oraz lekami immunosupresyjnymi, a także rozważa się je jako czynniki hamujące rozwój wirusa HIV. Selenazofuryn **104**, selenofenofuryn **105** oraz dinukleozydy, takie jak na przykład związek **106**, są bardzo silnymi inhibitorami IMPDH. Działają przeciwnowotworowo u zwierząt oraz dodatkowo posiadają szerokie spektrum działania jako związki antywirusowe.⁹³⁻¹⁰² Efektywne inhibitory 15-LOX, będące związkami heterocyklicznym, selenoorganicznymi, takie jak ebselen **6** i jego pochodne **107-109**, zostały przedstawione na Rysunku 7.¹⁰³



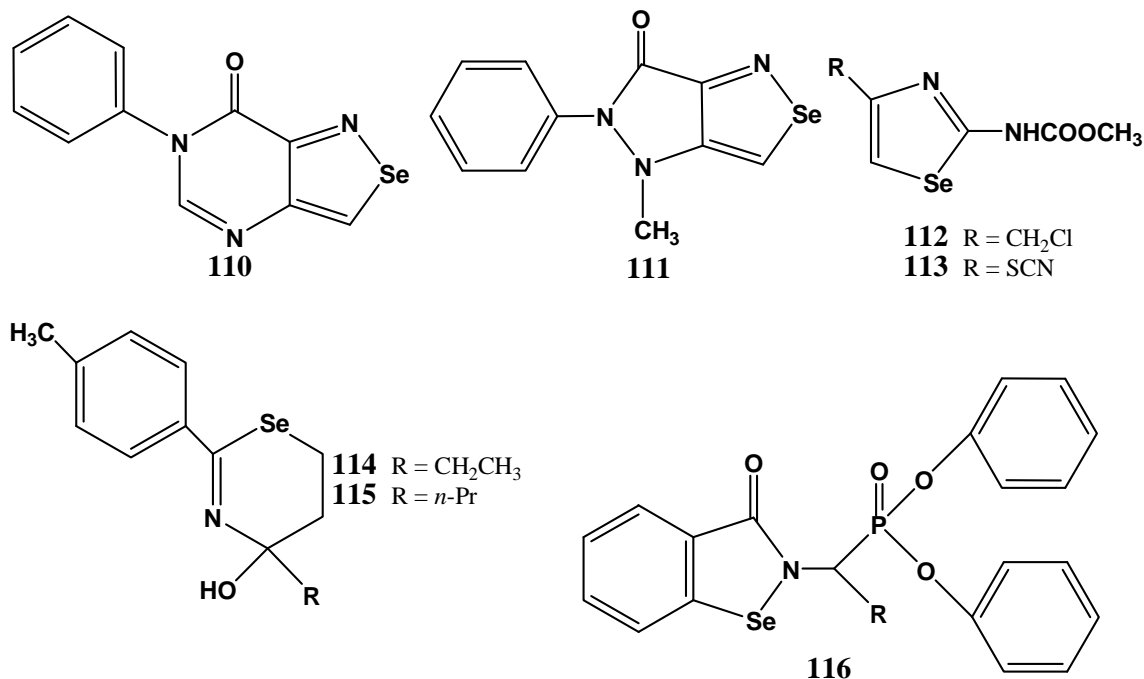
Rysunek 7. Inhibitory enzymów cz.2

2.1.2.3 Środki antynowotworowe

Wbrew bardzo wielu obiecującym badaniom, po dzień dzisiejszy nie ma w użyciu klinicznym żadnego zsyntezowanego związku selenoorganicznego, który byłby dobrym terapeutycznym antynowotworowym. Przydatność związków selenaheterocyklicznych w kontrolowaniu rozwoju nowotworów wykazano w grupie związków posiadających w swojej strukturze pięcioczłonowe pierścienie heterocykliczne. Poszukiwanie nowych, aktywnych związków przeciwrakowych zakończyło się pomyślną syntezą związków **110** i **111**, które poddano badaniom antynowotworowym u myszy. Oba związki znacznie hamowały wzrost P388 mysiej leukemii przy dawce 100 µg/mysz/dzień, bez oznak jakiegokolwiek toksyczności.¹⁰⁴ 2,4-Dipodstawione selenazole **112** i **113** były natomiast testowane w kierunku ich zdolności do hamowania rozmnażania się komórek L1210 *in vitro* i wykazały wysoką aktywność, chociaż selenazol **113** był mniej aktywny niż jego siarkowy analog.^{105,106}

Duże zainteresowanie naukowców zajmujących się problemami raka wzbudzają 1,3-selenazyny oraz selenazole. Najbardziej aktywnymi związkami działającymi na ludzkiego włókniaka mięśniowego HT-1080 okazały się być selenazyny **114** oraz **115**.^{107,108}

Podobne zainteresowanie wielu grup badawczych wzbudzają pochodne 2-fosfonoalkilobenzisosenazol-3(2*H*)-onu **116**, które wykazują dużą aktywność *in vitro* przeciw ludzkim komórkom raka.¹⁰⁹



Rysunek 8. Środki antynowotworowe

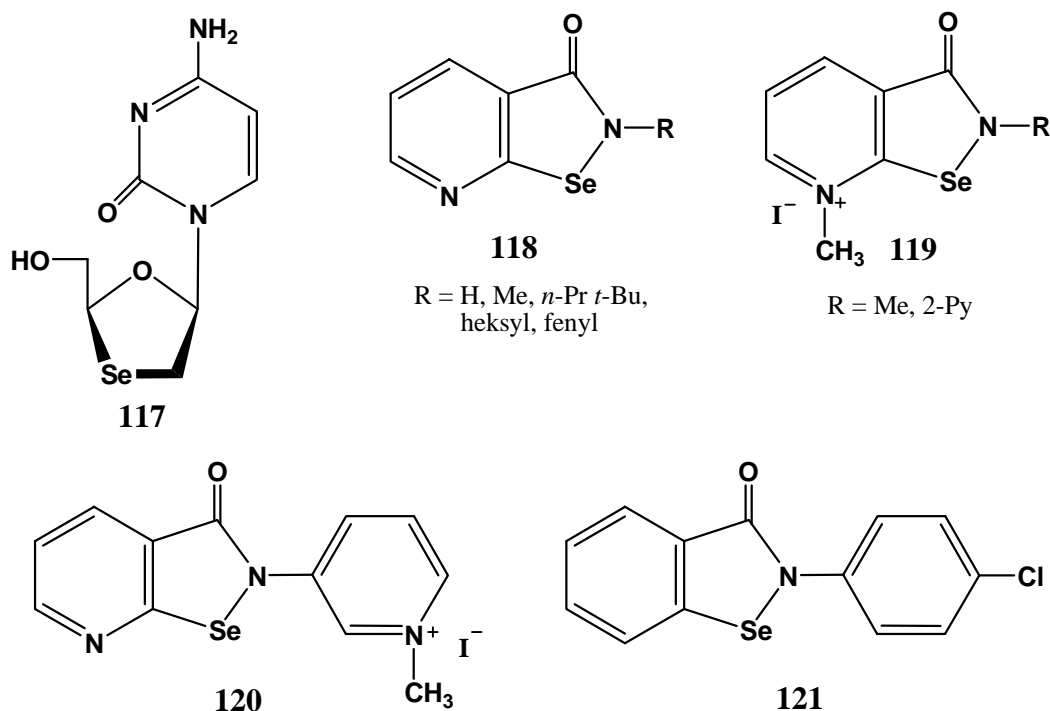
2.1.2.4 Środki antyinfekcyjne

Związkami antywirusowymi, zawierającymi atom selenu w swojej strukturze, będącymi zazwyczaj inhibitorami syntetaz nukleozydów, są między innymi selenazofuryny (wspomniane w Rozdziale 2.1.2.2) oraz oksaselenolany nukleozydów **117**.^{69,110,111} Pomimo, iż selenazofuryna **104** posiada bardzo szerokie spektrum działania antywirusowego, to przy stężeniach leczniczych jest wysoce toksyczna, co czyni ją niewłaściwym terapeutycznym. Związki, takie jak **117**, wykazują *in vitro* aktywność przeciw wirusowi HIV już przy stężeniach nanomolekularnych, poniżej poziomu którego obserwowana jest jego toksyczność. 7-Azabenzisosenazol-3(2*H*)-ony **118** podstawione w pozycji 2 fenylem lub grupą alkilową, a także metylojodki **119** okazały się być aktywniejszymi czynnikami antywirusowymi niż ebselen **6**, działającymi jako inhibitory wirusa opryszczki (HSV-1) oraz zapalenia mózgu i mięśnia sercowego (EMCV). Wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) były w zakresie 0.4-6.0 µg/ml, znacznie niższym od tego, przy którym była obserwowana ich toksyczność. Wirus pęcherzykowego zapalenia błony jamy gębowej bydła (VSV) pozostał

oporny na większość związków selenoorganicznych, z wyjątkiem umiarkowanie aktywnego metylodku **120**.^{112,113}

Przeciwbakteryjna aktywność ebselenu **6** oraz kilku innych benzososelenazol-3(2*H*)-onów wobec bakterii Gram-dodatnim i Gram-ujemnym jest wynikiem, najprawdopodobniej, ich reaktywności z grupami tiolowymi.^{67,113}

Ebselen **6**, jak również jego *p*-chloro pochodna **121**, wykazują silne działanie hamujące wzrost grzybów ze szczepów *Saccharomyces cerevisiae* i *Candida albicans*.¹¹⁴ Kilka innych benzososelenazol-3(2*H*)-onów było testowanych *in vitro* przeciw chorobotwórczym bakteriom, drożdżakom oraz grzybom *Aspergillus niger*, *Penicillium chrysogenum* i *Penicillium citrinum*. Największe spektrum działania było obserwowane dla 2-metylo-7-azabenzoselenazol-3(2*H*)-onu (**118**, R = Me), (MIC = 2.0-32.0 µg/ml).¹¹³



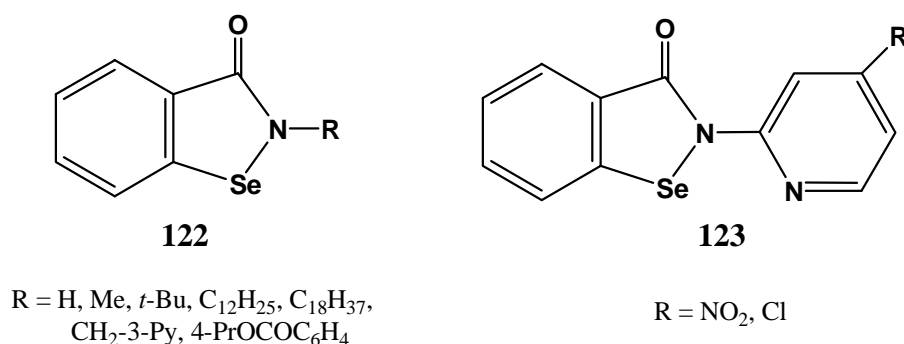
Rysunek 9. Środki antyinfekcyjne

2.1.2.5 Induktory cytokin i immunomodulatory

Cytokiny, takie jak interleukiny (ILs), interferony (IFNs) oraz czynniki martwicy nowotworów (TNFs), odgrywają bardzo ważne role w systemie odpornościowym ssaków. Wykazano, że ebselen **6** oraz kilka innych benzososelenazol-3(2*H*)-onów a także otwarto-łańcuchowych bis(2-karbamoylo)fenylodiselenidów indukuje cytokiny IL-2, IL-6, TNF- α

oraz IFN- γ w leukocytach ludzkiej krwi. Pośród benzisosenazol-3(2H)-onów największą aktywność wykazał ebselen **6** oraz związki **122** i **123** (Rysunek 10).^{91,115-118}

Kilka benzisosenazol-3(2H)-onów było ostatnio również testowanych w kierunku ich immunofarmakologicznej aktywności na myszach oraz na komórkach szczurów i kurczaków. Studia te sugerują, że proces indukcji cytokin wywołany obecnością związków selenoorganicznych jest specyficzny dla każdego gatunku. Leki, które były aktywne w ludzkim PBL, były zupełnie nieaktywne w komórkach mysz, szczurów oraz wołu.¹¹⁹⁻¹²²



Rysunek 10. Induktory cytokin i immunomodulatory

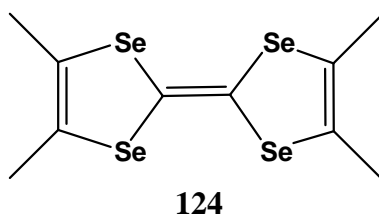
2.1.3 Nadprzewodniki

2.1.3.1 Wprowadzenie

W ostatnich latach zaobserwowano, że związki takie jak fullereny,¹²³⁻¹²⁹ nanorurki,^{130,131} aceny,^{132,133} politiofeny^{134,135} oraz oligomery polifenyloowo-winyłowe¹³⁶ wykazują w pewnych warunkach właściwości typowe dla nadprzewodników. Charakteryzuje je wysokie przewodnictwo (zerowa rezystancja), zdolność do wypychania strumienia magnetycznego w obecności słabego pola magnetycznego (efekt Meissnera) oraz kwantowanie strumienia magnetycznego przechodzącego przez nadprzewodzącą pętlę. Postęp nauki przyczynia się do poznawania i syntezy nowych związków, które umożliwiłyby bezstratny przepływ prądu w coraz to wyższych temperaturach. Wciąż jednak są to temperatury zbyt niskie (0.4-12 K) dla praktycznego zastosowania i wykorzystanie nadprzewodników jest nadal nieopłacalne. Tym niemniej nadprzewodniki działające w temperaturze ciekłego helu są już praktycznie wykorzystywane między innymi w aparatach NMR, przemysłowych generatorach plazmy oraz akceleratorach cząstek elementarnych, jednakże nadal poszukuje się nowych i tanich nadprzewodników, które pracowałyby w temperaturach zbliżonych do temperatury pokojowej.

Istnienie organicznych nadprzewodników postulowane było w jednej z teoretycznych prac Billa Little'a ze Stanford University już w 1964 roku.

Pierwszymi organicznymi nadprzewodnikami były związki otrzymane przez duńskiego badacza Klausa Bechgaard w 1980 roku. Związki te składały się z TMTSF (tetrametylotetraselenafulwalen) **124**, będącego donorem elektronów oraz jednowartościowych anionów będących akceptorami, o ogólnym wzorze $(\text{TMTSF})_2\text{X}$, gdzie $\text{X} = \text{PF}_6^-, \text{AsF}_6^-, \text{SbF}_6^-, \text{ClO}_4^-, \text{BF}_4^-, \text{NO}_3^-$.¹³⁷⁻¹³⁹



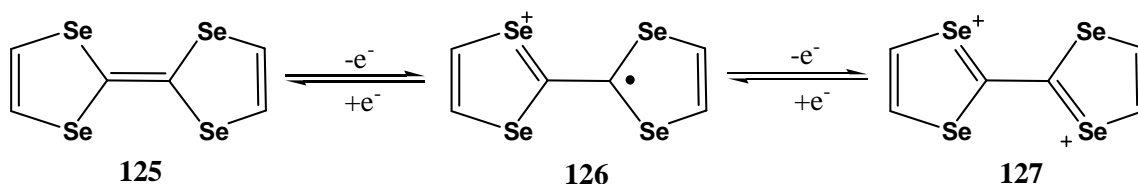
124

Rysunek 11. TMTSF

2.1.3.2 Synteza

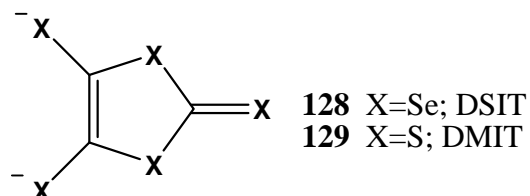
Tak jak siarkowe analogii, tetraselenafulwaleny oraz ich mieszaniny siarki i/lub selenu są doskonałymi donorami elektronów, które zdolne są do tworzenia soli kationorodnikowych z odpowiednimi akceptorami elektronów.

Tetrachalkogenofulwaleny mogą być utleniane w dwóch odrębnych etapach tak, jak pokazano to na przykładzie tetraselenafulwalenu (TSF) **125**.^{140,141} (Schemat 16)



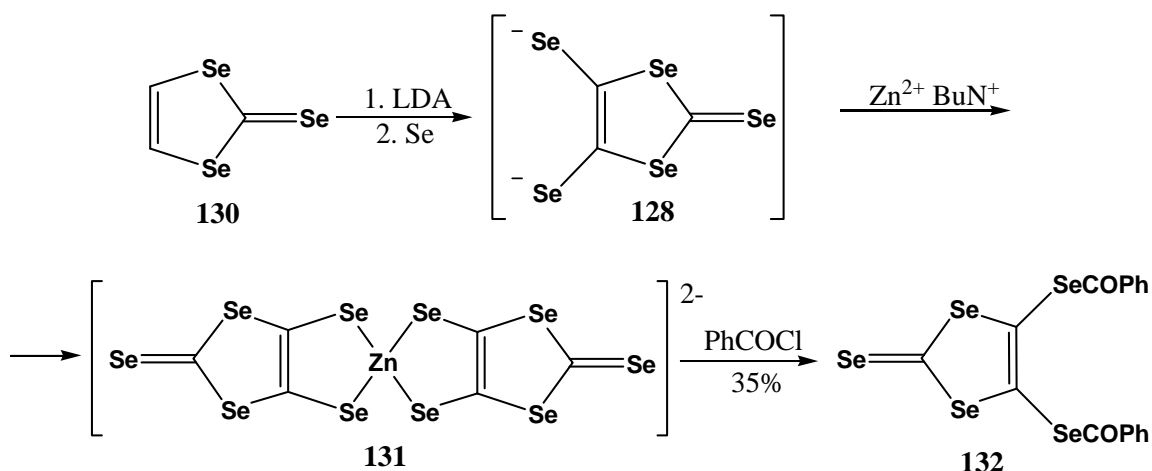
Schemat 16. Mechanizm utleniania TSF

Dianion DSIT **128** oraz jego siarkowy analog DMIT **129** są ważnymi wyjściowymi materiałami w syntezie różnych tetraselenafulwalenów, tetratiafulwalenów oraz ditiadiselenafulwalenów. Reakcje DSIT **128** i DMIT **129** jak również ich kompleksów z kationami metali przejściowych (np. związek **131**) są obecnie wnikliwie studiowane pod kątem właściwości elektrochemicznych oraz możliwości stosowania ich jako materiałów wyjściowych w syntezie organicznych przewodników.¹⁴²⁻¹⁴⁵ (Rysunek 12)



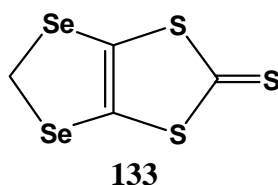
Rysunek 12. DSIT i DMIT

1,3-Diselenolo-2-selono-4,5-diselenolat (DSIT) **128** oraz jego dibenzoesan **132** mogą być otrzymywane z 1,3-diselenolo-2-selenu **130** w dwuetapowej reakcji selenenylowania związku litoorganicznego.¹⁴⁶ (Schemat 17) Stabilny dibenzoesan **132** jest wygodnym wyjściowym materiałem w syntezie szeregu tetraselenafulwalenów.



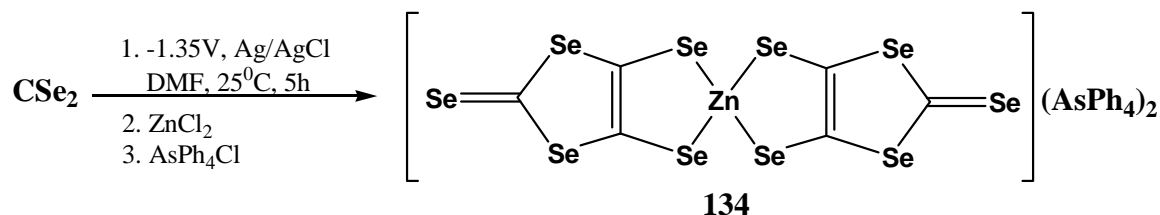
Schemat 17. 1,3-Diselenolo-2-selon w syntezie

Ta sama metoda została wykorzystana w syntezie innego ważnego związku, a mianowicie 4,5-metylenodiseleno-1,3-ditiolo-2-tionu **133**, który znalazł zastosowanie w syntezie ditiadiselenafulwalenów.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ (Rysunek 13)



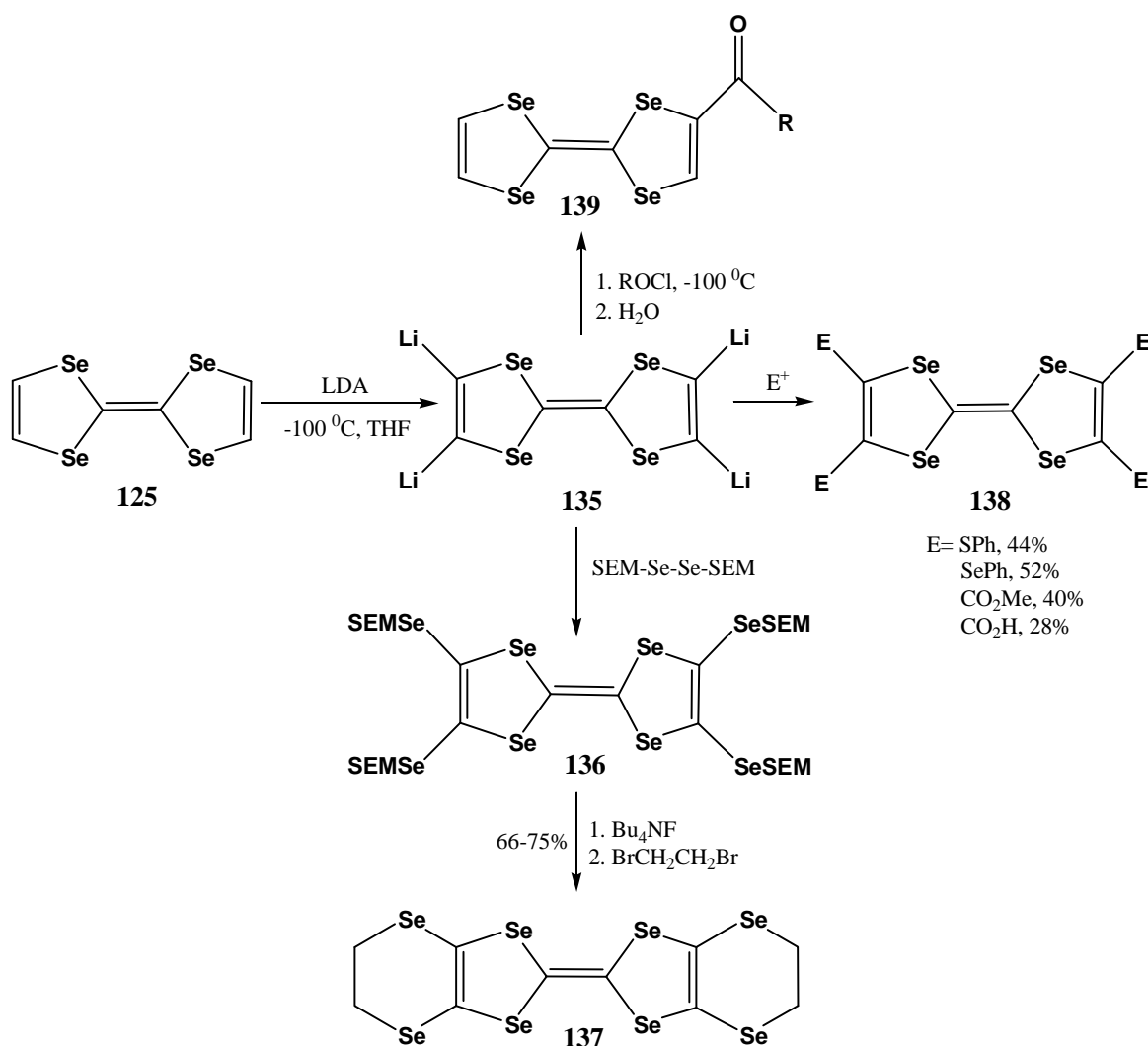
Rysunek 13. 4,5-Metylenodiseleno-1,3-ditiolo-2-tion

DSIT-cynkan **134** może także być otrzymywany w wyniku elektrochemicznej redukcji diselenku węgla z wydajnością dochodzącą do 62%.¹⁵⁰ (Schemat 18)



Schemat 18. Synteza DSIT-cynkanu

Reakcja metalowania może w podobny sposób być użyta w syntezie funkcyjnych pochodnych TSF. W reakcji związku litoorganicznego **135** z diselenidem (SEM-Se-Se-SEM) otrzymujemy mieszaninę produktów mono- i dipodstawionych, które powstają w przeważającej większości.

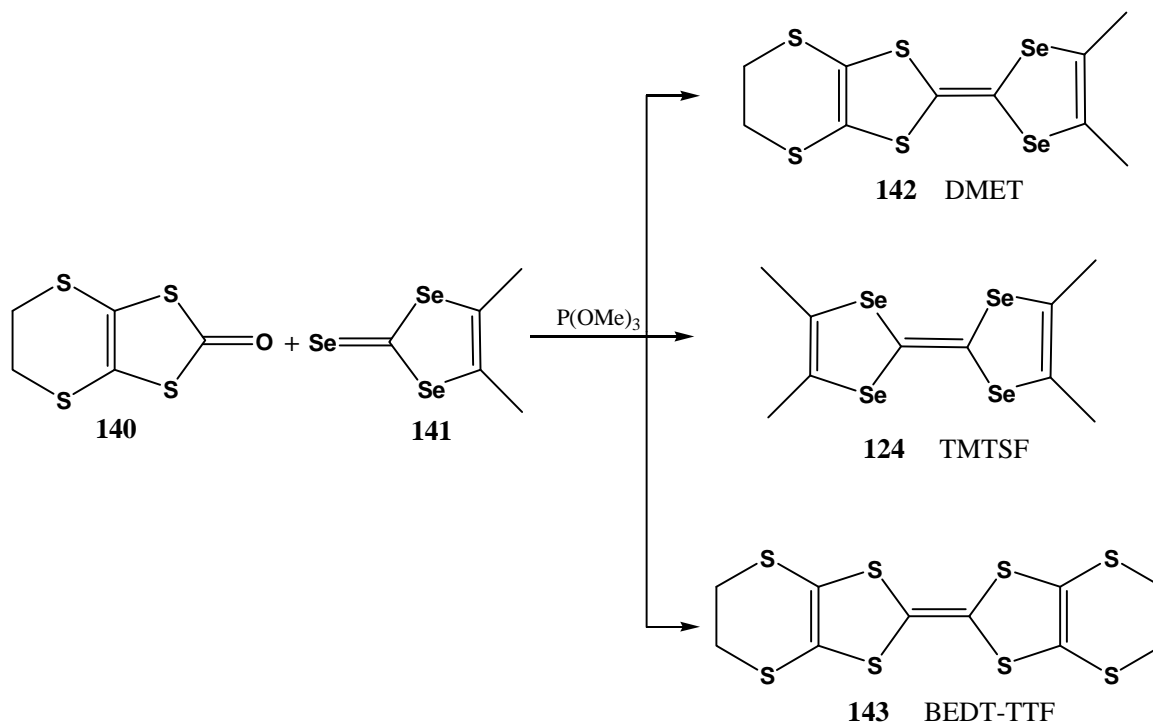


Schemat 19. Synteza pochodnych TSF

Tetrapodstawiony TSF **136** jest otrzymywany w tej reakcji z 10% wydajnością po kolumnie chromatograficznej. Działając na ten sam związek litoorganiczny **135** odpowiednim elektrofilem (E^+) możemy otrzymać szereg tetrapodstawionych pochodnych TSF **138**. Grupa ochronna SEM ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{TMS}$) może być w kolejnym kroku podstawiona w reakcji alkilowania.¹⁵¹ Zastosowanie tej strategii w syntezie między innymi BEDS-TSF **137** przedstawiono na Schemacie 19.¹⁵²

Przeprowadzając reakcje w bardzo niskiej temperaturze, możliwe jest uniknięcie tworzenia się mieszanin produktów. Reakcja TSF **125** z LDA w $-100\text{ }^\circ\text{C}$ daje tetralitopochodny związek **135**, który reagując w tej samej niskiej temperaturze z 0.8 ekwiwalentu chlorku kwasowego prowadzi do otrzymania tylko monoacylo pochodnej **139**.¹⁵³

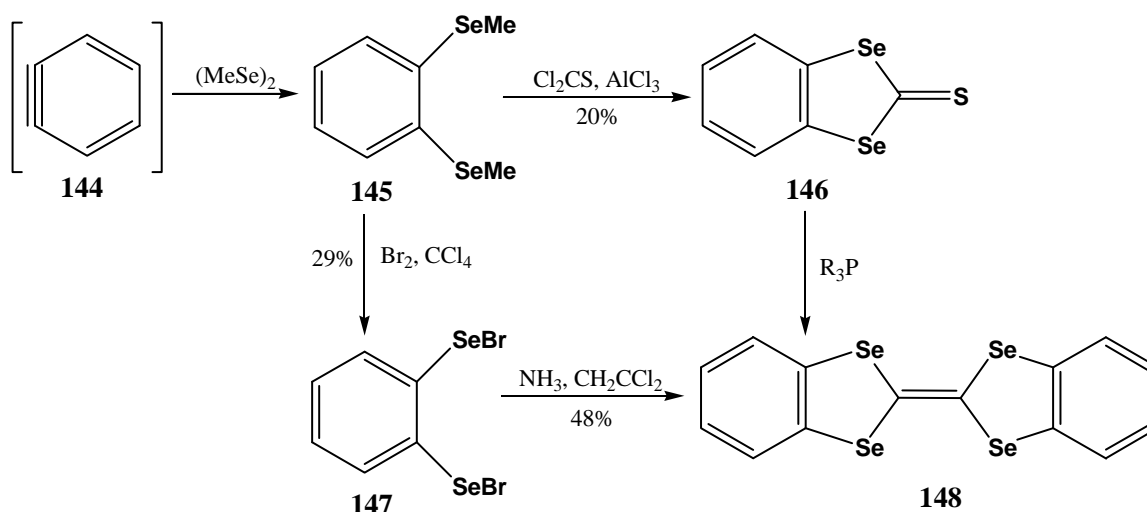
Wiele różnych, niesymetrycznych fulwalenów otrzymywanych jest w reakcji z udziałem fosfin, a powstające mieszaniny poreakcyjne rozdzielane są przy użyciu chromatografii lub frakcyjnej krystalizacji.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ Stosunek powstających produktów zależy głównie od warunków reakcji oraz substratów. Dobrym przykładem ilustrującym ten problem jest synteza DMET **142** w krzyżowej reakcji 2-okso-(ET) **140** i 1,3-dichalkogenolo-2-selonu **141** przedstawiona na Schemacie 20.



Schemat 20. Reakcja krzyżowa 2-okso-(ET) z 1,3-dichalkogenolo-2-selonem

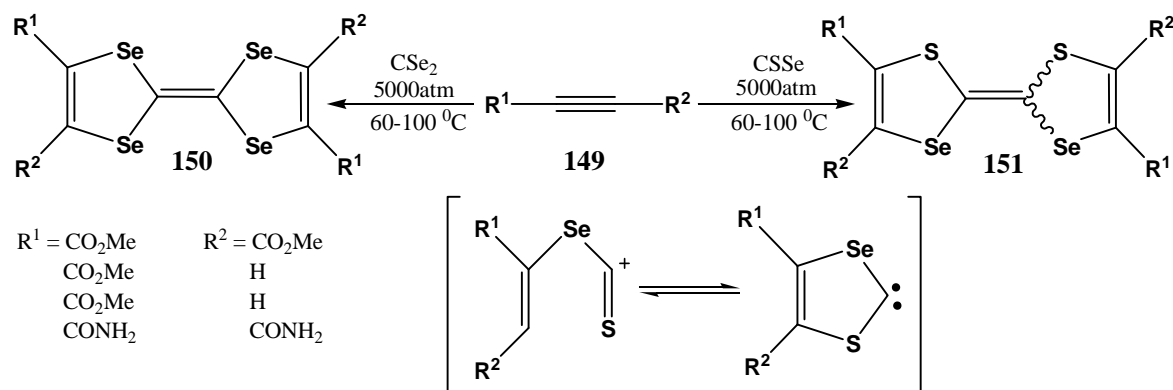
Podział pomiędzy powstające trzy produkty reakcji wynosi odpowiednio **142:124:143=1:2:10**.¹⁵⁷ DMET jest hybrydą dwóch ważnych fulwalenów i podobnie jak one tworzy sole kationorodnikowe np. $(\text{DMET})_2\text{Au}(\text{CN})_2$,¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ a także wiele innych szeroko opisywanych w literaturze naukowej,¹⁶¹⁻¹⁶³ podobnie jak pokrewne tetrachalkogenofulwaleny.¹⁶⁴⁻¹⁶⁸

Benzyn **144** może być również użyty jako materiał wyjściowy w syntezie wielu ważnych związków organicznych. Dibenzotetraselenafulwalen **148** może być syntezowany z 1,2-dimetyloselenobenzenu **145**, który jest otrzymywany z benzynu **144** i dimetylo-diselenidu. Związek ten ulega kolejnej reakcji, w wyniku której otrzymuje się benzo-1,3-diselenolo-2-tion **146**, biorący bezpośredni udział w reakcji z tryfenylofosfiną. Na Schemacie 21 została także przedstawiona alternatywna droga syntezy związku **148** oparta na reakcji *orto*-dibromoselenobenzenu z 1,1-dichloroetanem w środowisku amoniaku.¹⁶⁹



Schemat 21. *Od benzynu do dibenzotetraselenafulwalenu*

Mieszanina tetrachalkogenofulwalenów **150** i **151** może być w pozornie efektywny sposób otrzymywana w reakcji cykloaddycji, pod bardzo wysokim ciśnieniem (5000 atm.), podstawionych grupami wyciągającymi elektrony etinów **149** do disiarczku lub diselenku węgla, a także do ich mieszaniny. Metoda ta pozwala na otrzymywanie produktów z wysokimi wydajnościami w odróżnieniu od metody prezentowanej na Schemacie 20. Mechanizm tej reakcji przebiega najprawdopodobniej poprzez stadium karbenu, co zostało zaprezentowane na Schemacie 22.¹⁷⁰



Schemat 22. Zastosowanie etinów w syntezie tetrachalkogenofulwalenów

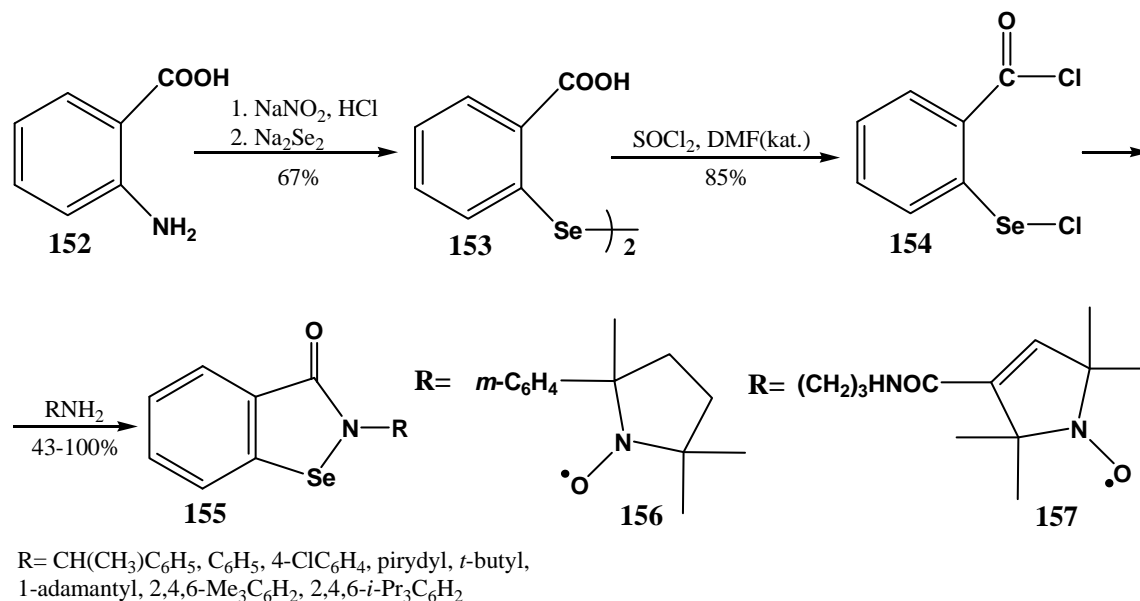
2.2 Reakcje chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego z nukleofilami

Śledząc najnowszą literaturę naukową dotyczącą syntezy benzisosenazoli, wyraźnie daje się zauważyć ogólną tendencję zmierzającą głównie do syntezy benzisosenazol-3(2*H*)-onów **155**. Związki te po raz pierwszy otrzymali w 1924 roku Lesser i Weiss,³ ale intensywne badania w tej dziedzinie rozpoczęły się dopiero po roku 1984, kiedy odkryto, że wykorzystując ciekawe właściwości benzisosenazol-3(2*H*)-onów **155** można je z powodzeniem stosować jako środki przeciwwzapalne w licznych chorobach.^{171,172}

Najwcześniejszym i najbardziej wszechstronnym podejściem do syntezy benzisosenazol-3(2*H*)-onów **155** i ich pochodnych była reakcja chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego **154** z pierwszorzędowymi aminami, użytymi w nadmiarze do wiązania wydzielającego się w reakcji chlorowodoru.

Wyjściowym substratem w syntezie dichlorku **154** jest kwas antranilowy **152**, który poddaje się diazowaniu, co umożliwia łatwiejsze wprowadzenie atomu selenu do cząsteczki związku organicznego poprzez traktowanie soli diazoniowej diselenkiem dilitu, otrzymywanym z elementarnego litu i selenu w bezprotonowym rozpuszczalniku¹¹⁵ lub diselenkiem disodu, otrzymywanym w reakcji selenu z hydrazyną i wodorotlenkiem sodu w metanolu.¹⁷³ Otrzymany w ten sposób diselenid bis[2-(karboksyfenylowy)] **153** traktowany był chlorkiem tionylu, użytym w znacznym nadmiarze, w celu otrzymania chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego **154**, kluczowego związku w syntezie różnych *N*-podstawionych benzisosenazol-3(2*H*)-onów **155**. (Schemat 23)

Ta generalna strategia była wykorzystywana w syntezie bardzo szerokiego spektrum 2-alkilo i 2-arylo pochodnych.^{91,115}

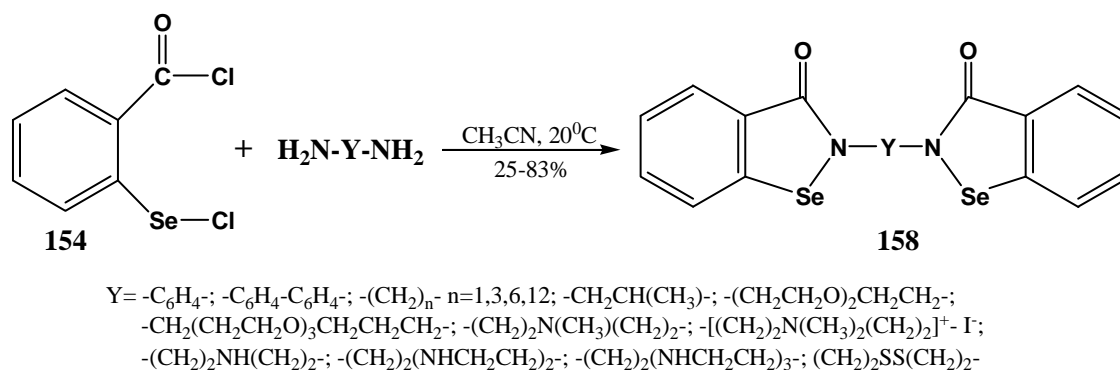


Schemat 23. Synteza chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego oraz *N*-podstawionych benzisosenazol-3(2*H*)-onów

Wśród nich były takie związki jak izotopowoznaczony ebselen (**6**) ⁷⁵Se, otrzymany z selenu ⁷⁵Se¹⁷⁴, spinowo znaczone związki takie jak **156** i **157**¹⁷⁵ oraz inne paramagnetyczne benzisosenazol-3(2*H*)-ony **155**.¹⁷⁶

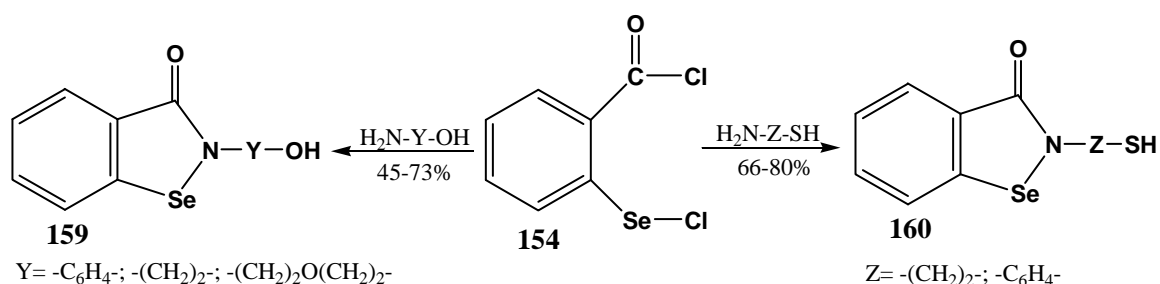
Przestrzenne podstawniki w sąsiedztwie grupy aminowej nie mają znaczącego wpływu na reakcje dichlorku **154** z aminami takimi jak *t*-butyloamina, 1-adamantyloamina, lub 2,4,6-trialkiloanilinami dając benzisosenazol-3(2*H*)-ony **155** z wysokimi wydajnościami.¹⁷⁷

Bisbenzisosenazol-3(2*H*)-ony **158** posiadają obydwa fragmenty heterocykliczne połączone takimi fragmentami cząsteczek jak fenyl, bisfenyl, alkil, oksaalkil, azaalkil i ditiaalkil i są otrzymywane w reakcji chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego **154** ze związkami posiadającymi dwie pierwszorzędowe grupy aminowe. Wyjątkami były 1,2-diaminobenzen i 1,8-diaminonaftalen, gdzie najprawdopodobniej ze względów sterycznych tylko jedna grupa aminowa brała udział w reakcji z dichlorkiem **154**. Generalna tendencja do tworzenia się związków bis, a nie monobenzisosenazol-3(2*H*)-onów może być wyjaśniona w oparciu o fakt, iż reakcja selenenylowania-acylowania obydwu grup aminowych w diaminach jest szybsza niż dyfuzja reagentów.¹⁷⁸ (Schemat 24)



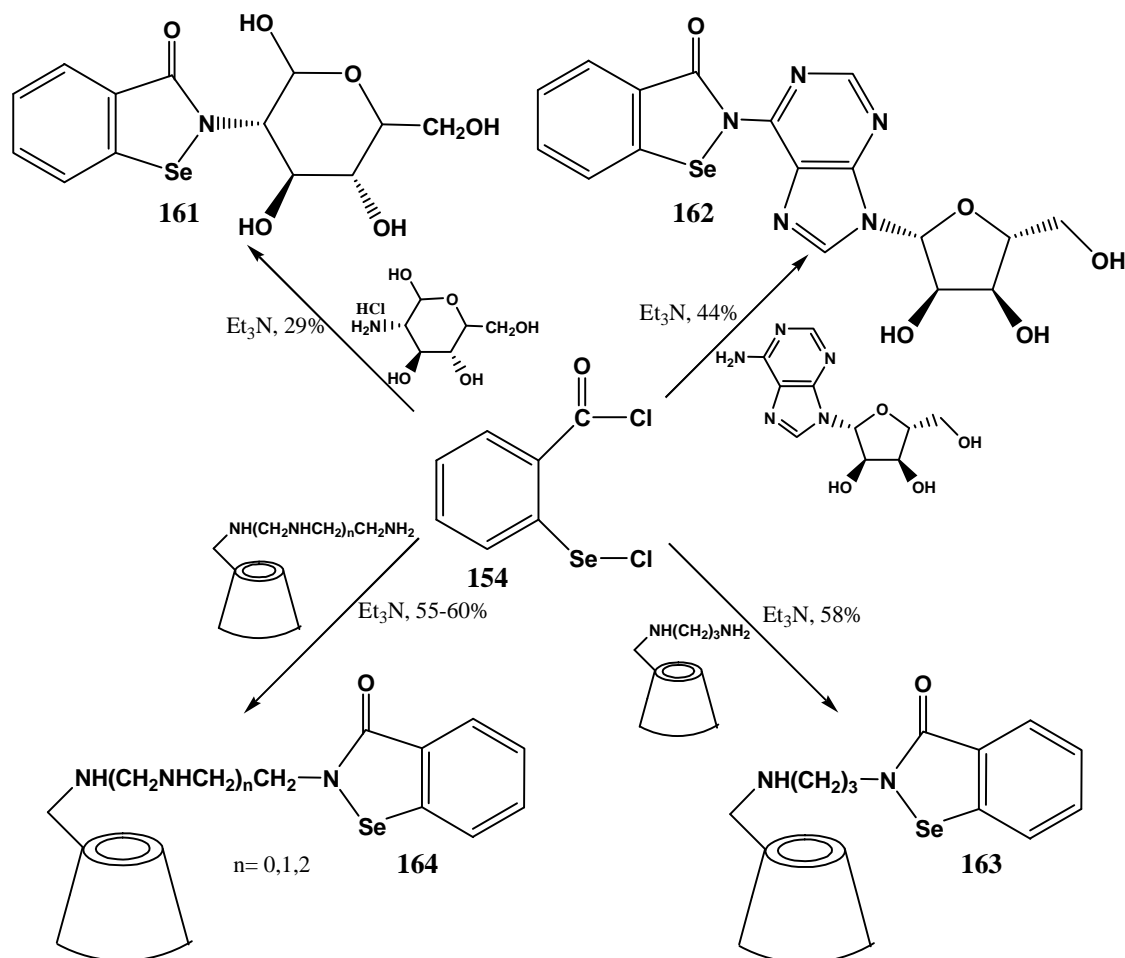
Schemat 24. Reakcje chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego z diaminami

Aminoalkohole i aminofenole posiadają drugie centrum nukleofilowe – grupę hydroksylową, jednakże w reakcji z dichlorkiem **154** biorą udział jedynie grupy aminowe i jako produkty końcowe otrzymuje się 2-(hydroksyalkilo)- lub 2-(hydroksyarylo)benzisosenazol-3(2H)-ony **159**, które zostały przedstawione na Schemacie 25. Podobnie reagują aminotiole, dając jedynie 2-(tioalkilo)- lub 2-(tioarylo)benzisosenazol-3(2H)-ony **160** ze względu na to, iż grupa tiolowa nie ulega reakcji selenenyłowania ani acylowania.¹⁷⁹



Schemat 25. Reakcje chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego z hydroksy- i tioaminami

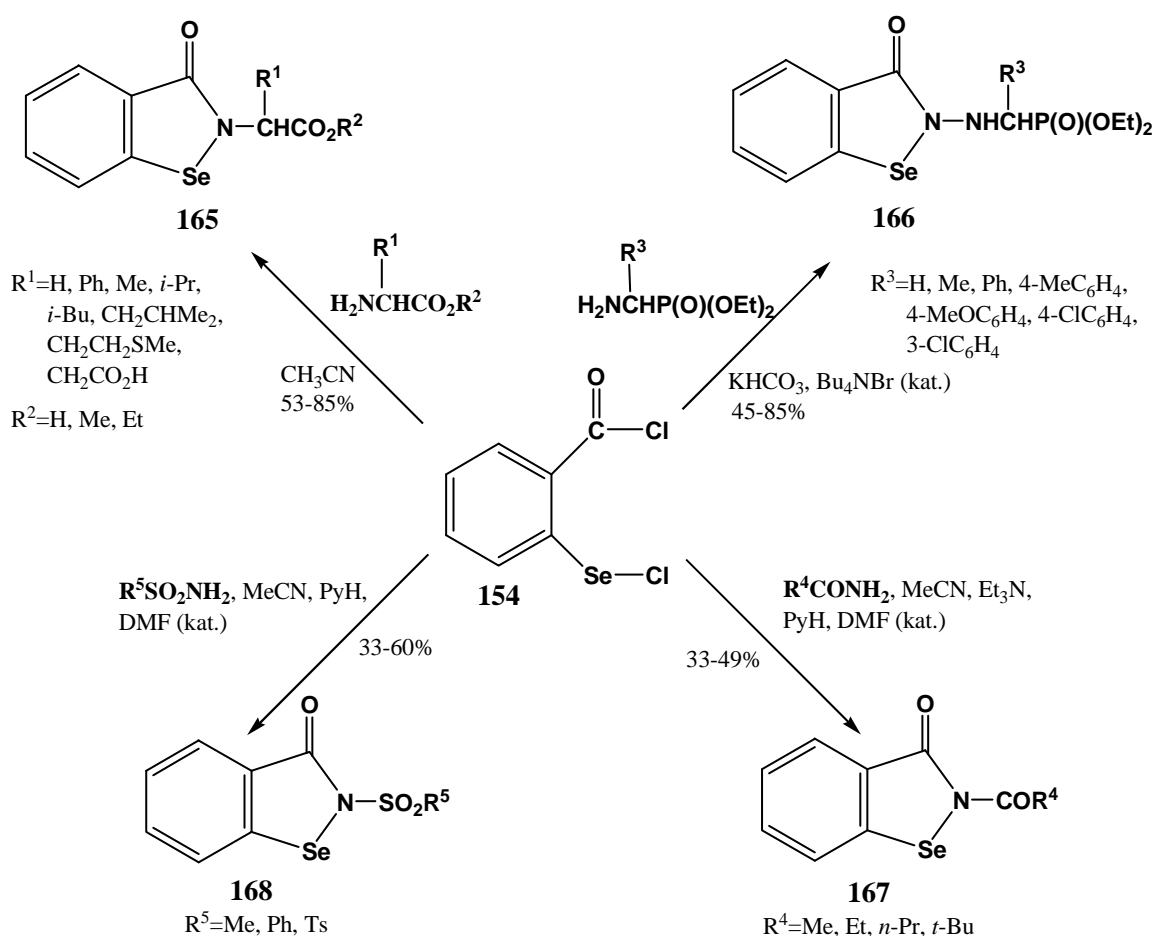
Aminopolirole takie jak D-(+)-glukozamina czy też adenozyne również ulegają reakcji selenenyłowania-acylowania z chlorkiem 2-(chloroseleno)benzoilowym **154** na aktywnych grupach aminowych dając 2-benzisosenazol-3(2H)-onopochodne **161** i **162**.¹⁸⁰ Modyfikowane β-cyklodekstryny **163** i **164** były także zsyntezowane w podobny sposób, przedstawiony na Schemacie 26.⁸³



Schemat 26. Reakcje chlorku 2-(chloroselena)benzoilowego z β -cyklodekstrynami oraz aminopoliolami

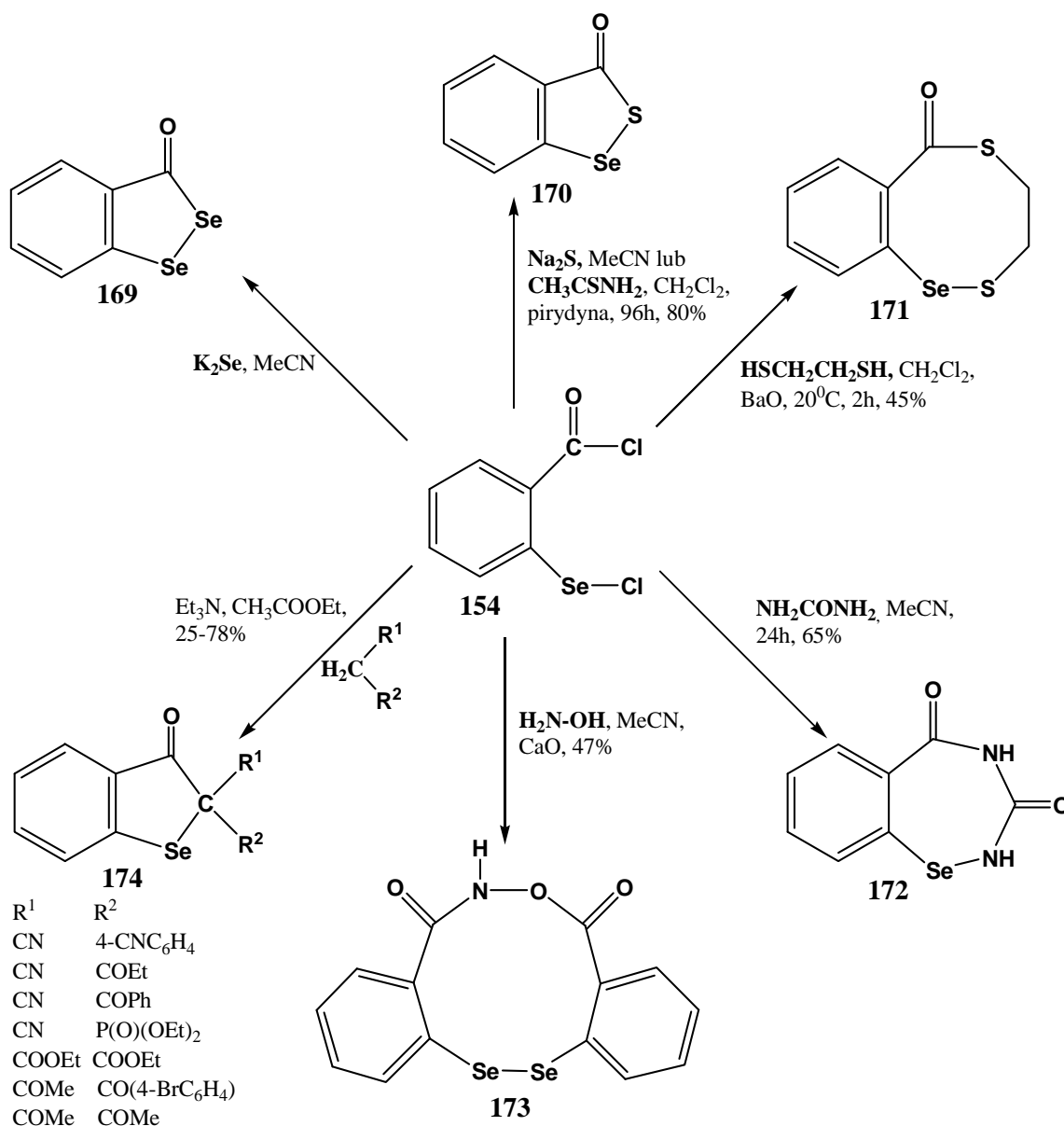
Pomimo, iż znana jest prosta metoda syntezy benzisosenazol-3(2H)-onów **155** z dichlorku **154** oraz arylo- lub alkiloamin, to wiadomo również, że α -aminokwasy reagują znacznie wolniej a czas ich reakcji wydłuża się nawet do kilku dni. Reakcja ta prezentuje ogólną drogę syntezy 2-karboksyalkilobenzisoselenazol-3(2H)-onów **165** ($\text{R}^2=\text{H}$) prowadzonej w bezwodnym acetonitrylu z nadmiarem aminokwasu. W syntezie alkiloestrów **165** ($\text{R}^2=\text{alkil}$) użyto jako zasady węglanu (IV) potasu, co znacznie przyspieszyło postęp reakcji. Najwięcej produktów było jednak obserwowanych w reakcji ze sterycznie zdefiniowanym substratem.⁹¹ W podobny sposób otrzymano 2-(fosfonoalkiloamino)benzisosenazol-3(2H)-ony **166** w reakcji chlorku 2-(chloroselena)benzoilowego **154** z 1-hydrazynoalkilofosfonianem.¹⁸¹ Wcześniej otrzymano również z dobrymi wydajnościami 2-(fosfonoalkilo)benzisosenazol-3(2H)-ony w reakcji cyklokondensacji dichlorku **154** z α -aminoalkilofosfonianami.¹⁰⁹ Pierwszorzędowe karboksamidy mogą być wykorzystywane w syntezie 2-acylobenzo-selenazol-3(2H)-onów **167**. Ze względu na słaby nukleofilowy

charakter atomu azotu w grupie amidowej reakcja ta wymaga stosunkowo długiego czasu reakcji, a jako produkty finalne udało się wyizolować, z dobrymi wydajnościami, jedynie pochodne alkiloamidów **167**, natomiast pochodne aryloamidów zostały otrzymane na innej drodze.¹⁸² 2-Propionylobenzisoselenazol-3(2*H*)-on **167** ($R^4=Et$) był także otrzymany na alternatywnej drodze z mocznika i dichlorku **154**, a powstała w ten sposób 2-karbamoilowa pochodna **167** ($R^4=CONH_2$) była ostatecznie traktowana mieszaniną chlorku i kwasu propionowego.¹⁸³ 2-Sulfonylobenzisoselenazol-3(2*H*)-ony **168** były otrzymywane w podobny sposób jak związki **167**, używając do reakcji jako substratów odpowiednich sulfonamidów.¹⁸²



Schemat 27. Reakcje chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego z wybranymi N-nukleofilami

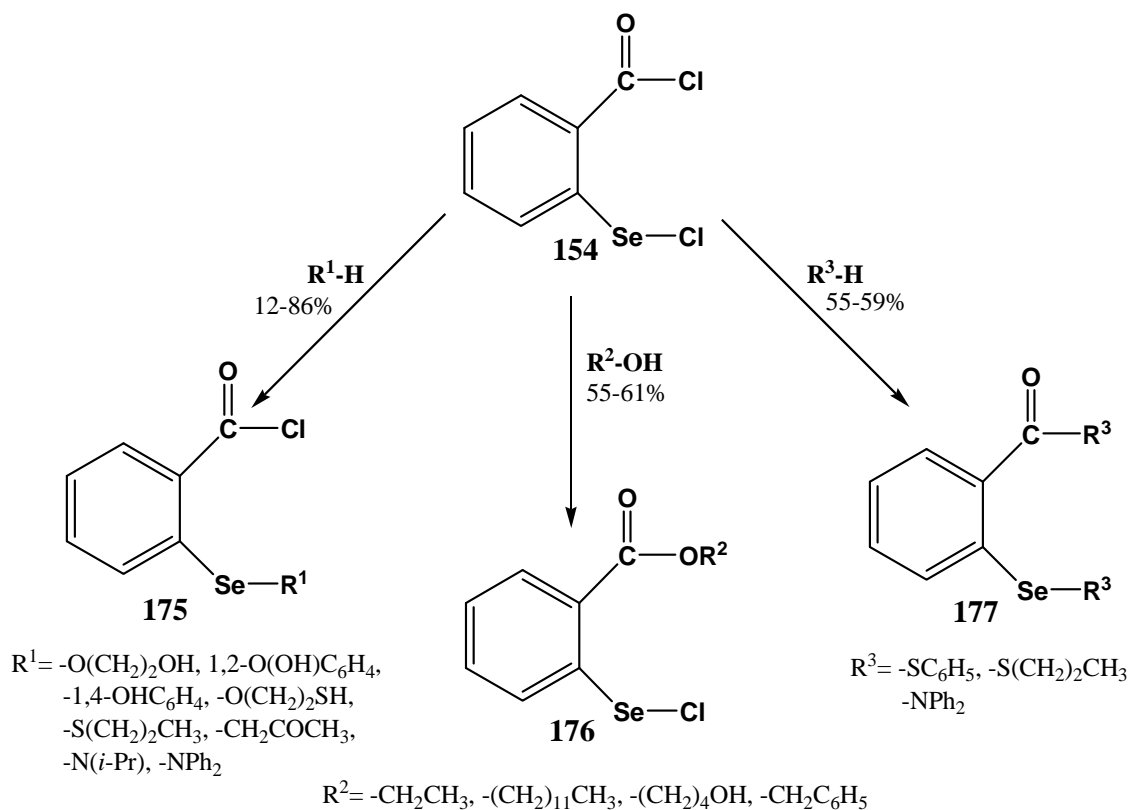
1,2-Benzodiselenofenon **169** otrzymano w wyniku reakcji chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego **154** z selenkiem potasu w bezwodnym acetonitrylu, podobnie jak 2,1-benzotiaselenofenon **170** z siarczkiem sodu.³ Ten ostatni związek otrzymano również w reakcji z amidem kwasu tiooctowego w chlorku metylenu z ponad 80% wydajnością.¹⁸² Cykliczny związek **171** otrzymano natomiast w reakcji dichlorku **154** z 1,2-etanoditiolem w obecności tlenku baru.¹⁷⁹



Schemat 28. Reakcje chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego z wybranymi nukleofilami

Na Schemacie 28 przedstawiono również reakcję cyklizacji mocznika z chlorkiem 2-(chloroseleno)benzoilowym **154**, w wyniku której otrzymano nowy układ heterocykliczny **127**.¹⁸² W reakcji, w której dichlorek **154** był traktowany hydroksyloaminą jako produkt obserwowano makrocykliczny diselenid **173**, który łatwo ulegał hydrolizie do 2,2'-diselenobis(kwasu benzoesowego) **153**.¹⁷⁹ Chlorek 2-(chloroseleno)benzoilowy **154** ulega również szeregu reakcją tandemowego selenenylowania-acylowania aktywnych grup metylenowych w *CH*-kwasach tworząc 2,2-dipodstawione benzo[*b*]selenofen-3-(2*H*)-ony **174**, które w wyniku hydrolizy przechodzą w odpowiednie formy enolowe dając jako produkty finalne 2-podstawione 3-hydroksybenzo[*b*]selenofeny.^{184,185}

Omawiane przeze mnie do tej pory reakcje sprowadzają się głównie do reakcji cyklizacji, ale istnieją pewne grupy związków, które z chlorkiem 2-(chloroseleno)benzoilowym **154** ulegają jedynie reakcji selenenylowania tworząc nowe wiązania Se-S, Se-O, czy też Se-C. Utworzone w ten sposób chlorki kwasowe **175** w większości przypadków ulegają kwasowej hydrolizie do odpowiedniego diselenidu **143**.¹⁷⁹ W podobny sposób otrzymano chlorek 2-(acetylometyleno-seleno)benzoilowy **175** ($R^1 = \text{CH}_2\text{COCH}_3$), ogrzewając w refluksie przez krótki czas (15 min.) dichlorek **154** w acetonie. Wydłużenie czasu reakcji do ponad 20 godzin spowodowało zamknięcie pierścienia i utworzenie związku **174** ($R^1 = \text{COCH}_3$, $R^2 = \text{H}$), który istnieje jedynie w formie enolowej.¹⁸⁵ Zupełnie inaczej zachowuje się fenol w obecności chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego **154**, gdyż nie ulega on *O*-selenenyłowaniu lecz *C*-selenenyłowaniu w pozycji *para*.



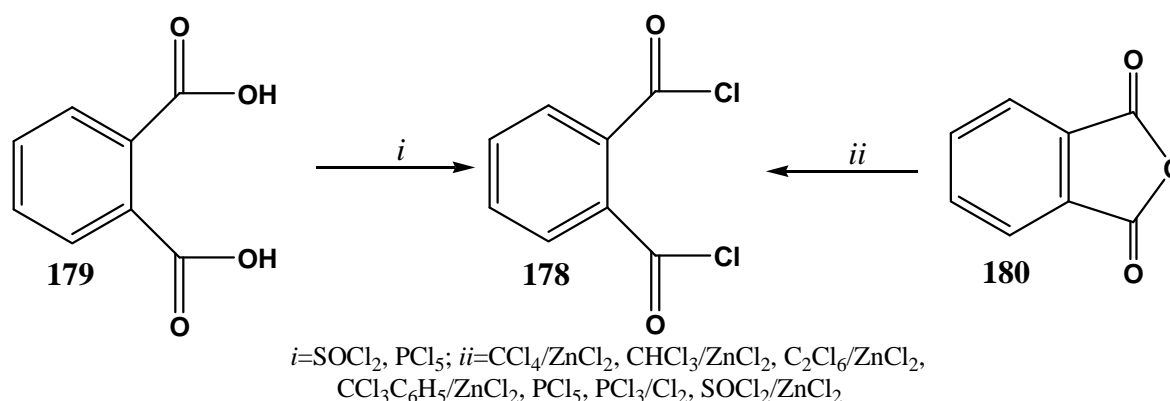
Schemat 29. Reakcje chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego z wybranymi *N,O,S*-nukleofilami

Alkohole takie jak etanol, 1-dodekanol, 1,4-butanodiol, czy też alkohol benzylový reagują jedynie z twardym centrum elektrofilowym zlokalizowanym na karbonylowym atomie węgla w dichlorku **154**, gdyż produkty *O*-acylowania powstają znacznie szybciej niż *O*-selenenyłowania i jako stabilne produkty otrzymuje się 2-(chloroseleno)benzoesy **176**, które w wyniku kwasowej hydrolizy dają odpowiednie 2,2'-diselenobisbenzoesy.

Zastosowany w nadmiarze propanotiol ulega zarówno reakcji selenenyłowania, jak i acylowania dając dipodstawiony związek **177**, podobnie jak przy zastosowaniu tiofenolu i difenylaminy, a w przypadku tej ostatniej otrzymuje się również produkt *N*-selenenyłowania **175**.^{179,186}

2.3. Reakcje dichlorku kwasu ftalowego z nukleofilami

Dichlorek kwasu ftalowego **178** jest biselektrofilem, który w przeciwieństwie do chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego **154** posiada dwa takie same centra elektrofilowe zlokalizowane na dwóch karbonylowych atomach węgla. Związek ten po raz pierwszy został otrzymany w roku 1863 przez dwa niezależne zespoły.^{187,188} Pierwsze syntezy dichlorku **178** opierały się o reakcję chlorowania kwasu ftalowego **179** przy użyciu pięciochlorku fosforu^{187,188} czy też chlorku tionylu.¹⁸⁹ Dużo lepszym substratem w syntezie dichlorku **178** okazał się bezwodnik kwasu ftalowego **180**, który w reakcji z czterochlorkiem węgla, chloroformem lub heksachloroetanem w obecności chlorku cynku daje dichlorek kwasu ftalowego **178**. Metoda ta została opatentowana w 1933 roku.¹⁹⁰ Bezwodnik kwasu ftalowego **180** reaguje również z trichlorometylobenzenem w obecności $ZnCl_2$,¹⁹¹ pięciochlorkiem fosforu,^{192,193} trójchlorkiem fosforu w obecności chloru¹⁹⁴ oraz z chlorkiem tionylu w obecności $ZnCl_2$ ¹⁹⁵ dając za każdym razem dichlorek **178**. Obecnie dichlorek kwasu ftalowego **178** jest tanim, dostępnym handlowo odczynnikiem.

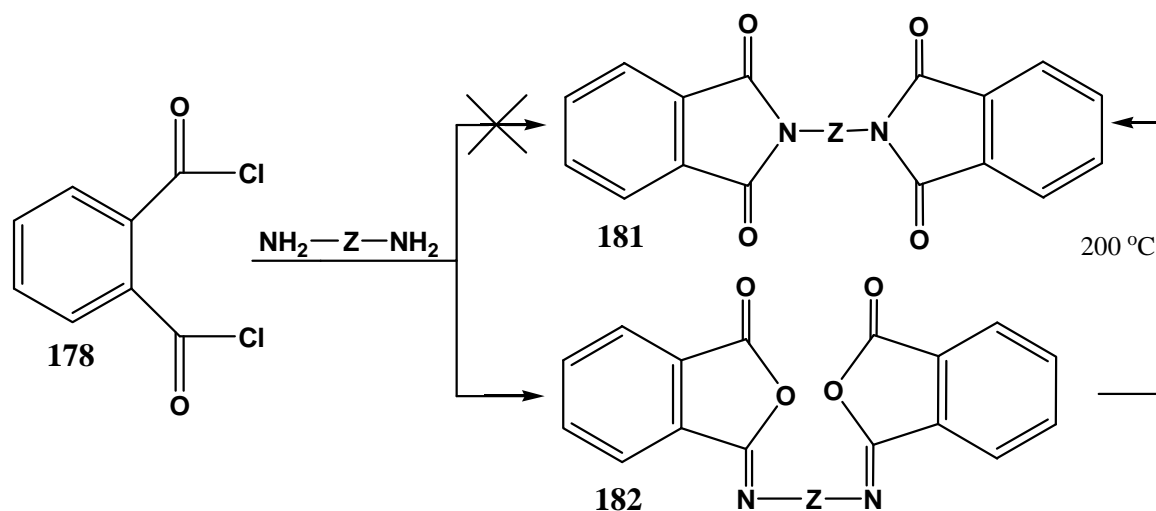


Schemat 30. Synteza dichlorku kwasu ftalowego

Dostępność dichlorku **178** umożliwiła otrzymanie wielu pochodnych opartych o jego reakcje z różnymi nukleofilami.

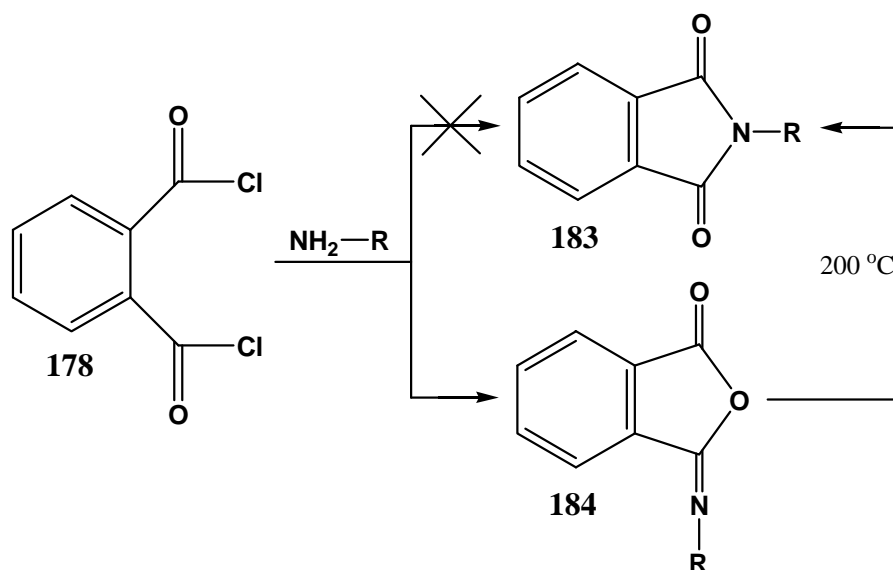
Śledząc literaturę dotyczącą zastosowania dichlorku **178** w syntezie, odnalazłem najwięcej przykładów reakcji z użyciem amin, w których proponowane struktury produktów były zmieniane w przeciągu kilkudziesięciu lat, wraz z rozwojem nowych metod spektroskopowych umożliwiających coraz to dokładniejsze badania struktur związków organicznych.

W pierwszych pracach,¹⁹⁶⁻²⁰⁰ w których opisywano reakcje dichlorku **178** z diaminami, ich produktom przypisywano różne struktury, które jednakże okazały się błędne. Dokładne badania, wykonane później dowiodły, że w większości przypadków w reakcjach dichlorku kwasu ftalowego **178** z aminami nie powstają bis(N-podstawione izoindolino-1,3-diony) **181**, a jedynie odpowiednie bisiminy **182**, które dopiero po ogrzaniu do ok. 200 °C przechodzą w izoindolinodiony **181**.²⁰¹



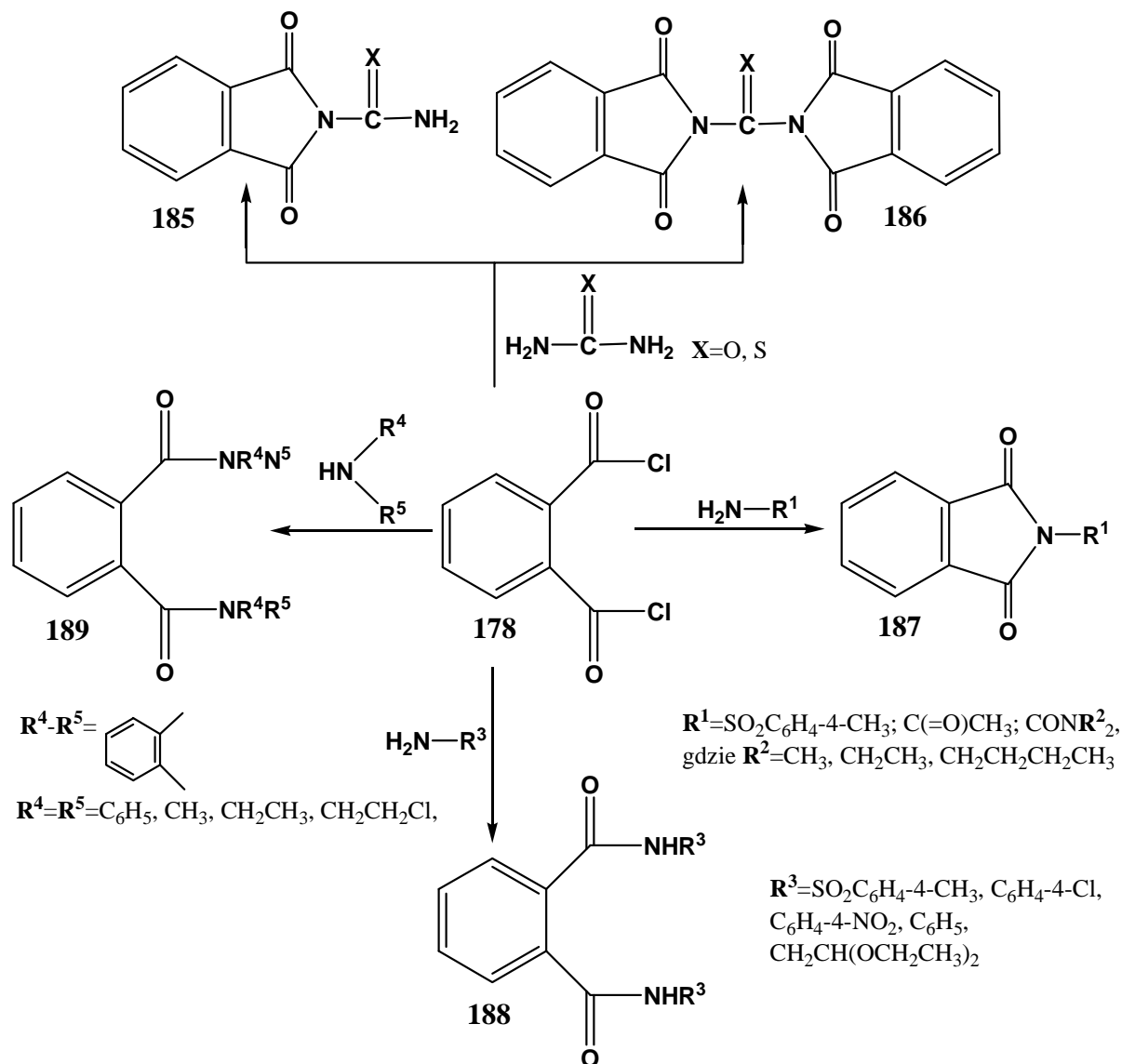
Schemat 31. Reakcje dichlorku kwasu ftalowego z diaminami

W analogiczny sposób przypisano struktury produktom reakcji dichlorku **178** z aminami. Dokładne badania przyniosły niezbite dowody na tworzenie się w tych reakcjach odpowiednich imin **184**, które dopiero po ogrzaniu dawały izoindolinodiony **183**.²⁰¹



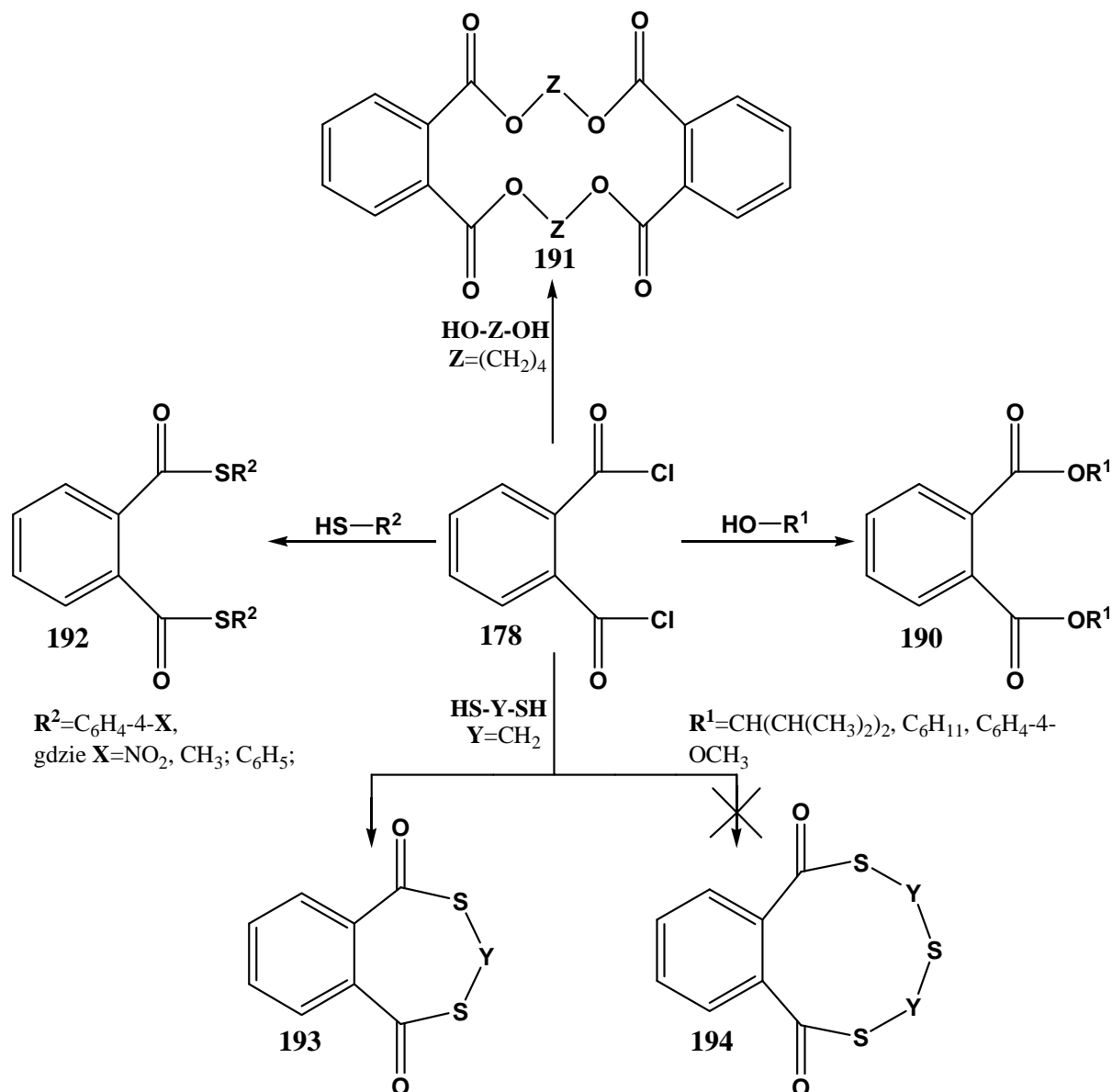
Schemat 32. Reakcje dichlorku kwasu ftalowego z aminami

Dichlorek kwasu ftalowego **178** reaguje także stosunkowo łatwo zarówno z mocznikiem, jaki i z tiomocznikiem dając odpowiednie cykliczne produkty, które mogą powstać w wyniku ataku jednego nukleofilowego atomu azotu na centra elektrofilowe zlokalizowane na karbonylowych atomach węgla w dichlorku **178**, dając monocykliczny związek **185**, bądź też atak ten może być spowodowany przez dwa atomy azotu, co w rezultacie prowadzi do syntezy związków bicyklicznych **186**.²⁰² Niektóre N-podstawione izoindolino-1,3-diony **187** powstają w bezpośredniej reakcji dichlorku **178** z sulfonamidami,²⁰³ amidami²⁰⁴ oraz N¹,N¹-dipodstawionymi pochodnymi mocznika.²⁰⁵ Liczne badania nad reaktywnością dichlorku **178** wykazały także możliwość tworzenia się w reakcjach z pierwszorzędowymi grupami aminowymi 1,2-bis-(N-podstawionych ftalamidów) **188**^{203,206-209} lub 1,2-bis-(N,N-dipodstawionych ftalamidów) **189**²¹⁰⁻²¹⁴ w reakcjach dichlorku **178** z drugorzędowymi aminami.



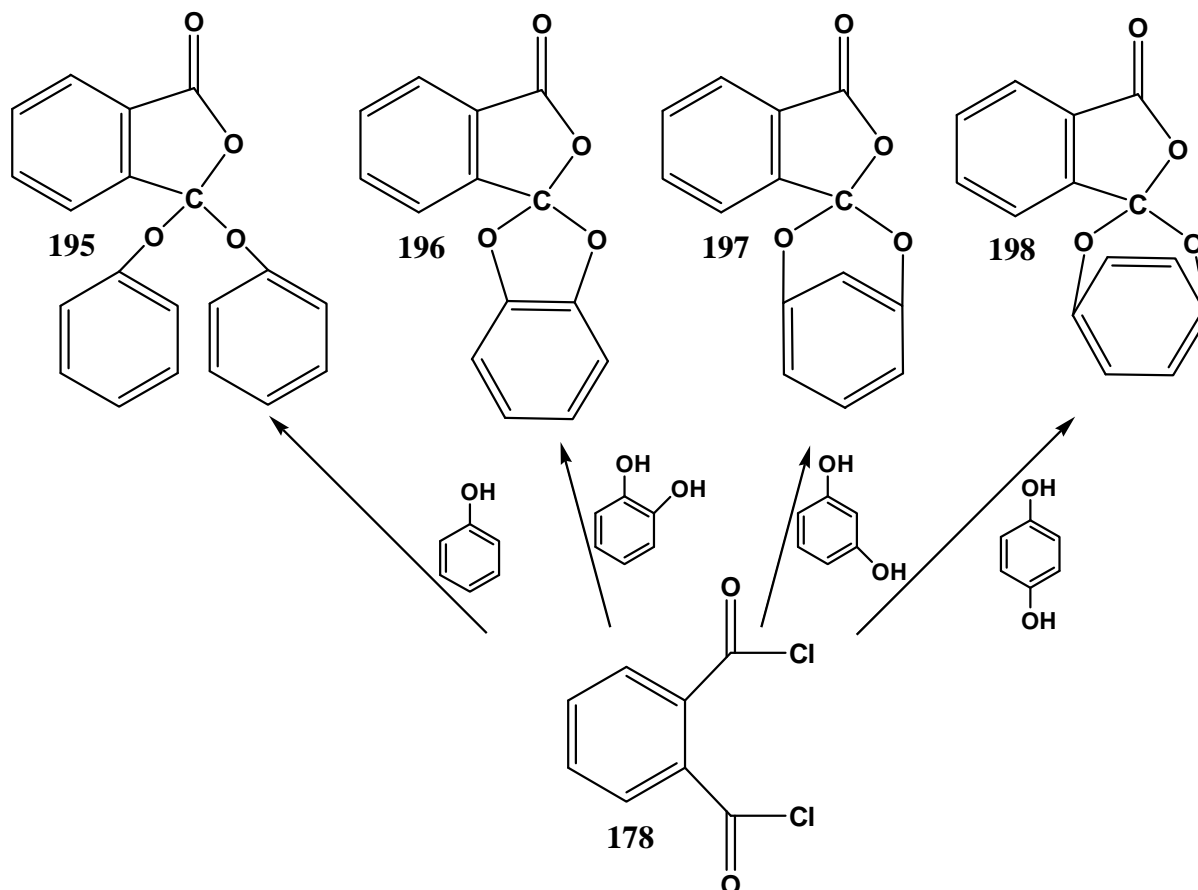
Schemat 33. Reakcje dichlorku kwasu ftalowego z wybranymi N-nukleofilami

Dichlorek kwasu ftalowego **178** reaguje również z alkoholami dając odpowiednie estry kwasu ftalowego **190**,²¹⁵⁻²¹⁷ czy też z alifatycznymi diolami tworząc makrocykliczne związki **191**.²¹⁸ Analogicznie jak z alkoholami, dichlorek **178** reaguje także z tiolami tworząc ditionofalany **192**.²¹⁹⁻²²⁰ W reakcji dichlorku kwasu ftalowego **178** z 1,2-etanoditiolom otrzymano cykliczny produkt **193**,²²¹ a nie jak sugerowano we wcześniejszej pracy makrocykliczny związek **194**.²²²



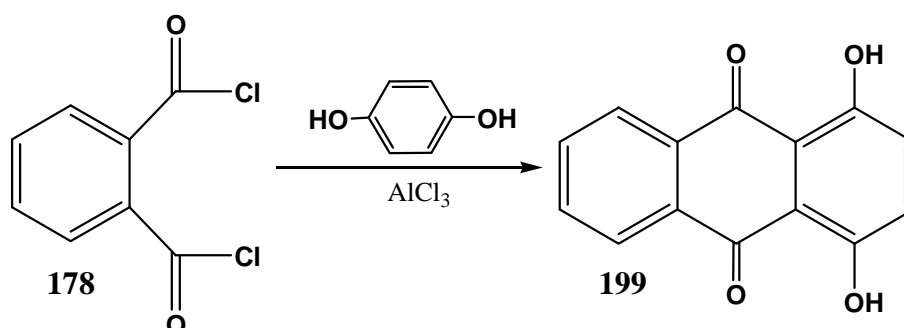
Schemat 34. Reakcje dichlorku kwasu ftalowego z wybranymi *O*, *S*-nukleofilami.

Dichlorek kwasu ftalowego **178** w reakcjach z licznymi nukleofilami zachowuje się w zupełnie odmienny sposób niż na przykład przedstawiony w Rozdziale 2.1.4 chlorek 2-(chloroseleno)benzoilowy **154**. Kolejnymi przykładami takiego odmiennego zachowania się dichlorku **178** są jego reakcje z fenolem oraz z *ortho*-, *meta*- i *para*hydroksyfenolami, w których powstają odpowiednie produkty **195-198**.²²³



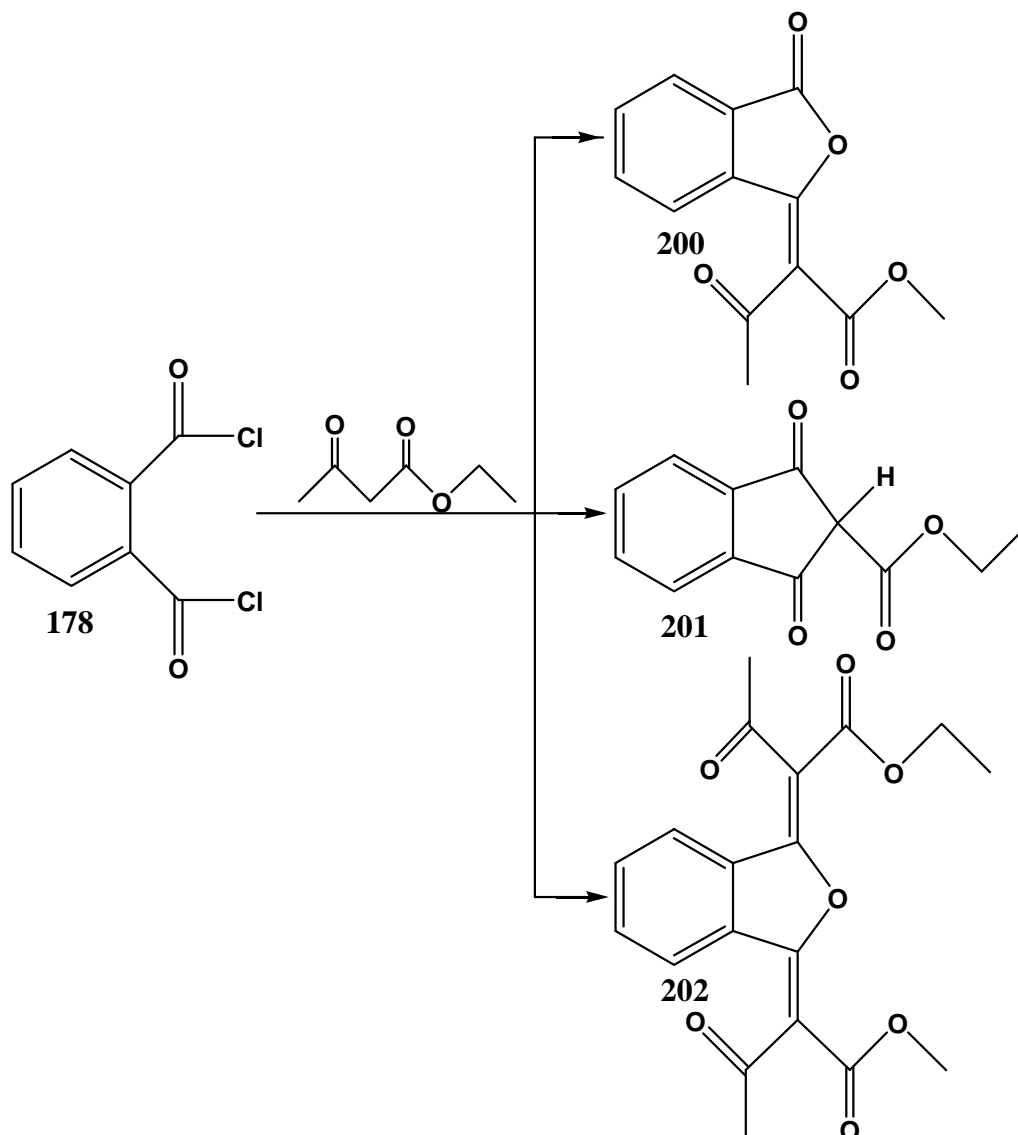
Schemat 35. Reakcje dichlorku kwasu ftalowego z fenolem oraz orto-, meta- i parahydroksyfenolami

Inne ciekawe zastosowanie dichlorek **178** znalazł w reakcji Friedela-Craftsa, w której w obecności kwasów Lewisa (np. AlCl_3) z łatwością dobudowuje fragment naftaleno-1,4-dionu do pierścienia aromatycznego substratu.²²⁴ Jeden z przykładów tego typu reakcji został przedstawiony na Schemacie 36.



Schemat 36. Reakcja Friedela-Craftsa z zastosowaniem dichlorku kwasu ftalowego

Interesujące wyniki otrzymano również w reakcjach dichlorku kwasu ftalowego **178** z nukleofilami, zawierającymi grupy metylenowe aktywowane w pozycjach 1 i 3 podstawnikami elektronoakceptorowymi. Otrzymanym w wyniku reakcji, dichlorku **178** z acetylooctanem etylu, produktom przypisano odpowiednie struktury **200-202**.^{225,226}



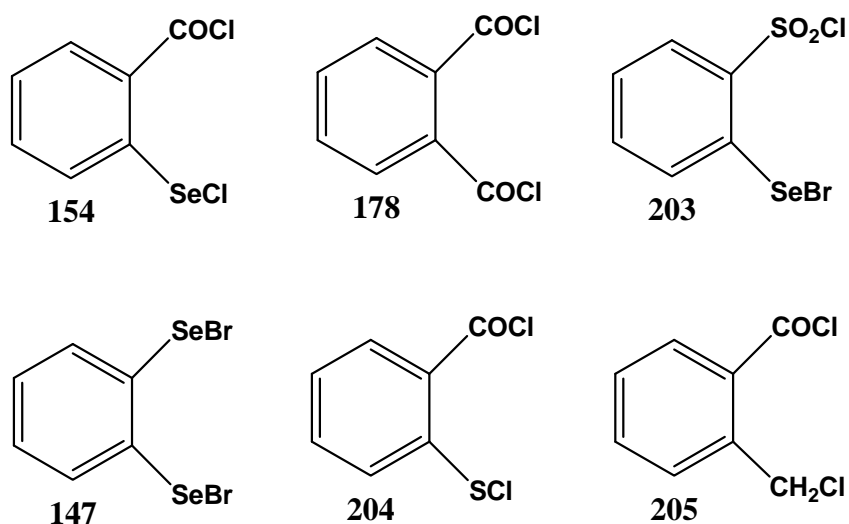
Schemat 37. Reakcja dichlorku kwasu ftalowego z acetylooctanem etylu.

Przedstawiony powyżej przegląd literaturowy dotyczący syntezy oraz reaktywności dichlorku kwasu ftalowego **178** względem różnych nukleofili pokazuje różnice w zachowaniu się tego biselektrofila w porównaniu z chlorkiem 2-(chloroseleno)benzoilowym **154**, co najprawdopodobniej wynika z innego mechanizmu reakcji, o którym mowa będzie w Rozdziale 3.5.

3. Badania własne

Jednym z założeń mojej pracy było przeprowadzenie szeregu reakcji na wybranych *orto*-dipodstawionych arenach o charakterze biselektrofilów z wybranymi nukleofilami. Doświadczenia te miały na celu dać odpowiedź na pytanie jaki wpływ na przeprowadzane reakcje ma obecność w jednej cząsteczce biselektrofila dwóch takich samych lub dwóch różnych centrów elektrofilowych oraz grup opuszczających. Spodziewałem się, że z praktycznego punktu widzenia opracowane przeze mnie reakcje będą mogły być użyteczne w syntezie nowych związków heterocyklicznych, bądź też stanowić alternatywę dla syntezy już znanych związków.

Jednym z lepiej poznanych *orto*-dipodstawionych arenów o charakterze biselektrofilu jest chlorek 2-(chloroseleno)benzoilowy **154**. Związek ten ma ciekawą budowę, ze względu na to, iż posiada dwa różne centra elektrofilowe: jedno - twarde zlokalizowane na atomie węgla, natomiast drugie – miękkie zlokalizowane na atomie selenu, a ponadto posiada dwie takie same grupy opuszczające – atomy chloru. Dotychczasowe doniesienia literaturowe na temat syntezy oraz reaktywności tego związku z *N,O,S*-nukleofilami oraz *CH*-kwasami zostały omówione w Rozdziale 2.2.



Rysunek 14. Wybrane biselektrofile

Nieco inaczej wygląda sytuacja w przypadku dichlorku kwasu *orto*-ftalowego **178**. Związek ten posiada zarówno takie same centra elektrofilowe zlokalizowane na atomach węgla, jak i takie same grupy opuszczające – atomy chloru. Pomimo, iż jest to związek bardzo popularny i znany od bardzo dawna to opisane w Rozdziale 2.3 reakcje dichlorku **178** z niektórymi

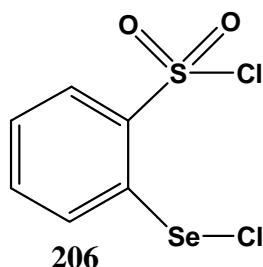
nukleofilami budzą wiele zastrzeżeń i przebiegają w odmienny, charakterystyczny dla siebie sposób.

Pozostałe 1,2-dipodstawione areny **203**, **147**, **204**, **205**, które stanowiły przedmiot mojej pracy były badane fragmentarycznie i nie dają spójnego obrazu zachowania się tej grupy związków.

3.1. Chlorek 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowy

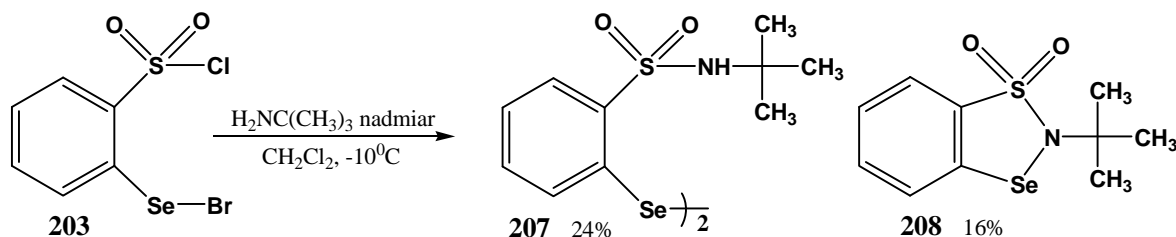
3.1.1 Wprowadzenie

Jednym z pierwszych wybranych przeze mnie modelowych biselektrofilów był chlorek 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowy **203**. Związek ten jest ciekawy z dwóch powodów. Po pierwsze ze względu na swoją budowę, gdyż posiada zarówno dwa różne centra elektrofilowe jedno zlokalizowane na atomie selenu, natomiast drugie na atomie siarki, jak również dwie różne grupy opuszczające – atomy chloru i bromu. Ponadto chlorek 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowy **203** jest związkiem krystalicznym i względnie trwałym, co ułatwia operowanie nim w przeciwieństwie do nietrwałego, będącego cieczą, chlorku 2-(chloroseleno)benzenosulfonylowego **206**.²²⁷ Chlorobromek **203** jest również ciekawy ze względu na to, iż chemia tego związku jest prawie zupełnie nieznaną.



Rysunek 15. Chlorek 2-(chloroseleno)benzenosulfonylowy

Śledząc doniesienia literaturowe dotarłem jedynie do syntezy chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203**^{227,228} oraz jednej reakcji z udziałem tego związku, która została przedstawiona na poniższym schemacie.²²⁸

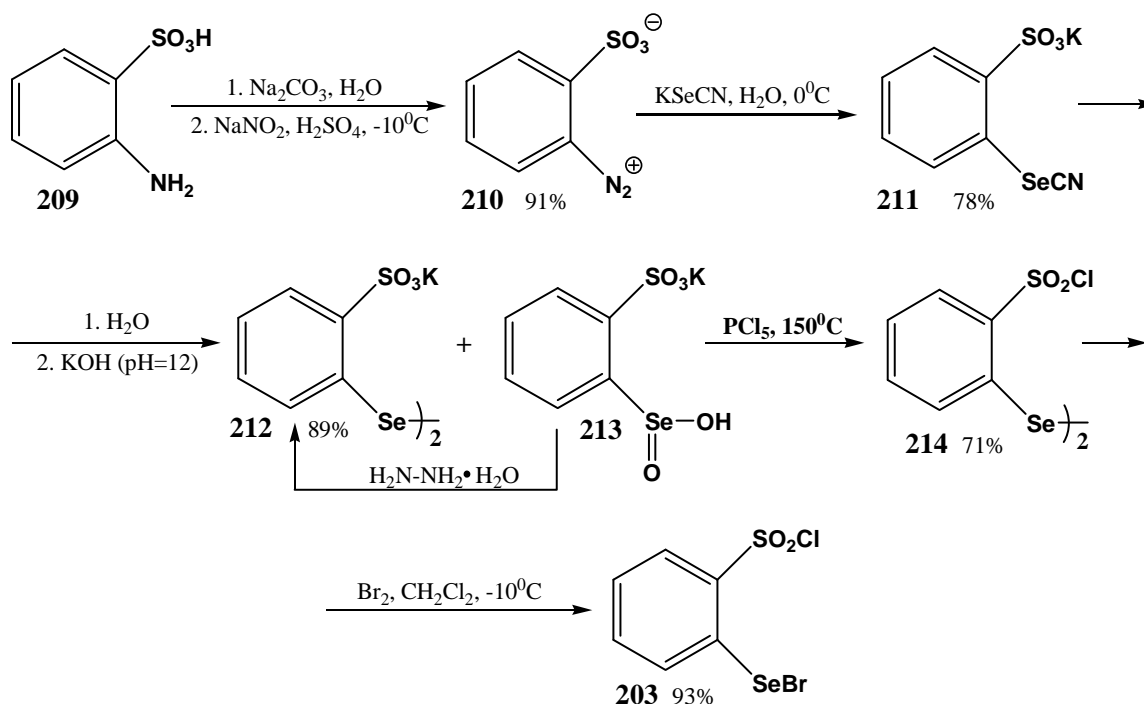


Schemat 38. Reakcja chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z tert-butylloaminą

3.1.2 Synteza

Pierwszym etapem mojej pracy była synteza chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** przedstawiona na Schemacie 39. Związek ten posłużył mi w dalszej części pracy jako substrat w licznych reakcjach z udziałem wybranych nukleofilów.

Wyjściowym substratem w tej syntezie jest kwas 2-aminobenzenosulfonylowy **209**, będący stosunkowo tanim i łatwo dostępnym odczynnikiem handlowym.



Schemat 39. Synteza chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego

Pierwszy etap syntezy chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** polegał na otrzymaniu stosunkowo trwałej, wewnętrznej soli diazoniowej **210**. Otrzymana w wyniku zobojętnienia kwasu **209** wodnym roztworem węglanu (IV) sodu, sól sodowa kwasu 2-aminobenzenosulfonylowego została użyta w reakcji diazowania w niskiej temperaturze przy użyciu azotanu (III) sodu w obecności kwasu siarkowego (VI). Po wyizolowaniu i dokładnym oczyszczeniu, sól **210** poddałem analizie w celu potwierdzenia jej struktury. W widmie ¹H NMR widoczne były cztery grupy sygnałów pochodzące od *orto* podstawionego pierścienia aromatycznego z przesunięciami chemicznymi znacznie różniącymi się od przesunięć pochodzących od wyjściowego substratu **209**. Ponadto brak sygnału pochodzącego od kwaśnego protonu i grupy aminowej zarówno w widmie ¹H NMR, jak i w widmie IR oraz pojawienie się charakterystycznego pasma w widmie IR przy 2294

cm^{-1} (N_2^+), a także nieznacznie przesuniętych pasm pochodzących od grupy SO_3^- (1063, 1241 cm^{-1}) jednoznacznie potwierdziły zakładaną przeze mnie strukturę produktu.

Otrzymanie soli diazoniowej **210** znacznie ułatwiło mi wprowadzenie atomu selenu do cząsteczki związku organicznego, gdyż grupa diazowa należy do grup łatwo ulegających wymianie. Selenenylowanie soli diazoniowej **210** przeprowadziłem z udziałem wodnego roztworu selenocyjanku potasu (KSeCN), którego użyłem w niewielkim nadmiarze, z powodu jego częściowego rozkładu w czasie reakcji z wydzieleniem selenu.

Podejmowane przeze mnie próby krystalizacji selenocyjanku **211** z mieszaniny aceton-eter dietylowy niezależnie od zastosowanych warunków nie powiodły się, jednakże szczegółowa analiza widm otrzymanego oleju wykazała, iż związek ten jest dostatecznie czysty, aby mógł być użyty w kolejnej reakcji. W widmie ^1H NMR zaobserwowałem dwa multiplety przy 7.38-7.49 ppm i 7.70-7.76 ppm pochodzące od pierścienia aromatycznego, a także charakterystyczny sygnał w widmie IR pochodzący od grupy CN (2064 cm^{-1}) i praktycznie nie zmienione sygnały pochodzące od grupy SO_3K .

Synteza soli potasowej kwasu 2,2'-diselenobis(benzenosulfonowego) **212** była kolejnym etapem na drodze do otrzymania chlorobromku **203**. Synteza ta składała się z trzech zasadniczych reakcji. Pierwsza reakcja polegała na wymianie grupy cyjanowej na grupę hydroksylową w wyniku zasadowej hydrolizy. Otrzymany w ten sposób selenol ulegał następnie reakcji dysproporcjonowania, której wynikiem był pożądaný diselenid **212** oraz kwas benzenoseleninowy **213**, który w wyniku redukcji hydrazyną przechodził w sól potasową kwasu 2,2'-diselenobis(benzenosulfonowego) **212**. Zgodność zakładanej przeze mnie struktury produktu omawianych przemian potwierdziłem w oparciu o analizy widm ^1H NMR i IR ze szczególnym uwzględnieniem braku pasma absorpcji grupy CN oraz zgodnością temperatury topnienia z wartością literaturową.²²⁷

Ze względu na to, iż kwas 2,2'-diselenobis(benzenosulfonowy) jest silnym kwasem oraz dodatkowo posiada właściwości higroskopijne nie podjąłem się jego otrzymania w wolnej postaci, a jedynie w postaci soli potasowej, która jednocześnie stanowiła dobry materiał wyjściowy do kolejnego etapu syntezy chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203**.

Reakcja soli potasowej kwasu 2,2'-diselenobis(benzenosulfonowego) **212** ze stałym PCl_5 zachodzi samorzutnie i jest reakcją silnie egzotermiczną. Otrzymany w ten sposób diselenid chlorku benzenosulfonylowego **214** daje cztery grupy sygnałów w widmie ^1H NMR, co wskazuje na obecność czterech różnych grup protonów, a ponadto ulega rozkładowi w temperaturze 156-158 °C.

Omówione wyżej reakcje przeprowadziłem pięciokrotnie w celu otrzymania większej ilości diselenidu **214**, który mógł być przechowywany przez dłuższy czas i stanowił wyjściowy substrat w syntezie mniej trwałego chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203**. Wydajności oraz temperatury topnienia otrzymanych przeze mnie produktów pośrednich zostały zamieszczone w Tabeli 1.

Lp.	210		211		212		214	
	t.t. [°C]	wydajność [%]	t.t. [°C]	wydajność [%]	t.t. [°C]	wydajność [%]	t.t. [°C]	wydajność [%]
1.	119	74	188-190	74	~200	74	157-158	54
2.	119	95	189-191	88	200-201	69	156-157	49
3.	118	64	190-192	83	199-201	89	156-158	53
4.	119	79	191-192	80	~201	80	156-158	66
5.	118	84	189-192	79	199-201	82	156-158	53

Tabela 1. Wydajności oraz temperatury topnienia półproduktów w syntezie chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego

Ostatnim etapem syntezy chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** była reakcja diselenidu chlorku benzenosulfonylowego **214** z bromem w środowisku suchego dichlorometanu. Analiza widm, krystalizowanego z heksanu, chlorobromku **203** jednoznacznie potwierdziła jego strukturę oraz czystość, podobnie jak temperatura topnienia, która odpowiadała wartości literaturowej.²²⁷

Ten etap syntezy wykonywałem kilkakrotnie, zgodnie z zapotrzebowaniem na chlorek 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowy **203**, który stanowił podstawowy substrat w reakcjach cyklizacji z wybranymi *N*-nukleofilami oraz *CH*-kwasami.

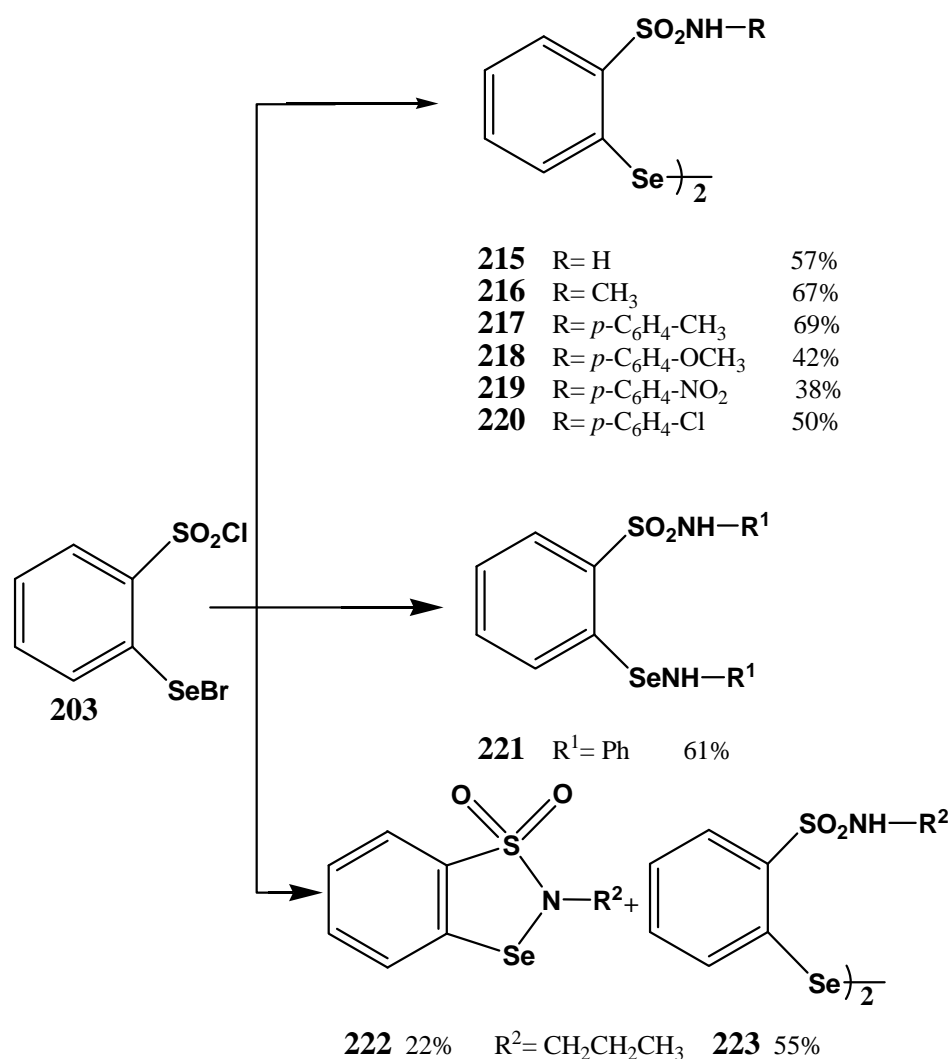
Lp.	203	
	t.t. [°C]	wydajność [%]
1.	40-41	77
2.	40-41	85
3.	41-42	84
4.	40-42	89
5.	40-41	85
6.	39-41	91

Lp.	203	
	t.t. [°C]	wydajność [%]
7.	40-41	88
8.	39-40	95
9.	39-40	84
10.	40-41	89
11.	40-42	90
12.	40-41	93

Tabela 2. Wydajności oraz temperatury topnienia chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego

3.1.3 Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z *N*-nukleofilami

Ponieważ znany jest tylko jeden przykład reakcji chlorobromku **203** z pierwszorzędowymi aminami,²²⁷ postanowiłem rozszerzyć badania na liczniejszą grupę amin spodziewając się tandemowego selenenylowania-sulfonylowania pierwszorzędowych grup aminowych, prowadzącego do otrzymania 1,3,2-benzotiaselenazoli takich jak np. związek **222**. Ogólny przegląd przeprowadzonych przeze mnie reakcji opisuje Schemat 40.

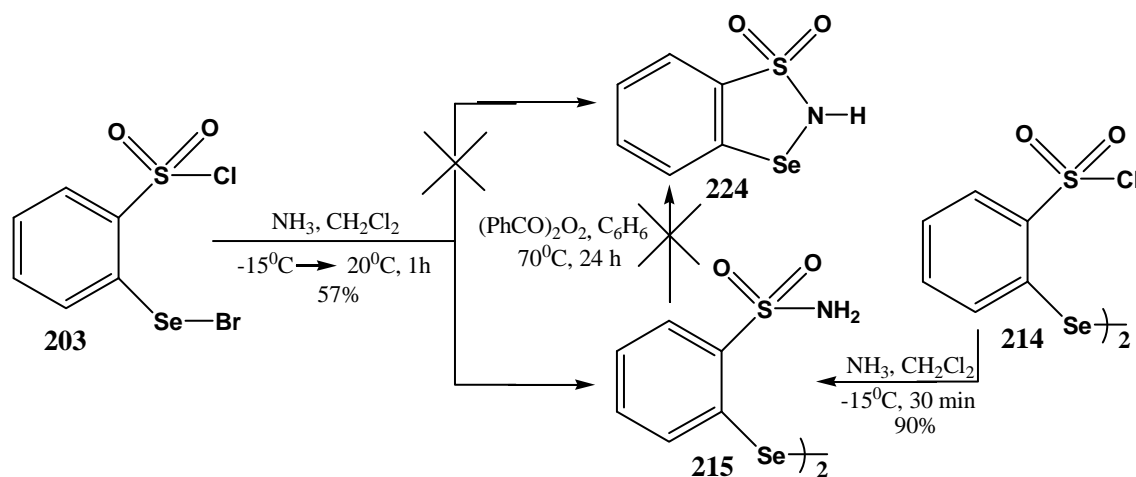


Schemat 40. Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z aminami

Pierwszym wybranym przeze mnie nukleofilem, użytym w reakcji cyklizacji chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** był amoniak. Osuszony, gazowy amoniak otrzymany w wyniku ogrzewania jego wodnego roztworu przepuszczałem w nadmiarze przez roztwór chlorobromku **203** w suchym dichlorometanie w obniżonej temperaturze przez około

0,5 godziny. Otrzymany w ten sposób związek poddałem szczegółowej analizie w celu określenia jego struktury.

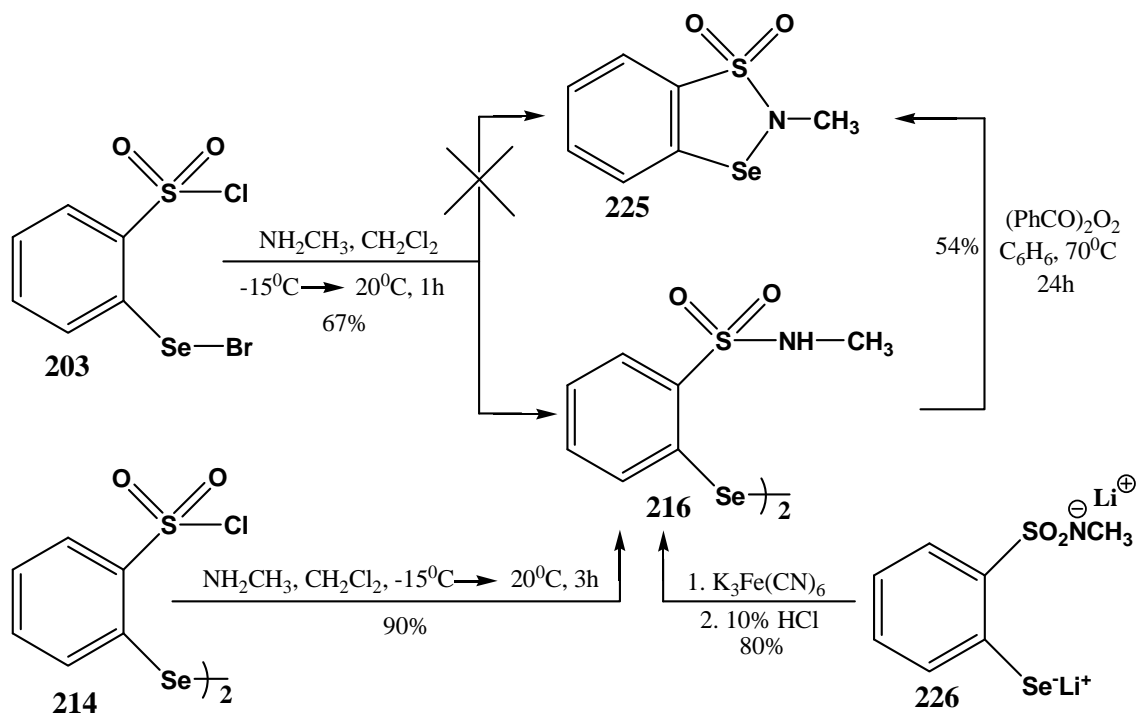
W widmie IR produktu widoczne były pasma absorpcji przy 1153, 1328, 3250 i 3363 cm^{-1} pochodzące od grupy sulfonamidowej, której protony obserwowałem również w widmie ^1H NMR w postaci singletu przy 7,75 ppm. Dodatkowo, porównanie temperatury topnienia badanego związku z wartością literaturową²²⁸ potwierdziło jednoznacznie, iż w wyniku reakcji chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z amoniakiem otrzymałem jedynie 2,2'-diselenobisbenzenosulfonamid **215**. Związek ten można również otrzymać w reakcji diselenidu **214** z amoniakiem.²²⁸ W reakcji chlorobromku **203** z amoniakiem nie powstaje natomiast najprostszy cykliczny związek **224**. Związek ten próbowałem również, ale bezskutecznie, otrzymać w wyniku utleniającej cyklizacji diselenidu **215**.



Schemat 41. Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z amoniakiem

Podobny wynik otrzymałem w reakcji chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z metyloaminą, którą przepuszczałem przez roztwór chlorobromku **203** w suchym dichlorometanie przez około 30 minut. W wyniku tej reakcji otrzymałem jedynie 2,2'-diselenobis(N-metylobenzenosulfonamid) **216**, natomiast nie obserwowałem nawet śladowych ilości 1,1-ditlenku 2-metylo-1,3,2-benzotiaselenazolu **225**. Związek ten powstaje natomiast w wyniku utleniającej cyklizacji, przy użyciu nadtlenu benzoilu, diselenidu **216** otrzymanego również w reakcji diselenidu bis[2-(chlorosulfonylo)fenyloвого] **214** z metyloaminą,²²⁸ lub w reakcji soli dilitowej **226** z $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$,²²⁹ co zostało przedstawione na Schemacie 42. Wydłużenie czasu reakcji związku **203** z metyloaminą z 1 do 24 godzin nie wpłynęło ani na jej wynik, ani na wydajność produktu **216**.

W widmie IR otrzymanego produktu **216** obserwowałem cztery główne pasma pochodzące od drugorzędowej grupy sulfonamidowej, dwa pasma absorpcji przy 1158 i 1321 cm^{-1} pochodzące od grupy SO_2 oraz dwa pasma przy 3279 i 3349 cm^{-1} pochodzące od grupy NH, która widoczna była również w widmie ^1H NMR w postaci kwartetu przy 4.95 ppm.



Schemat 42. Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z metyloaminą

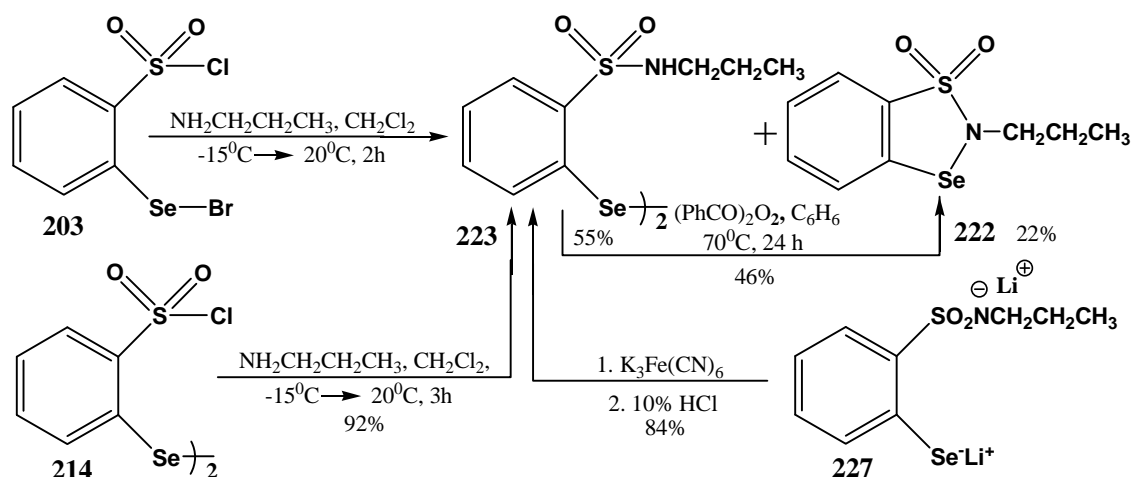
W celu potwierdzenia ogólnej prawidłowości dotyczącej syntezy 2,2'-diselenobis(N-alkilobenzenosulfonamidów) w reakcjach chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z pierwszorzędowymi aminami alifatycznymi postanowiłem przeprowadzić dodatkową reakcję z *n*-propyloaminą. Reakcja ta była prowadzona w podobnych warunkach jak poprzednie reakcje, tzn. w środowisku suchego dichlorometanu oraz przy ponad trzykrotnym nadmiarze właściwej aminy, w tym konkretnym przypadku *n*-propyloaminy, która stanowiła zarówno jeden z reagentów reakcji, jak i czynnik wiążący tworzący się w czasie reakcji bromo- i chlorowódór. Analiza TLC mieszaniny poreakcyjnej jednoznacznie wskazywała na obecność dwóch produktów. Różnica w R_f obu związków była na tyle duża, że związki te mogły być rozdzielane na kolumnie chromatograficznej z użyciem dichlorometanu jako eluenta. Po rozdzieleniu i przekrystalizowaniu z mieszaniny dichlorometan-heksan oba związki poddałem szczegółowej analizie w celu określenia ich struktur.

W widmie IR związku pochodzącego z pierwszej frakcji obserwowałem jedynie pasma absorpcji przy 1320 i 1600 cm^{-1} pochodzące od grupy SO_2 , natomiast nie obserwowałem

pasm pochodzących od grupy NH. Proton grupy NH nie był również widoczny w widmie ^1H NMR, w którym obserwowałem sygnały pochodzące zarówno od podstawnika propylowego jak i cztery różne sygnały pochodzące od protonów pierścienia aromatycznego. Potwierdzona zgodność temperatury topnienia analizowanego związku z wartością literaturową²²⁸ jednoznacznie wskazały na to, iż analizowanym związkiem był 1,1-ditlenek 2-*n*-propylo-1,3,2-benzotiaselenazolu **222**. Związek ten do tej pory otrzymywany był jedynie na drodze utleniającej cyklizacji 2,2'-diselenobis(*N*-*n*-propylobenzenosulfonamidu) **223**, który otrzymałem jako drugą frakcję z kolumny chromatograficznej.

W widmie IR związku **223** obserwowałem zarówno pasma absorpcji pochodzące od grupy SO_2 , jak i od grupy NH, która była również widoczna w postaci singletu przy 8,06 ppm w widmie ^1H NMR.

Diselenid **223** otrzymywano dotychczas wykorzystując sól dilitową **227**²²⁹ lub w reakcji diselenidu bis[2-(chlorosulfonylo)fenylowego] **214** z *n*-propyloaminą,²²⁸ co zostało przedstawione na poniższym schemacie.



Schemat 43. Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z *n*-propyloaminą

Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z amoniakiem i pierwszorzędowymi aminami alifatycznymi dają różne produkty – diselenidy **215**, **216**, **223** lub 1,3,2-benzotiaselenazole **222** w zależności od rodzaju użytego nukleofila. W kolejnych doświadczeniach postanowiłem sprawdzić zachowanie się amin aromatycznych wobec tego samego biselektrofila **203**.

Reakcję tandemowego selenenylowania-sulfonylowania pierwszorzędowej grupy aminowej w anilinie przy użyciu chlorobromku **203** przeprowadziłem w środowisku suchego i oczyszczonego octanu etylu z ponad dwukrotnym nadmiarem trietyloaminy.

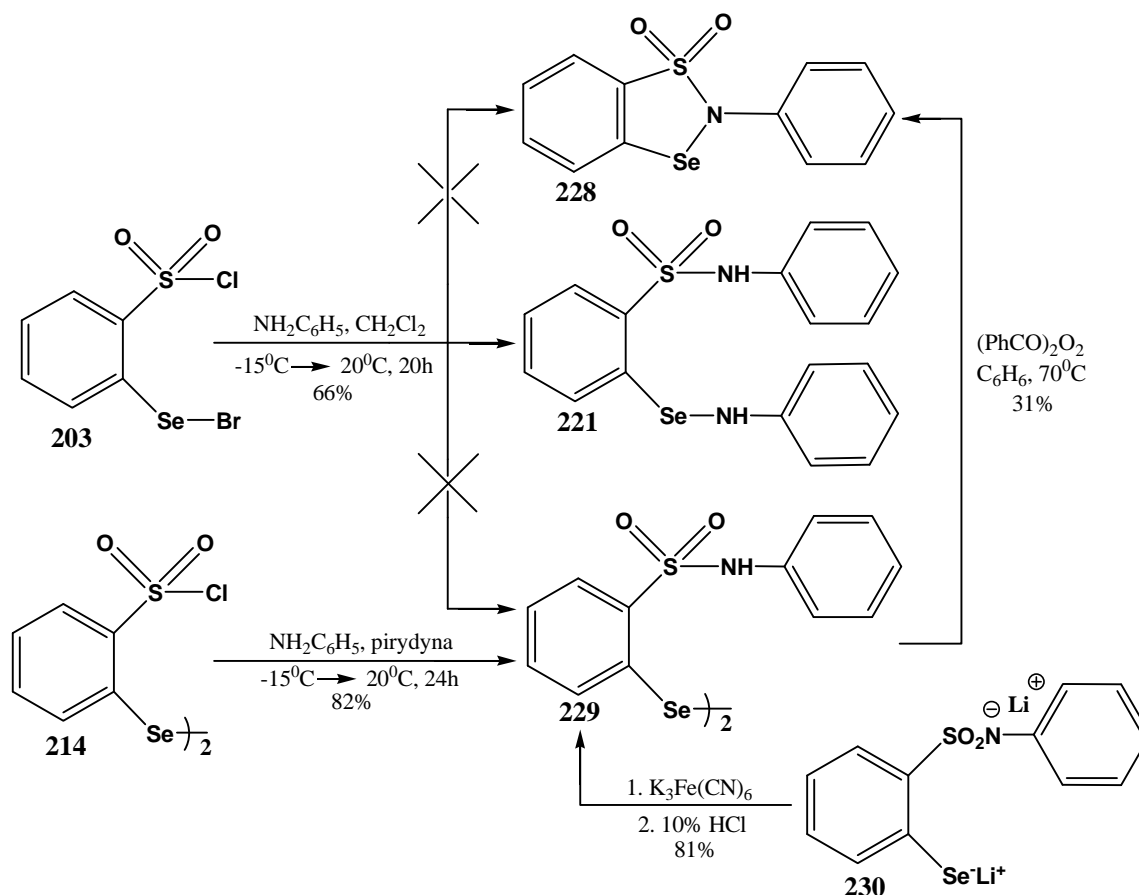
Wybór rozpuszczalnika podyktowany był rozpuszczalnością powstających w wyniku reakcji produktów ubocznych w postaci bromo- i chlorowodorków trietyloaminy, które z octanu etylu wytrącają się ilościowo.

Po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej otrzymany produkt przekrystalizowałem z mieszaniny dichlorometan-heksan i poddałem szczegółowej analizie.

W widmie IR obserwowałem cztery główne pasma absorpcji: dwa pochodzące od grupy SO₂ przy 1159 i 1338 cm⁻¹ oraz dwa przy 3354 i 3429 cm⁻¹ pochodzące od grupy NH. Taki obraz widma charakterystyczny był dla otrzymanych przeze mnie wcześniej diselenidów, stąd moje podejrzenie, że w wyniku reakcji chlorobromku **203** z aniliną otrzymałem 2,2'-diselenobis(N-fenylobenzenosulfonamid) **229**. Szczegółowa analiza widma ¹H NMR, w którym widoczne były trzy pierścienie aromatyczne: dwa monopodstawione i jeden dipodstawiony w pozycji *orto* (δ=6.69 ppm, d, J=8.1Hz, 2H, ArH; δ=7.13-7.17 ppm, m, 6H, ArH; δ=7.21 ppm, d, J=7.6Hz, 2H, ArH; δ=7.40 ppm, d, J=8.1Hz, 2H, ArH; δ=7.54 ppm, s, 1H, ArH; δ=7.78 ppm, d, J=8.1Hz, 1H, ArH) jednoznacznie zaprzeczyła temu przypuszczeniu i dowiodła, że w wyniku reakcji chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z aniliną otrzymałem z wydajnością 12% 2-(sulfamoylofenylo)fenyloselenenyloanilinę **221**, której strukturę dodatkowo potwierdziłem analizą elementarną. Ze względu na to, iż związek ten był jedynym znanym przykładem 2-(sulfamoylo)fenyloselenenyloaminy postanowiłem zwiększyć wydajność jego syntezy poprzez dobór odpowiednich warunków reakcji.

Wzrost wydajności związku **221** z 12 do 66% osiągnąłem prowadząc reakcję wobec czterokrotnego nadmiaru aniliny w czasie 20 godzin w suchym dichlorometanie.

Cykliczny związek **228**, będący najprostszym siarkowym analogiem ebselenu, nie powstaje w reakcji chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z aniliną i jest możliwy jedynie do otrzymania w wyniku utleniającej cyklizacji 2,2'-diselenobis(N-fenylobenzenosulfonamidu) **229**, który powstaje w reakcji diselenidu bis[2-(chlorosulfonylo)fenylowego] **214** z aniliną w środowisku pirydyny,²²⁸ lub w reakcji soli dilitowej **230** z K₃Fe(CN)₆,²²⁹ co zostało przedstawione na poniższym schemacie.



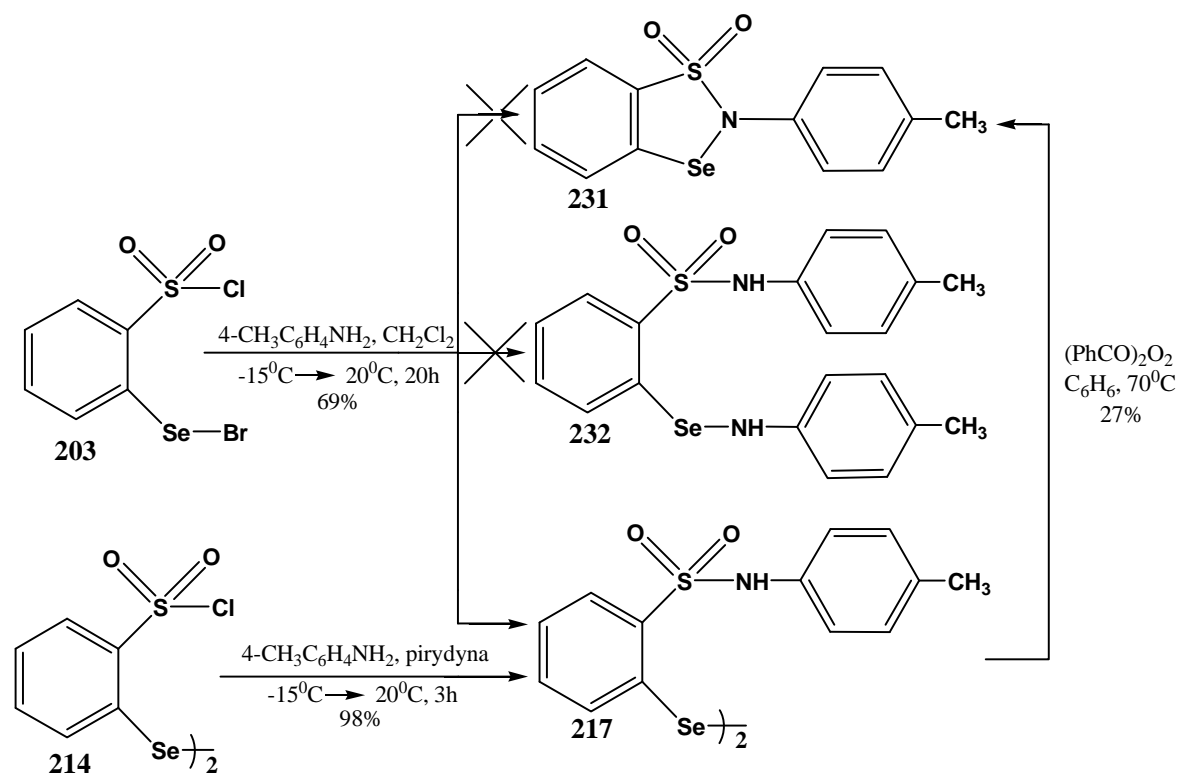
Schemat 44. Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z aniliną

W celu sprawdzenia czy i jaki wpływ na wynik reakcji ma obecność różnych podstawników w pierścieniu aromatycznym aminy, wybrałem dwie aminy aromatyczne z grupami elektronodonorowymi (CH_3 i OCH_3) oraz dwie – z grupami elektronoakceptorowymi (NO_2 i Cl) znajdującymi się w pozycji *para* w stosunku do grupy aminowej.

Reakcję *p*-metyloaniliny z chlorkiem 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowym **203** prowadziłem w środowisku suchego dichlorometanu używając ponad trzykrotnego jej nadmiaru w stosunku do chlorobromku **203**. W wyniku tej reakcji spodziewałem się otrzymać 1,1-ditlenek 2-(4-metylofenylo)-1,3,2-benzotiaselenazolu **231**, jednakże szczegółowa analiza widm oraz zgodność temperatury topnienia produktu z wartością literaturową²²⁸ dowiodły, że produktem był 2,2'-diselenobis-[N-(4-metylofenylo)benzenosulfonamid] **217**.

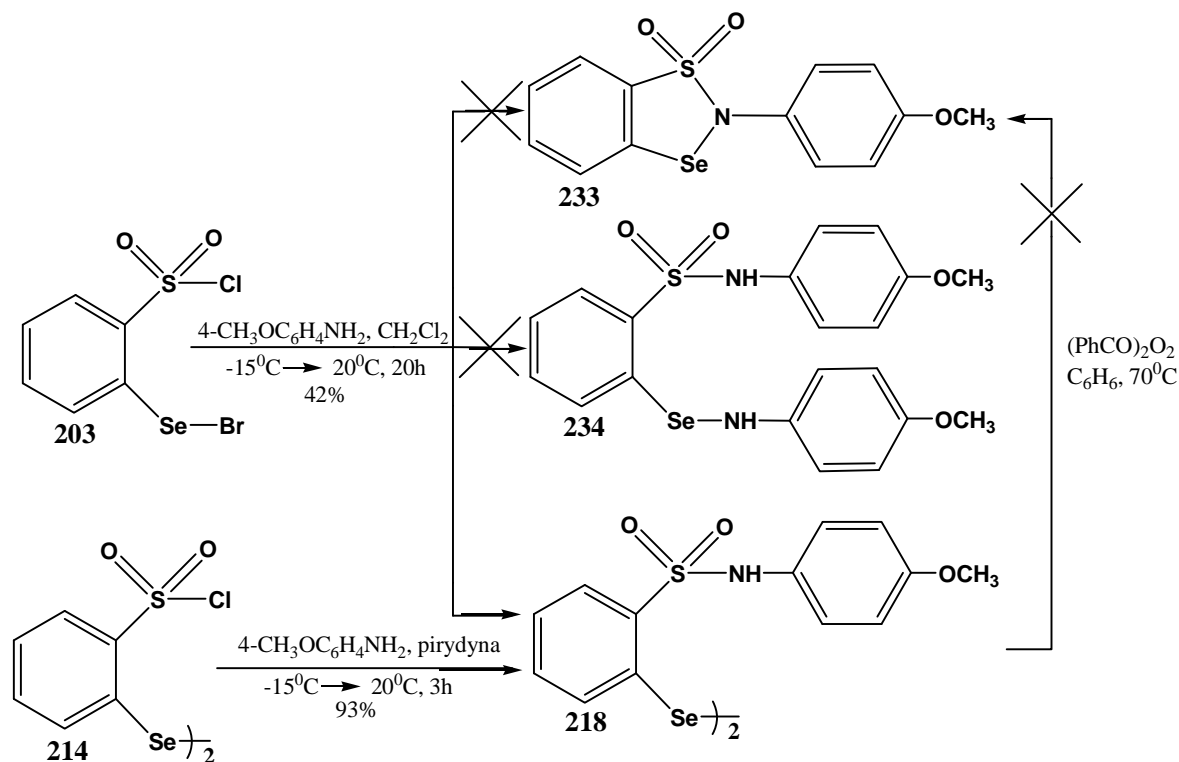
W kolejnej próbie zmieniłem stosunek stechiometryczny *p*-metyloaniliny do chlorobromku **203** na 4:1 w celu ukierunkowania reakcji na otrzymanie dipodstawionego związku **232**. Ponadto wydłużyłem czas reakcji z 3 do ponad 20 godzin, kontrolując jednocześnie postęp reakcji metodą TLC. Wynik tej syntezy był dokładnie taki sam jak poprzednio, zmianie uległa jedynie wydajność procesu z 48 do 69%.

Otrzymany w reakcji chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z *p*-metyloaniliną 2,2'-diselenobis-[N-(4-metylofenylo)benzenosulfonamid] **217** można również otrzymać w reakcji diselenidu bis[2-(chlorosulfonylo)fenylo] **214** z *p*-toluidyną w środowisku pirydyny, a otrzymany w wyniku tej syntezy produkt **217** poddać utleniającej cyklizacji do 1,1-ditlenku 2-(4-metylofenylo)-1,3,2-benzotiaselenazolu **231**,²²⁸ co zostało przedstawiona na Schemacie 45.



Schemat 45. Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z *p*-metyloaniliną

Podobny wynik otrzymałem w reakcji chlorobromku **203** z *p*-metoksyaniliną prowadzonej w środowisku suchego dichlorometanu przy ponad czterokrotnym, molowym nadmiarze *p*-anizydyny. W reakcji tej spodziewałem się otrzymać nowy, dipodstawiony układ **234**, jednakże zgodność widm oraz temperatury topnienia otrzymanego przeze mnie związku z danymi zawartymi w literaturze²²⁸ potwierdziły jedynie, iż otrzymanym związkiem był 2,2'-diselenobis-[N-(4-metoksyfenylo)benzenosulfonamid] **218** (Schemat 46), którego synteza z diselenidu **214** i *p*-metoksyaniliny w środowisku pirydyny została opisana w jednej ze wcześniejszych prac.²²⁸



Schemat 46. Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z *p*-metoksyaniliną

W literaturze nie odnalazłem żadnych informacji na temat syntezy 1,1-ditlenku 2-(4-metoksyfenylo)-1,3,2-benzotiaselenazolu **233**. Jedyna wzmianka dotycząca tego związku znajduje się we wcześniej wspomianej przeze mnie pracy i dotyczy próby syntezy tego związku z 2,2'-diselenobis-[N-(4-metoksyfenylo)benzenosulfonamidu] **218** w wyniku utleniającej cyklizacji. Metoda ta jest bardzo użyteczna w syntezie wielu związków, jednakże w tym konkretnym przypadku zawodzi i prowadzi do otrzymania złożonej mieszaniny niezidentyfikowanych produktów. Najprawdopodobniej taki wynik reakcji spowodowany jest obecnością grupy OCH₃ w pierścieniu aromatycznym, która pod wpływem utleniacza jakim jest nadtlenek benzoilu stosowany do zamknięcia pierścienia benzotiaselenazolowego, może ulegać utlenieniu do różnych produktów.

Przeprowadzone przeze mnie reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z aniliną podstawioną w pozycji *para* grupami elektronodonorowymi (CH₃ i OCH₃) bez względu na środowisko reakcji, zasadę oraz stosunek stechiometryczny aminy do chlorobromku **203** zawsze prowadzą do otrzymania odpowiednich 2,2'-diselenobis-[N-(4-podstawionych fenyl)benzenosulfonamidów].

Jedną z dwóch amin podstawionych w pierścieniu aromatycznym grupą elektroakceptorową, której zachowanie wobec chlorobromku **203** postanowiłem zbadać była *p*-nitroanilina. Pierwszą próbę cyklizacji chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego

203 z *p*-nitroaniliną przeprowadziłem w środowisku suchego CH₂Cl₂ używając do chemicznego wiązania HBr i HCl trietyloaminę.

Analiza widma IR związku, otrzymanego w wyniku wyżej opisanej reakcji, wskazuje na obecność w nim grup NH (3242 cm⁻¹) i NO₂ (1518, 1343 cm⁻¹) oraz grupy SO₂ (1343 i 1162 cm⁻¹). Dodatkowo, proton z grupy NH widoczny był w widmie ¹H NMR w postaci singletu przy δ=11.77 ppm, podobnie jak sygnały protonów pochodzące od dwóch *orto*- oraz dwóch *para*- podstawionych pierścieni aromatycznych (8.17 (d, J=9.0 Hz, 4H, ArH), 8.01 (d, J=7.7 Hz, 2H, ArH), 7.75 (d, J=7.7 Hz, 2H, ArH), 7.47 (dd, J=7.7 Hz, 2H, ArH), 7.39 (dd, J=7.7 Hz, 2H, ArH), 7.34 (d, J=9.0 Hz, 4H, ArH)). Wyniki wyżej przedstawionych analiz wskazują na to, iż analizowanym przeze mnie związkiem był 2,2'-diselenobis-[N-(4-nitrofenylo)-benzenosulfonamid] **219**, którego strukturę oraz czystość dodatkowo potwierdziłem analizą elementarną.

W kolejnej próbie, przeprowadzonej w celu otrzymania dipodstawionego związku **236** zamiast Et₃N użyłem *p*-nitroanilinę w czterokrotnym, molowym nadmiarze w stosunku do chlorobromku **203**. Reakcję przeprowadziłem w suchym CH₂Cl₂, w temperaturze -10 °C wydłużając jednocześnie czas reakcji z 1 do 4 godzin, kontrolując postęp reakcji przy użyciu TLC.

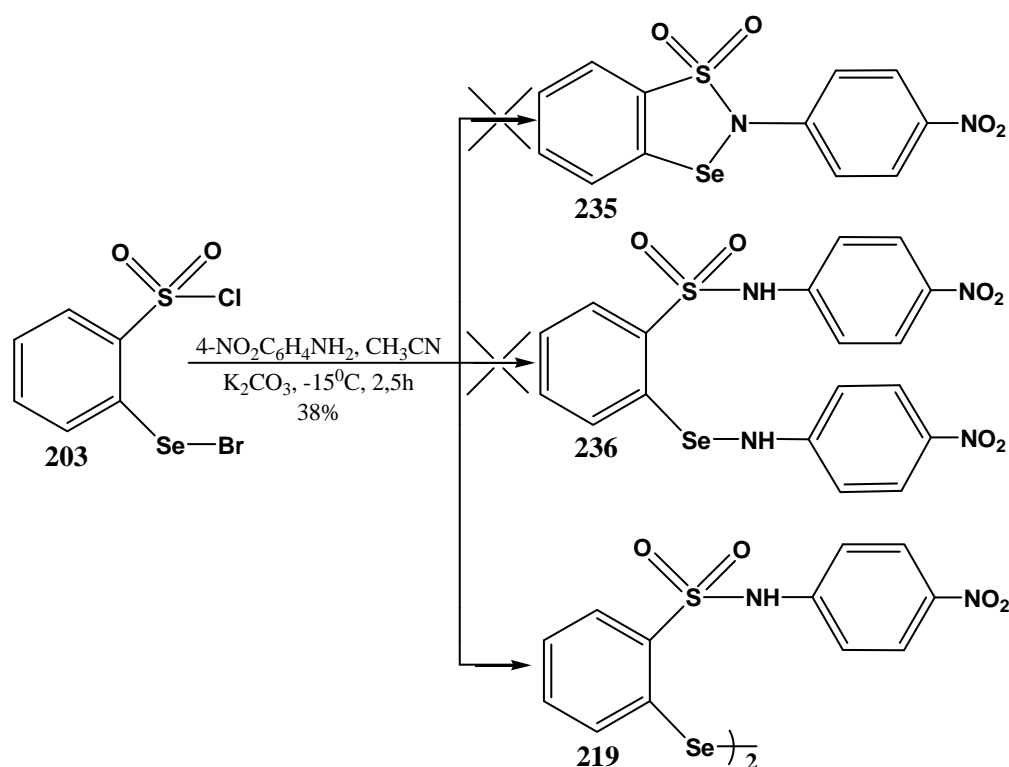
W wyniku tej reakcji otrzymałem dokładnie ten sam diselenid **219** co w poprzedniej syntezie. Zmianie uległa jedynie wydajność procesu z 29 do 35%, co nasuwa wniosek, iż w celu zwiększenia wydajności syntezy diselenidu **219** należy wydłużyć czas reakcji oraz stosować nadmiar *p*-nitroaniliny do wiązania tworzącego się w czasie reakcji HBr i HCl.

W kolejnej próbie postanowiłem sprawdzić, czy zmiana czynnika wiążącego bromo- i chlorowodór oraz rozpuszczalnika ma wpływ na przebieg tej reakcji.

W reakcji chlorobromku **203** z *p*-nitroaniliną dichlorometan zastąpiłem bardziej polarnym rozpuszczalnikiem jakim jest octan etylu. Jako zasady użyłem trietyloaminy, której bromo- i chlorowodorki w octanie etylu ulegają całkowitemu wytrąceniu.

Wkrapłając do bezbarwnego, klarownego roztworu *p*-nitroaniliny oraz Et₃N w suchym octanie etylu, czerwony roztwór chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** obserwowałem natychmiastowe odbarwienie się wkraplanego roztworu i dodatkowe wytrącanie się osadu, którym jak przypuszczałem był osad bromo- i chlorowodorków trietyloaminy, co oznaczałoby, iż reakcja biegnie do jednego z trzech możliwych produktów (**219**, **235** i **236**). Otrzymany, mazisty osad odsączyłem, a do klarownego przesączu dodałem kolejną porcję Et₃N, która spowodowała wytrącenie się nowej porcji osadu.

Wykonana przeze mnie próba polegająca na dodaniu trietyloaminy do roztworu chlorobromku **203** w octanie etylu nie potwierdziła moich przypuszczeń dotyczących pochodzenia otrzymanego wcześniej osadu, gdyż i tym razem otrzymałem dokładnie taki sam produkt, który jak się teraz okazało, jest wynikiem czwartorzędowania trietyloaminy chlorobromkiem **203**. Otrzymany w ten sposób związek był bardzo nietrwały oraz silnie higroskopijny, co uniemożliwiło poddanie go szczegółowej analizie w celu określenia jego dokładnej struktury.

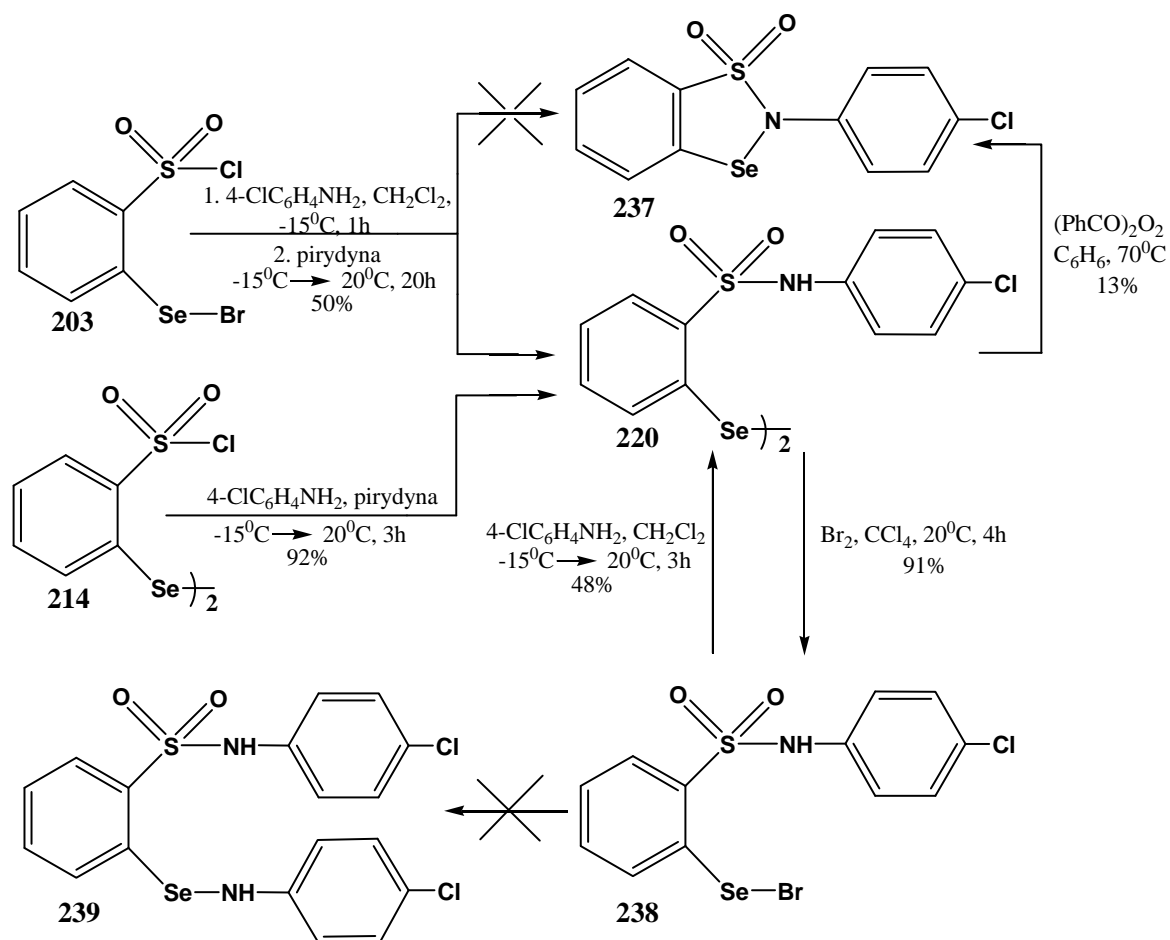


Schemat 47. Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z *p*-nitroaniliną

Kolejne dwie próby syntezy 1,1-ditlenku 2-(4-nitrofenylo)-1,3,2-benzotiaselenazolu **235** przeprowadziłem w środowisku acetonitrylu stosując jako zasady w jednym przypadku BaO, natomiast w drugim K_2CO_3 (Schemat 47). W obu tych przypadkach otrzymałem znany mi już dobrze diselenid **219** z wydajnością wynoszącą odpowiednio 31 i 38%.

2,2'-Diselenobis-[N-(4-nitrofenylo)benzenosulfonamid] **219** otrzymałem również w reakcji, którą prowadziłem w obecności suchej pirydyny, stanowiącej zarówno rozpuszczalnik dla tej reakcji jak i zasadę wiążącą HBr i HCl. Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez ponad 20 godzin otrzymując wspomniany już wcześniej diselenid **219** z 35% wydajnością.

Inną, wybraną przeze mnie aminą posiadającą grupę elektroakceptorową była *p*-chloroanilina, którą użyłem w syntezie 1,1-ditlenku 2-(4-chlorofenylo)-1,3,2-benzotiaselena-zolu **237**.



Schemat 48. Reakcje chlorku 2-(bromoselena)benzenosulfonylowego z *p*-chloroaniliną

Reakcję tę przeprowadziłem w dwóch etapach stosując dwukrotny nadmiar *p*-chloroaniliny w suchym dichlorometanie, w temperaturze $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ w pierwszym, a następnie suchą pirydynę w drugim etapie, co zostało przedstawione na poniższym schemacie.

Po wyizolowaniu produktu z mieszaniny poreakcyjnej poprzez odparowanie nadmiaru pirydyny, przemycie pozostałości 5% wodnym roztworem HCl i ekstrakcją dichlorometanem oraz dalszym oczyszczeniu związku na kolumnie chromatograficznej, produkt reakcji poddałem szczegółowej analizie w celu określenia jego dokładnej struktury.

Analiza widm IR i ^1H NMR oraz temperatura topnienia otrzymanego związku jednoznacznie potwierdziły, że w reakcji chlorku 2-(bromoselena)benzenosulfonylowego **203** z *p*-chloroaniliną powstaje jedynie 2,2'-diselenobis-[N-(4-chlorofenylo)benzenosulfonamid] **220**, który można również otrzymać w znanej reakcji diselenidu bis[2-(chlorosulfonylo)fenylowego] **214**

z *p*-chloroaniliną w środowisku pirydyny. Związek ten ulega również utleniającej cyklizacji do 1,1-ditlenku 2-(4-chlorofenilo)-1,3,2-benzotiaselenazolu **237** pod działaniem nadtlenku benzoilu.²²⁸

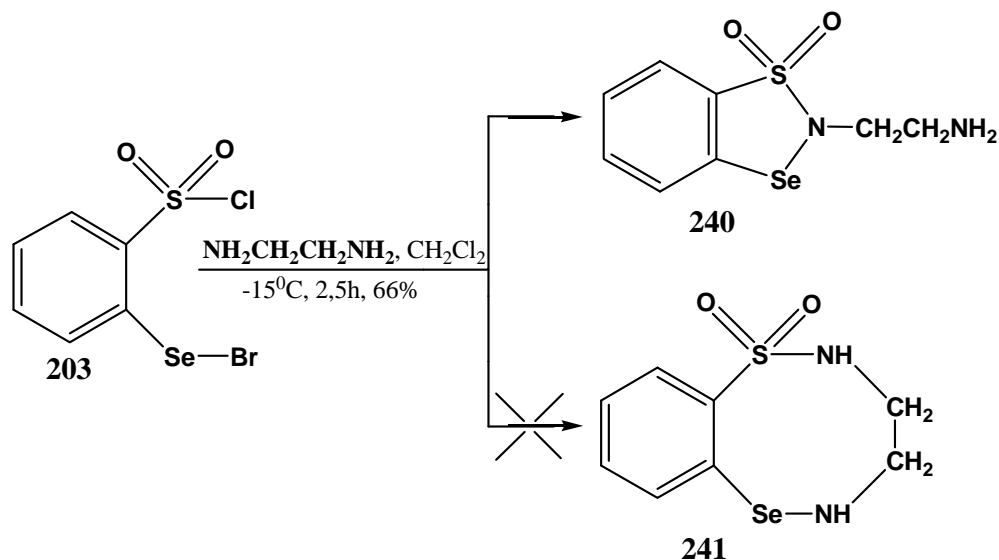
Kolejne, przeprowadzane przeze mnie reakcje były głównie ukierunkowane na syntezę nowego dipodstawionego związku **239**. Jedną z takich prób przeprowadziłem w dokładnie takich samych warunkach jak wyżej opisana synteza z tą różnicą, że przed dodaniem pirydyny, do środowiska reakcji wprowadziłem dodatkową porcję *p*-chloroaniliny.

Jeszcze inną reakcję przeprowadziłem w środowisku suchego CH₂Cl₂ używając ponad czterokrotnego molowego nadmiaru *p*-chloroaniliny w stosunku do chlorobromku **203**. Reakcję prowadziłem przez ponad 15 godzin początkowo w -15 °C, a następnie w temperaturze pokojowej kontrolując postęp reakcji metodą TLC. W obydwu reakcjach udało mi się wyizolować jedynie 2,2'-diselenobis-[N-(4-chlorofenilo)benzenosulfonamid] **220** z wydajnościami równymi odpowiednio 47 i 48%.

Niepowodzenia w syntezie związku **239** skłoniły mnie do próby wykorzystania jako substratu diselenidu **220**, na który podziałałem cząsteczkowym bromem w CCl₄, otrzymując odpowiednią bromoselenopochodną **238**. Niestety w reakcji z *p*-chloroaniliną otrzymałem jedynie diselenid **220** z 48% wydajnością.

Z przeprowadzonych doświadczeń wynika, że bez względu na rodzaj stosowanej zasady, rozpuszczalnika, bądź też stosunek stechiometryczny aminy biorącej udział w reakcji z chlorkiem 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowym **203**, większość reakcji prowadzi do otrzymania 2,2'-diselenobis-(N-podstawionych benzenosulfonamidów). Wyjątek stanowi reakcja z *n*-propyloaminą (Schemat 43) i znana z literatury²²⁸ reakcja z *t*-butyloaminą.

Ciekawą z punktu widzenia konkurencyjności jest reakcja chlorobromku **203** z 1,2-etylenodiaminą, która posiada dwa centra nukleofilowe zlokalizowane na obydwu atomach azotu. Przeprowadzając tę reakcję w dichlorometanie, w obniżonej temperaturze oraz przy nadmiarze diaminy spodziewałem się otrzymać jeden z dwóch produktów przedstawionych na Schemacie 49.



Schemat 49. Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z 1,2-etylenodiaminą

Odsączony, przemyty wodą, wysuszony na powietrzu i przekryształizowany z dichlorometanu produkt wyżej opisanej reakcji, w postaci białych igieł poddałem szczegółowej analizie w celu określenia jego dokładnej struktury.

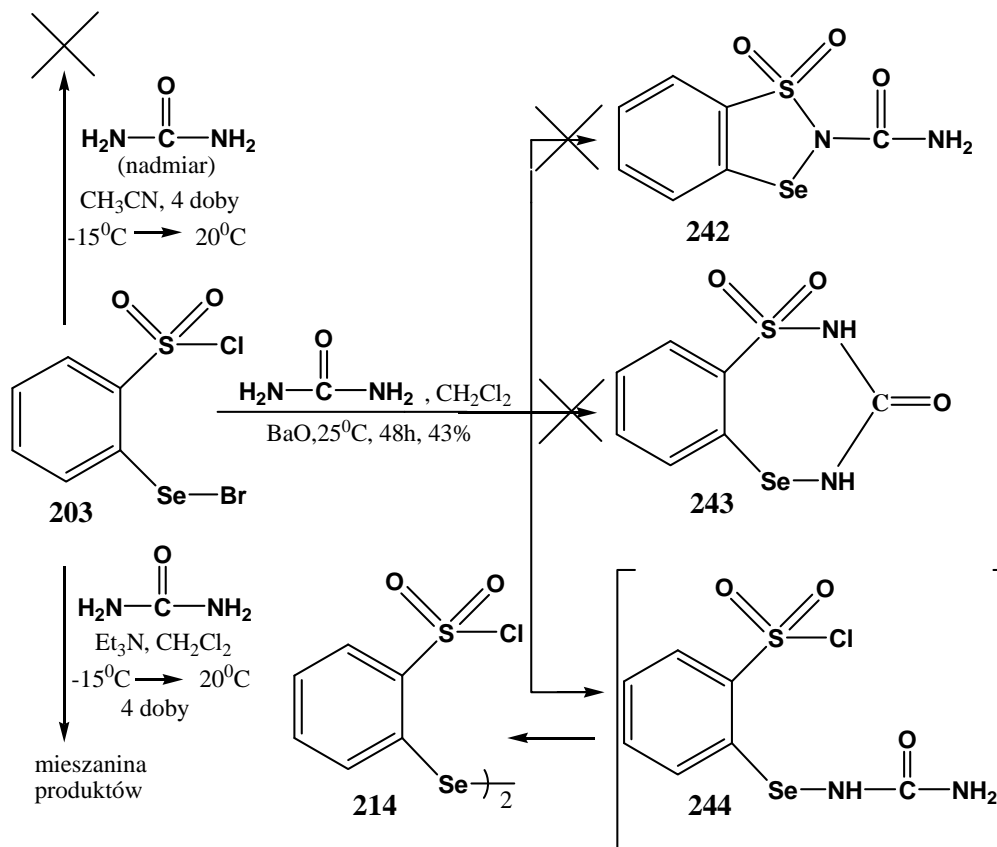
Analiza widma IR potwierdziła zarówno obecność grupy NH₂ (3293 i 3357 cm⁻¹) jak i grupy SO₂ (1316 i 1155 cm⁻¹). Protony wolnej grupy aminowej były również widoczne w widmie ¹H NMR w postaci singletu przy δ=2.32 ppm. Ponadto, w widmie tym obserwowałem dwa sygnały w postaci tripletów przy δ=2.78 i 2.97 ppm pochodzące od dwóch grup CH₂. W widmie tym widoczne były również sygnały wskazujące na obecność w analizowanym związku pierścienia aromatycznego podstawionego w pozycji *orto*.

Analiza widm wskazuje na to, że reakcji tandemowego selenenylowania-sulfonylowania uległa jedynie jedna grupa aminowa, a otrzymanym w tej reakcji produktem jest 1,1-ditlenek 2-(2-aminoetylo)-1,3,2-benzothiaselenazolu **240**. W celu potwierdzenia struktury tego związku oraz określenia jego czystości, poddałem go analizie elementarnej, stwierdzając dużą zgodność wyników analizy z wartościami obliczonymi.

Zupełnie inny wynik otrzymałem w reakcji chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z mocznikiem. Mocznik podobnie jak 1,2-etylenodiamina posiada dwa centra nukleofilowe zlokalizowane na dwóch atomach azotu, których nukleofilowość jest znacznie mniejsza ze względu na sąsiedztwo grupy karbonylowej.

W przypadku, kiedy prowadziłem reakcje chlorobromku **203** z mocznikiem w środowisku acetonitrylu stosując jako zasadę nadmiar mocznika obserwowałem całkowity brak jakiegokolwiek postępu reakcji. W reakcji, w której jako czynnika wiążącego wydzielający

się w czasie reakcji HBr i HCl użyłem trietyloaminy otrzymałem mieszaninę wielu nietrwałych produktów, których nie udało mi się wyizolować. Reakcja ta przebiegała bardzo powoli i była przeze mnie kontrolowana metodą chromatografii cienkowarstwowej.

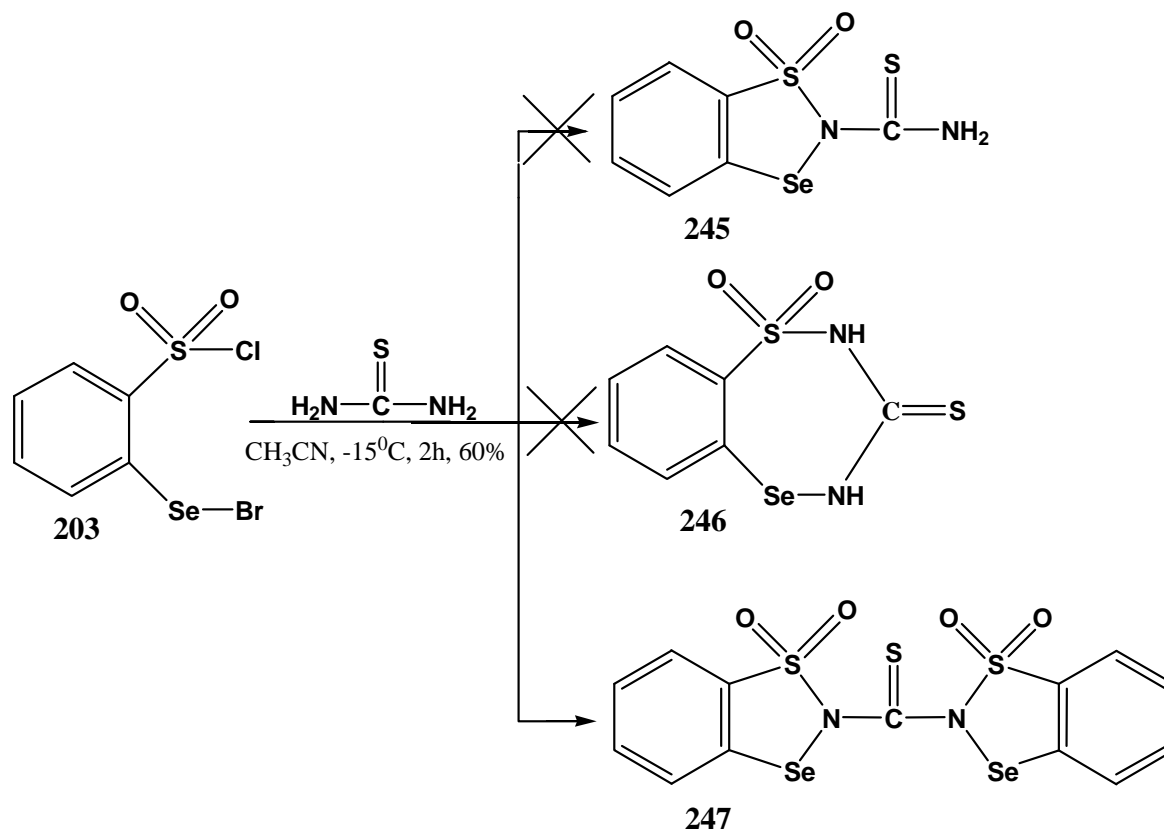


Schemat 50. Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z mocznikiem

Prowadząc reakcje w układzie dwufazowym, używając jako zasady tlenku baru, udało mi się wyizolować jedynie diselenid **214**, który najprawdopodobniej powstał w wyniku rozkładu związku **244**, który był wynikiem selenenylowania mocznika chlorkiem 2-(bromoseleno)-benzenosulfonylowym **203**. W reakcji tej nie powstają natomiast układy cykliczne takie jak związek **242** czy **243**.

Pomimo, iż tiomocznik pod względem budowy jest bardzo podobny do mocznika, to w obecności chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** zachowuje się zupełnie inaczej. Prowadząc reakcje chlorobromku **203** z ponad trzykrotnym molowym nadmiarem tiomocznika w suchym acetonitrylu, w obniżonej temperaturze, spodziewałem się otrzymać jeden z dwóch produktów cyklicznych **245** lub **246** będących wynikiem tandemowej reakcji selenenylowania-sulfonylowania jednej lub obydwu grup aminowych obecnych w tiomoczniku. Ku mojemu zdziwieniu zarówno ani w widmie IR, ani w widmie $^1\text{HNMR}$ nie

odnalazłem sygnałów, które mogłyby wskazywać na obecność w badanym związku grupy NH_2 lub NH . Pozwala to przypuszczać, że budowa związku **247** może odpowiadać strukturze przedstawionej na Schemacie 51, co dodatkowo potwierdziła analiza elementarna.

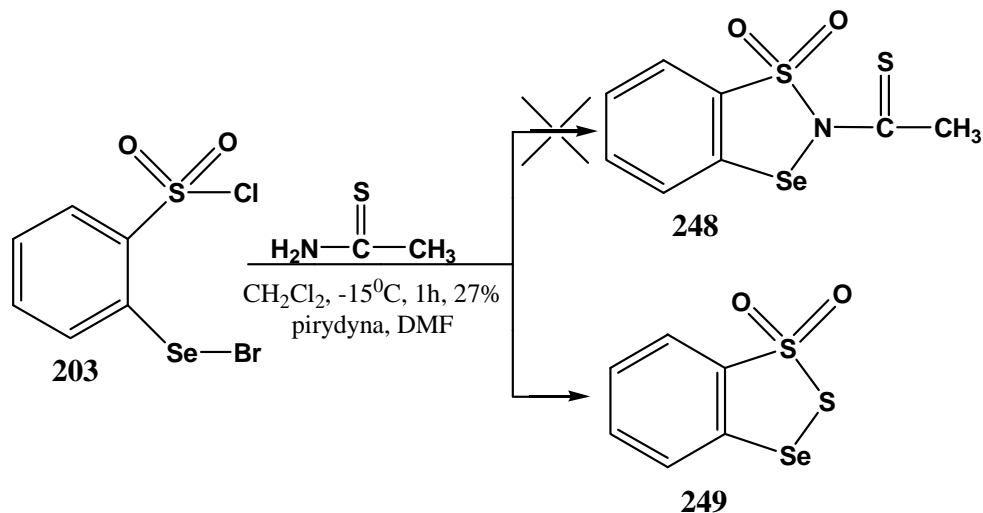


Schemat 51. Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z tiomocznikiem

Kolejnym substratem zawierającym pierwszorzędową grupę amidową był acetamid, który jak się okazało nie reaguje z chlorkiem 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowym **203** nawet po długim czasie, w przeciwieństwie do amidu kwasu tiooctowego, który reaguje łatwo, lecz w odmienny sposób niż stosowane przeze mnie do tej pory nukleofile. W reakcji tej należałoby spodziewać się cyklicznego związku **248**, który potwierdziłoby N-nukleofilowy charakter AKT. Tioacetamid zachował się natomiast w tej reakcji jak typowy S-nukleofil dając nieznaną dotychczas pięcioczłonowy układ heterocykliczny z dwoma wbudowanymi atomami siarki i jednym atomem selenu.

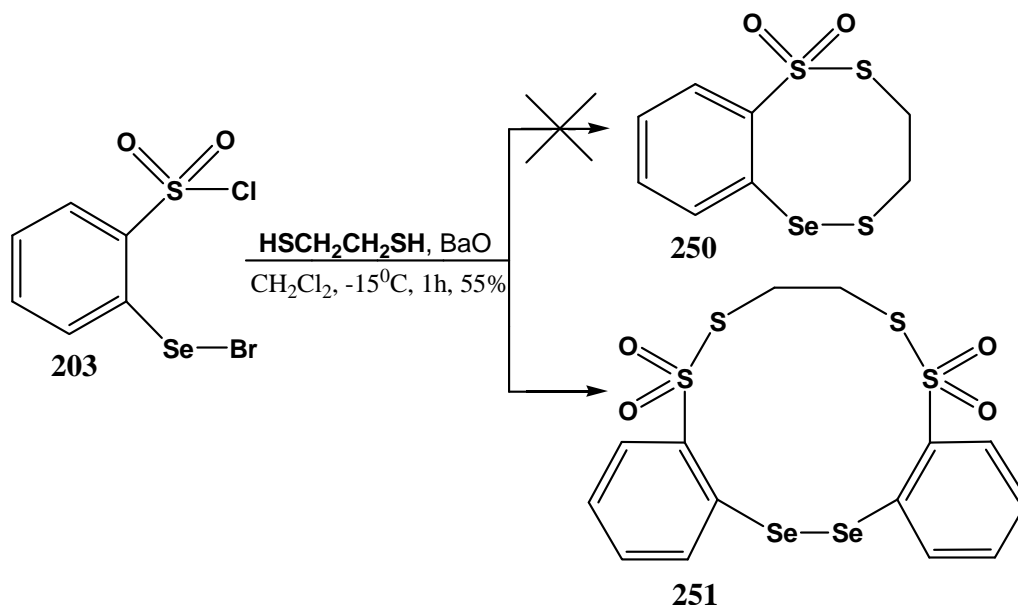
W widmie ^1H NMR 1,1-ditleneku benzo-1,2,3-ditiaselenolu **249** obserwowałem jedynie sygnały pochodzące od pierścienia aromatycznego w postaci dwóch trypletów i dwóch dubletów przy $\delta=7.55, 7.67, 7.72, 8.05$ ppm, natomiast w widmie IR można było wyróżnić kilka najbardziej charakterystycznych pasm absorpcji przy $\nu=3080, 1566, 1422, 1314, 1145,$

1122 cm⁻¹. Dodatkowo strukturę nowego układu heterocyklicznego potwierdziłem analizą elementarną.



Schemat 52. Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z AKT

Opisana wyżej synteza skłoniła mnie do przeprowadzenia kolejnej reakcji z użyciem innego S-nukleofila. Najbardziej odpowiednim związkiem wydał mi się 1,2-etanoditiol, który posiada na obu końcach łańcucha alifatycznego grupy tiolowe, które mogłyby ulec selenenyłowaniu i sulfonylowaniu dając nowy układ heterocykliczny **250**.



Schemat 53. Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z 1,2-etanoditiolem

Obecność w widmie ¹H NMR singletu przy δ=3.10 ppm odpowiadającego czterem równocennym magnetycznie protonom grupy etylenowej sugerowałaby powstanie symetrycznego związku, który dodatkowo zawierałby dwa *orto* podstawione, sześciocząłowe pierścienie aromatyczne, których protony dały sygnały w postaci dwóch

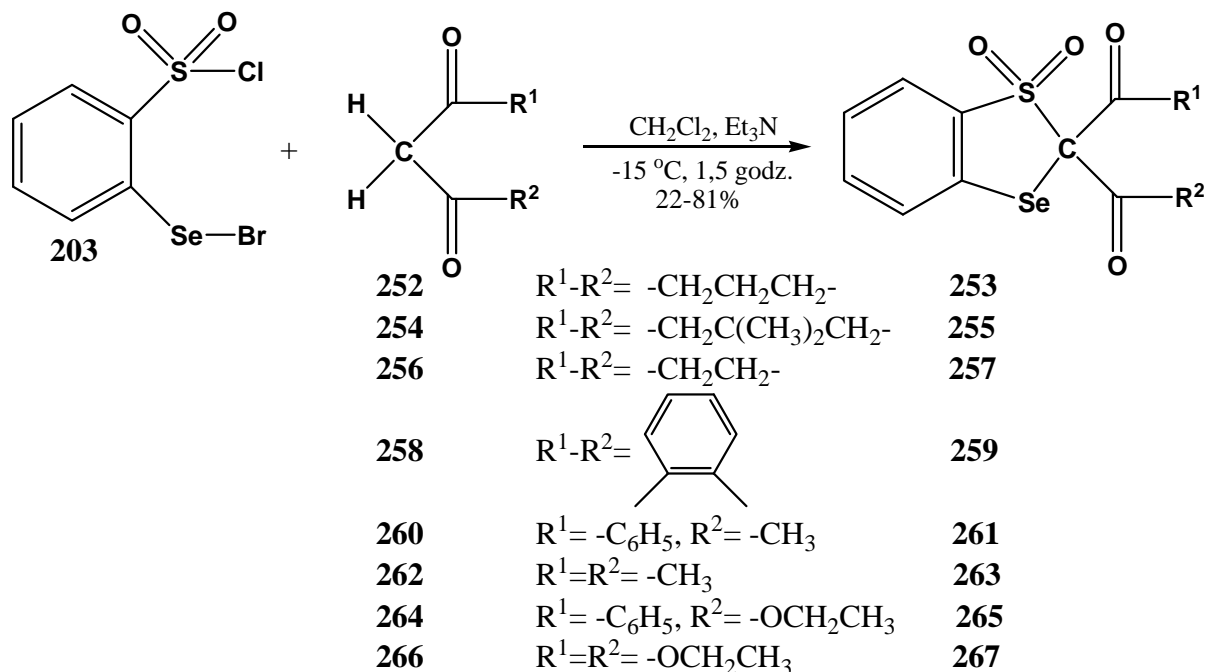
trypletów przy $\delta=7.46$ i 7.67 ppm oraz dwóch dubletów przy $\delta=8.04$ i 8.27 ppm. Wyniki analizy potwierdziły przypuszczenie, że w wyniku reakcji chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z 1,2-etanoditiolom powstaje dwunastoczłonowy, makrocykliczny związek **251**.

3.1.4 Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z C-H kwasami

Omówione w Rozdziale 3.1.3 wyniki reakcji chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z pierwszorzędowymi aminami pokazały, iż reakcja tandemowego selenenylowania-sulfonylowania grup aminowych, poza nielicznymi wyjątkami, praktycznie nie zachodzi.

W dalszych badaniach nad reaktywnością chlorobromku **203** postanowiłem sprawdzić zachowanie się tego związku w obecności C-H kwasów.

Reakcja tandemowego selenenylowania-sulfonylowania aktywnych grup metylenowych przy użyciu chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** jest ciekawa ze względu na możliwość tworzenia się nowych wiązań Se-C oraz S-C z jednoczesnym zamknięciem pierścienia i utworzeniem rzadko spotykanego układu heterocyklicznego, zawierającego pięcioczłonowy pierścień z atomem selenu i siarki w pozycji 1,3 oraz dobudowanym fragmentem aromatycznym.



Schemat 54. Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z β -diketonami, β -ketoestrem i β -diestrem

Reakcję tandemowego selenenylowania-sulfonylowania *C-H* kwasów chlorkiem 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowym **203** prowadziłem w środowisku suchego chlorku metylenu, w temperaturze -15 °C w obecności trietyloaminy, w sposób przedstawiony na Schematach 54-56.

Początkowo do reakcji z chlorkiem 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowym **203** wybrałem 1,3-cykloheksanodion **252**, w którym atom węgla grupy metylenowej jest silnie aktywowany obecnością dwóch grup karbonylowych. Produkt reakcji oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej oraz przekryształizowałem z mieszaniny octanu etylenu i heksanu otrzymując związek **253** w postaci białych pryzm o temperaturze topnienia 129-130 °C. W widmie ¹H NMR zaobserwowałem sygnały przy δ=2.08 ppm w postaci kwintetu oraz przy δ=2.58 i 2.71 ppm w postaci trypletów. Taka multipletowość oraz położenie sygnałów charakterystyczne jest dla łańcucha CH₂CH₂CH₂ połączonego z grupami elektroujemnymi, w tym przypadku z grupami karbonyłowymi. Ponadto, w widmie tym obserwowałem cztery sygnały przy δ= 7.40, 7.51, 7.72, 8.04 ppm, pochodzące od dipodstawionego układu aromatycznego. Obecność grupy SO₂ oraz grup karbonylowych potwierdziłem na podstawie obecności pasm przy ν_{CO}=1668 i 1272 cm⁻¹ oraz ν_{SO₂}= 1375 i 1199 cm⁻¹ w widmie IR. Dodatkowo, w celu potwierdzenia struktury produktu reakcji chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z diketonem **252** wykonałem analizę elementarną, która jednoznacznie potwierdziła, iż produktem tej reakcji jest 1,1-ditlenek 2,2-glutarylobenzo-1,3(2*H*)-tiaselenolu **253**.

Reakcji tandemowego selenenylowania-sulfonylowania ulega także, podstawiony w pozycji 5 dwoma grupami metylowymi, cykliczny diketon **254**. Otrzymany w ten sposób, z wysoką wydajnością, benzo-1,3(2*H*)-tiaselenol **255** jest związkiem krystalicznym o temperaturze topnienia 119-122 °C. Obecne w związku **255** protony grup metylowych widoczne były w widmie ¹H NMR w postaci singletu przy δ=1.14 ppm. W postaci singletów widoczne były także sygnały przy δ=2.45 i 2.59 ppm pochodzące od dwóch izolowanych grup CH₂. Układ dwóch trypletów oraz dwóch dubletów przy δ=7.40, 7.51, 7.72 i 8.04 ppm, obecny w widmie protonowym, charakterystyczny jest dla *orto* podstawionego benzenu. Natomiast w widmie IR, podobnie jak w poprzednim przypadku, obecne były pasma absorpcji pochodzące zarówno od grupy SO₂ jak i od grupy CO odpowiednio przy 1386, 1192 oraz 1669 i 1259 cm⁻¹. Ponadto struktura związku **255** została dodatkowo potwierdzona przez analizę elementarną i widmo ¹³C NMR.

Schemat 54 przedstawia także syntezę 1,1-ditlenku 2,2-succinylobenzo-1,3(2*H*)-tiaselenolu **257**, który powstaje w reakcji tandemowego selenenyłowania-sulfonyłowania 1,3-cyklopentanodionu **256** chlorobromkiem **203**. Surowy produkt reakcji oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej używając jako eluenta CHCl_3 , a następnie krystalizowałem go z mieszaniny octan etylu-heksan otrzymując w rezultacie krystaliczny produkt w postaci białych pryzm o temperaturze topnienia 105-107 °C. W widmie ^1H NMR produktu obecne były dwa sygnały w postaci trypletów przy $\delta=2.63$ i 2.83 ppm, które odpowiadają dwóm grupom CH_2 oraz cztery sygnały przy $\delta=7.51, 7.60, 7.73, 8.14$ ppm pochodzące od czterech aromatycznych protonów. Grupy metylenowe, a dokładniej atomy węgla tworzące te grupy, widoczne były przy $\delta=30.2$ i 33.0 ppm w widmie ^{13}C NMR podobnie jak pozostałe atomy węgla, łącznie z atomami węgla pochodzącymi z grup karbonylowych ($\delta=201.4$ ppm), których pasma absorpcji obserwowałem również w widmie IR przy 1707 i 1609 cm^{-1} . Ponadto, w widmie w podczerwieni obecne były dwa intensywne pasma przy 1386 i 1192 cm^{-1} pochodzące od grupy SO_2 .

Ostatnim, wybranym przeze mnie nukleofilem, będącym cyklicznym diketonem, był 1,3-indanodion **258**, który w obecności Et_3N daje klarowny, fioletowy roztwór, który w trakcie wkraplania roztworu chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonyłowego **203** w suchym chlorku metylenu zmienia barwę na czerwoną. Oczyszczony na kolumnie chromatograficznej oraz przekrystalizowany z acetonitrylu produkt reakcji poddałem szczegółowej analizie w celu potwierdzenia jego struktury przedstawionej na Schemacie 54. W widmie ^1H NMR związku **259**, w zakresie od 7.17 do 8.19 ppm obserwowałem osiem różnych sygnałów pochodzących od protonów aromatycznych. Zarówno widmo ^{13}C NMR jak i analiza elementarna jednoznacznie potwierdziły strukturę produktu wyżej opisanej reakcji. Ponadto, w widmie IR obserwowałem cztery intensywne pasma absorpcji, dwa przy 1717 i 1566 cm^{-1} charakterystyczne dla grupy karbonyłowej oraz dwa przy 1390 i 1195 cm^{-1} wskazujące na obecność w badanym związku grupy sulfonyłowej.

Otrzymane do tej pory wyniki dowodzą, że w reakcji chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonyłowego **203** z cyklicznymi 1,3-diketonami powstają dipodstawione w pozycji 2 1,1-ditlenki benzo-1,3(2*H*)-tiaselenolu. Reakcja ta przebiega szybko, a otrzymane w jej wyniku produkty powstają z dużymi wydajnościami, są krystaliczne i odznaczają się dużą trwałością.

W dalszej części swojej pracy postanowiłem zbadać, czy w równie prosty sposób będzie zachodziło tandemowe selenenyłowanie-sulfonyłowanie aktywnych grup metylenowych

w łańcuchowych 1,3-diketonach. W tym celu wybrałem dwa reprezentatywne związki: benzoiloaceton **260** oraz acetyloaceton **262**.

Syntezę 1,1-ditlenku 2-acetylo-2-benzoilobenz-1,3(2*H*)-tiaselenolu **261** kontrolowałem metodą TLC, wykonując pierwszy pomiar w godzinę po rozpoczęciu reakcji. Z obrazu płytki, widzianej pod lampą UV, wynikało, iż reakcja ta nie została zakończona. Po kolejnej godzinie wykonałem ponownie płytkę TLC, której obraz wskazywał na zdecydowany zanik substratów i przyrost jednego produktu. Badając postęp reakcji metodą TLC po 3 godzinach stwierdziłem całkowity brak chlorobromku **203**, co uznałem za koniec reakcji. Oczyszczony na kolumnie chromatograficznej surowy produkt otrzymałem w postaci pomarańczowego oleju, który po 24 godzinach zestalił się, co pozwoliło mi przekrystalizować go z mieszaniny octan etylu-heksan, otrzymując krystaliczny związek w postaci pomarańczowych igieł o temperaturze topnienia 81-83 °C. Strukturę związku **261** potwierdziłem analizą widma ^1H NMR, w którym grupa CH_3 wystąpiła przy 2.00 ppm w postaci singletu, natomiast sygnały pochodzące od protonów aromatycznych uległy częściowemu nałożeniu na siebie tworząc multiplet w zakresie 7.37-7.55 ppm odpowiadający siedmiu protonom. Kolejne dwa protony obecne były na widmie w postaci dwóch dublet dubletów. Obecność grupy karbonylowej oraz sulfonylowej potwierdziłem widmem IR (1669, 1371, 1189 cm^{-1}). Dodatkowo nowy związek poddałem analizie elementarnej, która również potwierdziła jego strukturę.

W tej samej reakcji z użyciem acetyloacetonu **262** otrzymałem 1,1-ditlenek 2,2-diacetylobenz-1,3(2*H*)-tiaselenolu **263**, którego strukturę potwierdziłem analizą spektralną i przedstawiłem na Schemacie 54. W protonowym rezonansie magnetycznym związku **263** obecne były dwie grupy metylowe w postaci jednego singletu przy 2.40 ppm, a także cztery protony aromatyczne w postaci dwóch dubletów przy 7.34 i 8.11 ppm oraz dwóch trypletów przy 7.41 i 7.56 ppm. Grupy CO oraz SO_2 dały intensywne, charakterystyczne pasma absorpcji w widmie w podczerwieni przy 1700, 1612, 1377 i 1180 cm^{-1} .

Obserwacja, że łańcuchowe 1,3-diketony, podobnie jak ich cykliczne analogi, łatwo ulegają reakcji tandemowego selenenylowania-sulfonylowania chlorobromkiem **203** skłoniła mnie do przeprowadzenia kolejnych reakcji z użyciem innych *C-H* kwasów takich jak β -ketoestry czy β -diestry.

W reakcji chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z benzoilooctanem etylu **264** otrzymałem benzo-1,3(2*H*)-tiaselenol **265**, którego strukturę potwierdziłem w oparciu o analizę widm ^1H i ^{13}C NMR, IR oraz analizą elementarną. W widmie protonowym obserwowałem dwa sygnały w postaci trypletu przy 1.02 ppm oraz kwartetu przy 4.10 ppm,

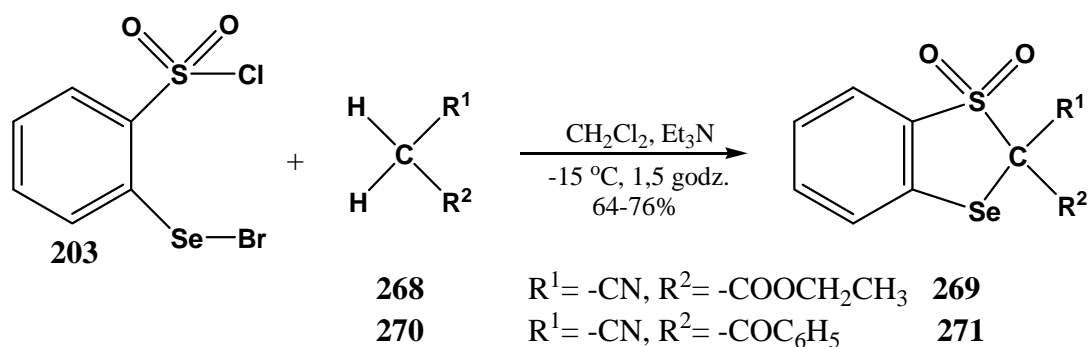
charakterystyczne dla grupy CH_2CH_3 połączonej z elektroujemnym pierwiastkiem, takim jak np. atom tlenu. Obecność dwóch pierścieni aromatycznych w związku **265** potwierdziłem w oparciu o sygnał w postaci multipletu przy 7.37-7.54 ppm oraz dwóch dubletów przy 7.69 i 8.07 ppm. W widmie IR grupa SO_2 dała charakterystyczne pasma absorpcji przy 1369 i 1189 cm^{-1} , natomiast pasmo przy 1691 cm^{-1} powstało w skutek drgania walencyjnego wiązania $\text{C}=\text{O}$. Ponadto, w widmie IR obserwowałem pasmo absorpcji przy 1289 cm^{-1} powstałe w wyniku drgania wiązania $\text{C}-\text{O}$.

Synteza benzo-1,3(2*H*)-tiaselenolu **267** została przedstawiona na Schemacie 54. Związek ten otrzymałem w wyniku reakcji chlorobromku **203** z malonianem dietylu **266** z wydajnością 22%. Oczyszczony na kolumnie chromatograficznej i przekrystalizowany z mieszaniny octan etylu-heksan związek **267** poddałem szczegółowej analizie spektralnej w celu potwierdzenia jego struktury. W widmie ^1H NMR obserwowałem zarówno grupy etylowe w postaci sygnałów przy 1.27 ppm (t, 6H, $J=7.1$ Hz, CH_3) i 4.35 ppm (q, 4H, $J=7.1$ Hz, CH_2), jak i protony pochodzące od pierścienia aromatycznego przy 7.44 ppm (m, 2H), 7.56 ppm (t, 1H, $J=7.0$ Hz) i 7.68 ppm (d, 1H, $J=7.7$ Hz). Liczbę oraz położenie atomów węgla w badanym związku **267** potwierdziłem analizą widma ^{13}C NMR (13.7, 64.2, 125.1, 126.3, 127.8, 134.4, 137.3, 162.6 cm^{-1}). Charakterystyczne pasma absorpcji grupy SO_2 przy 1331 i 1159 cm^{-1} obserwowałem w widmie IR, podobnie jak pasma pochodzące od drgania wiązania $\text{C}=\text{O}$ (1727 cm^{-1}) oraz wiązania $\text{C}-\text{O}$ (1259 cm^{-1}). Dodatkowo strukturę oraz czystość związku **267** potwierdziłem analizą elementarną.

Przeprowadzone przeze mnie do tej pory reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzeno-sulfonylowego **203** z *C-H* kwasami posiadającymi takie grupy elektroakceptorowe jak grupa karbonylowa czy karboksylowa zawsze dawały 2,2-dipodstawione 1,1-ditlenki benzo-1,3(2*H*)-tiaselenolu. W dalszej części swojej pracy postanowiłem zbadać zachowanie się w obecności chlorobromku **203** *C-H* kwasów zawierających w swojej strukturze przynajmniej jedną grupę CN. W tym celu wybrałem kilka reprezentatywnych związków, takich jak β -cyjanoester, β -cyjanoketon jak również związek zawierający dwie grupy cyjanowe.

W wyniku reakcji chlorobromku **203** z cyjanooctanem etylu **268** przedstawionej na Schemacie 55 otrzymałem krystaliczny związek **269** w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 108-110 °C. W widmie protonowym produktu obserwowałem sygnały w postaci trypletu przy 1.36 ppm oraz kwartetu przy 4.43 ppm odpowiadające grupie CH_2CH_3 , a także trzy sygnały w postaci dwóch trypletów i jednego dubletu odpowiednio przy 7.53, 7.68 i 7.76 ppm charakterystyczne dla aromatycznych protonów. Natomiast w widmie IR można było

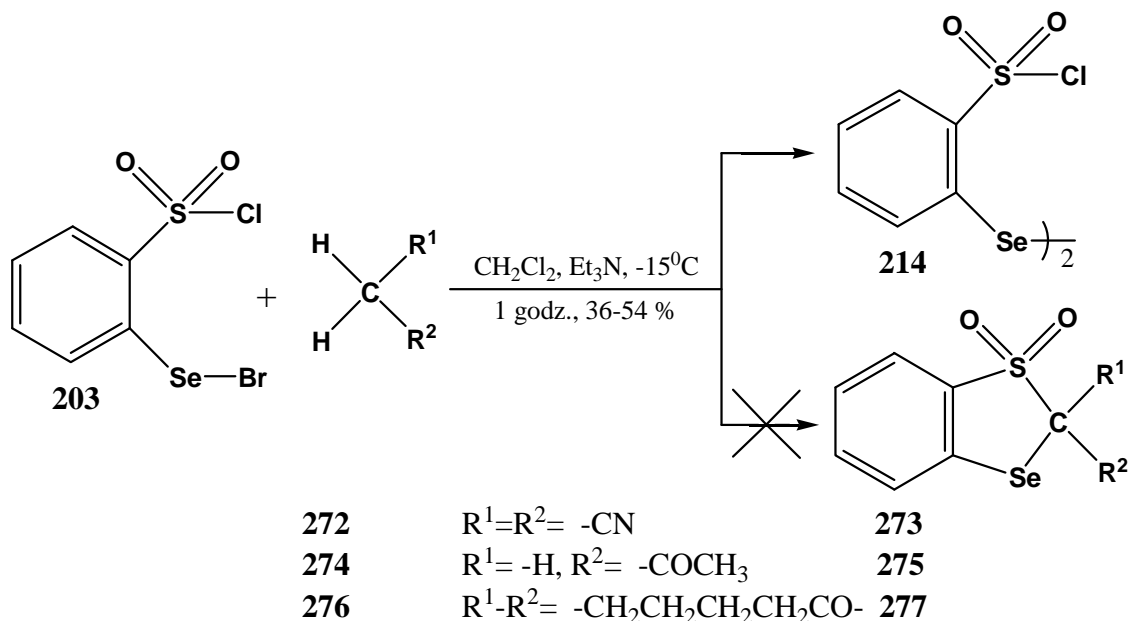
potwierdzić obecność, w analizowanym związku, takich grup jak CN (2248 cm^{-1}), C=O (1753 cm^{-1}), C-O (1229 cm^{-1}) oraz SO₂ ($1338, 1157\text{ cm}^{-1}$). Ponadto, analiza widma ¹³C NMR oraz analiza elementarna jednoznacznie potwierdziły, że w reakcji chloroku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z cyjanooctanem etylu **268** powstaje 1,1-ditlenek benzo-1,3(2*H*)-tiaselenolu **269**.



Schemat 55. Reakcje chloroku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z β-cyanoestrem i β-cyjanoketonem

Podobny wynik otrzymałem w reakcji chlorobromku **203** z nitrylem kwasu benzoilo-octowego **270**. Strukturę 1,1-ditlenku 2-benzoilo-2-cyjanobenzo-1,3(2*H*)-tiaselenolu **271** potwierdziłem szczegółową analizą widm oraz analizą elementarną. Dwa aromatyczne pierścienie w widmie ¹H NMR dały sygnały w postaci multipletu, dubletu trypletów, dubletu oraz dwóch dublet dubletów przy 7.47-7.55, 7.59, 7.71, 7.87 oraz 8.11 ppm. W widmie ¹³C NMR obserwowałem sygnały pochodzące od atomów węgla przy 114.7, 127.9, 128.6, 129.0, 130.7, 131.0, 132.2, 134.3, 140.8 i 162.5 ppm. Ponadto, w widmie IR analizowanego związku obecne były pasma absorpcji charakterystyczne dla drgań wiązań CN (2219 cm^{-1}), C=O ($1700, 1601\text{ cm}^{-1}$) oraz SO₂ ($1374, 1188\text{ cm}^{-1}$).

W reakcji chloroku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z malononitrylem **272** otrzymałem żółty krystaliczny osad, który w temperaturze 157-158 °C ulega rozkładowi. Porównanie widm ¹H, ¹³C NMR, IR oraz temperatury topnienia z wartościami literaturowymi²²⁷ jednoznacznie wskazało, iż w reakcji tej produktem nie jest 1,1-ditlenek 2,2-dicyjanobenzo-1,3(2*H*)-tiaselenolu **273**, lecz znany już diselenid bis[2-(chlorosulfonylo)-fenylo] **214**.



Schemat 56. Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z malononitrylem oraz monoketonami

Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z *C-H* kwasami zawierającymi dwie grupy elektronoakceptorowe w pozycji 1,3 prowadzą do otrzymania 2,2-dipodstawionego 1,1-ditlenku benzo-1,3(2*H*)-tiaselenolu. Wyjątek stanowi tu malononitril. Postanowiłem również sprawdzić, czy układ benzo-1,3(2*H*)-tiaselenolu można również otrzymać z *C-H* kwasów zawierających w swojej budowie tylko jedną grupę zmniejszającą gęstość elektronową. W tym celu wybrałem najprostszy łańcuchowy keton – aceton **274** oraz cykliczny keton – cykloheksanon **276**.

Na Schemacie 56 przedstawiłem reakcję chlorobromku **203** z acetonem **274** prowadzoną w obecności Et_3N , w wyniku której nie udało mi się otrzymać cyklicznego związku **275**, a jedynie diselenid **214**.

Podobny wynik otrzymałem w reakcji chlorobromku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z cykloheksanonem **276**. W tej samej reakcji prowadzonej dwuetapowo początkowo z Et_3N , a następnie z K_2CO_3 również otrzymałem diselenid bis[2-(chlorosulfonylo)fenylo] **214**, z wydajnością 41%. Ta sama reakcja w obecności K_2CO_3 również nie prowadzi do syntezy cyklicznego związku **277**, a jedynie do diselenidu **214**. Natomiast prowadzenie tej reakcji pod refluks bez użycia zasady powoduje, iż substraty biorące w niej udział nie ulegają żadnym przemianom, co potwierdziła analiza TLC mieszaniny.

Opisane w niniejszym rozdziale wyniki moich badań wskazują, że w wyniku reakcji chlorobromku **203** ze związkami zawierającymi grupę metylenową aktywowaną obecnością

dwóch silnie elektronoakceptorowych podstawników można otrzymać z dobrymi wydajnościami benzo-1,3(2*H*)-tiaselenole zawierające rzadko spotykany pierścień tiaselenolu. Opracowana reakcja nie zachodziła wówczas, gdy nukleofilami były związki takie jak malononitryl **272** lub inne zawierające tylko jedną grupę aktywną, np. aceton **274** i cykloheksanon **276**.

3.2 1,2-Di(bromoseleno)benzen

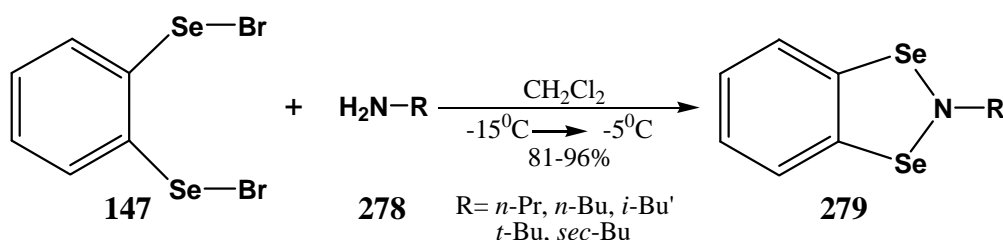
3.2.1 Wprowadzenie

Kolejnym wybranym przeze mnie biselektrofilem był 1,2-di(bromoseleno)benzen **147**. Związek ten po raz pierwszy został otrzymany przez Ch. Lamberta i L. Christiaensa w 1984 roku w reakcji 1,2-di(metyloseleno)benzenu **145** z elementarnym bromem,¹⁶⁹ której schemat został przedstawiony w Rozdziale 2.1.3.2.

Związek ten jest ciekawy z dwóch zasadniczych powodów. Po pierwsze ze względu na swoją budowę, gdyż posiada zarówno dwa takie same centra elektrofilowe zlokalizowane na dwóch atomach selenu, jak również dwie takie same grupy opuszczające (Br), a zatem jest modelem znacznie prostszym, niż omawiany do tej pory chlorek 2-(bromoseleno)benzenosulfonowy **203**. Ponadto, chemia tego związku jest stosunkowo mało poznana.

Śledząc literaturę naukową odnalazłem jedynie dwie reakcje z udziałem 1,2-di(bromoseleno)benzenu **147**. Jedna z nich prowadzi do otrzymania dibenzotetraselena-fulwalenu **148**¹⁶⁹ według Schematu 21 przedstawionego w Rozdziale 2.1.3.2.

Inne zastosowanie dibromek **147** znalazł w reakcji diselenenyłowania pierwszorzędowych amin **278**, w której jedynymi trwałymi produktami były 1,3,2-benzodiselenazole **279** podstawione w pozycji 2 łańcuchami alifatycznymi,²³⁰ co zostało przedstawione na Schemacie 57.



Schemat 57. Reakcje 1,2-di(bromoseleno)benzenu z aminami

3.2.2 Synteza

W osiemnaście lat po ukazaniu się pierwszej publikacji, w której opisano syntezę 1,2-di(bromoselena)benzenu **147**¹⁶⁹ została opublikowana praca, prezentująca nową koncepcję syntezy dibromku **147**²³⁰ opartą o polimeryczny diselenid **284**.²³¹

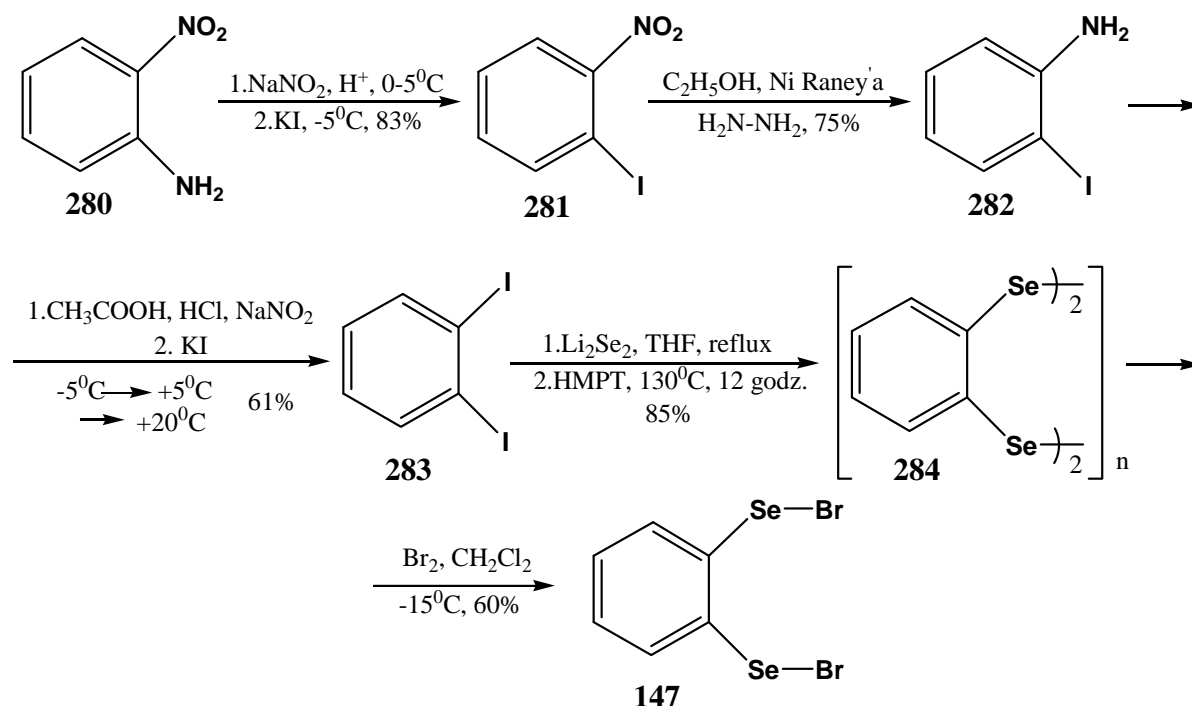
Wyjściowym substratem w syntezie 1,2-di(bromoselena)benzenu **147** była *orto*-nitroanilina **280**, którą w pierwszym etapie poddałem reakcji diazowania w środowisku wodnego roztworu kwasu siarkowego (VI) za pomocą roztworu azotanu (III) sodu. Otrzymanym w ten sposób roztworem soli diazoniowej podzielałem na roztwór jodku potasu, otrzymując surowy produkt **281**, który przekryształizowałem z heksanu otrzymując *orto*-jodonitrobenzen **281** w postaci żółtych igieł o temperaturze topnienia 49-51 °C, zbliżonej do wartości literaturowej (t.t.=47-49 °C).²³²

Powstająca w pierwszym etapie syntezy *orto*-jodonitrobenzenu **281** sól diazoniowa, w porównaniu z solą diazoniową **210**, jest bardzo nietrwała, dlatego nie była izolowana, a ponadto wszystkie operacje z jej udziałem prowadziłem w obniżonej temperaturze.

Otrzymany z wydajnością ponad 83% *orto*-jodonitrobenzen **281** poddałem reakcji redukcji hydrazyną w obecności niklu Raney'a, kontrolując postęp reakcji metodą TLC. Reakcja przebiegała w temperaturze pokojowej przez ponad trzy doby, przy dodawaniu kolejnych porcji hydrazyny oraz katalizatora. Obraz płytki TLC wskazywał, że redukcja *orto*-jodonitrobenzenu **281** przebiegała przez trwały produkt pośredni, który znacznie trudniej ulegał redukcji, niż wyjściowy związek nitrowy **281**. Surowy produkt reakcji krystalizowałem z heksanu otrzymując *orto*-jodoanilinę **282** w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 52-54 °C (lit.²³³ t.t.=52 °C).

Kolejnym etapem syntezy 1,2-di(bromoselena)benzenu **147** było otrzymanie 1,2-dijodobenzenu **283**. W tym celu związek **282** poddałem reakcji diazowania, w środowisku mieszaniny kwasu octowego i kwasu solnego, przy użyciu wodnego roztworu azotanu (III) sodu. Po wkropleniu, do tak przygotowanej zawiesiny soli diazoniowej, roztworu jodku potasu, mieszaninę reakcyjną pozostawiłem na mieszadle magnetycznym do momentu zaprzestania wydzielania się azotu. Produkt izolowałem z mieszaniny poreakcyjnej przez ekstrakcję dichlorometanem, który następnie przemyłem trzykrotnie roztworem HCl w celu pozbycia się ewentualnych niewielkich ilości nieprzereagowanej pochodnej aniliny **282**, dwukrotnie roztworem NaOH, aby usunąć z mieszaniny ewentualnie powstałe fenole, a następnie roztworem Na₂S₂O₃ w celu redukcji I₂, powstałego w reakcji, do I.

1,2-Dijodobenzen **283** oczyszczałem przez ekstrakcje heksanem i sączenie przez żel, otrzymując w ten sposób czysty produkt w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 152 °C/15 mmHg zgodnej z literaturą.²³¹



Schemat 58. Synteza 1,2-di(bromoselenu)benzenu

Synteza polimerycznego diselenidu **284** z 1,2-dijodobenzenu **283**, przedstawiona na Schemacie 58, poprzedzona była syntezą Li₂Se₂ z metalicznego litu i elementarnego selenu.¹¹⁵ W tym celu metaliczny lit o maksymalnie rozwiniętej powierzchni przenieśliśmy do wcześniej wysuszonego THF z niewielką ilością 4,4'-ditercbutylobifenylu. Cały proces odbywał się bez dostępu powietrza, w łaźni ultradźwiękowej. Intensywna zielona barwa roztworu wskazywała na prawidłowe tworzenie się rodników i możliwość wprowadzenia do środowiska reakcji selenu. Reakcja przebiegała ok. 24 godzin, do momentu całkowitego rozтворzenia się litu. Do tak spreparowanego roztworu Li₂Se₂ w THF wkropliłem roztwór 1,2-dijodobenzenu **283** w HMPT, prowadząc reakcję przez 2 godziny w refluksie, a następnie po odparowaniu THF w temperaturze 130°C przez 12 godzin. Polimer **284** tworzący w HMPT gęsty, czarny olej strąciłem metanolem, następnie rozpuściłem go w bromoformie, odsączyłem od niewielkich ilości nieprzereagowanego selenu, a następnie ponownie strąciłem octanem etylu otrzymując z wydajnością 85% diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) **284** w postaci żółto-brązowego proszku topiącego się w bardzo szerokim przedziale temperatury od 75 do 147 °C (lit.²³¹ t.t.=73-150 °C). Strukturę produktu **284** potwierdziłem dodatkowo widmem IR oraz analizą elementarną.²³¹

Omawiane do tej pory syntezy przeprowadziłem kilkakrotnie w celu otrzymania większej ilości trwałego polimeru **284**, który posłużył mi do syntezy mniej trwałego 1,2-di(bromoseleno)benzenu **147**. Wydajności wraz z charakterystycznymi temperaturami półproduktów zamieściłem w poniższej tabeli.

Lp.	281		282		283		284	
	t.t. [°C]	wydajność [%]	t.t. [°C]	wydajność [%]	t.w./15 mmHg [°C]	wydajność [%]	t.t. [°C]	wydajność [%]
1.	49-51	83	54-57	75	152	77	75-147	85
2.	50-52	80	54-55	71	152	75	71-150	82
3.	50-51	77	54-57	70	153	70	77-149	85
4.	49-50	80	53-56	72	152	75	72-155	82
5.	50-52	82	53-55	69	154	72	76-145	85

Tabela 3. Wydajności oraz temperatury topnienia/wrzenia półproduktów w syntezie 1,2-di(bromoseleno)benzenu

Ostatni etap syntezy 1,2-di(bromoseleno)benzenu **147** polegał na reakcji polimeru **284** z bromem w środowisku suchego dichlorometanu, w temperaturze -15 °C. Surowy dibromek **147** krystalizowałem z dichlorometanu, otrzymując produkt w postaci ciemnoczerwonych pryzm o temperaturze topnienia 146-147 °C (lit.¹⁶⁹ t.t.=139-141 °C). Ponadto, strukturę otrzymanego bromoselenku **147** potwierdziłem analizą spektralną. Ostatni etap syntezy 1,2-di(bromoseleno)benzenu **147** powtarzałem kilkakrotnie, zgodnie z zapotrzebowaniem na ten kluczowy w dalszym etapie mojej pracy substrat. Ze względu na to, iż związek ten jest stosunkowo nietrwały i łatwo rozkłada się do polimeru **284** przechowywany był w niewielkich ilościach, w niskiej temperaturze i przez krótki okres czasu. Wydajności oraz temperatury topnienia otrzymanego, w kilku syntezach, dibromku **147** przedstawiłem w Tabeli 4.

Lp.	147	
	t.t. [°C]	wydajność [%]
1.	146-147	60
2.	144-145	55
3.	144-146	59
4.	145-147	60
5.	145-147	59

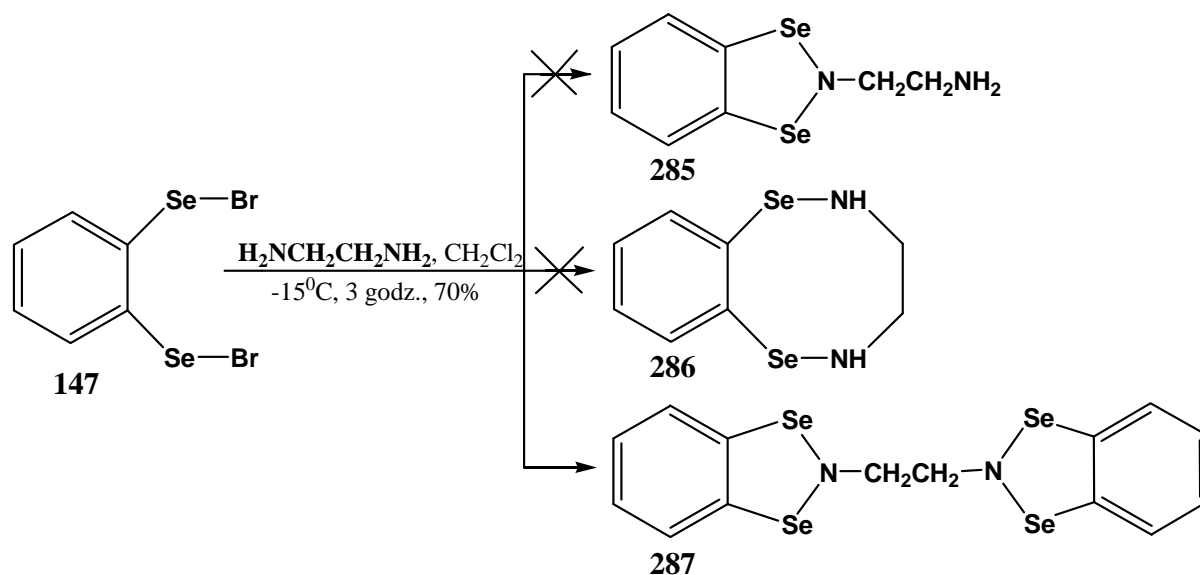
Lp.	147	
	t.t. [°C]	wydajność [%]
6.	145-146	56
7.	145-146	56
8.	144-146	59
9.	144-145	57
10.	139-141	60

Tabela 4. Wydajności oraz temperatury topnienia 1,2-di(bromoseleno)benzenu

3.2.3 Reakcje 1,2-di(bromoselena)benzenu z *N*-nukleofilami

W Rozdziale 3.2.1 przedstawiłem znaną z literatury reakcję diselenenyłowania 1,2-di(bromoselena)benzenem **147** pierwszorzędowych amin alifatycznych do 1,3,2-benzodiselenazoli.²³⁰ Nie badano natomiast analogicznej reakcji z diaminami. W swojej pracy postanowiłem zatem zbadać reakcję dibromku **147** z 1,2-etylenodiaminą, która została przedstawiona na Schemacie 59. Reakcja ta wydała mi się interesująca ze względu na obecność w diaminie dwóch centrów nukleofilowych zlokalizowanych na dwóch atomach azotu, co stwarzało, przynajmniej teoretycznie, możliwość tworzenia się różnych, nowych związków heterocyklicznych typu **285-287**.

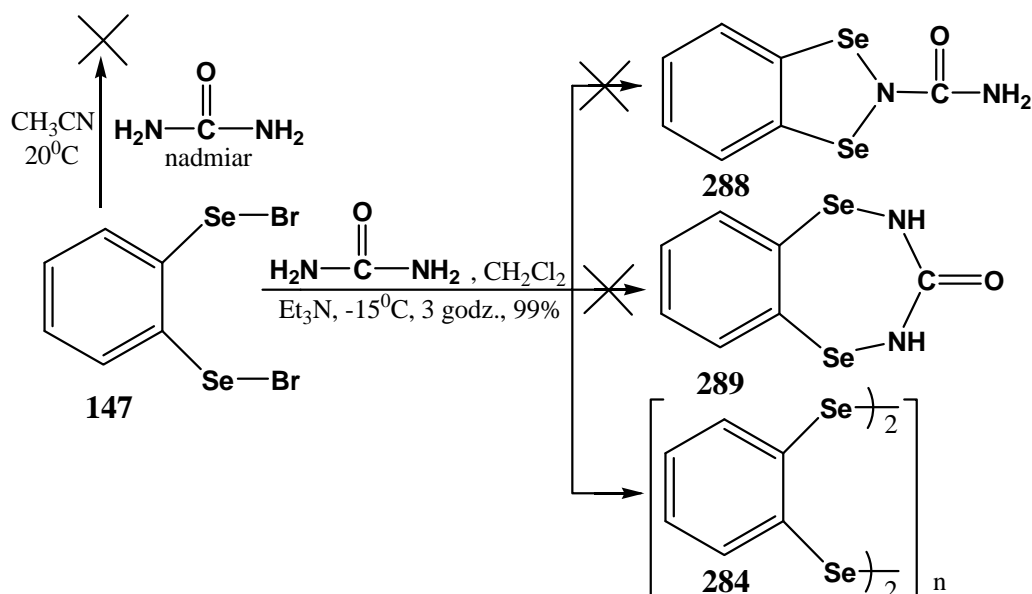
Reakcję prowadziłem w środowisku suchego dichlorometanu, w temperaturze -15 °C, używając do wiązania, wydzielającego się w czasie reakcji HBr, nadmiaru diaminy. Surowy produkt reakcji przemywałem wodą w celu usunięcia bromowodoru 1,2-etylenodiaminy, następnie suszyłem na powietrzu i krystalizowałem z dichlorometanu, otrzymując w ten sposób produkt w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 185-187 °C. W widmie IR obecne były intensywne pasma absorpcji przy 2875, 2829, 1556, 1424, 1332 i 1039 cm⁻¹, natomiast nie obserwowałem w nim pasm charakterystycznych dla grupy NH₂ czy NH. Podobnie, w widmie ¹H NMR nie obserwowałem sygnałów protonów pochodzących ani od pierwszo-, ani od drugorzędowych grup aminowych, a jedynie sygnały w postaci trypletu przy 3.34 ppm (CH₂) oraz dwóch dubletów przy 7.43 i 7.71 ppm (ArH). Analiza wyżej opisanych widm oraz analiza elementarna jednoznacznie wskazały, że w reakcji 1,2-di(bromoselena)benzenu **147** z 1,2-etylenodiaminą powstaje *bis*(1,3,2-benzodiselenazol) **287**, związek analogiczny do tego, jaki otrzymano z chlorku 2-(chloroselena)benzoilowego **154** i diaminy (Schemat 24).¹⁷⁸ W reakcji przeprowadzonej przeze mnie nie stwierdziłem natomiast obecności ani cyklicznego związku **285**, który jest analogiem produktu reakcji chlorku 2-(bromoselena)benzenosulfonylowego **204** z 1,2-etylenodiaminą (Schemat 49), ani makrocyklicznego związku **286**.



Schemat 59. Reakcja 1,2-di(bromoselena)benzenu z 1,2-etylenodiaminą

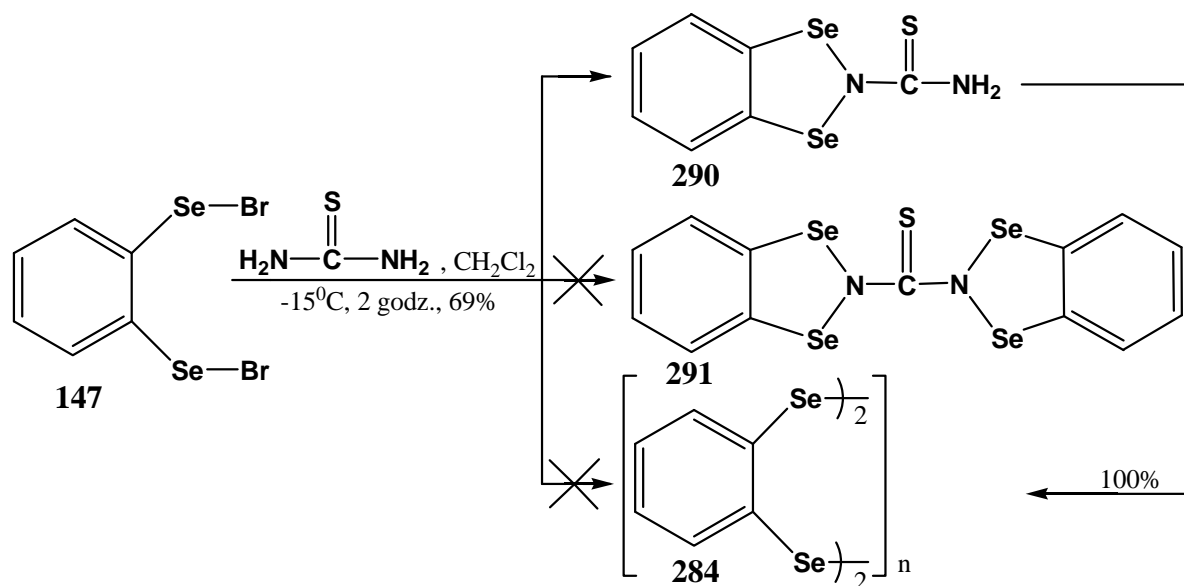
Dwa takie same centra nukleofilowe zlokalizowane na dwóch atomach azotu oddzielonych od siebie grupą karbonylową zawiera także mocznik, który podobnie jak 1,2-etylenodiamina może tworzyć w reakcji diselenenyłowania z dibromkiem **147** różne układy heterocykliczne.

W reakcji 1,2-di(bromoselena)benzenu **147** z mocznikiem w obecności trietyloaminy (Schemat 60) otrzymałem produkt w postaci żółto-brązowego proszku, który oprócz bromoformu nie rozpuszczał się w żadnym innym rozpuszczalniku. Ponadto związek ten topił się w bardzo szerokim zakresie temperatur od ponad 73 do prawie 150 °C. Dodatkowa zgodność widma IR produktu z wartościami literaturowymi²³¹ potwierdziła, iż analizowanym przeze mnie produktem był diselenidu poli(*bis*-1,2-fenyleneowy) **284** – wyjściowy substrat w syntezie dibromku **147**. W reakcji tej nie powstaje natomiast ani cykliczny związek **288**, ani związek **289** będący analogiem produktu otrzymanego w reakcji tandemowego selenenyłowania-acylowania mocznika chlorkiem 2-(chloroselena)benzoilowym **154** (Schemat 28).¹⁸² Ta sama reakcja prowadzona w acetonitrylu bez użycia Et_3N , a jedynie przy nadmiarze mocznika nie zachodzi nawet po bardzo długim czasie (5 dni).



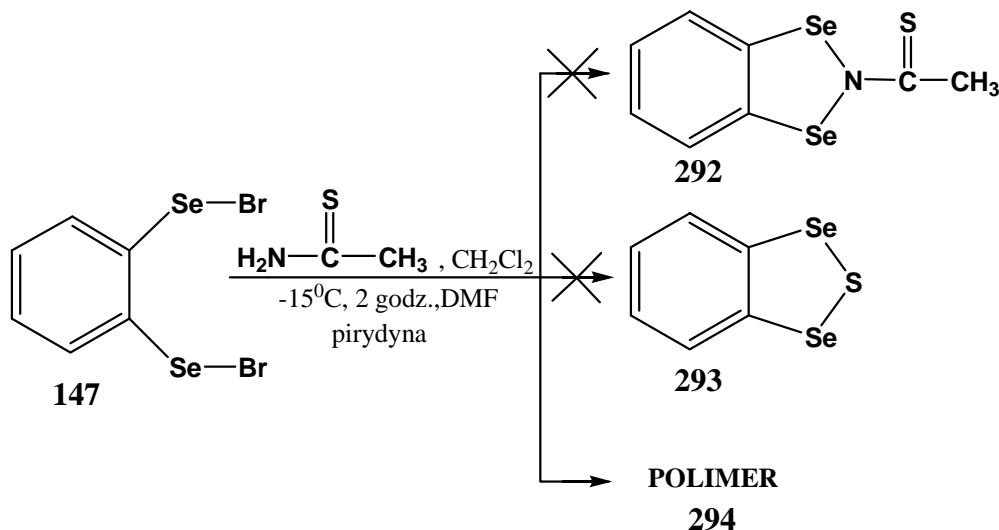
Schemat 60. Reakcja 1,2-di(bromoseleno)benzenu z mocznikiem

Na Schemacie 61 przedstawiłem reakcję 1,2-di(bromoseleno)benzenu **147** z nadmiarem tiomocznika w środowisku suchego dichlorometanu. W omawianej reakcji nie powstaje z pewnością bis(1,3,2-benzodiselenazol) **291** tak, jak ma to miejsce w przypadku reakcji tandemowego selenenyłowania-sulfonylowania tiomocznika chlorkiem 2-(bromoseleno)-benzenosulfonylowym **203** (Schemat 51), lecz najprawdopodobniej 1,3,2-benzodiselenazol **290**, którego strukturę potwierdziła jedynie analiza widma IR wykazująca charakterystyczne pasma dla grupy NH₂ (3378, 3270, 3175 cm⁻¹) oraz C=S (1082 cm⁻¹). Widma ¹H oraz ¹³C NMR nie udało mi się zmierzyć, ze względu na to, iż związek **290** w deuterowanym DMSO tworzy natychmiast polimeryczny diselenid **284** z wydajnością bliską 100%, natomiast w pozostałych deuterowanych rozpuszczalnikach jest nierozpuszczalny.



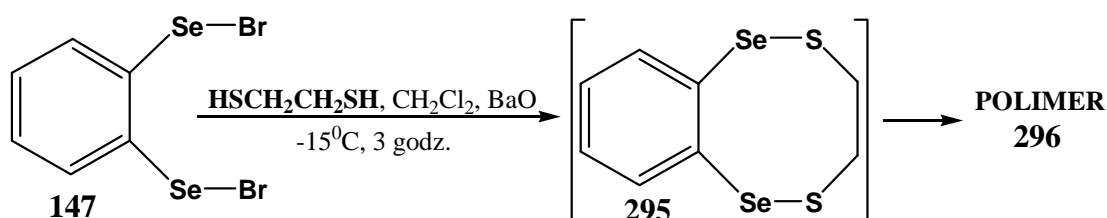
Schemat 61. Reakcja 1,2-di(bromoselena)benzenu z tiomocznikiem

Interesujący wynik, jaki otrzymałem w reakcji chlorku 2-(bromoselena)benzeno-sulfonylowego **203** z amidem kwasu tiooctowego (Schemat 52) skłonił mnie do przeprowadzenia tej samej reakcji, używając tym razem jako biselektrofila – 1,2-di(bromoselena)benzenu **147**. Produkt reakcji otrzymałem w postaci zielonego, bezpostaciowego osadu, który nie rozpuszczał się w żadnym znanym rozpuszczalniku, co uniemożliwiło mi wykonanie widm ^1H oraz ^{13}C NMR. Zarówno analiza elementarna, jak i widmo IR nie pomogły mi w rozwiązaniu struktury otrzymanego produktu. Ponadto w temperaturze 112°C związek ten rozkładał się, a następnie przy około 143°C ulegał powolnemu topnieniu do ponad 166°C . Najprawdopodobniej w wyniku reakcji dibromku **147** z AKT nie powstaje ani 1,3,2-benzodiselenazol **292**, ani 1,3,2-benzodiselenatiol **293**, a jedynie nieokreślony bliżej polimer **294**, najprawdopodobniej zawierający w swojej strukturze atomy siarki.



Schemat 62. Reakcja 1,2-di(bromoselenu)benzenu z AKT

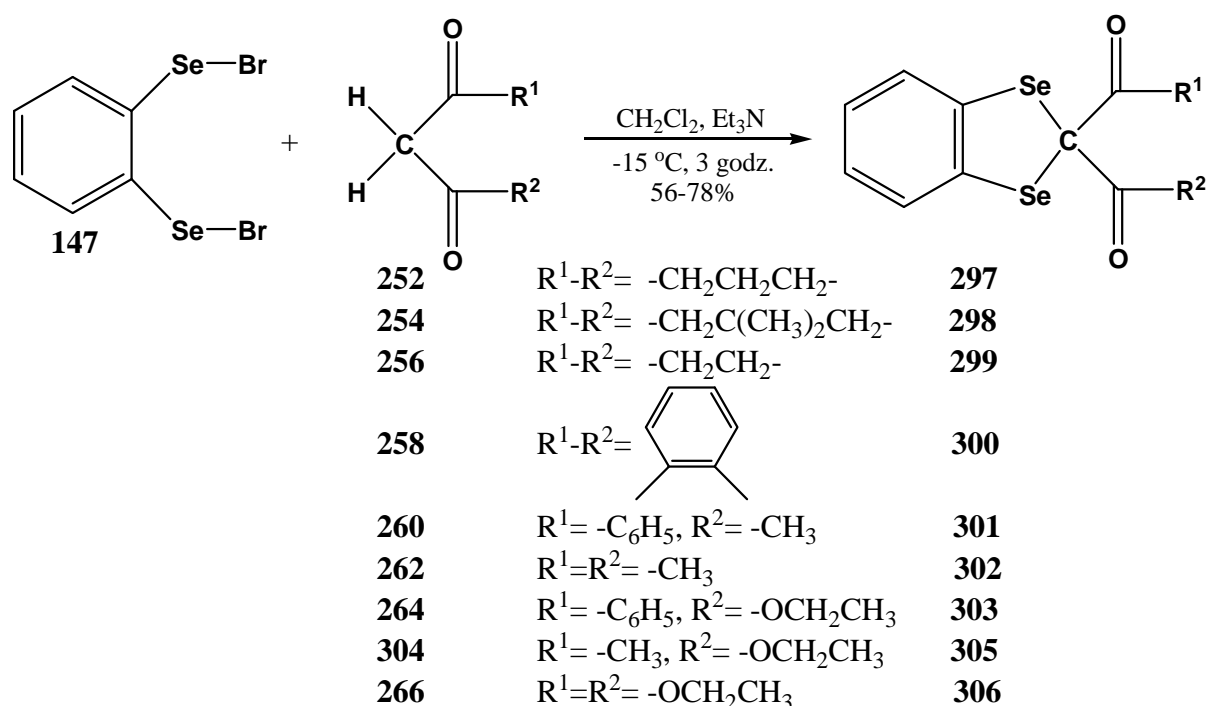
W reakcji 1,2-di(bromoselenu)benzenu **147** z 1,2-etanoditiem prowadzonej w CH_2Cl_2 , w obecności BaO jako zasady otrzymałem nierozpuszczalny, o nieokreślonej strukturze polimer **296**, który wytrącał się w trakcie przerobu mieszaniny poreakcyjnej. W celu przybliżenia struktury produktu powstającego w pierwszym etapie reakcji i obserwowanego na płycie TLC wykonałem taką samą reakcję zmieniając jedynie rozpuszczalnik z CH_2Cl_2 na CCl_4 , a mieszaninę poreakcyjną analizowałem przy użyciu magnetycznego rezonansu jądrowego. W widmie ^1H NMR oprócz dwóch sygnałów w postaci multipletów przy 7.34-7.36 i 7.40-7.43 ppm pochodzących od czterech wodorów pierścienia aromatycznego, obserwowałem również sygnał w postaci singletu przy 3.02 ppm pochodzący od czterech protonów dwóch grup CH_2 . Taki układ sugerowałby tworzenie się symetrycznego związku **295**, którego strukturę przedstawiłem na Schemacie 63. Ze względu na to, iż związek ten jest niestabilny i ulega samorzutnemu rozkładowi w temperaturze pokojowej nie udało mi się go wyizolować z mieszaniny poreakcyjnej.



Schemat 63. Reakcja 1,2-di(bromoselenu)benzenu z 1,2-etanoditiem

3.2.4 Reakcje 1,2-di(bromoseleno)benzenu z *C-H* kwasami

Opracowana przeze mnie metoda syntezy benzo-1,3(2*H*)-tiaselenoli w reakcji tandemowego selenenylowania-sulfonylowania aktywnych grup metylenowych *C-H* kwasów, przy użyciu chlorobromku **203** (Rozdział 3.1.4), skłoniła mnie do zbadania analogicznej reakcji, a w konsekwencji do opracowania syntezy benzo-1,3(2*H*)-diselenoli – mało poznanej grupy związków selenaheterocyklicznych w reakcji diselenenylowania *C-H* kwasów przy użyciu 1,2-di(bromoseleno)benzenu **147**.



Schemat 64. Reakcje 1,2-di(bromoseleno)benzenu z β-diketonami, β-ketoestrami i β-diestrem

Reakcję diselenenylowania wybranych *C-H* kwasów prowadziłem w środowisku suchego dichlorometanu, w temperaturze -15 °C, w obecności trietyloaminy, co zostało przedstawione na Schematach 64-66.

Jednymi z pierwszych użytych przeze mnie *C-H* kwasów były β-diketony **252**, **254**, **256**, **258**, **260**, **262**, β-ketoestry **264**, **304** oraz β-diester **266**.

Produkt reakcji dibromku **147** z 1,3-cykloheksanodionem **252**, oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej i krystalizowałem z mieszaniny dichlorometan-heksan. W widmie IR związku **297** obserwowałem dwa główne pasma absorpcji przy 1724 i 1698 cm⁻¹ pochodzące od grup karbonylowych, natomiast w widmie protonowym obserwowałem sygnały w postaci kwintetu przy δ= 1.98 ppm (CH₂-CH₂-CH₂) oraz w postaci trypletu przy δ=2.94 ppm (CH₂-CH₂-CH₂). W widmie ¹H NMR obecne były również sygnały pochodzące

od protonów aromatycznych, które obserwowałem w postaci dwóch multipletów przy 7.02-7.12 i 7.21-7.26 ppm. Taki układ sygnałów dowodzi symetrycznej budowy związku **297**. Dodatkowa analiza widma ^{13}C NMR oraz analiza elementarna potwierdziły jednoznacznie, że w wyniku reakcji 1,2-di(bromoseleno)benzenu **147** z 1,3-cykloheksanodionem **252** powstaje 2,2-glutarylobenzo-1,3(2*H*)-diselenol **297**, związek analogiczny do tego, jaki otrzymałem w reakcji tandemowego selenenyłowania-sulfonylowania ketonu **252** chlorobromkiem **203** (Schemat 54).

Podobnie przeprowadziłem syntezę 2,2-(3,3-dimetyloglutarylo)-benzo-1,3(2*H*)-diselenolu **298**. Oczyszczony na kolumnie chromatograficznej oraz przekrystalizowany z mieszaniny dichlorometan-heksan związek **298** o temperaturze topnienia 197-198 °C otrzymałem z wydajnością 73%. Obecność grup karbonylowych w benzo-1,3(2*H*)-diselenolu **298** potwierdziłem w oparciu o widmo IR, w którym grupy C=O dały pasma absorpcji przy 1720 i 1695 cm^{-1} . Sygnały w postaci dwóch singletów przy 1.02 i 2.88 ppm o stosunku integracji 3:2 oraz dwóch multipletów przy 7.06-7.12 i 7.21-7.26 ppm o stosunku integracji 1:1, które występowały w widmie protonowym, a także wartości uzyskane z widma węglowego jednoznacznie potwierdziły symetryczną budowę związku **298**.

Następnie przeprowadziłem próby cyklizacji *C-H* kwasów z pięcioczłonowymi pierścieniami zawierającymi dwie, silnie aktywujące grupy karbonylowe w pozycjach 1 i 3. Pierwszym, a zarazem najprostszym tego typu przykładem był 1,3-cyklopentanodion **256**, który w reakcji diselenenyłowania z 1,2-di(bromoseleno)benzenem **147**, podobnie jak jego sześcioczłonowy analog, dał cykliczny benzo-1,3(2*H*)-diselenol **299** (Schemat 64).

W widmie ^1H NMR związku **299** obserwowałem tylko dwa sygnały, jeden w postaci singletu przy 2.95 ppm (CH_2), natomiast drugi w postaci multipletu przy 7.13-7.21 ppm, który najprawdopodobniej powstał w skutek nałożenia się sygnałów pochodzących od aromatycznych protonów. Charakterystyczne pasmo absorpcji w podczerwieni przy $\nu = 1717$ cm^{-1} potwierdziło obecność, w analizowanym związku, grup karbonylowych.

W podobny sposób otrzymałem cykliczny związek **300** w postaci pomarańczowych pryzm o temperaturze topnienia 170-172 °C. Protony pochodzące od dwóch aromatycznych pierścieni w widmie ^1H NMR dały trzy sygnały w postaci multipletów przy 7.16-7.28, 7.91-7.97 oraz 8.05-8.10 ppm. W widmie IR obserwowałem intensywne pasmo absorpcji przy 1710 cm^{-1} charakterystyczne dla grup karbonylowych. Ponadto strukturę benzo-1,3(2*H*)-diselenolu **300** potwierdziłem widmem ^{13}C NMR oraz analizą elementarną.

W reakcji diselenenyloowania benzoiloacetonu **260** 1,2-di(bromoseleno)benzenem **147** otrzymałem 2-acetylo-2-benzoilbenzo-1,3(2*H*)-diselenol **301** z wydajnością 78%, który oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej i krystalizowałem z mieszaniny dichlorometan-heksan. Obecność grup karbonylowych w analizowanej cząsteczce potwierdziłem w oparciu o widmo IR ($\nu_{\text{C=O}}=1688$ i 1672 cm^{-1}). W widmie protonowym natomiast obserwowałem sygnał w postaci singletu przy 2.51 ppm pochodzący od protonów grupy CH_3 , a także cztery multiplety przy 6.95-7.04, 7.15-7.18, 7.38-7.41, 7.48-7.53 ppm i jeden dublet przy 7.71 ppm, które pochodziły od dziewięciu aromatycznych protonów. Ponadto struktura otrzymanego związku została potwierdzona analizą elementarną.

Syntezę 2,2-diacetylobenzo-1,3(2*H*)-diselenolu **302** przedstawiłem na Schemacie 64. Związek ten otrzymałem w postaci białych, krystalicznych pryzm o temperaturze topnienia 77-78 °C. Symetryczna struktura związku **302** została potwierdzona w oparciu o widma ^1H oraz ^{13}C NMR. W widmie protonowym dwie grupy CH_3 dały jeden sygnał w postaci singletu przy 2.53 ppm, natomiast protony aromatyczne przy 7.09-7.14 i 7.19-7.29 ppm dały sygnały w postaci dwóch multipletów. Ponadto w widmie węglowym otrzymałem jedynie pięć sygnałów przy 26.5, 125.5, 127.1, 137.8 i 199.4 ppm, które również potwierdzają symetryczną budowę związku **302**. W widmie IR obserwowałem natomiast intensywne pasma absorpcji przy 1708 i 1688 cm^{-1} , które wskazywały na obecność grup karbonylowych w analizowanej cząsteczce. Dodatkowo strukturę oraz czystość analizowanego związku potwierdziłem analizą elementarną, która została szczegółowo przedstawiona w Rozdziale 5.2.

W reakcji diselenenyloowania benzoiloctanu etylu **264** dibromkiem **147** otrzymałem z wydajnością 68% benzo-1,3(2*H*)-diselenol **303**. Obecność grupy karbonylowej oraz estrowej w związku **303** potwierdziłem widmem IR, w którym otrzymałem odpowiednie pasma absorpcji dla $\nu_{\text{C=O}}=1732$ i 1682 cm^{-1} oraz dla $\nu_{\text{C-O}}=1231$ cm^{-1} . Grupa etylowa w widmie ^1H NMR dała sygnały w postaci trypletu przy $\delta=1.12$ ppm oraz kwartetu przy $\delta=4.23$ ppm, natomiast protony aromatyczne - w postaci pięciu multipletów w przedziale od 7.07 ppm do 7.90 ppm.

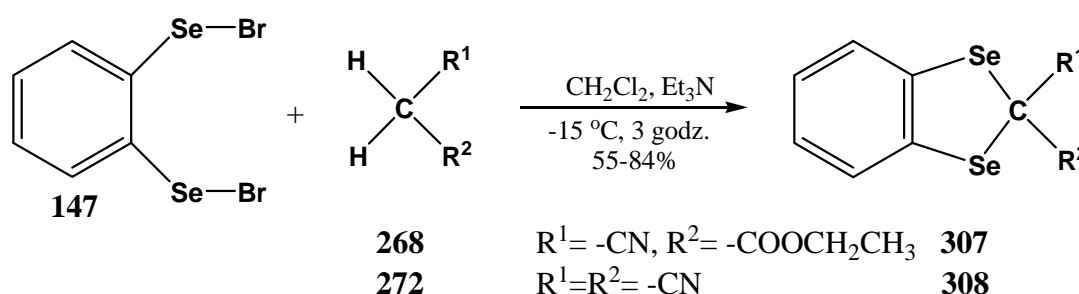
Innym, wybranym przeze mnie β -ketoestrem był acetylooctan etylu **304**, który w reakcji z 1,2-di(bromoseleno)benzenem **147** dał benzo-1,3(2*H*)-diselenol **305** w postaci żółtego oleju. W widmie protonowym związku **305** obserwowałem sygnał w postaci singletu przy 2.60 ppm pochodzący od grupy CH_3 , a także sygnały od grupy CH_2CH_3 przy $\delta=1.32$ ppm (t, 3H, $J=7.2$ Hz, CH_3) i 4.31 ppm (q, 2H, $J=7.2$ Hz, CH_2) oraz sygnały pochodzące od

aromatycznych protonów w postaci dwóch dublet dubletów przy 7.11 i 7.22. Podobnie jak w poprzednim przypadku, obecność wiązań C=O oraz C-O potwierdziłem odnajdując w widmie IR odpowiednie pasma absorpcji przy 1244, 1698 i 1736 cm^{-1} .

Atak nukleofilowego karboanionu, wygenerowanego przez trietyloaminę na grupie metylenowej w malonianie dietylu **266**, na centra elektrofilowe zlokalizowane na atomach selenu w dibromku **147**, spowodował zamknięcie pierścienia i utworzenie benzo-1,3(2*H*)-diselenolu **306** z wydajnością 56%. Strukturę tego związku o temperaturze topnienia 56-57 °C potwierdziłem przy użyciu widma ^1H NMR, w którym protony grup etylowych dały sygnały w postaci trypletu i kwartetu przy $\delta=1.27$ i 4.28 ppm, natomiast protony aromatyczne – w postaci dwóch multipletów przy 7.07-7.10 i 7.19-7.26 ppm. Ponadto struktura tego związku została potwierdzona widmem ^{13}C NMR, a także widmem IR (1740, 1725, 1714, 1252 cm^{-1}) i analizą elementarną.

W dalszej części swojej pracy postanowiłem sprawdzić, czy grupa cyjanowa jest również w stanie uaktywnić grupę metylenową na tyle, aby mogło nastąpić jej diselenenylowanie dibromkiem **147**.

Jako pierwszą przeprowadziłem reakcję, w której nukleofilem był cyjanooctan etylu **268** (Schemat 65). Surowy produkt **307** oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej i krystalizowałem z mieszaniny dichlorometan-heksan, otrzymując z wydajnością 55% związek w postaci pomarańczowych pryzm o temperaturze topnienia 96-97 °C. Obecność grup CN, C=O i C-O potwierdziłem w oparciu o pasma absorpcji występujące odpowiednio przy 2221, 1745 i 1233 cm^{-1} w widmie IR. W widmie ^1H NMR obserwowałem sygnały w postaci trypletu przy 1.34 ppm oraz kwartetu przy 4.38 ppm o tej samej stałej sprzężenia (7.00 Hz) odpowiadające grupie etylowej, a ponadto w widmie tym, widoczny był sygnał w postaci multipletu przy 7.17-7.26 ppm pochodzący od czterech aromatycznych protonów. Dodatkowo strukturę związku **307** potwierdziłem widmem ^{13}C NMR, w którym otrzymałem sygnały przy 13.9, 65.2, 125.7, 127.6, 130.7, 136.5 i 164.4 ppm oraz analizą elementarną.

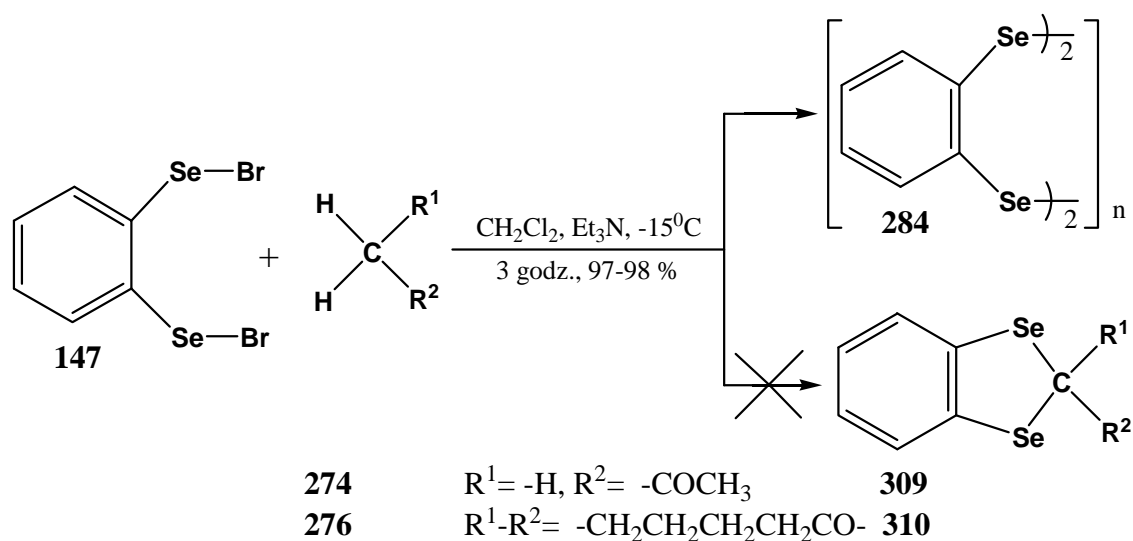


Schemat 65. Reakcje 1,2-di(bromoseleno)benzenu z cyjanooctanem etylu i malononitrylem

W reakcji 1,2-di(bromoselena)benzenu **147** z malononitrylem **272** otrzymałem cykliczny 2,2-dicyjanobenzo-1,3(2*H*)-diselenol **308**. Należy w tym miejscu przypomnieć, że w podobnej reakcji chlorku 2-(bromoselena)benzenosulfonylowego **203** z malononitrylem **272** (Schemat 56) nie otrzymałem 1,1-ditlenku 2,2-dicyjanobenzo-1,3(2*H*)tiaselenolu **273**, a jedynie diselenid bis[2-(chlorosulfonylo)fenyloy] **214**. Tak różne zachowanie się dwóch biselektrofilów **203** i **147** związane jest zapewne z różną reaktywnością grup SeBr i SO₂Cl, o której więcej będzie mowy w Rozdziale 3.5, poświęconym mechanizmom badanych reakcji. Szczegółowa analiza spektralna związku **308** potwierdziła obecność grup CN w widmie IR ($\nu_{\text{CN}}=2237 \text{ cm}^{-1}$) oraz symetryczną budowę tego związku w widmach ¹H NMR $\delta=7.27 \text{ ppm}$ (m, 4H, ArH) oraz ¹³C NMR (113.2, 126.1, 128.6, 135.4 ppm).

Taki wynik reakcji mógłby sugerować, że 1,2-di(bromoselena)benzen **147** jest na tyle reaktywnym biselektrofilem, że jest w stanie przereagować z *C-H* kwasami, w których grupa metylenowa aktywowana jest jedynie przez jedną grupę elektronoakceptorową.

Najprostszym tego typu przykładem jest aceton **274**, który w reakcji zarówno z chlorkiem 2-(bromoselena)benzenosulfonylowym **203**, jak i z 1,2-di(bromoselena)benzenem **147** nie daje układów cyklicznych, a jedynie odpowiednie diselenidy **214** i **284**.



Schemat 66. Reakcje 1,2-di(bromoselena)benzenu z monoketonami

Podobny wynik otrzymałem również w reakcji dibromku **147** z cykloheksanonem **276**, przedstawionej na Schemacie 66. W reakcji tej również nie zachodzi diselenenylowanie, a jedynie eliminacja wyjściowego polimeru **284**, który udało mi się odzyskać z wydajnością ponad 98%, podobnie jak w reakcji 1,2-di(bromoselena)benzenu **147** z cyklopentanonem.

Wszystkie otrzymane przeze mnie benzo-1,3(2*H*)-diselenole są związkami w miarę stabilnymi i mogą być przechowywane w temperaturze ~ 4 °C (lodówka) przez dłuższy czas, w przeciwieństwie do ich analogów – benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onów, które ulegają spontanicznej deacylacji.¹⁸⁵ Ponadto opracowana przeze mnie reakcja 1,2-di(bromoseleno)-benzenu **147** z aktywnymi grupami metylenowymi jest bardziej ogólna, niż reakcja tego samego biselektrofila z nukleofilowym azotem pierwszorzędowych grup aminowych, która ogranicza się jedynie do amin alifatycznych.²³⁰

3.3 Chlorek 2-(chlorosulfa)benzoilowy

3.3.1 Wprowadzenie

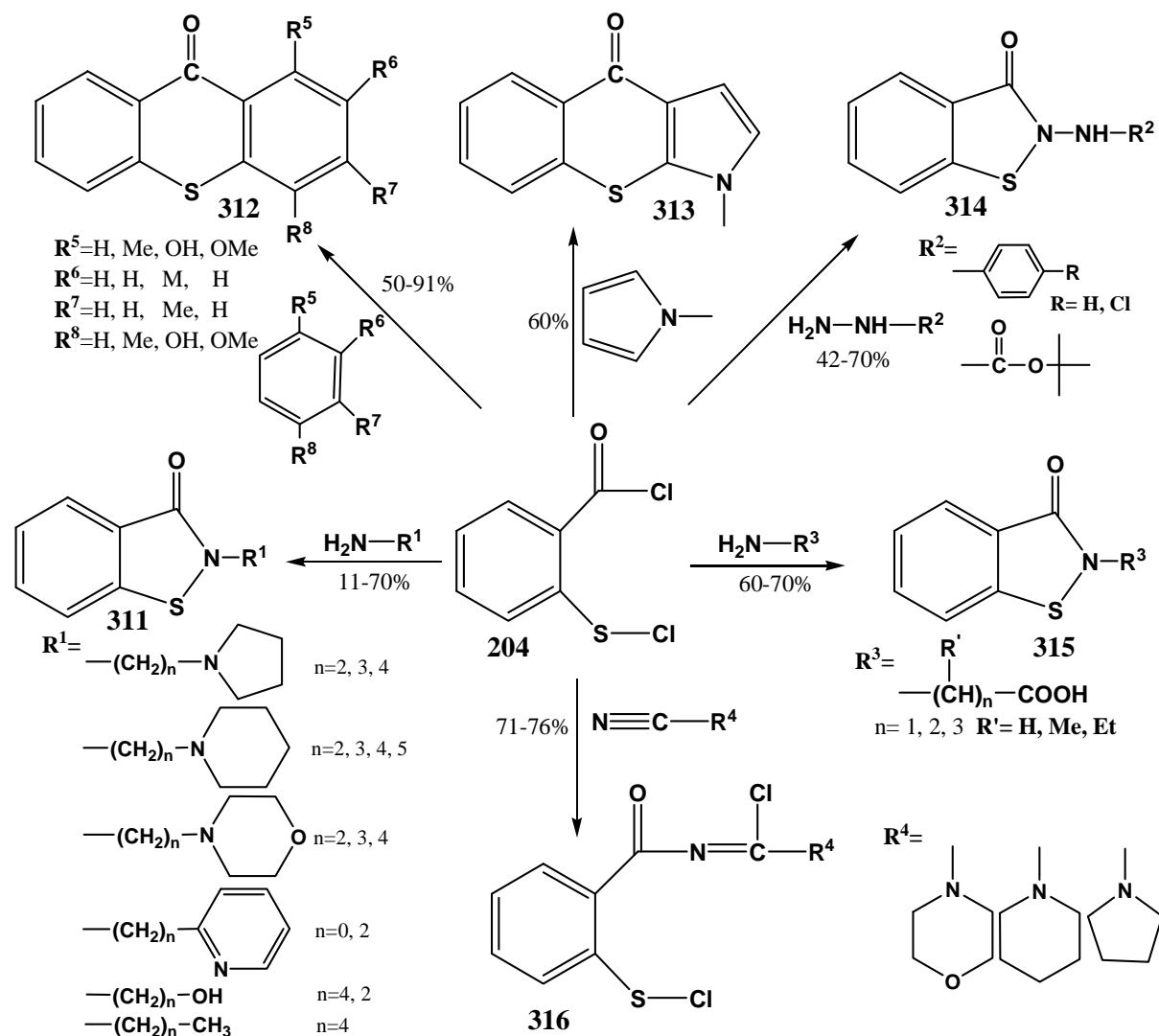
Kolejnym, wybranym przeze mnie, modelowym biselektrofilem był chlorek 2-(chlorosulfa)benzoilowy **204**, będący najprostszym siarkowym analogiem chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego **154**, którego synteza oraz reakcje z wybranymi nukleofilami zostały przedstawione w Rozdziale 2.2.

Chlorek 2-(chlorosulfa)benzoilowy **204** posiada dwa różne centra elektrofilowe: jedno twarde – zlokalizowane na atomie węgla, natomiast drugie – miękkie zlokalizowane na atomie siarki. Ponadto dichlorek **204** posiada dwie takie same grupy opuszczające –Cl. Taka budowa związku **204** może powodować, w reakcjach z nukleofilami, współzawodnictwo pomiędzy dwoma różnymi centrami elektrofilowymi, co w efekcie może prowadzić do otrzymania różnych produktów, od monopodstawionych przez dipodstawione, aż do związków cyklicznych włącznie.

Znane reakcje chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z niektórymi nukleofilami, takimi jak podstawione aminy pierwszorzędowe,²³⁴ pochodne hydrazyny²³⁵ oraz aminokwasy,^{236,237} które w wyniku cyklizacji z dichlorkiem **204** dają odpowiednie benzo[*d*]izotiazol-3-ony **311**, **314** i **315** przedstawiłem na Schemacie 67. Chlorek 2-(chlorosulfa)benzoilowy **204** reaguje również z nityrami,^{238,239} dając odpowiednie związki azometinowe **316**, a ponadto łatwo ulega reakcji Friedla-Craftsa dając z dużymi wydajnościami pochodne tioksanten-9-onu **312**²⁴⁰ oraz 4-tio-1-azacyklopenta[*b*]naftalen-9-onu **313**.²⁴¹

Liczne związki spośród benzo[*d*]izotiazol-3-onów **311**, **314** i **315** oraz ich pochodnych stały się obiektem zainteresowania wielu grup badawczych ze względu na ich właściwości biologiczne. Związki te badane były w kierunku określenia ich potencjalnych właściwości jako inhibitorów krzepnięcia płytek krwi związanych z oddziaływaniem na adenozyne

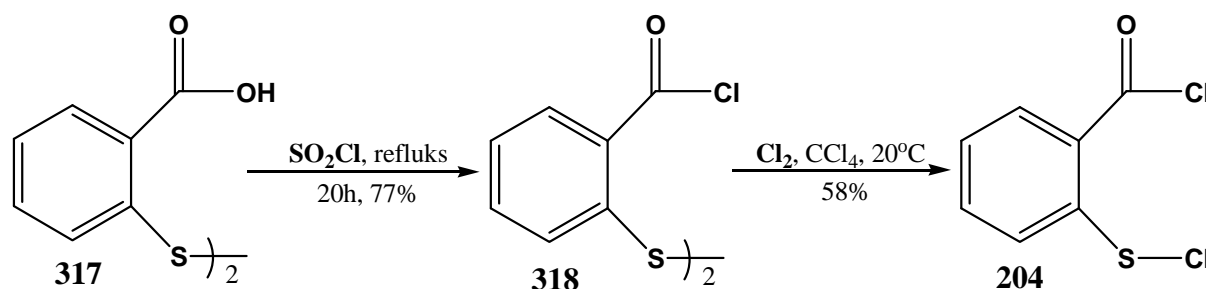
difosforową i kolagen²³⁴ oraz jako nietypowych, potencjalnych środków antypsychotropowych, których efekt upatrywany jest w ich antagonistycznym oddziaływaniu w stosunku do receptorów dopaminy D₂ i serotoniny 5-HT₂.²⁴² Ponadto, związki te badane były w kierunku określenia ich efektów przeciwpłytkowych/ rozkurczowych.²³⁵



Schemat 67. Reakcje chlorku 2-(chlorosulfa)benzoiłowego z wybranymi nukleofilami

3.3.2 Synteza

Synteza chlorku 2-(chlorosulfa)benzoiłowego **204** opisana w kilku publikacjach,^{234, 236,237,240,242} oparta jest na reakcjach przedstawionych na Schemacie 68.



Schemat 68. Synteza chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego

W przeprowadzonej przeze mnie syntezie dichlorku **204**, opartej o procedurę opisaną w literaturze,²⁴⁰ wyjściowym substratem był kwas 2,2'-ditiobenzoesowy **317**, który w reakcji prowadzonej pod refluksiem z dużym nadmiarem chlorku tionylu przez 20 godzin dał jedynie chlorek 2,2'-ditiobisbenzoilowy **318**. Natomiast ta sama reakcja prowadzona z diselenidem bis[2-(karboksyfenyloy)] **153** prowadziła bezpośrednio do chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego **154** (Schemat 23). Surowy produkt **318** krystalizowałem z heptanu, otrzymując czysty związek w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia $155\text{-}156^\circ\text{C}$ (lit.²⁴⁰ t.t.= $155\text{-}156^\circ\text{C}$). W widmie ^1H NMR obserwowałem sygnały w postaci dwóch trypletów przy 7.38 i 7.55 ppm oraz dwóch dubletów przy 7.77 i 8.39 ppm. Ponadto w widmie IR stwierdziłem obecność grupy karbonylowej w oparciu o intensywne pasma absorpcji przy 1719 cm^{-1} .

W celu otrzymania chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z disulfidu **318** wykorzystałem utleniające właściwości chloru, który generowałem w reakcji manganianu (VII) potasu z kwasem solnym. Suchy, gazowy chlor przepuszczałem przez zawiesinę chlorku 2,2'-ditiobisbenzoilowego **318** w suchym CCl_4 przez około 3 godziny, do momentu całkowitego roztworzenia się substratu. Po odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość krystalizowałem z heksanu otrzymując czysty produkt o temperaturze topnienia $62\text{-}64^\circ\text{C}$ (lit.²⁴⁰ t.t.= $66\text{-}68^\circ\text{C}$), którego strukturę oraz czystość potwierdziłem analizą widma ^1H NMR, w którym podobnie jak w poprzednim przypadku obserwowałem cztery sygnały w postaci dwóch trypletów przy $\delta=7.42$ i 7.77 ppm i dwóch dubletów przy $\delta=7.94$ i 8.34 ppm.

Opisane wyżej reakcje prowadzące do syntezy chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** zostały przeprowadzone przeze mnie kilkakrotnie. Wydajności wraz z charakterystycznymi temperaturami topnienia półproduktów zamieściłem w poniższej tabeli.

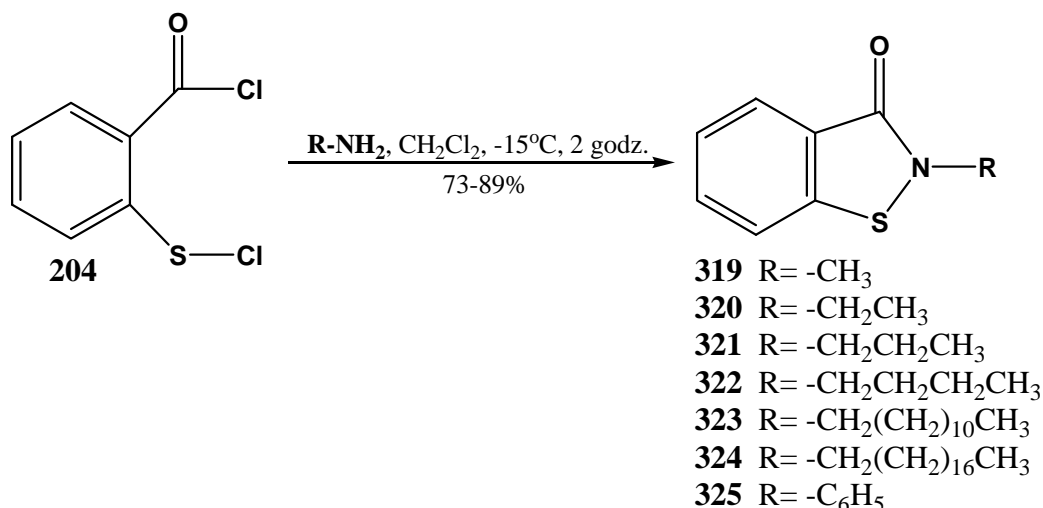
Lp.	318		204	
	t.t. [°C]	wydajność [%]	t.t. [°C]	wydajność [%]
1.	155-156	77	62-64	58
2.	154-156	74	64-65	55
3.	156-157	77	62-63	53
4.	153-155	79	63-64	60
5.	154-156	72	62-63	59

Tabela 5. Wydajności oraz temperatury topnienia półproduktów w syntezie chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego

3.3.3 Reakcje chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego z *N*-nukleofilami

Pomimo doniesień o syntezie benzo[*d*]izotiazol-3-onów podstawionych na atomie azotu dość rozbudowanymi grupami, nie znalazłem w literaturze wzmianek o prostych *N*-alkilo- lub *N*-arylobenzo[*d*]izotiazol-3-onach, dlatego postanowiłem otrzymać niektóre z nich w celu porównania ich aktywności biologicznej ze znaną aktywnością selenowych analogów – benzisosenazo-3(2*H*)-onów. Porównanie to dałoby odpowiedź na pytanie, czy zastąpienie selenu atomem siarki różnicuje odpowiedź biologiczną.

Reakcje chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z aminami prowadziłem w bezwodnym chlorku metylenu, w temperaturze około -15 °C (łaznia sól/lód) mieszając substraty w stosunku 1:3 w czasie 2 godzin. Wyjątek stanowiły tu metylo- i etyloamina, które generowałem z ich wodnych roztworów i przepuszczałem przez ok. 1 godzinę przez roztwór dichlorku **204**. Produkty reakcji oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej wypełnionej silikazelem.



Schemat 69. Reakcje chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego z aminami

2-Metylobenzo[*d*]izotiazol-3-on **319** w postaci żółtego oleju w widmie ¹H NMR dał sygnał w postaci singletu przy 3.43 ppm, który odpowiada protonom grupy CH₃ oraz sygnały w postaci trypletu przy 7.39 ppm, multipletu przy 7.52-7.62 ppm, który powstał najprawdopodobniej w skutek nałożenia się dwóch sygnałów w postaci dubletu i trypletu, oraz dubletu przy 8.02 ppm. Strukturę związku **319** dodatkowo potwierdziłem widmem ¹³C NMR (30.4, 120.3, 124.4, 125.5, 126.6, 131.7, 140.0, 165.6 ppm) oraz widmem IR, którego analiza jednoznacznie potwierdziła obecność grupy karbonylowej (1657 cm⁻¹).

W taki sam sposób otrzymałem 2-etylobenzo[*d*]izotiazol-3-on **320** w postaci żółtego oleju z wydajnością 81%. Widmo ¹H NMR benzo[*d*]izotiazol-3-onu **320**, w obszarze aromatycznym podobne było do widma związku **319**, natomiast w obszarze alifatycznym pojawiły się nowe sygnały w postaci trypletu przy 1.35 ppm i kwartetu przy 3.92 ppm, które potwierdzają jednoznacznie obecność grupy etylowej w badanej cząsteczce. Ponadto dla związku **320** zmierzono widmo ¹³C NMR (14.7, 38.9, 120.4, 124.8, 125.3, 126.4, 131.6, 140.1, 165.0 ppm) oraz IR (1660, 1450, 1339 cm⁻¹). Strukturę związku **320** potwierdziły także wyniki analizy elementarnej.

Na Schemacie 69 przedstawiłem także syntezę 2-*n*-propylobenzo[*d*]izotiazol-3-onu **321**, który powstaje w reakcji *n*-propyloaminy z chlorkiem 2-(chlorosulfa)benzoilowym **204**. Obraz widma protonowego związku **321** zawierał typową sekwencję sygnałów protonowych w obszarze aromatycznym. Ponadto w widmie ¹H NMR analizowanego związku obecne były sygnały w postaci trypletu, sekstetu i trypletu odpowiednio przy 0.94, 1.74 i 3.81 ppm, które odpowiadają grupie propylowej. Sygnały grupy propylowej obserwowałem również w widmie ¹³C NMR (11.1, 23.1, 45.5 ppm). W widmie IR oprócz charakterystycznych, powtarzających się pasm absorpcji (1652, 1450, 1335 cm⁻¹) pojawiają się nowe, coraz

bardziej intensywne przy 2965, 2931 i 2873 cm^{-1} , które wskazują na coraz większy udział wiązań C-H w związku **321**.

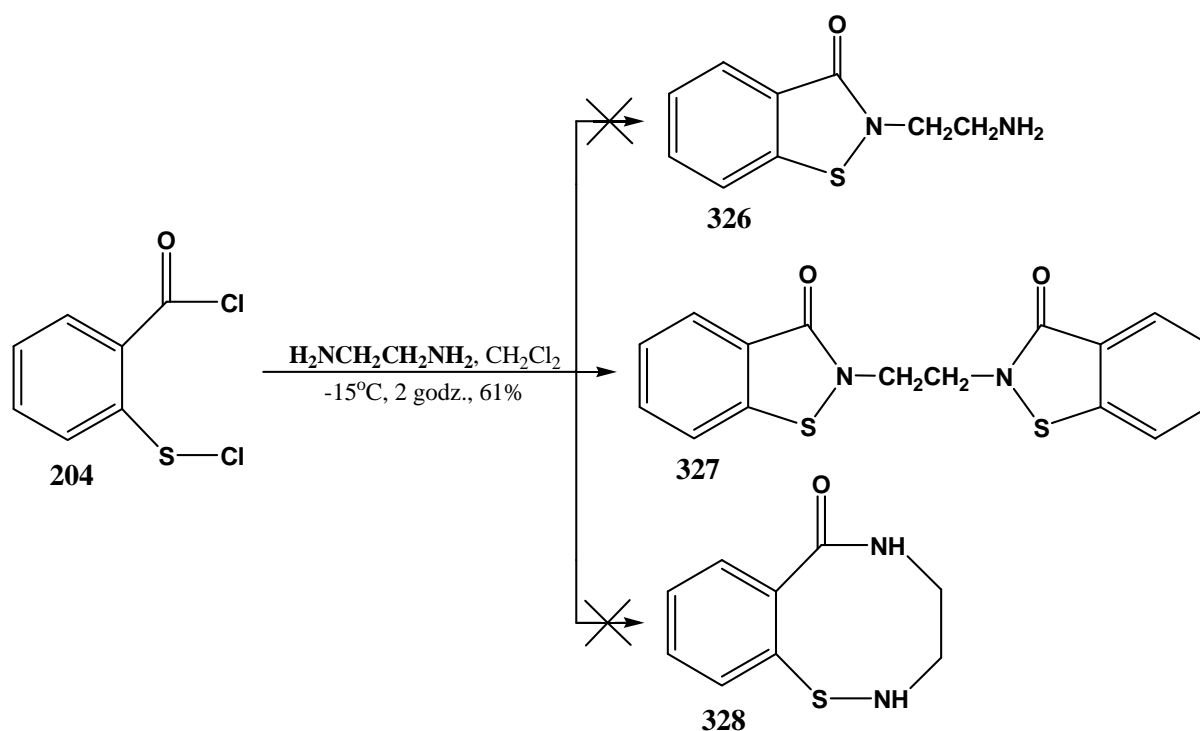
Syntezę 2-*n*-butylobenzo[*d*]izotiazol-3-onu **322** przeprowadziłem według tej samej procedury, według której otrzymałem *n*-propylową pochodną **321**. Analizując widmo ^1H NMR związku **322** oprócz charakterystycznego układu aromatycznego, obserwowałem również sygnały pochodzące od grupy *n*-butylowej w postaci trypletu, sekstetu, kwintetu oraz trypletu odpowiednio przy 0.96, 1.40, 1.74 i 3.89 ppm. W celu potwierdzenia proponowanej przeze mnie struktury, związek **322** postanowiłem dodatkowo poddać analizie ^{13}C NMR, IR oraz analizie elementarnej. W widmie węglowym oprócz sygnałów pochodzących od pierścienia aromatycznego (120.3, 124.9, 125.4, 126.6, 131.6, 140.2 ppm) obecne były także sygnały od grupy $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (13.7, 19.8, 31.6, 43.7 ppm) oraz grupy karbonylowej (165.3 ppm), która dała również intensywne pasmo absorpcji w widmie IR przy 1660 cm^{-1} . W podczerwieni widoczne były również pasma absorpcji przy 2959, 2931 i 2868 cm^{-1} pochodzące od drgań wiązań C-H.

Reakcja chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z *n*-dodecyloaminą daje 2-*n*-dodecylobenzo[*d*]izotiazol-3-on **323**. Surowy związek krystalizowałem z heksanu otrzymując czysty produkt w postaci białych pryzm o temperaturze topnienia 39-40 °C. W widmie protonowym związku **323** obserwowałem znany już układ aromatyczny oraz sygnały pochodzące od łańcucha alifatycznego w postaci trypletu przy 0.88 ppm, multipletu przy 1.26-1.35 ppm, który powstał wskutek nałożenia się kilku sygnałów, a także kwintetu przy 1.77 i trypletu przy 3.89 ppm. Obecność dużej ilości wiązań C-H w analizowanej cząsteczce była zauważalna w widmie IR w postaci bardzo intensywnego pasma absorpcji przy 2924 i 2855 cm^{-1} , którego intensywność odpowiadała pasmu absorpcji grupy karbonylowej przy 1662 cm^{-1} . Ponadto strukturę i czystość związku **323** potwierdziłem widmem ^{13}C NMR i analizą elementarną.

Inną, wybraną przeze mnie długołańcuchową aminą alifatyczną była oktadecyloamina, która w reakcji z chlorkiem 2-(chlorosulfa)benzoilowym **204** daje 2-*n*-oktadecylobenzo[*d*]izotiazol-3-on **324** w postaci białych pryzm o temperaturze topnienia 52-53 °C. Ze względu na bardzo duże podobieństwo pomiędzy związkami **323** i **324** równie duże podobieństwo wykazywały widma obydwu związków, które różniły się jedynie integracją i niewielkimi przesunięciami chemicznymi.

2-Fenylobenzo[*d*]izotiazol-3-on **325** otrzymałem w reakcji chlorku 2-(chlorosulfa)-benzoilowego **204** z aniliną. Surowy produkt reakcji krystalizowałem z octanu etylu uzyskując krystaliczny związek o temperaturze topnienia 142-144 °C. W widmie protonowym związku **325** obserwowałem sygnały w postaci trypletu, dwóch multipletów i dubletu odpowiednio przy 7.32, 7.42-7.51, 7.57-7.74 i 8.11 ppm o stosunku integracji 1:3:4:1. Ponadto grupa karbonylowa dała intensywne pasmo absorpcji przy 1659 cm⁻¹ w widmie IR potwierdzając jednoznacznie swoją obecność w analizowanej cząsteczce.

W dalszej części swojej pracy postanowiłem zbadać zachowanie się chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** względem 1,2-etylenodiaminy, jako reprezentatywnej diaminy używanej w analogicznych reakcjach ze związkami selenu.



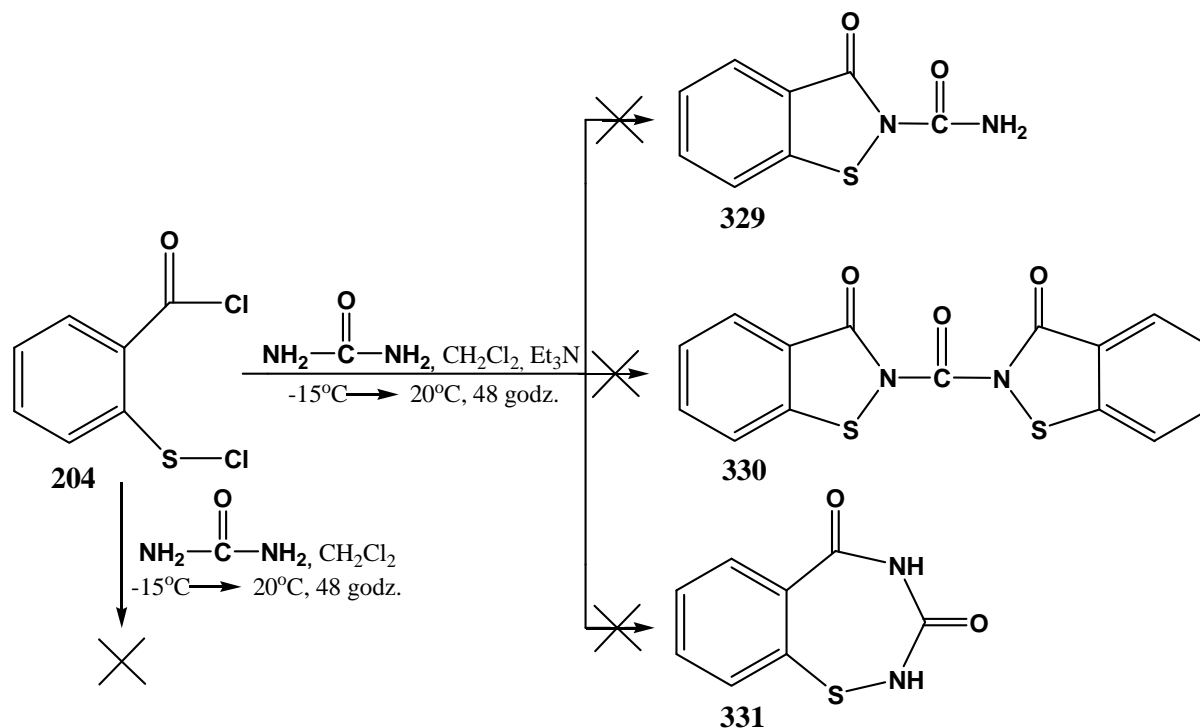
Schemat 70. Reakcja chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego z 1,2-etylenodiaminą

Reakcję prowadziłem w środowisku suchego CH_2Cl_2 , w temperaturze -15°C stosując ponad trzykrotny, molowy nadmiar 1,2-etylenodiaminy w stosunku do dichlorku **204**. Oczyszczony na kolumnie chromatograficznej i przekrystalizowany z octanu etylu produkt reakcji w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 219-221 °C poddałem szczegółowej analizie spektralnej w celu potwierdzenia jednej z kilku możliwych struktur przedstawionych na Schemacie 70.

W widmie ^1H NMR, analizowanego związku, obserwowałem układ aromatyczny w postaci dwóch trypletów oraz dwóch dubletów występujących naprzemiennie przy 7.39, 7.48, 7.59 i 8.04 ppm, a także jeden sygnał w postaci singletu przy 4.25 ppm. Zarówno w widmie protonowym, jak i w widmie IR nie obserwowałem grupy NH ani NH_2 , co pozwala przypuszczać ze związku **326** i **328** nie powstają w tej reakcji. Symetryczną strukturę analizowanego związku potwierdziło również widmo ^{13}C NMR, w którym oprócz układu aromatycznego (120.4, 124.1, 125.6, 126.7, 132.0, 140.8 ppm) i grupy karbonylowej (165.7 ppm) obserwowałem jeden sygnał przy 42.9 ppm. W celu jednoznacznego potwierdzenia struktury analizowany związek poddałem dodatkowo analizie elementarnej, która potwierdziła, że w reakcji chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z 1,2-etylenodiaminą powstaje *bis*(benzo[*d*]izotiazol-3-on) **327**.

Reakcja cyklizacji na obydwu centrach nukleofilowych zlokalizowanych na dwóch atomach azotu w 1,2-etylenodiaminie zachodziła także w przypadku reakcji tegoż bisnukleofila z chlorkiem 2-(chloroselena)benzoilowym **154** (Schemat 24) oraz 1,2-di(bromoselena)-benzenem **147** (Schemat 59). Jedynie w przypadku chlorku 2-(bromoselena)benzeno-sulfonylowego **203** reakcja ta prowadziła do cyklizacji tylko na jednej grupie aminowej (Schemat 49).

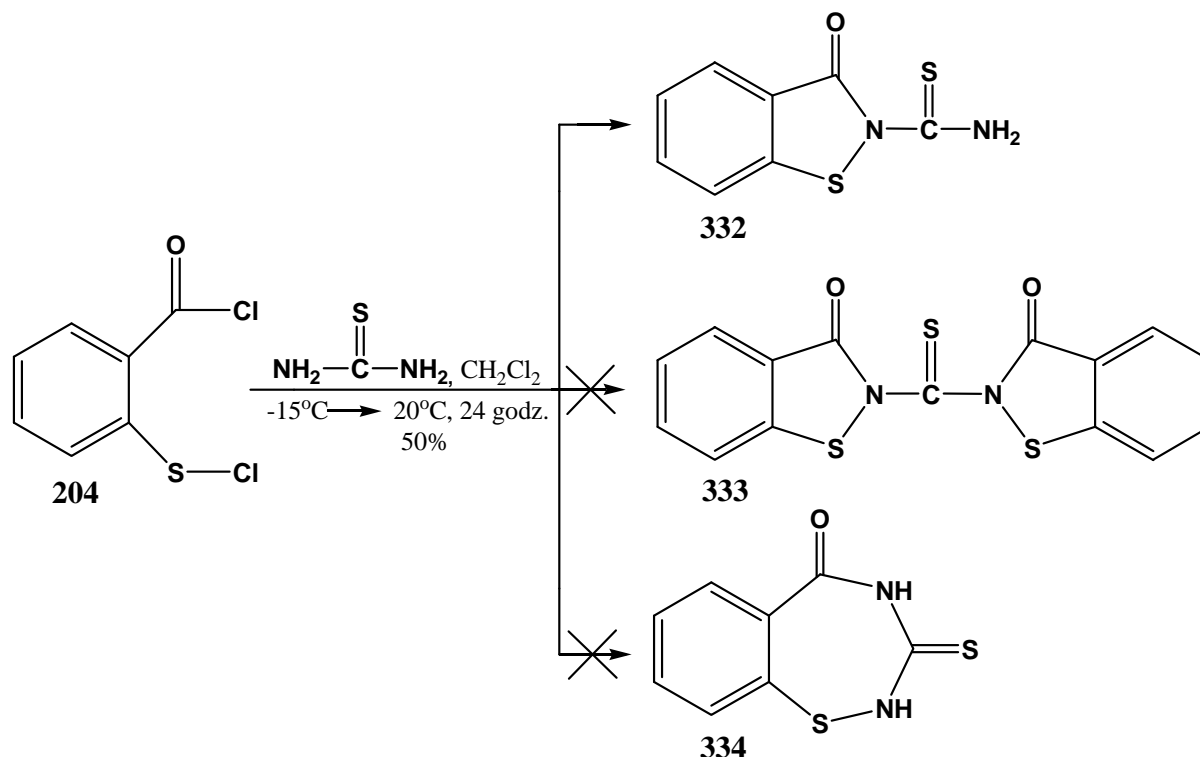
Możliwość otrzymania jednego z trzech produktów przedstawionych na Schemacie 71 istnieje również w przypadku reakcji chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z mocznikiem, który podobnie jak 1,2-etylenodiamina posiada dwa centra nukleofilowe.



Schemat 71. Reakcja chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego z mocznikiem

Kontrolowana przez ponad dwa dni, metodą TLC, reakcja dichlorku **204** z nadmiarem mocznika w chlorku metylenu nie spowodowała zaniku substratów. Natomiast reakcja, w której użyto stechiometrycznej ilości mocznika i trietyloaminy, jako zasady wiążącej chemicznie powstający w trakcie reakcji chlorowódor, prowadziła do powstania dużej ilości nietrwałych produktów, których nie udało mi się wyizolować z mieszaniny poreakcyjnej, co jednoznacznie nie wskazuje na to, że związki **329-331** nie powstają w tej reakcji. Jedyne cykliczne produkty udało się otrzymać w reakcji mocznika z chlorkiem 2-(chloroseleno)benzoilowym **154** (Schemat 28), natomiast w reakcji z chlorkiem 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowym **203** i 1,2-di(bromoseleno)benzenem **147** jedynie odpowiednie diselenidy **214** (Schemat 50) i **284** (Schemat 60).

Na Schemacie 72 przedstawiłem reakcję chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z tiomocznikiem, który użyty był w trzykrotnym, molowym nadmiarze w stosunku do dichlorku **204**. Reakcję prowadziłem w suchym chlorku metylenu, początkowo w temperaturze $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, a następnie w temperaturze pokojowej przez 24 godziny.



Schemat 72. Reakcja chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego z tiomocznikiem

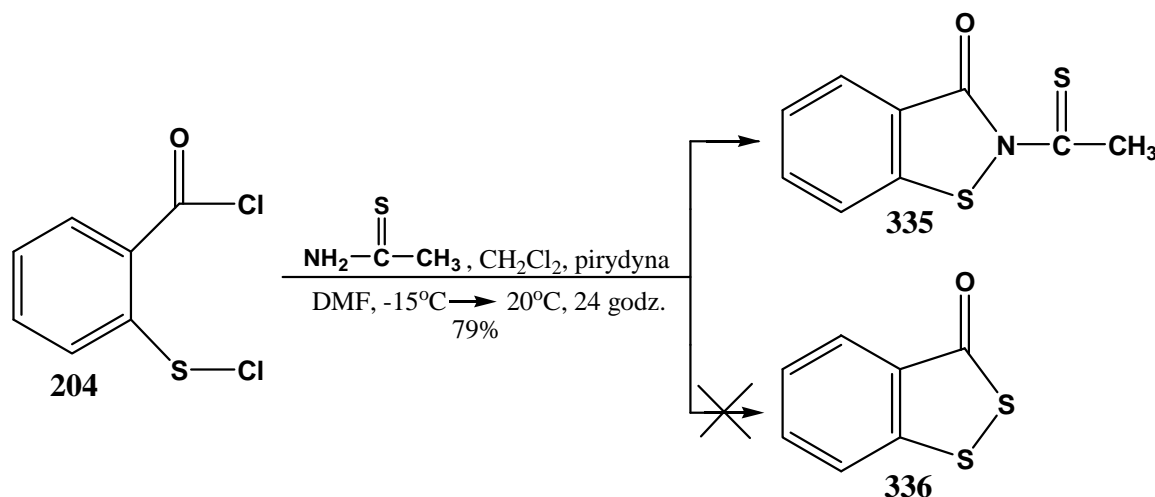
Surowy produkt oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej i krystalizowałem z acetonitrylu, otrzymując związek w postaci białych pryzm, który w temperaturze 170°C ulegał rozkładowi. W widmie ^1H NMR analizowanego związku obserwowałem zarówno sygnały pochodzące od aromatycznych protonów w postaci dwóch trypletów i multipletu przy $\delta=7.45$, 7.76 i $7.89\text{-}7.96$ ppm, jak również od protonów grupy NH_2 w postaci szerokiego singletu przy $\delta=10.21$ ppm, która obok grupy karbonylowej (1675 cm^{-1}) i tiokarbonylowej (1292 cm^{-1}), dała intensywne pasma absorpcji w widmie IR przy 3134 , 3211 , 3315 cm^{-1} . Zarówno widmo ^{13}C NMR, jak i analiza elementarna potwierdziły przypuszczenia, że w reakcji chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z tiomocznikiem powstaje jedynie benzo[d]izotiazol-3-on **332**, którego struktura najbardziej odpowiada przedstawionej wyżej analizie.

Podobny wynik udało mi się otrzymać w reakcji tiomocznika z dibromkiem **147** (Schemat 61), natomiast z chlorobromkiem **203** otrzymałem biscykliczny związek **247** (Schemat 51).

Amid kwasu tiooctowego w zależności od warunków reakcji może zachowywać się jako *N*- lub *S*-nukleofil. Dlatego postanowiłem sprawdzić reaktywność tego związku względem dichlorku **204**, a otrzymany wynik porównać z uprzednio uzyskanymi.

Reakcję chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z AKT prowadziłem w chlorku metylenu, w obecności pirydyny jako zasady i kilku kropel DMF, w temperaturze -15°C . Surowy

produkt reakcji oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej, a następnie krystalizowałem z acetonitrylu otrzymując krystaliczny związek w postaci żółtych pryzm o temperaturze topnienia 109-110 °C.



Schemat 73. Reakcja chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego z AKT

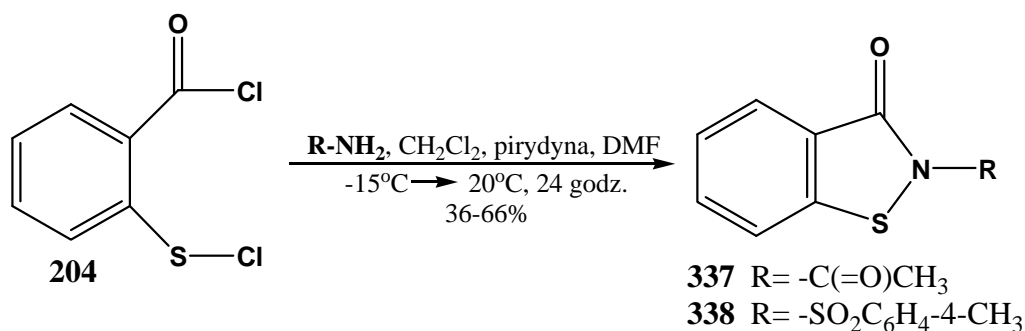
Analiza widma ^1H NMR, w którym oprócz układu aromatycznego, który dał sygnały w postaci dwóch trypletów i dwóch dubletów występujących po sobie przy 7.38, 7.46, 7.69 i 8.00 ppm, widoczny był również singlet przy 3.21 ppm, który wskazywał na obecność, w analizowanym związku, grupy CH_3 , która była również widoczna w widmie ^{13}C NMR (33.8 ppm). Ponadto, w podczerwieni oprócz pasma absorpcji pochodzącego od grupy karbonylowej (1700 cm^{-1}) obserwowałem również pasmo grupy tiokarbonylowej (1290 cm^{-1}). Przedstawiona wyżej analiza widm oraz analiza elementarna wskazują jednoznacznie, że w reakcji chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** nie powstaje benzo-1,2-ditiol-3-on **336**, lecz benzo[d]izotiazol-3-on **335**, który jest wynikiem ataku nukleofilowego atomu azotu na centra elektrofilowe zlokalizowane na atomie węgla i siarki w dichlorku **204**.

Otrzymany wynik był zupełnie różny od tego, jaki został uzyskany zarówno w reakcji AKT z chlorkiem 2-(chloroselena)benzoilowym **154** (Schemat 28), jak i z chlorkiem 2-(bromo-selena)benzenosulfonylowym **203** (Schemat 52), w których produktami reakcji były cykliczne związki z wbudowanym atomem siarki.

W dalszej części swojej pracy postanowiłem sprawdzić, czy dichlorek **204** jest w stanie utworzyć trwałe wiązania z innym typowym S-nukleofilem. Prowadząc reakcję chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z 1,2-etanoditiolem w suchym chlorku metylenu, w obecności tlenku baru jako zasady, nie udało mi się wyizolować żadnego trwałego

produktu, w przeciwieństwie do tej samej reakcji z udziałem innych biselektrofilów **154** i **203** (Schemat 28, 53).

W dokładnie takich samych warunkach, w jakich otrzymałem benzo[*d*]izotiazol-3-on **335**, przeprowadziłem reakcję chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z amidem kwasu octowego otrzymując, po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej i przekrystalizowaniu z heksanu, krystaliczny związek w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 76-77 °C. W widmie protonowym obecny był układ aromatyczny, który dał znany już obraz w postaci czterech sygnałów przy 7.41, 7.52, 7.70 i 8.03 ppm o stosunku integracji 1:1:1:1, a także sygnał w postaci singletu przy 2.78 ppm o stosunku integracji 3, który wskazywał na obecność, w badanym związku, grupy CH₃, która widoczna była również w widmie ¹³C NMR (22.0 ppm). Obecność grup karbonylowych została potwierdzona widmem IR (1677, 1709 cm⁻¹) oraz widmem węglowym (166.6, 171.7 ppm). Szczegółowa analiza związku powstałego w wyniku reakcji chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z acetamidem wskazała na to, że produktem tej reakcji był 2-acetylobenzo[*d*]izotiazol-3-on **337**. Podobny wynik otrzymano również w reakcji tandemowego selenenylowania-acylowania amidu kwasu octowego przy użyciu chlorku 2-(chloroselena)benzoilowego **154** (Schemat 27). Trwałego produktu nie udało mi się natomiast wyizolować z mieszanin preakcyjnych, w których biselektrofilami były związki **203** i **147**.



Schemat 74. Reakcje chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego z amidem kwasu octowego i *p*-metylobenzenosulfonylowego

Na Schemacie 74 przedstawiłem także syntezę 2-(4-metylobenzenosulfonylo)benzo[*d*]izotiazol-3-onu **338**, który jest wynikiem cyklizacji amidu kwasu *p*-metylobenzenosulfonylowego chlorkiem 2-(chlorosulfa)benzoilowym **204**. Krystaliczny produkt w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 202-205 °C poddałem szczegółowej analizie spektralnej w celu potwierdzenia jego dokładnej struktury. W widmie ¹H NMR obecne były zarówno sygnały pochodzące od dwóch pierścieni aromatycznych, jak również od grupy

metylowej, która dała obraz w postaci singletu przy 2.42 ppm i dodatkowo obecna była w widmie ^{13}C NMR przy 21.8 ppm. Intensywne pasma absorpcji grup karbonylowej oraz sulfonylowej, obecnych w analizowanym związku, obserwowałem w widmie IR odpowiednio przy 1680 i 1364, 1169 cm^{-1} . Ponadto struktura związku **338** dodatkowo została potwierdzona analizą elementarną.

Analogiczny związek otrzymano również w reakcji selenenyłowania-acylowania amidu kwasu *p*-metylobenzenosulfonowego chlorkiem 2-(chloroseleno)benzoilowym **154** (Schemat 27). Natomiast w reakcjach, w których biselektrofilami były bromoselenobenzeny **203** i **147** nie udało mi się wyizolować żadnych produktów reakcji.

W Rozdziale 3.3.3 przedstawiłem szereg reakcji chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z wybranymi *N*-nukleofilami. Reakcje te przebiegały bez żadnych ograniczeń, a otrzymywane w ich wyniku związki były trwałe, krystaliczne i powstawały, w większości przypadków, z wysokimi wydajnościami tworząc szereg *N*-podstawionych benzo[*d*]-izotiazol-3-onów.

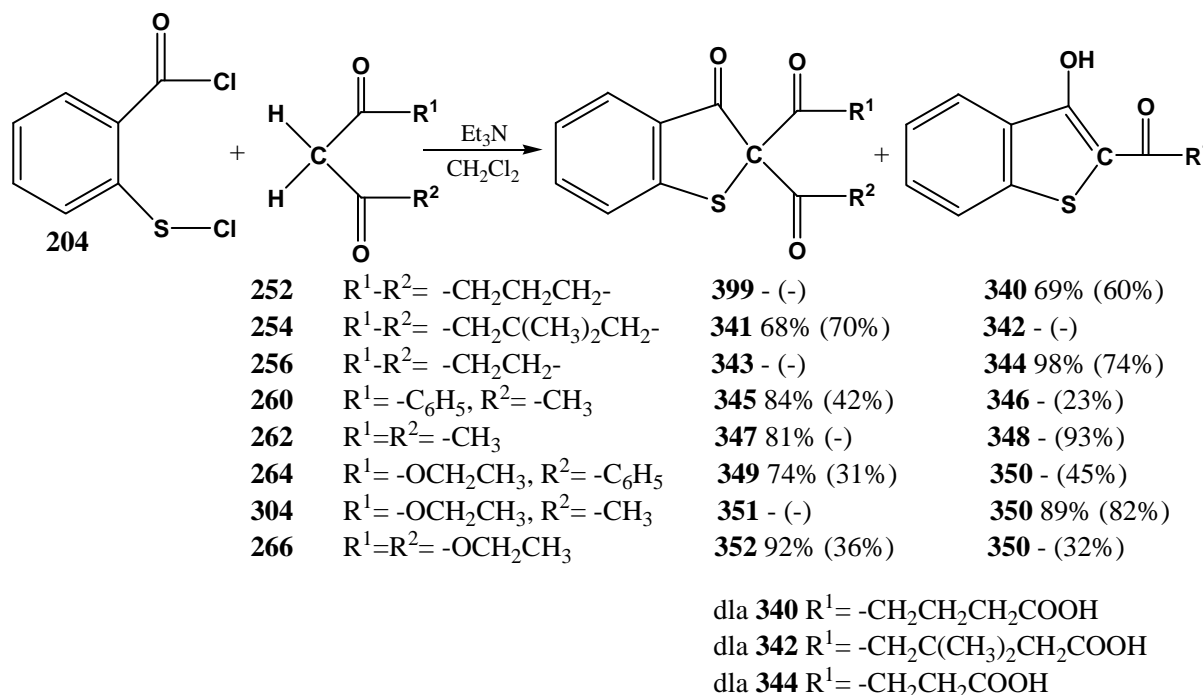
3.3.4 Reakcje chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego z *C-H* kwasami

Zainteresowanie syntezą benzo[*b*]tiofenów spowodowane jest ich biologiczną aktywnością oraz zastosowaniem w materiałach organicznych stosowanych w elektronice.²⁴³⁻²⁴⁷ Obszerne badania nad chemią oraz biologią, podstawionych w pierścieniu heterocyklicznym, benzo[*b*]tiofenów doprowadziły do wprowadzenia na rynek farmaceutyczny preparatu o nazwie Ralofixen, który okazał się skutecznym lekiem stosowanym zarówno do zapobiegania, jak i leczenia osteoporozy oraz menopauzy u kobiet.²⁴⁸ Inne, potencjalne zastosowanie lek ten znalazł również w leczeniu choroby Alzheimera.²⁴⁹ Ponadto, 3-(4-pirydynylo)aminobenzo[*b*]tiofeny mogą być używane w leczeniu zaburzeń centralnego układu nerwowego,^{250,251} a niektóre 2,3-dipodstawione benzo[*b*]tiofeny znalazły zastosowanie jako środki antybakteryjne.²⁵²

Reakcje tandemowego selenenyłowania-acylowania oraz sulfanyłowania-acylowania pierwszorzędowych grup aminowych odpowiednim chlorkiem 2-(chloroseleno)- **154** i 2-(chlorosulfa)benzoilowym **204** zostały szczegółowo przedstawione w Rozdziałach 2.2 i 3.3.3. Obydwa te odczynniki reagują jak biselektrofile z twardym centrum elektrofilowym zlokalizowanym na karbonylowym atomie węgla oraz miękkim - zlokalizowanym na atomie tlenowca. Rezultatem tych reakcji jest zamknięcie pierścienia na atomie azotu i utworzenie

odpowiednich benzisosenazol-3(2*H*)-onów oraz benzo[*d*]izotiazol-3-onów. Ponadto, znana jest także reakcja tandemowego selenenylowania-acylowania aktywnych grup metylenowych przy użyciu chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego **154** prowadząca do syntezy benzo[*b*]selenofen-3-(2*H*)-onów (Schemat 28), w przeciwieństwie do reakcji sulfanylowania-acylowania *CH*-kwasów chlorkiem 2-(chloroseleno)benzoilowym **204**. Ta ostatnia reakcja wydała się szczególnie interesująca, dlatego postanowiłem dokładniej ją zbadać, a otrzymane wyniki zaprezentować w niniejszym rozdziale.

Reakcje tandemowego sulfanylowania-acylowania *C-H* kwasów chlorkiem 2-(chlorosulfa)benzoilowym **204** prowadziłem w suchym chlorku metylenu, w obecności trietyloaminy w temperaturze pokojowej. Wyjątkami były tu reakcje z cyklicznymi 1,3-diketonami **252**, **254** i **256**, które w temperaturze pokojowej dawały mieszaninę wielu nietrwałych produktów i dlatego reakcje te były prowadzone w temperaturze -15°C. Wszystkie reakcje kontrolowane były metodą TLC i prowadzone do zaniku dichlorku **204**, co następowało po upływie od 1,5 do 2,5 godzin. Mieszaniny poreakcyjne rozdzielane były, w każdym przypadku, dwoma metodami: przez ekstrakcję i na kolumnie chromatograficznej wypełnionej silikażelem.



Schemat 75. Reakcje chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego z β-diketonami, β-ketoestrami i β-diestrem wraz z wydajnościami produktów izolowanych w wyniku ekstrakcji i na kolumnie chromatograficznej (wydajności podane w nawiasach)

Jednym z pierwszych użytych przeze mnie *C-H* kwasów, w reakcji tandemowego sulfanylowania-acylowania dichlorkiem **204**, był 1,3-cykloheksanodion **252**.

Otrzymany po ekstrakcji surowy produkt krystalizowałem z acetonitrylu, otrzymując krystaliczny związek o temperaturze topnienia 154-156 °C, który poddałem szczegółowej analizie spektralnej w celu ustalenia jego struktury. W widmie ¹H NMR obserwowałem układ aromatyczny w postaci dwóch trypletów oraz dwóch dubletów przy 7.45, 7.56, 7.91 i 8.11 ppm, a także sygnały przy δ=1.90 ppm (kwintet, 2H, J=7.3 Hz), 2.34 ppm (t, 2H, J=7.3 Hz) i 3.04 ppm (t, 2H, J=7.3 Hz) wskazujące na obecność łańcucha CH₂CH₂CH₂COOH. W widmie protonowym obserwowałem także szeroki sygnał przy δ=12.09 ppm (s, 2H), który wskazuje na obecność w analizowanej cząsteczce grup OH i COOH, które dały również intensywne pasma absorpcji w widmie IR przy 2946-2005 cm⁻¹. Ponadto struktura związku **340** otrzymanego z 69% wydajnością została potwierdzona analizą elementarną oraz widmem ¹³C NMR.

Podobne zjawisko zostało opisane w reakcji tandemowego selenenyłowania-acylowania *C-H* kwasów chlorkiem 2-(chloroseleno)benzoilowym **154**, a deacylowanie i tworzenie się odpowiednich 3-hydroksybenzo[*b*]selenofenów upatrywano w hydrolizie 2,2-dipodstawionych benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onów.^{184,185} Zważywszy na ten fakt, postanowiłem powtórzyć wyżej opisaną procedurę, zmieniając metodę izolacji produktu z ekstrakcji na oczyszczanie związku na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym, otrzymując w efekcie ten sam związek z wydajnością 60%.

W wyniku reakcji dichlorku **204** z cyklicznym 1,3-diketonem **252** jedynym produktem, który udało mi się wyizolować był 3-hydroksybenzo[*b*]tiofen **340**, który może powstawać w wyniku następczej deacylacji niestabilnego 2,2-dipodstawionego benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-onu **339** zarówno w czasie ekstrakcji, jak i na kolumnie chromatograficznej, ze względu na wilgoć i kwaśne środowisko wypełnienia.

Podobną reakcję przeprowadziłem z dipodstawionym w pozycji 5 grupami metylowymi cyklicznym diketonem **254**. Surowy produkt reakcji oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej z pominięciem procesu ekstrakcji, a otrzymany po krystalizacji z heksanu związek w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 137-139 °C poddałem analizie, w celu ustalenia jego dokładnej struktury. W widmie ¹H NMR obserwowałem protony dwóch grup CH₃ w postaci dwóch singletów przy 0.97 i 1.26 ppm oraz dwóch grup CH₂ w postaci dubletów przy 2.67 i 3.32 ppm, a także sygnały pochodzące od aromatycznych protonów. W widmie tym natomiast nie występowały sygnały pochodzące od protonów grupy

hydroksylowej czy karboksylowej, których obecność w analizowanej cząsteczce wykluczyłem także w oparciu o widmo IR, w którym jedyne charakterystyczne pasma absorpcji występowały przy 2936, 1742, 1699, 1288 i 1219 cm^{-1} . Zarówno wyżej przedstawiona analiza widm, jak i analiza elementarna jednoznacznie potwierdziły, że w reakcji chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z diketonem **254** powstaje jedynie 2,2-dipodstawiony benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-on **341**, który udało mi się wyizolować z 70% wydajnością. Trwałość cyklicznego związku **341** może wynikać z obecności dwóch elektronodonorowych grup CH_3 , których efekt stabilizacyjny zapobiega deacylacji związku **341** i utworzeniu się 3-hydroksybenzo[*b*]tiofenu **342** nawet podczas ekstrakcji zakwaszoną wodą z mieszaniny poreakcyjnej nadmiaru aminy oraz chlorowodoru trietyloaminy w powtórzonej syntezie, w której cykliczny związek **341** otrzymałem z wydajnością 68%.

Na Schemacie 75 przedstawiłem także syntezę 3-hydroksybenzo[*b*]tiofenu **344**, który powstaje w reakcji chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z 1,3-cyklopentanodionem **256**. Obecność formy enolowej w produkcie reakcji potwierdziłem zarówno widmem protonowym, w którym grupy OH i COOH dały sygnał przy $\delta=11.91$ ppm w postaci szerokiego singletu, jak również w widmie IR obserwując, między innymi, szerokie pasmo absorpcji $\nu_{\text{OH}\cdots\text{H}}$ przy 3325-2165 cm^{-1} . Ponadto w widmie ^1H NMR obserwowałem dwa sygnały przy $\delta=2.59$ ppm (t, 2H, $J = 6.4$ Hz) i 3.22 ppm (t, 2H, $J = 6.4$ Hz) pochodzące od protonów dwóch grup CH_2 , oraz sygnały w postaci dwóch trypletów i dwóch dubletów przy 7.43, 7.53, 7.88 i 8.10 ppm, wskazujące na obecność czterech aromatycznych protonów. Strukturę związku **344** potwierdziłem również widmem ^{13}C NMR, w którym obserwowałem sygnały przy 28.2, 36.5, 117.0, 123.9, 124.0, 125.0, 129.3, 132.4, 138.7, 155.5, 174.3 i 194.0 ppm oraz analizą elementarną. 3-Hydroksybenzo[*b*]tiofen **344** powstawał zarówno wówczas, gdy związek oczyszczany był na kolumnie chromatograficznej (74%), jak i przez ekstrakcję i późniejszą krystalizację z acetonitrylu (98%).

W reakcji dichlorku **204** z benzoiloacetone **260**, w której mieszanina poreakcyjna rozdzielana była na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelem krzemionkowym, udało mi się wyizolować dwa produkty. Z pierwszej frakcji otrzymałem związek w postaci żółtych igieł o temperaturze topnienia 116-118 $^{\circ}\text{C}$, który w podczerwieni dał szerokie pasmo absorpcji przy 2940-1980 cm^{-1} sugerujące, iż jest to jeden, z możliwych do otrzymania, dwóch enoli **346** ($\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5$ lub CH_3). Fakt ten został potwierdzony również widmem protonowym, w którym grupa OH dała sygnał przy 13.45 ppm w postaci szerokiego singletu. Brak sygnału pochodzącego od grupy CH_3 zarówno w widmie ^1H jak i ^{13}C NMR oraz

obecność dziewięciu aromatycznych protonów w widmie ^1H NMR dowiodła, że analizowanym związkiem był 2-benzoilo-3-hydroksybenzo[*b*]tiofen **346**, który wyizolowałem z wydajnością 23%.

Związkiem otrzymanym z drugiej frakcji był 2-acetylo-2-benzoilobenzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-on **345** (42%), którego strukturę potwierdziłem analizą spektralną oraz elementarną. W widmie IR związku **345** obserwowałem jedynie intensywne pasma absorpcji przy 1729 i 1663 cm^{-1} pochodzące od grup karbonylowych, natomiast w widnie ^1H NMR oprócz sygnałów wskazujących na obecność dwóch pierścieni aromatycznych, obecny był również sygnał przy $\delta=2.59$ ppm (s, 3H, CH_3). Obecność, w analizowanym związku, grupy CH_3 została również potwierdzona w oparciu o widmo ^{13}C NMR ($\delta=29.40$ ppm).

W tej samej reakcji, w której kolumnę chromatograficzną zastąpiłem ekstrakcją, otrzymałem tylko jeden związek w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 146-148 $^\circ\text{C}$, którego analiza jednoznacznie potwierdziła, iż jest to benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-on **345**, który tym razem otrzymałem z wydajnością 84%.

Podobny wynik otrzymałem w reakcji tandemowego sulfanylowania-acylowania acetyloacetonu **262** chlorkiem 2-(chlorosulfa)benzoilowym **204**. Surowy produkt uzyskany po ekstrakcji przekrystalizowałem z heksanu otrzymując krystaliczny związek w postaci żółtych igieł o temperaturze topnienia 75-77 $^\circ\text{C}$.

W widmie ^1H NMR produktu oprócz czterech sygnałów w postaci dwóch multipletów i dwóch dubletów występujących naprzemiennie przy 7.28-7.33 , 7.46, 7.60-7.65 i 7.82 ppm pochodzących od aromatycznych protonów, obserwowałem również sygnał w postaci singletu przy $\delta=2.35$ ppm, wskazujący na obecność dwóch grup CH_3 . Ponadto w widmie IR obserwowałem intensywne pasma absorpcji przy 1730 i 1667 cm^{-1} charakterystyczne dla grup karbonylowych. Struktura 2,2-diacetylobenzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-onu **347** otrzymanego z wydajnością 81% dodatkowo potwierdzona została widmem ^{13}C NMR oraz analizą elementarną.

Zupełny brak benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-onu **347** na rzecz 2-acetylo-3-hydroksybenzo[*b*]tiofenu **348** (93%) stwierdziłem w tej samej reakcji, w której tym razem mieszanina poreakcyjna rozdzielana była na kolumnie chromatograficznej, a nie przez ekstrakcję. Otrzymany po krystalizacji z heksanu związek w postaci szarych igieł o temperaturze topnienia 79-80 $^\circ\text{C}$ poddałem analizie w celu określenia jego struktury. W widmie IR oprócz sygnału pochodzącego od grupy karbonylowej ($\nu_{\text{C=O}}=1622$ cm^{-1}), obecne było również szerokie pasmo absorpcji przy 2920-1905 cm^{-1} sugerujące enolowy charakter produktu, który potwierdziło

również widmo protonowe, w którym oprócz singletu przy 2.51 ppm (CH₃) i sygnałów pochodzących od pierścienia aromatycznego przy 7.40-7.45, 7.52-7.57, 7.74 i 8.00 ppm obserwowałem również szeroki singlet przy 12.27 ppm (OH).

W celu ustalenia etapu, na którym następuje deacylowanie 2,2-dipodstawionych benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-onów do 3-hydroksybenzo[*b*]tiofenów przeprowadziłem doświadczenie, w którym dipodstawiony związek **347** mieszałem z żelem krzemionkowym w środowisku dichlorometanu, w temperaturze pokojowej, otrzymując po 24 godzinach enol **348** z wydajnością 95%, co dowodzi, że deacylacja następuje na kolumnie chromatograficznej.

Użyte do tej pory przeze mnie *C-H* kwasy to cykliczne, alifatyczne oraz alifatyczno-aromatyczne 1,3-diketony. W dalszej części swojej pracy postanowiłem sprawdzić zachowanie się chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** względem β-ketoestrów, β-diestrów oraz *C-H* kwasów, w których grupa metylenowa aktywowana była jedną lub dwoma grupami cyjanowymi.

W reakcji tandemowego sulfanylowania-acylowania benzoilooctanu etylu **264** dichlorkiem **204** w obecności trietyloaminy otrzymałem, po rozdzieleniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelem krzemionkowym, dwa związki.

Pierwszy związek w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 73-75 °C dał w widmie IR, oprócz charakterystycznych sygnałów dla grupy C=O (1732 cm⁻¹) i C-O (1227 cm⁻¹), szerokie pasmo absorpcji przy ν_{OH...H}=2950-1920 cm⁻¹. Obecność protonu z grupy hydroksylowej została także potwierdzona widmem ¹H NMR, w którym obserwowałem szeroki singlet przy δ=10.19 ppm. W widmie protonowym, 3-hydroksybenzo[*b*]tiofenu **350** otrzymanego z wydajnością 45%, obecne były również sygnały w postaci trypletu i kwartetu przy δ=1.43 i 4.43 ppm pochodzące od protonów grupy etylowej, a także cztery sygnały w postaci dwóch multipletów i dwóch dubletów przy δ=7.38-7.43, 7.48-7.53 od czterech aromatycznych protonów.

Drugim, otrzymanym z kolumny chromatograficznej związkiem (31%), był benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-on **349**. W widmie IR związku **349** występowały jedynie pasma absorpcji charakterystyczne dla grup karbonylowych (1742, 1702 cm⁻¹) oraz dla wiązania C-O (1292, 1255 cm⁻¹), natomiast brak było pasm pochodzących od grupy OH wskazujących na enolowy charakter otrzymanego związku. W widmie ¹H NMR oprócz sygnałów w postaci trypletu i kwartetu przy δ=1.19 i 4.29 ppm pochodzących od protonów grupy etylowej, obecne były również sygnały przy δ=7.42, 7.49-7.59, 7.66-7.72, 7.75, 7.80 i 8.31 ppm wskazujące na

obecność dwóch pierścieni aromatycznych, w tym orto- i monopodstawionego. Ponadto struktura obu produktów została dodatkowo potwierdzona widmem ^{13}C NMR oraz analizą elementarną.

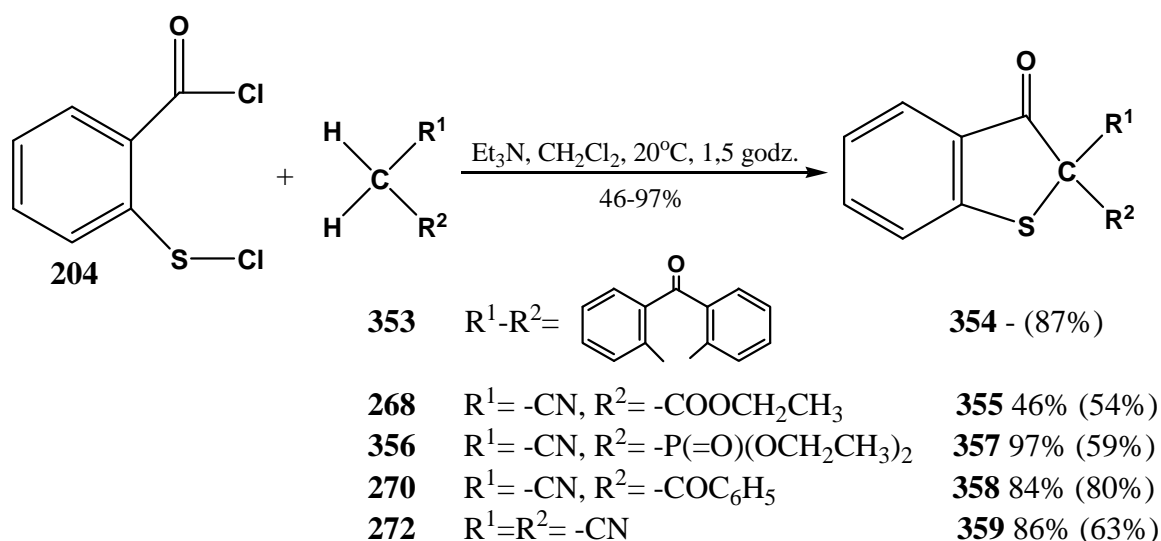
Analiza oczyszczonego przez ekstrakcję benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-onu **349** otrzymanego z wydajnością 74%, nie wskazywała nawet na obecność śladowych ilości enolu, dlatego postanowiłem sprawdzić kilka możliwych wariantów reakcji, które przynajmniej w teorii mogłyby wpływać na deacylowanie 2,2-dipodstawionych benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-onów.

Reakcje deacylowania związku **349** prowadziłem w środowisku wodnym, w temperaturze pokojowej zarówno w obecności kwasu solnego, jak i zasady sodowej. Po upływie 24 godzin substrat pozostał niezmienny, podobnie jak w reakcji z udziałem nadmiaru trietyloaminy w środowisku chlorku metylenu. Dopiero w reakcji, w której związek **349** mieszany był z żelazem krzemionkowym w CH_2Cl_2 otrzymałem 3-hydroksybenzo[*b*]tiofen **350** z wydajnością 65% oraz nieprzereagowany benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-on **349**. Doświadczenia te potwierdziły wcześniejsze stwierdzenie, że deacylowanie 2,2-dipodstawionych benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-onów do 3-hydroksybenzo[*b*]tiofenów następuje podczas oczyszczania produktów reakcji na kolumnie chromatograficznej.

Zupełnie inaczej zachował się inny β -ketoester - acetylooctan etylu **304**, który w reakcji z chlorkiem 2-(chlorosulfa)benzoilowym **204**, zarówno po rozdzieleniu mieszaniny poreakcyjnej na kolumnie chromatograficznej jak i po ekstrakcji, dał jedynie 3-hydroksylbenzo[*b*]tiofen **350** odpowiednio z 82 i 89% wydajnością. Struktura produktu została potwierdzona szczegółową analizą widm IR, ^1H i ^{13}C NMR oraz analizą elementarną. Brak 2,2-dipodstawionego benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-onu **351** w mieszaninie poreakcyjnej jednoznacznie nie wskazuje na to, iż związek ten nie powstaje, lecz może sugerować, iż bardzo łatwo ulega samorzutnemu deacylowaniu do enolu **350**.

Podobnie jak w poprzednio opisanych syntezach, również i w reakcji dichlorku **204** z malonianem dietylu **266** mieszaninę poreakcyjną rozdzielałem zarówno na kolumnie chromatograficznej, jak i przez ekstrakcję. Pierwszym związkiem otrzymanym z kolumny chromatograficznej był znany 3-hydroksybenzo[*b*]tiofen **350**, który wyizolowałem z wydajnością 32%. Drugi związek otrzymałem w postaci żółtego oleju, który w widmie IR, podobnie jak związek **350**, dał intensywne pasma absorpcji charakterystyczne dla drgań wiązania C=O (1737 cm^{-1}) i C-O (1247 cm^{-1}). Z integracji sygnałów uzyskanych z protonowego, magnetycznego rezonansu jądrowego wynika, że w analizowanym związku oprócz czterech aromatycznych protonów obecne są również dwie grupy etylowe, których

protony dały sygnały w postaci trypletu i kwartetu odpowiednio przy 1.28 i 4.29 ppm. Dodatkowo strukturę benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-onu **352** potwierdziłem widmem ^{13}C NMR ($\delta=13.8, 63.4, 123.8, 125.8, 128.0, 136.6, 150.5, 164.4, 190.2$ ppm) oraz analizą elementarną. Ten sam 2,2-dipodstawiony benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-on **352** otrzymałem z wydajnością 92% jako jedyny produkt wyżej opisanej reakcji wówczas, kiedy izolacja produktu odbywała się przez ekstrakcję wodą zakwaszoną kwasem solnym, nadmiaru aminy oraz powstającego w trakcie reakcji chlorowodoru trietyloaminy.



Schemat 76. Reakcje chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego z antracenonem, β -cyjanoestrami i malononitrylem wraz z wydajnościami produktów izolowanych w wyniku ekstrakcji i na kolumnie chromatograficznej (wydajności podane w nawiasach)

W wyniku reakcji tandemowego sulfanylowania-acylowania antracenonu **353** chlorkiem 2-(chlorosulfa)benzoilowym **204** otrzymałem benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-on **354** z wydajnością 87%. Czysty produkt udało mi się uzyskać tylko w przypadku, kiedy mieszanina poreakcyjna rozdzielana była na kolumnie chromatograficznej, natomiast metoda oczyszczania przez ekstrakcję i krystalizację nie przyniosła zadowalających rezultatów. Przekrystalizowany z acetonitrylu związek **354** w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 205-208 °C poddałem analizie spektralnej w celu potwierdzenia struktury produktu, którą przedstawiłem na Schemacie 76.

W widmie IR związku **354** obserwowałem intensywne pasma absorpcji przy $\nu=1703, 1657, 1586, 1245, 1317$ i 1271 cm^{-1} , natomiast w widmie ^1H NMR obecne były sygnały pochodzące od dwunastu aromatycznych protonów przy $\delta=7.35, 7.49-7.54, 7.61, 7.70-7.76, 7.78-7.80$ i $8.38-8.44$ ppm. Czystość oraz struktura benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-onu **354** została również potwierdzona analizą elementarną.

2,2-Dipodstawiony benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-on **355** otrzymałem w reakcji chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z cyjanooctanem etylu **268** zarówno wówczas, gdy mieszanina poreakcyjna rozdzielana była na kolumnie chromatograficznej (54%), jak i przez ekstrakcję (46%). Szczegółowa analiza widm produktu jednoznacznie zaprzeczyła powstawaniu w tej reakcji 3-hydroksybenzo[*b*]tiofenów, potwierdzając tym samym trwałość otrzymanego benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-onu **355**. W widmie IR produktu, obserwowałem intensywne pasmo absorpcji przy 2252 cm⁻¹ charakterystyczne dla grupy CN oraz pasma odpowiadające grupom karbonylowych przy 1744 i 1713 cm⁻¹ a także drganiom wiązania C-O (1238 cm⁻¹). Obecność protonów grupy etylowej w postaci sygnałów przy δ=1.33 ppm (t, 3H, J=7.1 Hz, CH₃) i 4.35 ppm (q, 2H, J=7.1 Hz, CH₂), a także czterech aromatycznych protonów potwierdziłem widmem ¹H NMR.

Podobny wynik otrzymałem w reakcji dichlorku **204** z cyjanometylenofosfonianem dietylu **356**, który łatwo ulega reakcji tandemowego sulfanylowania-acylowania w obecności trietyloaminy tworząc trwałe 2,2-dipodstawiony benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-on **357**, który może być oczyszczany zarówno na kolumnie chromatograficznej (59%) jak i przez ekstrakcję (97%). Związek **357**, w postaci pomarańczowego oleju, w widmie IR dał intensywne pasma absorpcji przy 2986 cm⁻¹(C-H), 2222 cm⁻¹ (C≡N), 1729 cm⁻¹ (C=O), 1284 cm⁻¹ (P=O) i 1038 cm⁻¹ (P-O). W widmie ¹H NMR obserwowałem natomiast sygnały w postaci trypletu i kwartetu odpowiednio przy 1.40 i 4.39 ppm pochodzące od dwóch grup etylowych, a także sygnały wskazujące na obecność czterech aromatycznych protonów.

Dodatkowo struktura tego związku została potwierdzona widmem ¹³C NMR i analizą elementarną.

Brak produktów deacylacji 2,2-dipodstawionych benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-onów **358** i **359** stwierdziłem również w reakcjach cyklizacji chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z udziałem nityrylu kwasu benzoilooctowego **270** i malononityrylu **272**. Obydwa produkty reakcji izolowane były zarówno na kolumnie chromatograficznej, dając czyste związki odpowiednio z wydajnością 80 i 63%, oraz przez krystalizację poprzedzoną ekstrakcją (84, 86%).

2-Benzoilo-2-cyjanobenzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-on **358** w postaci żółtych pryzm, o temperaturze topnienia 118 °C, otrzymanych przez krystalizację z octanu etylu, poddałem szczegółowej analizie spektralnej. Obecność grupy CN potwierdziłem widmem IR (2220 cm⁻¹), podobnie jak - grupy karbonylowej (1754 cm⁻¹). W widmie ¹H NMR obserwowałem sygnały w postaci dwóch multipletów przy 7.46-7.51 i 7.71-7.76 ppm, dwóch dubletów przy 7.83 i 8.30 ppm,

a także od trypletu przy 7.59 ppm, które w sumie pochodziły od dziewięciu aromatycznych protonów. Struktura związku **358** została także potwierdzona w oparciu o widmo ^{13}C NMR ($\delta=112.0, 122.5, 123.1, 125.9, 127.6, 128.8, 129.0, 130.8, 134.7, 138.5, 149.9, 163.1$ ppm) i analizę elementarną.

2,2-Dycyjanobenzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-on **359** o temperaturze topnienia 224-227 °C w widmie IR dał intensywne pasma absorpcji przy 2975 cm^{-1} (C-H), 2256 cm^{-1} (C \equiv N) oraz przy 1671 cm^{-1} (C=O). Obecność w analizowanym związku czterech aromatycznych protonów potwierdziłem w oparciu o widmo ^1H NMR, w którym protony te dały sygnały w postaci czterech multipletów odpowiednio przy $\delta=7.30-7.38, 7.44-7.57, 7.60-7.65$ i 7.93-8.02 ppm. Dodatkowo, struktura związku **359** została potwierdzona analizą widma ^{13}C NMR oraz analizą elementarną, której wyniki zostały zamieszczone w Rozdziale 5.3.

W pracach nad badaniem reakcji tandemowego sulfanylowania-acylowania *C-H* kwasów przy użyciu chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** postanowiłem również sprawdzić możliwość cyklizacji, a co za tym idzie możliwość syntezy 2,2-dipodstawionych benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-onów z zastosowaniem acetonu **274** czy cykloheksanonu **276**. Obydwa *C-H* kwaszki okazały się niestety zbyt słabymi nukleofilami i podobnie jak w reakcji tandemowego selenenylowania-sulfonylowania z użyciem chlorku 2-(bromoselena)benzeno-sulfonylowego **203**, czy też w reakcji diselenenylowania 1,2-di(bromoselena)benzenem **147** nie udało mi się otrzymać cyklicznych produktów reakcji.

Opracowana przeze mnie reakcja odnosi się zatem do *C-H* kwasów aktywowanych obecnością dwóch grup elektronoakceptorowych znajdujących się przy obu sąsiednich atomach węgla.

3.4 Chlorek 2-(chlorometylo)benzoilowy

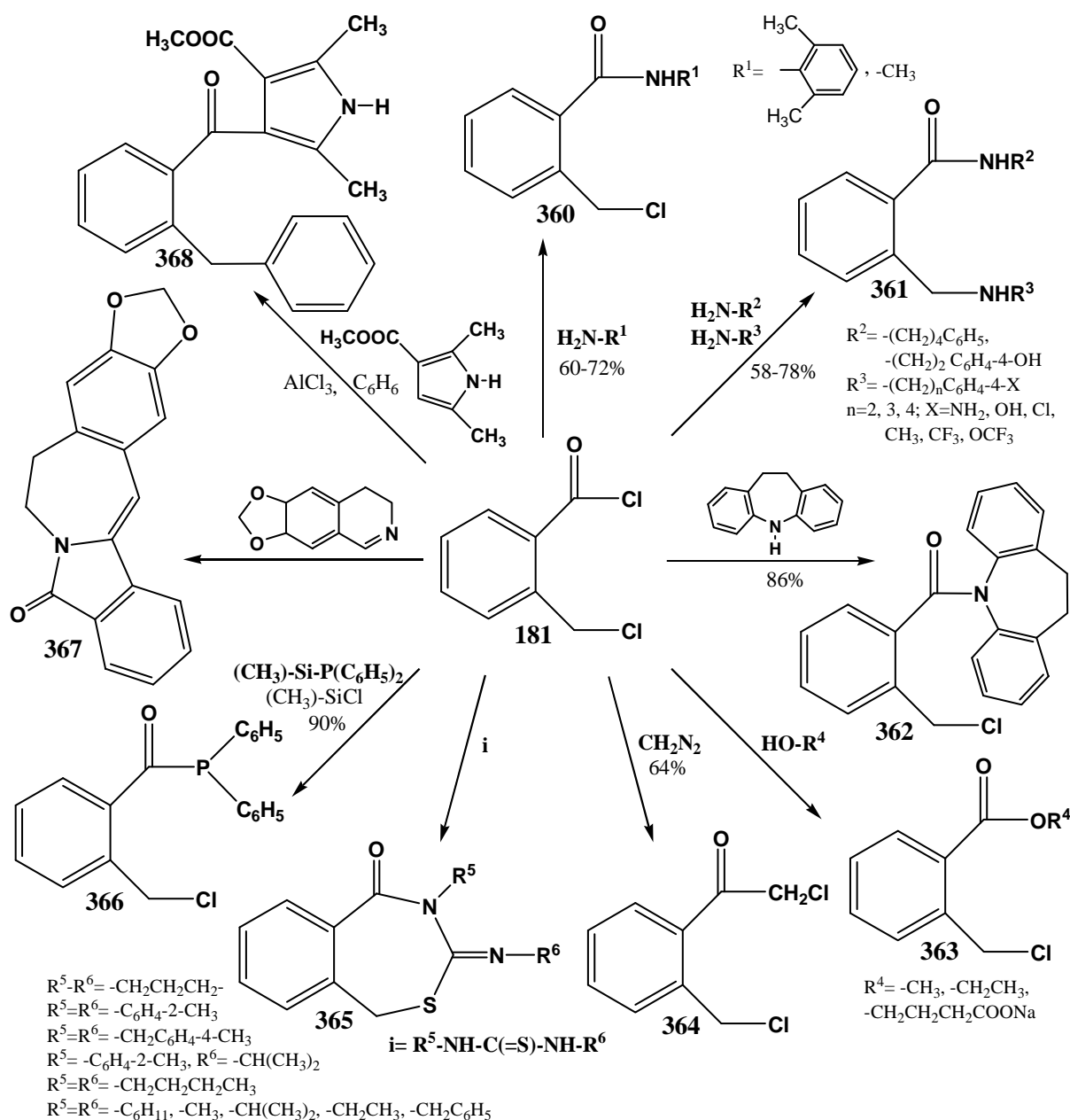
3.4.1 Wprowadzenie

Przedstawione w poprzednich rozdziałach wyniki reakcji wybranych biselektofilów z *N*-nukleofilami oraz *C-H* kwasami wskazują na pewne podobieństwa i różnice w ich zachowaniu się w zależności od ich budowy oraz warunków reakcji. Aby otrzymać pełniejszy obraz tych zależności postanowiłem użyć w swoich badaniach kolejnego biselektrofila, chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205**.

Związek ten swoją budową przypomina znane już chlorki 2-(chloroselena)- **154** i 2-(chlorosulfa)benzoilowy **204**, w których odpowiednio atom selenu bądź siarki zastąpiono

grupą metylenową, której wpływ na reaktywność całej cząsteczki postanowiłem zbadać i porównać z wynikami uzyskanymi dla wcześniej wspomnianych dichlorków **154** i **204**.

Chlorek 2-(chlorometylo)benzoilowy **205** jest znanym związkiem, który znalazł zastosowanie między innymi w syntezie *N*-podstawionych benzamidów **360**^{253,254} w reakcji z aminami, które stosowane w nadmiarze prowadzą do podstawienia drugiego atomu chloru i w rezultacie do otrzymania *N*-podstawionych benzyloamin **361**. Związki te znalazły zastosowanie między innymi jako potencjalne inhibitory transportu glicyny.²⁵⁵ Ponadto dichlorek **205** sprawdził się jako czynnik acylujący drugorzędowe aminy dając *N,N*-dipodstawione benzamidy **362**²⁵⁶ oraz jako doskonały substrat w syntezie *ortho*-chlorometylobenzoesanów **363**.^{257,258}



Schemat 77. Reakcje chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego z wybranymi nukleofilami

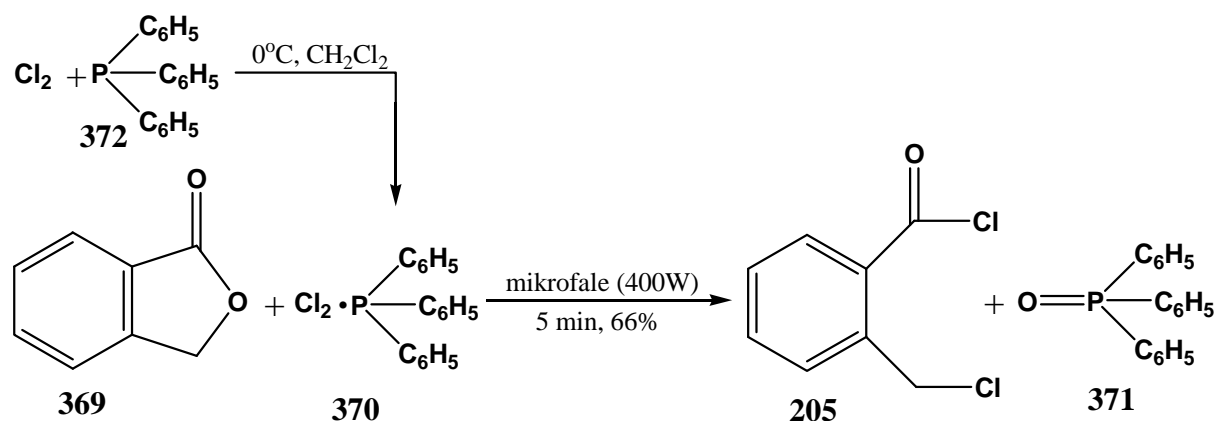
Chlorek 2-(chlorometylo)benzoilowy **205** reaguje również z diazometanem tworząc dichlorek **364**,²⁵⁹ ale jest również doskonałym substratem w syntezie *N*-podstawionych benzo[*e*][1,3]tiazepin-5(*1H*)-onów podstawionych w pozycji 3 *N*-podstawioną grupą iminową **365**.²⁶⁰ Dichlorek **205** z łatwością tworzy zarówno związki fosfoorganiczne **366**,²⁶¹ jak również wchodzi w reakcje z cyklicznymi iminami włączając węgiel grupy metylenowej w pierścień substratu zwiększając tym samym jego rozmiar **367**.²⁶² Chlorek 2-(chlorometylo)benzoilowy **205** ulega także reakcji Friedla-Craftsa, w której w obecności AlCl₃ tworzy nowe wiązania C-C tak, jak w przypadku związku **368**²⁶³ prezentowanego na Schemacie 77.

3.4.2 Synteza

Znanych jest kilka metod syntezy chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** począwszy od reakcji chlorowania chlorku 2-metylobenzoilowego^{264,265} poprzez reakcję izobenzofuran-1(*3H*)-onu **369** z dichlorkiem ftaloilu,²⁶⁶ aż do reakcji izobenzofuran-1(*3H*)-onu **369** z dichlorotrifenylofosfiną **370**.^{267,268}

W swojej pracy postanowiłem wykorzystać tą ostatnią reakcję modyfikując ją, poprzez zmianę warunków.

Opisana w literaturze synteza dichlorku **205** przebiega przez 6 godzin w temperaturze 180 °C. Prowadząc tę samą reakcję w mikrofalówce (400 W) skróciłem ten czas do 5 minut otrzymując, po destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem (120 °C/2 mmHg), chlorek 2-(chlorometylo)benzoilowy **205** z wydajnością 66%, w postaci bezbarwnego oleju, który krzepnie w obniżonej temperaturze (lodówka). Struktura związku **205** została potwierdzona widmami ¹H, ¹³C NMR oraz IR, które porównałem z wartościami literaturowymi.²⁶⁹



Schemat 78. Synteza chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego

Synteza dichlorku **205** została poprzedzona reakcją trifenylofosfiny **372** z gazowym, osuszonym chlorem w środowisku bezwodnego dichlorometanu, w celu otrzymania dichlorotrifenylofosfiny **370** – czynnika chlorującego w syntezie chlorku 2-(chlorometylo)-benzoilowego **205**.

Opisane wyżej reakcje prowadzące do syntezy chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** zostały przeprowadzone przeze mnie kilkakrotnie. W Tabeli 6 zamieściłem wydajności z jakimi otrzymałem dichlorek **205**.

Lp.	wydajność [%]	Lp.	wydajność [%]
1.	66	5.	67
2.	68	6.	66
3.	67	7.	70
4.	71	8.	72

Tabela 6. Wydajności syntezy chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego

3.4.3 Reakcje chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego z *N*-nukleofilami

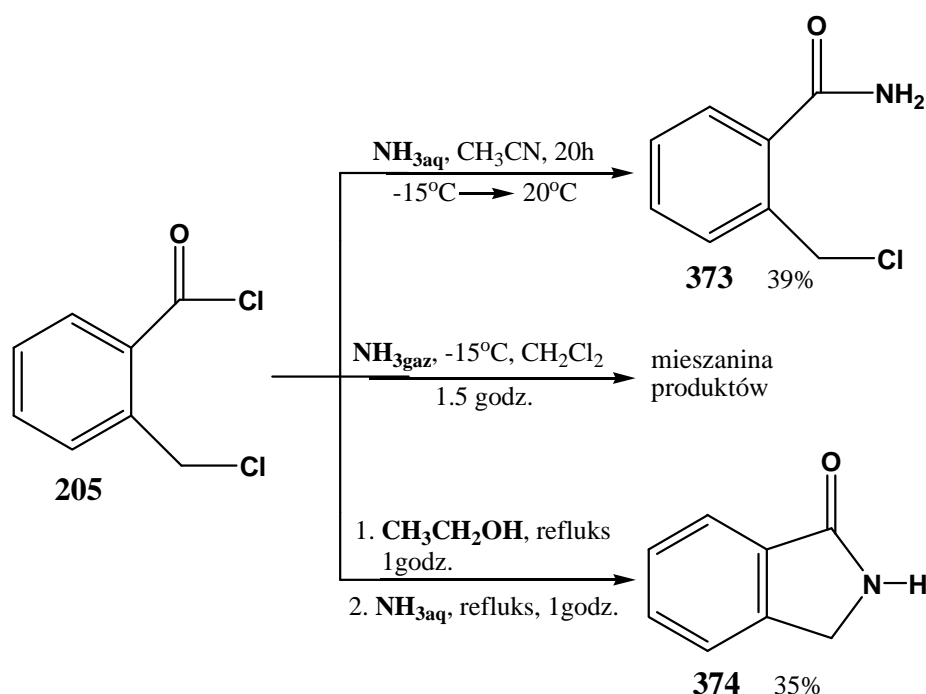
Izoindolin-1-ony skupiają zainteresowanie wielu grup badawczych ze względu na ich ciekawe biologiczne właściwości.²⁷⁰⁻²⁷⁹ Niektóre związki z tej grupy znalazły zastosowanie jako środki przeciw stanom lękowym oraz środki uspokajające i nasenne, a także jako czynniki rozluźniające mięśnie.²⁷⁴⁻²⁷⁶ Inne spośród biologicznie aktywnych pochodnych izoindolin-1-onów okazały się antagonistami receptorów 5-HT,^{272,273} oraz inhibitorami odwrotnej transkryptazy HIV.²⁷⁷⁻²⁷⁹

Omówione w Rozdziale 3.4.1 nieliczne reakcje chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z aminami prowadziły jedynie do otrzymania benzamidów **360**^{253,254} lub benzyloamin **361**,²⁵⁵ natomiast nie znalazłem w literaturze przykładów reakcji, w których następowaloby tandemowe acylowanie-alkilowanie z zamknięciem pierścienia na atomie azotu i utworzeniem izoindolin-1-onu podstawionego w pozycji 2.

Aczkolwiek znane są metody syntezy izoindolin-1-onów, to zaledwie kilka z nich, jak redukcja jednej grupy karbonylowej w ftalimidzie za pomocą pyłu cynkowego w kwasie octowym,^{270,280} czy reakcja ftalidu **369** z pierwszorzędowymi aminami w wysokiej temperaturze oraz pod bardzo wysokim ciśnieniem,²⁸¹ mają charakter bardziej ogólny.

W swojej pracy postanowiłem opracować ogólną, alternatywną metodę syntezy tej ważnej grupy związków, opierając się na reakcji cyklizacji chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z aminami.

Pierwsze próby cyklizacji dichlorku **205** przeprowadziłem z amoniakiem. W reakcji chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z wodnym roztworem amoniaku, prowadzonej w acetonitrylu przez 20 godzin i kontrolowanej metodą TLC otrzymałem, po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej związek, którym okazał się po analizie widm ^1H , ^{13}C NMR oraz IR, a także oznaczeniu i porównaniu temperatury topnienia z wartościami literaturowymi,²⁸² amid kwasu 2-(chlorometylo)benzoowego **373**, który powstał w wyniku amonolizy dichlorku **205**.



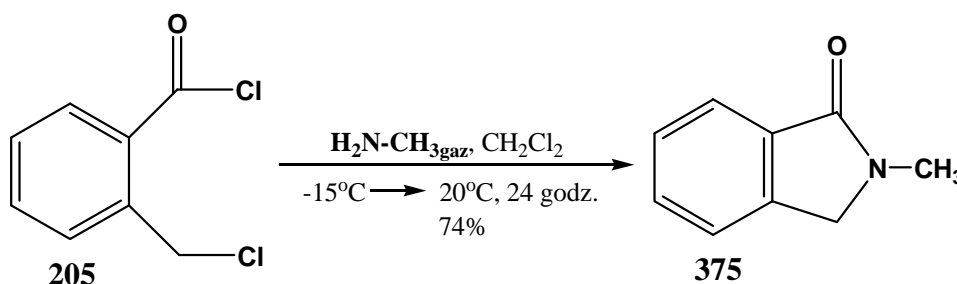
Schemat 79. Reakcje chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego z amoniakiem

Kolejną próbę cyklizacji prowadziłem w warunkach bezwodnych, przepuszczając przez 30 minut gazowy, osuszony amoniak przez roztwór dichlorku **205** w suchym dichlorometanie, otrzymując mieszaninę wielu nietrwałych produktów.

Izindolin-1-on **374** w postaci białych igieł o temperaturze topnienia $150\text{-}152^\circ\text{C}$ (lit.²⁸³ t.t.= $149\text{-}151^\circ\text{C}$) otrzymałem dopiero w wyniku dwuetapowej reakcji, w której produkt uzyskany w reakcji alkoholizy dichlorku **205** został bezpośrednio użyty w reakcji amonolizy. Obydwie reakcje prowadzone były pod refluksiem łącznie przez 2 godziny, a otrzymany produkt był ekstrahowany dichlorometanem i krystalizowany z mieszaniny heksan-

chloroform. Analiza widm ^1H i ^{13}C NMR oraz IR zgodna była z doniesieniami literaturowymi²⁸³ i jednoznacznie potwierdziła strukturę izoindolin-1-onu **374**.

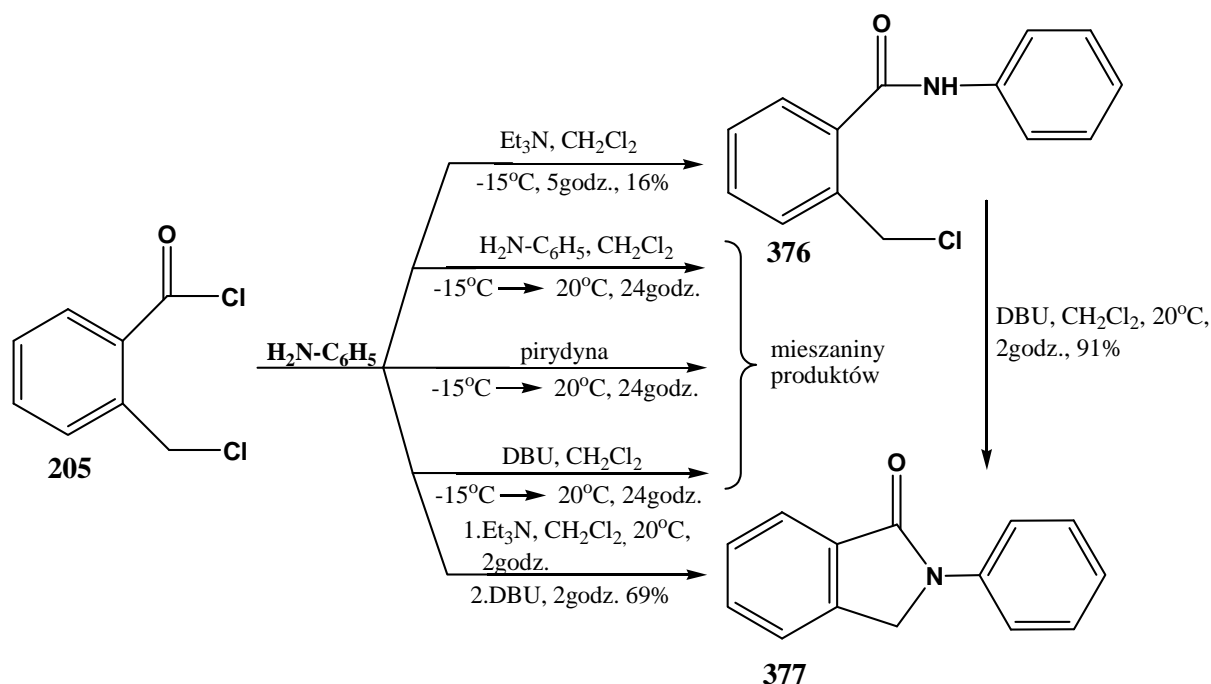
Na Schemacie 80 przedstawiłem syntezę 2-metyloizoindolin-1-onu **375**, który otrzymałem z wydajnością 74% w reakcji chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z gazową metyloaminą.



Schemat 80. Reakcja chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego z metyloaminą

Po oczyszczeniu surowego produktu na kolumnie chromatograficznej i przekrystalizowaniu go z heksanu, otrzymałem czysty związek **375** w postaci białych igieł o temperaturze topnienia $115\text{-}117^\circ\text{C}$ (lit.²⁸⁴ t.t.= $115\text{-}118^\circ\text{C}$). Analiza widm produktu odpowiadała wartościom literaturowym²⁸⁴ i nie wskazywała na tworzenie się w tej reakcji odpowiedniego benzamidu **360** ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$), który otrzymano w reakcji dichlorku **205** z wodnym roztworem metyloaminy, a następnie zcyklizowano go do 2-metyloizoindolin-1-onu **375** w obecności LDA.²⁶⁴

W reakcji chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z aniliną, prowadzonej w suchym dichlorometanie, w obecności trietyloaminy otrzymałem jedynie *N*-fenyloamid kwasu 2-(chlorometylo)benzoilowego **376**, który powstał w wyniku reakcji acylowania aniliny dichlorkiem **205**. Otrzymany benzamid **376** w postaci białych igieł o temperaturze topnienia $118\text{-}120^\circ\text{C}$ (lit.²⁸⁵ tt.= $120\text{-}121^\circ\text{C}$) poddałem szczegółowej analizie. W widmie ^1H NMR obserwowałem zarówno sygnały w postaci trypletu i dwóch multipletów przy $\delta=7.18$, $7.36\text{-}7.53$ i $7.60\text{-}7.67$ ppm pochodzące od dziewięciu protonów dwóch aromatycznych pierścieni, jak również sygnał w postaci szerokiego singletu przy $\delta=7.85$ ppm pochodzący od protonu grupy amidowej, która dała również charakterystyczne pasma absorpcji w widmie IR ($\nu_{\text{N-H}}=3261$ i 3234 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}=1637\text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C-N}}=1328\text{ cm}^{-1}$).

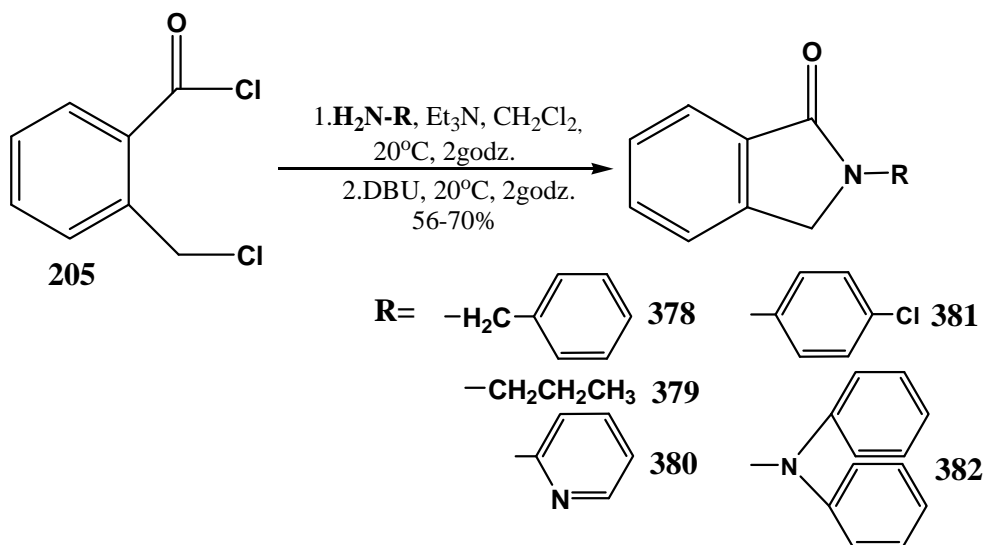


Schemat 81. Reakcje chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego z aniliną

Brak cyklicznego produktu **377** w reakcji dichlorku **205** z aniliną skłonił mnie do poszukiwania innych warunków, które sprzyjałyby tandemowej reakcji acylowania-alkilowania pierwszorzędowych grup aminowych. W reakcji chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z nadmiarem aniliny w środowisku suchego dichlorometanu otrzymałem mieszaninę wielu nietrwałych produktów, których nie udało mi się wyizolować z mieszaniny poreakcyjnej, podobnie jak w przypadku tej samej reakcji prowadzonej w środowisku pirydyny, czy DBU. Dopiero w reakcji, w której otrzymany wcześniej benzamid **376** zadałem DBU w roztworze suchego dichlorometanu, otrzymałem z wydajnością 91% cykliczny związek **377**.

Wszystkie wyżej opisane doświadczenia skłoniły mnie do przeprowadzenia kolejnej próby cyklizacji w oparciu o dwuetapową reakcję, w której w pierwszym etapie następuje acylowanie aniliny dichlorkiem **205** w obecności trietyloaminy do benzamidu **376**, a następnie jego cyklizacja w obecności DBU, bez konieczności izolacji produktu pośredniego **376**. Otrzymany w ten sposób z wydajnością 69% 2-fenylizoindolin-1-on **377** o temperaturze topnienia 163-165 °C (lit.²⁸⁶ t.t.=163-164 °C) poddałem szczegółowej analizie i porównaniu otrzymanych wyników z widm ¹H i ¹³C NMR oraz IR z wartościami literaturowymi.²⁸⁶

W ten sam sposób przeprowadziłem syntezy innych indolin-1-onów **378-382**, które przedstawiłem na Schemacie 82.



Schemat 82. Reakcje chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego z wybranymi aminami

2-Benzyloizoindolin-1-on **378** otrzymałem w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 89-91 °C (lit.²⁸⁷ t.t.=90-91 °C) z wydajnością 59%. Szczegółowa analiza spektralna porównana z danymi literaturowymi²⁸⁷ potwierdziła strukturę produktu **378**.

W postaci białych igieł o temperaturze topnienia 33-34 °C (lit.²⁸⁸ t.t.=33-35 °C) otrzymałem także 2-*n*-propyloizoindolin-1-on **379** z wydajnością 61%, który po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej poddałem szczegółowej analizie, której wyniki były dokładnie takie same jak te, które zostały opublikowane w literaturze.²⁸⁸

W reakcji chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z 2-aminopirydyną otrzymałem z wydajnością 60% izoindolin-1-on **380** w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 145-147 °C (lit.²⁸⁹ t.t.=146-147 °C), która odpowiadała, podobnie jak wyniki analiz widm ¹H NMR i IR, wartościom literaturowym.²⁸⁹

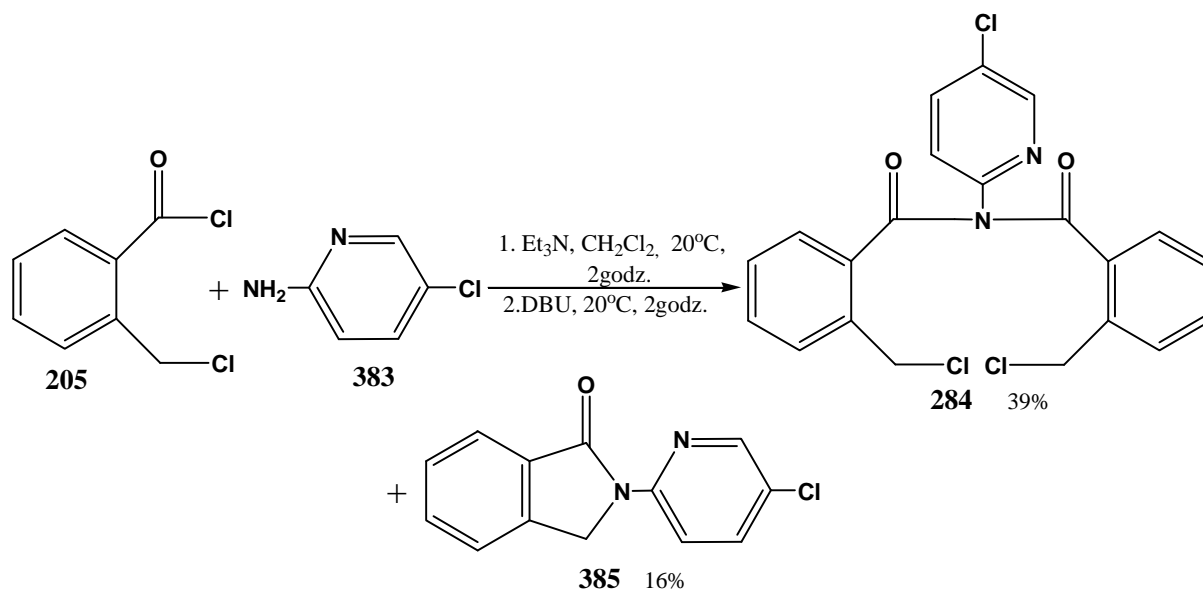
2-(4-Chlorofenylo)izoindolin-1-on **381** otrzymałem z wydajnością 70% w reakcji dichlorku **205** z *p*-chloroaniliną, prowadzonej dwuetapowo z Et₃N i DBU w środowisku suchego dichlorometanu. Przekrystalizowany z octanu etylu związek **381** w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 180-183 °C (lit.²⁹⁰ t.t.=181-182 °C) poddałem analizie spektralnej, której wynik odpowiadał analizie przedstawionej w literaturze.²⁹⁰

Zaobserwowałem ponadto, że reakcja tandemowego acylowania-alkilowania chlorkiem 2-(chlorometylo)benzoilowym **205** zachodzi nie tylko na nukleofilowym atomie azotu amin alifatycznych czy aromatycznych, ale także pochodnych hydrazyny (Schemat 82).

W reakcji dichlorku **205** z 1,1-difenylohydrazyną otrzymałem z wydajnością 56% izoindolin-1-on **382** w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 168-170 °C.

W widmie ^1H NMR oprócz znanego już singletu przy $\delta=4.64$ ppm pochodzącego od protonów grupy chlorometylowej, obserwowałem również sygnały w postaci trzech multipletów, trypletu, dubletu, dubletu trypletu oraz dubletu, które występowały odpowiednio przy 7.03-7.08, 7.12-7.16, 7.26-7.32, 7.47, 7.54, 7.61, 7.94 ppm i pochodziły od czternastu aromatycznych protonów. Struktura związku **382** została także potwierdzona w parciu o widmo ^{13}C NMR ($\delta=48.1, 119.8, 123.3, 123.4, 124.6, 128.4, 129.5, 131.1, 132.3, 139.7, 144.5, 166.9$ ppm), IR (1705, 1586, 1492, 1275 cm^{-1}), a także analizę elementarną.

W reakcji chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z 2-amino-5-chloropirydyną **383**, prowadzonej w środowisku suchego dichlorometanu, początkowo w obecności trietyloaminy, a następnie DBU, otrzymałem dwa związki, które rozdzieliłem na kolumnie chromatograficznej, przekrystalizowałem z mieszaniny heksan-chloroform i poddałem szczegółowej analizie, w celu określenia ich struktur. Pierwszym otrzymanym przeze mnie związkiem z kolumny chromatograficznej była N,N-di(2-chlorometylobenzoilo)-2-amino-5-chloropirydyna **384**. Związek ten w postaci białych pryzm o temperaturze topnienia 94-96 °C w widmie ^1H NMR dał sygnały w postaci singletu, dublet trypletu, dublet dubletu, dublet trypletu, dubletu, multipletu oraz dubletu odpowiednio przy 4.85, 7.27, 7.34, 7.42, 7.52, 7.59-7.67 i 8.38 ppm, natomiast w widmie ^{13}C NMR sygnały przy $\delta=43.2, 123.6, 128.1, 128.2, 131.0, 131.1, 131.9, 134.1, 137.7, 138.1, 148.4, 150.9, 171.5$ ppm. Struktura związku **384** została także potwierdzona widmem IR (1681, 1293, 1242 cm^{-1}) oraz analizą elementarną.



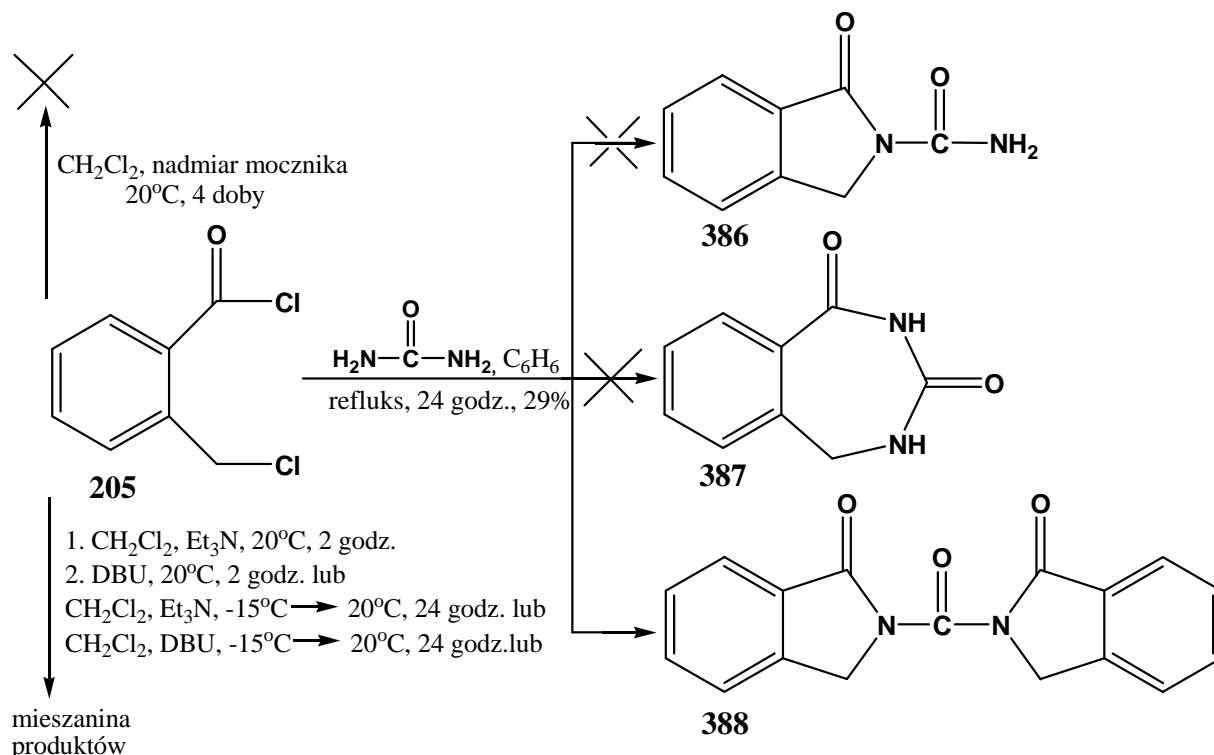
Schemat 83. Reakcja chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego z 2-amino-5-chloropirydyną

Drugim związkiem otrzymanym z kolumny chromatograficznej był izoindolin-1-on **385**, który w tej reakcji powstał z wydajnością 16%. Związek ten w postaci białych igieł topił się w temperaturze 146-149 °C. Strukturę izoindolin-1-onu **385** potwierdziłem w oparciu o widmo ^1H NMR, w którym protony grupy chlorometylowej dały sygnał w postaci singletu przy $\delta=5.06$ ppm, natomiast siedem aromatycznych protonów obserwowałem w tym widmie w postaci dwóch multipletów, dublet dubletu, multipletu i dwóch dubletów odpowiednio przy 7.48-7.55, 7.60-7.66, 7.71, 7.91-7.95, 8.33 i 8.65 ppm. Dodatkowo, struktura cyklicznego związku **385** została potwierdzona widmem ^{13}C NMR, IR (1699, 1466, 1377 cm^{-1}) oraz analizą elementarną. Wynik reakcji dowodzi, że ze względów kinetycznych (szybsza reakcja **205**→**384** niż **205**→**385**) więcej powstaje produktu **384** niż **385**.

Wybór amin, z którymi przeprowadzałem reakcje, podyktowany był zapotrzebowaniem na konkretne izoindolin-1-ony, które następnie były wykorzystane do porównania, podobnie jak związki siarki, w badaniach biologicznych mających na celu określenie roli selenu w związkach organicznych w oparciu o ich biologiczną aktywność.

Opracowana przeze mnie metoda cyklizacji dichlorku **205** z aminami w dwuetapowej reakcji prowadzonej w środowisku trietyloaminy, a następnie DBU nie znalazła zastosowania w przypadku reakcji chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z 1,2-etylenodiaminą i prowadziła do powstania mieszaniny wielu nietrwałych produktów.

Podobnie, negatywny wynik otrzymałem w reakcji dichlorku **205** z mocznikiem zarówno wówczas, gdy reakcję prowadziłem dwuetapowo z Et_3N i DBU, jak i w przypadku, kiedy reakcja ta prowadzona była tylko w środowisku trietyloaminy, lub tylko w środowisku DBU. W reakcji prowadzonej z nadmiarem mocznika, bez udziału amin wiążących wydzielający się w czasie reakcji chlorowodór, nie obserwowałem żadnego postępu reakcji nawet po czterech dobach.



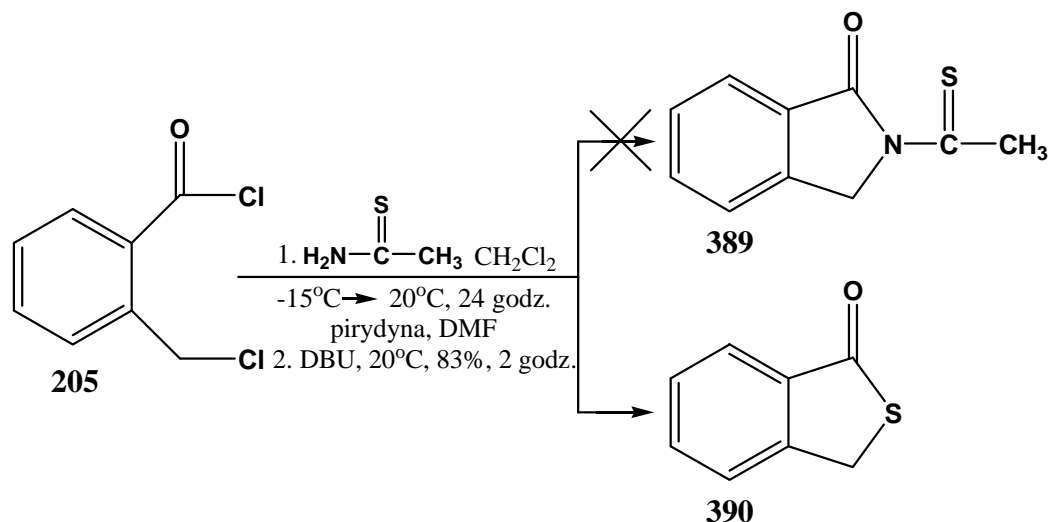
Schemat 84. Reakcje chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego z mocznikiem

Oczekiwany produkt cyklizacji otrzymałem dopiero wówczas, gdy reakcję dichlorku **205** z mocznikiem prowadziłem pod refluks w benzenie przez 24 godziny. W widmie ^1H NMR związku **388** obserwowałem zarówno sygnał w postaci singletu przy $\delta=5.34$ ppm pochodzący od protonów grupy chlorometylowej, jak również sygnały w postaci dwóch trypletów oraz dwóch dubletów występujących naprzemiennie po sobie przy 7.51, 7.60, 7.70 i 7.77 ppm, pochodzące od czterech protonów aromatycznych. W widmie tym nie obserwowałem natomiast sygnałów pochodzących od grupy NH_2 czy NH , których obecność mogłaby wskazywać na tworzenie się w tej reakcji związku **386** czy **387**. Brak wiązania N-H w analizowanym związku potwierdziłem również w oparciu o widmo IR, w którym jedynymi pasmami były pasma charakterystyczne dla wiązania $\text{C}=\text{O}$ (1722 cm^{-1}) i $\text{C}-\text{N}$ (1355 cm^{-1}). Symetryczna budowa związku bis(izoindoloin-1-onu) **388** została również potwierdzona widmem ^{13}C NMR oraz analizą elementarną.

Wszystkie wyżej opisane metody cyklizacji chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** zawiodły, gdy nukleofilem był tiomocznik.

W reakcji dichlorku **205** z amidem kwasu tiooctowego prowadzonej początkowo w temperaturze $-15\text{ }^\circ\text{C}$, w suchym dichlorometanie, w obecności pirydyny i kilku kropel DMF obserwowałem bardzo mały postęp reakcji i dlatego postanowiłem dodać do mieszaniny reakcyjnej DBU.

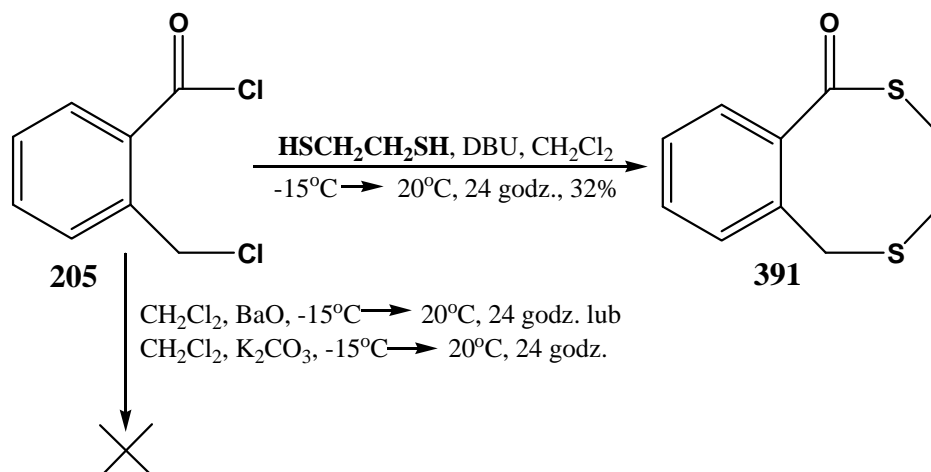
Po 2 godzinach mieszaninę poreakcyjną rozdzieliłem na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelą krzemionkowym, a surowy produkt przekrystalizowałem z heksanu otrzymując związek w postaci żółtych igieł o temperaturze topnienia 58-60 °C (lit.²⁹¹ t.t.=58-60 °C). Strukturę związku **390** potwierdziłem w oparciu o analizę spektralną, która była zgodna z danymi literaturowymi.²⁹¹



Schemat 85. Reakcja chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego z AKT

Amid kwasu tiooctowego jest ciekawym reagentem z tego względu, że w zależności od elektrofila może zachowywać się zarówno jak typowy N-nukleofil i w reakcji z chlorkiem 2-(chlorometylo)benzoilowym **205** dać związek **389**, jak i typowy S-nukleofil dając benzo[*c*]tiefen-1(3*H*)-on **390**.

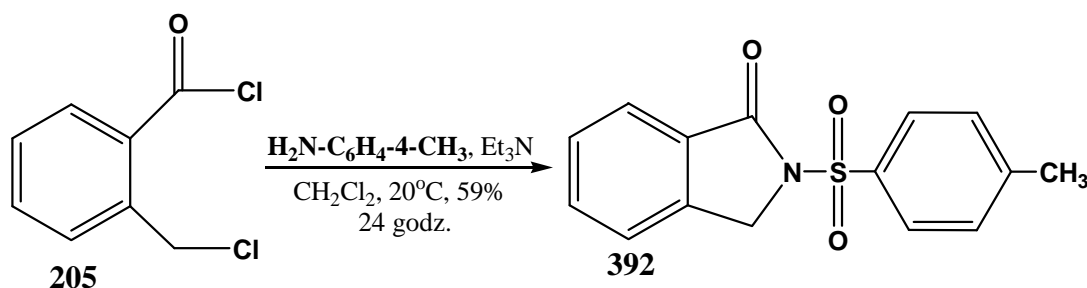
Fakt powstania benzo[*c*]tiefen-1(3*H*)-onu **390** w wyżej opisanej syntezie skłonił mnie do przeprowadzenia reakcji chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z typowym S-nukleofilem jakim jest 1,2-etanoditiol. W reakcjach, w których zastosowałem BaO lub K₂CO₃, do chemicznego wiązania wydzielającego się w czasie reakcji chlorowodoru, obserwowałem zupełny brak postępu reakcji. Dopiero w reakcji, w której użyłem DBU udało mi się otrzymać produkt, który oczyściłem na kolumnie chromatograficznej, przekrystalizowałem z heksanu i poddałem szczegółowej analizie.



Schemat 86. Reakcje chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego z 1,2-etanoditiolem

W widmie ^1H NMR obecny był sygnał w postaci multipletu przy $\delta=3.58\text{-}3.77$ ppm pochodzący od czterech alifatycznych protonów grupy etylenowej, sygnał w postaci singletu przy 5,23 ppm (CH_2) oraz sygnały pochodzące od czterech aromatycznych protonów przy $\delta=7.48\text{-}7.53$, $7.65\text{-}7.67$ i 7.78 ppm. Obecność grupy karbonylowej potwierdziłem w oparciu o widmo IR, w którym grupa ta dała charakterystyczne pasmo absorpcji przy 1774 cm^{-1} . Ponadto w widmie ^{13}C NMR obserwowałem sygnały przy $\delta=41.6$, 50.8 , 123.9 , 125.3 , 126.3 , 130.6 , 134.7 , 147.0 ppm.

W reakcji chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z amidem kwasu *p*-metylobenzenosulfonowego prowadzonej w suchym dichlorometanie, w obecności trietyloaminy otrzymałem, po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej i przekryształowaniu z mieszaniny octan etylu-heksan, krystaliczny związek o temperaturze topnienia $212\text{-}214\text{ }^\circ\text{C}$ (lit.²⁹² t.t.= $216\text{-}218\text{ }^\circ\text{C}$). Strukturę związku **392** potwierdziłem także analizą widm ^1H , ^{13}C NMR oraz IR, która odpowiadała analizie przedstawionej w literaturze.²⁹²



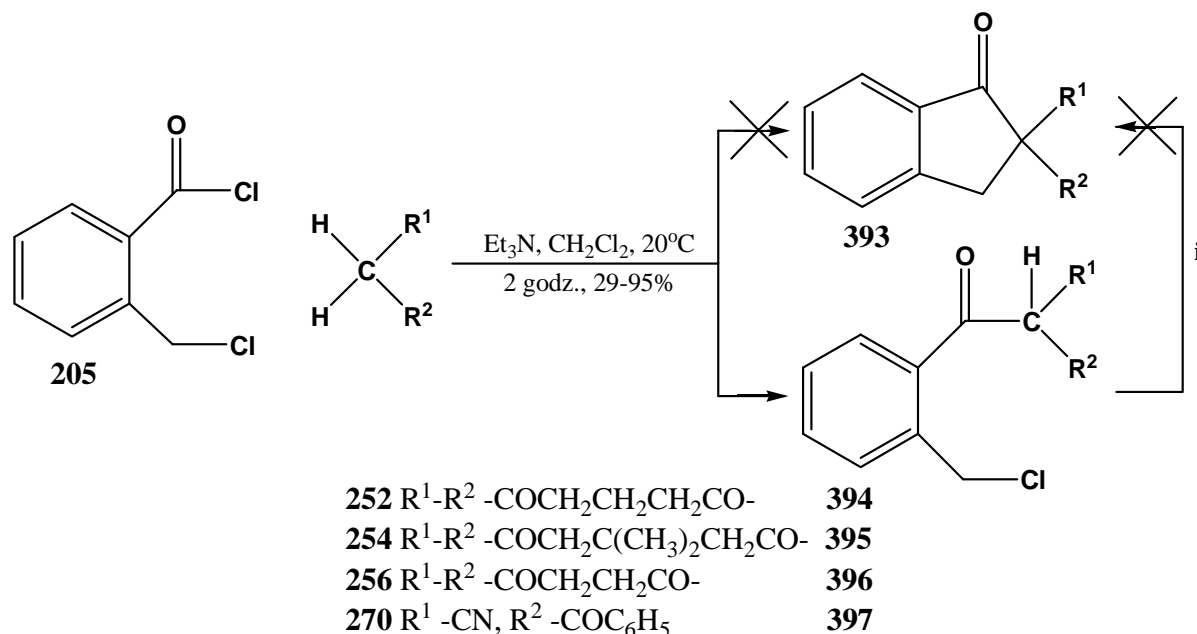
Schemat 87. Reakcja chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego z amidem kwasu *p*-metylobenzenosulfonowym

W reakcji chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z amidem kwasu octowego nie udało mi się otrzymać żadnego produktu, gdyż albo otrzymywałem mieszaniny wielu nietrwałych produktów, które najprawdopodobniej były wynikiem reakcji dichlorku **205** z aminami użytymi do wiązania chlorowodoru (Et_3N , DBU), albo substraty pozostawały nieprzereagowane nawet po bardzo długim czasie.

Opracowana przeze mnie, oparta o dwie następcze reakcje, metoda syntezy N-podstawionych izoindolin-1-onów, bez wydzielania produktu pierwszego etapu, prowadzona w suchym dichlorometanie początkowo w obecności trietyloaminy, a następnie DBU daje dobre wyniki zarówno wówczas, gdy nukleofilami w tej reakcji są aminy alifatyczne, aromatyczne, jak i pochodne hydrazyny. W przypadku reakcji chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego z innymi N-nukleofilami w większości przypadków udało mi się dobrać optymalne warunki reakcji, pozwalające uzyskać produkty z zadawalającymi wydajnościami.

3.4.4 Reakcje chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego z C-H kwasami

Śledząc literaturę naukową dotyczącą syntez 2,2-dipodstawionych 2,3-dihydroinden-1-onów **393**²⁹³⁻²⁹⁶ nie doszukałem się metody opartej na tandemowej reakcji acylowania-alkilowania aktywnych grup metylenowych w C-H kwasach przy użyciu chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205**. W związku z tym, bardzo dobre wyniki jakie udało mi się otrzymać w reakcjach C-H kwasów z chlorkiem 2-(bromoselena)benzenosulfonylowym **203** (Rozdział 3.1.4) oraz z 1,2-di(bromoselena)benzenem **147** (Rozdział 3.2.4), a także z chlorkiem 2-(chlorosulfa)benzoilowym **204** (Rozdział 3.3.4) skłoniły mnie do przeprowadzenia prób cyklizacji C-H kwasów przy użyciu chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205**, które prowadziłyby do otrzymania 2,2-dipodstawionych 2,3-dihydroinden-1-onów **393**.



i

$\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{K}_2\text{CO}_3, 20^\circ\text{C}, 24 \text{ godz.}$ lub
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{DBU}, 20^\circ\text{C}, 24 \text{ godz.}$ lub
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{NaH}, 20^\circ\text{C}, 24 \text{ godz.}$ lub
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{LDA}, -78^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}, 24 \text{ godz.}$

Schemat 88. Reakcje chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego z C-H kwasami

Reakcje chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z C-H kwasami prowadziłem w suchym dichlorometanie, w temperaturze pokojowej, w obecności trietyloaminy przez około 2 godziny. Produkty reakcji oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej, a następnie krystalizowałem z odpowiednich rozpuszczalników otrzymując czyste związki w postaci kryształów.

W reakcji dichlorku **205** z 1,3-cykloheksanonem **252** otrzymałem produkt **394** w postaci białych pryzm o temperaturze topnienia 121-124 °C, który w widmie ^1H NMR dał sygnały w postaci kwintetu oraz dwóch trypletów przy $\delta=2.05, 2.38$ i 2.62 ppm pochodzące od grupy propylenowej. Ponadto w widmie tym obserwowałem sygnały w postaci dwóch singletów przy $\delta=4.93$ i 5.96 ppm pochodzące od grupy chlorometylowej i grupy metinowej oraz sygnały pochodzące od czterech aromatycznych protonów w postaci dwóch multipletów i dubletu przy $\delta=7.30-7.43, 7.47-7.57, 7.97$ ppm. Obecność grupy metinowej została także potwierdzona w oparciu o widmo ^{13}C NMR, w którym grupa ta dała sygnał przy $\delta=117.9$ ppm. W widmie IR natomiast, obecne były charakterystyczne pasma absorpcji dla grup karbonylowych przy 1744 i 1668 cm^{-1} . Przedstawiona wyżej analiza struktury produktu wskazuje jednoznacznie na tworzenie się związku **394**, który powstał w wyniku reakcji acylowania β -diketonu **252** dichlorkiem **205**.

Podobny wynik otrzymałem również w reakcji chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z diketonem **254**, otrzymując produkt w postaci białych pryzm o temperaturze topnienia 48-49 °C. W widmie ^1H NMR produktu **395** obecnych było pięć sygnałów w postaci singletów przy $\delta=1.08, 2.25, 2.50, 4.94$ i 5.97 ppm, które pochodziły od dwóch grup metylowych - pierwszy sygnał i kolejne od trzech grup metylenowych i grupy metinowej. Ponadto w widmie tym obserwowałem sygnały pochodzące od czterech aromatycznych protonów w postaci dwóch multipletów oraz dubletu przy $\delta=7.43-7.51, 7.57-7.64$ i 8.05 ppm. Struktura związku **395** została także potwierdzona widmem ^{13}C NMR, w którym otrzymałem piętnaście sygnałów w zakresie od 28.3 do 199.3 ppm, a także widmem IR ($1742, 1679, 1244, 1117\text{ cm}^{-1}$).

Brak 2,2-dipodstawionego 2,3-dihydroinden-1-on **396** obserwowałem również w reakcji chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z 1,3-cyklopentanodionem **256**. W widmie ^1H NMR produktu **396**, którego temperatura topnienia wynosi 60-62 °C, obecne były sygnały pochodzące od trzech grup metylenowych w postaci dwóch multipletów oraz singletu przy $\delta=2.48-2.53, 2.87-2.90$ i 5.00 ppm, a także sygnał w postaci singletu przy $\delta=6.35$ ppm pochodzący od grupy metinowej. Ponadto, w widmie tym obecne były sygnały pochodzące od czterech aromatycznych protonów, których obraz był taki sam jak dla związku **394** i **395**. W widmie IR obserwowałem intensywne pasma absorpcji przy 1742, 1710, 1600 oraz 1224 cm^{-1} , natomiast w widmie ^{13}C NMR obecne były sygnały od wszystkich trzynastu atomów węgla w zakresie od 28.8 do 206.7 ppm.

Reakcja acylowania chlorkiem 2-(chlorometylo)benzoilowym **205** miała miejsce również w przypadku, kiedy nukleofilem był β -cyjanoketon **270**. Otrzymany w ten sposób związek **397** w widmie ^1H NMR dał sygnały w postaci dwóch singletów przy $\delta=5.04$ i 5.83 ppm o stosunku integracji 2:1 oraz sygnały pochodzące od dziewięciu aromatycznych protonów w postaci dwóch multipletów oraz dubletu przy $\delta=7.42-7.61, 7.66-7.71$ i 8.34 ppm. Obecność grupy CN w analizowanym związku potwierdziłem w oparciu o widmo IR, w którym grupa ta, obok grup karbonylowych (1747 cm^{-1}) dała charakterystyczne pasmo absorpcji przy 2223 cm^{-1} . Struktura związku **397** została także potwierdzona widmem ^{13}C NMR oraz analizą elementarną (Rozdział 5.4).

W wyniku reakcji chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z *C-H* kwasami **252**, **254**, **256** i **270**, prowadzonej w środowisku trietyloaminy, nie udało mi się otrzymać cyklicznych produktów **393**, a jedynie związki **394-397**, dlatego w dalszej części swojej pracy postanowiłem podjąć się próby ich cyklizacji do 2,3-dihydroinden-1-onów **393**.

Reakcje cyklizacji prowadziłem w temperaturze pokojowej, w suchym dichlorometanie przez 24 godziny, używając kolejno jako zasad K_2CO_3 , DBU oraz NaH. Ze względu na brak postępu reakcji we wszystkich opisanych przypadkach, postanowiłem przeprowadzić próbę cyklizacji związku **394** przy użyciu LDA w suchym dichlorometanie, w temperaturze od $-78\text{ }^\circ\text{C}$ do $20\text{ }^\circ\text{C}$ przez 24 godziny. Wynik tej reakcji był negatywny podobnie, jak w wyżej opisanych przykładach.

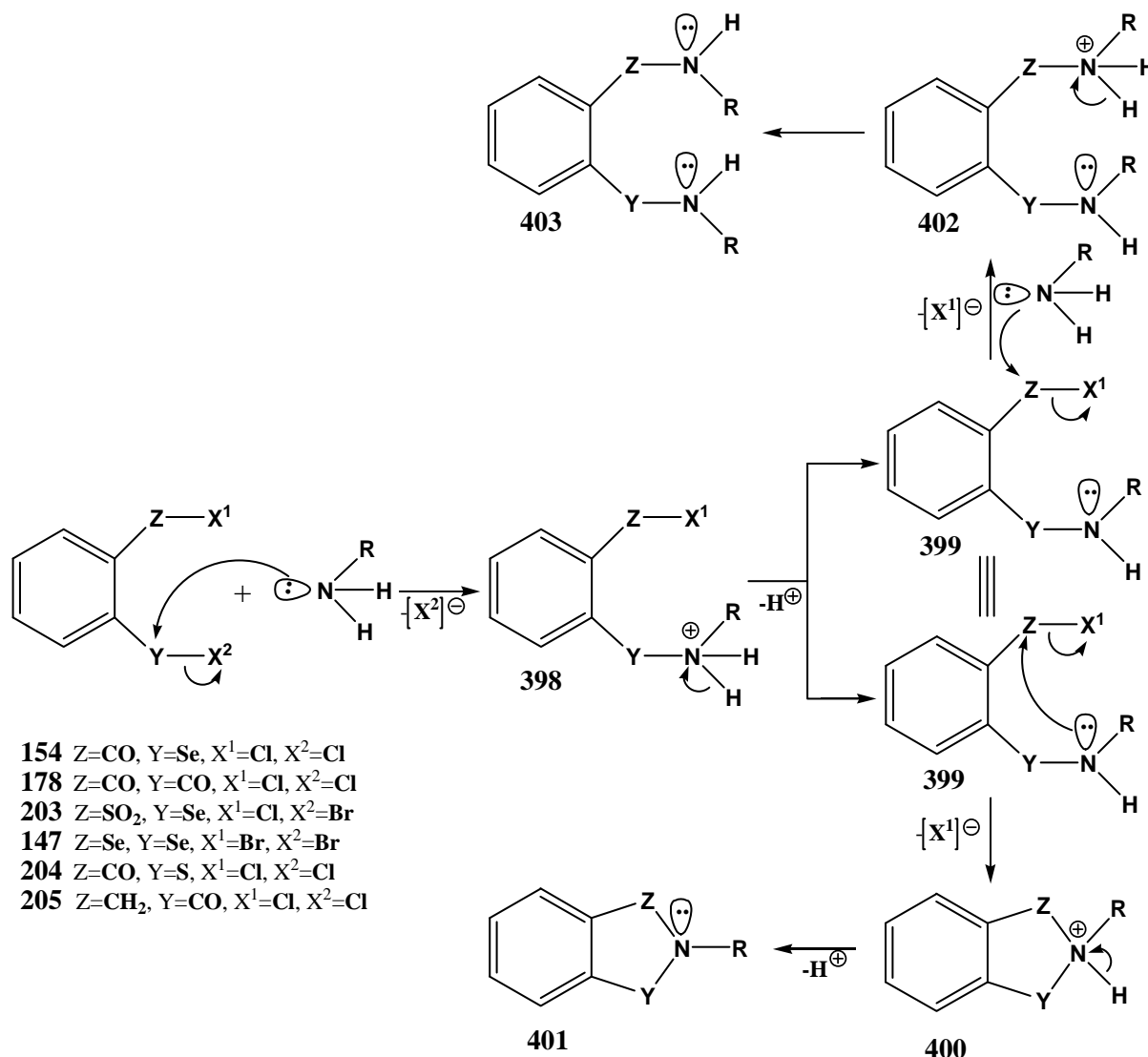
Reakcje chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z *C-H* kwasami nie dają produktów cyklicznych w przeciwieństwie do reakcji, w których *C-H* kwasy reagują z chlorkiem 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowym **203**, 1,2-di(bromoseleno)benzenem **147** lub chlorkiem 2-(chlorosulfa)benzoilowym **204**, co najprawdopodobniej związane jest ze słabą elektrofilowością grupy chlorometylowej.

3.5 Mechanizmy reakcji

Synteza znanych z literatury^{83,91,109,115,174-183} *N*-podstawionych benzisosenazol-3(2*H*)-onów **401** ($Z=CO$, $Y=Se$; Schematy 23-27) oraz otrzymanych przeze mnie 1,3,2-benzotiaselenazoli **401** ($Z=SO_2$, $Y=Se$; Schematy 43, 49, 51), 1,3,2-benzodiselenazoli **401** ($Z=Se$, $Y=Se$; Schematy 59, 61) oraz benzo[*d*]izotiazol-3-onów **401** ($Z=CO$, $Y=S$; Schematy 69, 70, 72-74) i izoindolin-1-onów **401** ($Z=CH_2$, $Y=CO$; Schematy 80-84, 87) z odpowiednich biselektrofilów **154**, **203**, **147**, **204** i **205** oraz amin i ich pochodnych najprawdopodobniej przebiega według mechanizmu przedstawionego na Schemacie 89.

W pierwszym etapie następuje atak, wolnej pary elektronów atomu azotu aminy biorącej udział w reakcji, na bardziej reaktywne centra elektrofilowe (*Y*) znajdujące się w biselektrofilach **154**, **147** oraz **203-205** z jednoczesną eliminacją jonu chlorkowego lub bromkowego i utworzeniem związku **398**. W kolejnych etapach następuje deprotonowanie grupy alkiloamoniowej, a następnie wewnątrzcząsteczkowe podstawienie atomu fluorowca w grupie $Z-X^1$ związku **399** i utworzenie cyklicznego kationu **400**, który po deprotonowaniu daje końcowy produkt **401**.

Związek przejściowy **399** może także ulec międzycząsteczkowemu atakowi nukleofilowego atomu azotu drugiej cząsteczki aminy, z jednoczesną eliminacją jonu chlorkowego i utworzeniem kationu amoniowego **402**, który po deprotonowaniu prowadzi do *orto*-dipodstawionej pochodnej benzenu **403** (Schematy 33, 44, 77).



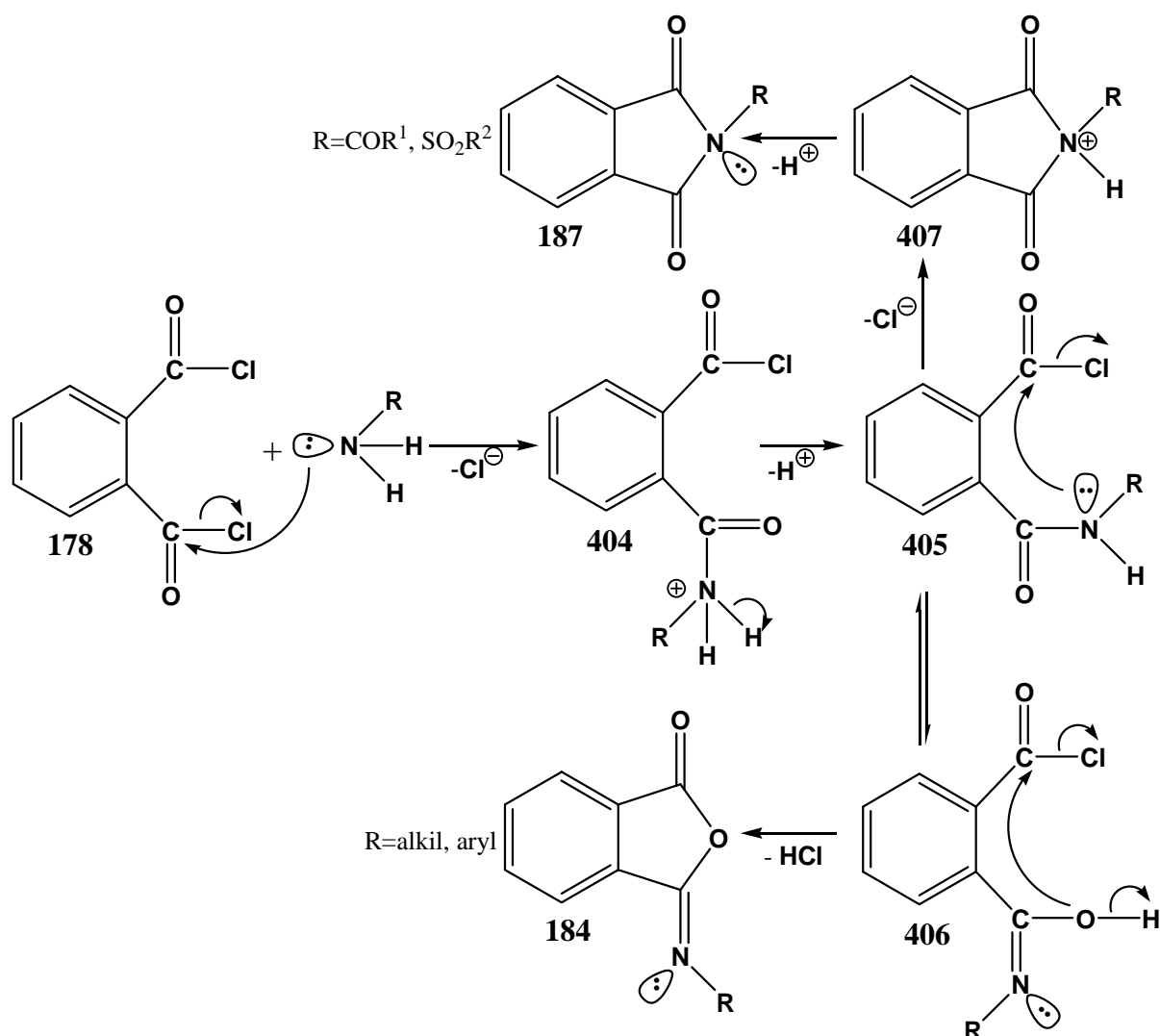
Schemat 89. Mechanizm reakcji biselektrofilów z N-nukleofilami

Odmiennej interpretacji wymaga przebieg znanych z literatury²⁰¹ reakcji dichloru kwasu ftalowego **178** z aminami, w których nie stwierdzono obecności izoindolino-1,3-dionów **183**, a jedynymi produktami tych reakcji okazały się odpowiednie iminy **184** (Schemat 32). Izoindolino-1,3-diony **187** powstawały jedynie w reakcjach dichloru **178** z amidami, sulfonamidami, tiomocznikiem oraz mocznikiem i jego pochodnymi (Schemat 33).²⁰²⁻²⁰⁵

Pomimo braku w literaturze mechanistycznej interpretacji tych reakcji, to ich wynik wskazuje na to, że w pierwszym etapie reakcji dichloru kwasu ftalowego **178** z aminami następuje atak nukleofilowego atomu azotu aminy na elektrofilowy atom węgla grupy karbonylowej z jednoczesną eliminacją jonu chlorkowego i utworzeniem związku **404**, który po deprotonowaniu daje benzamid **405**.

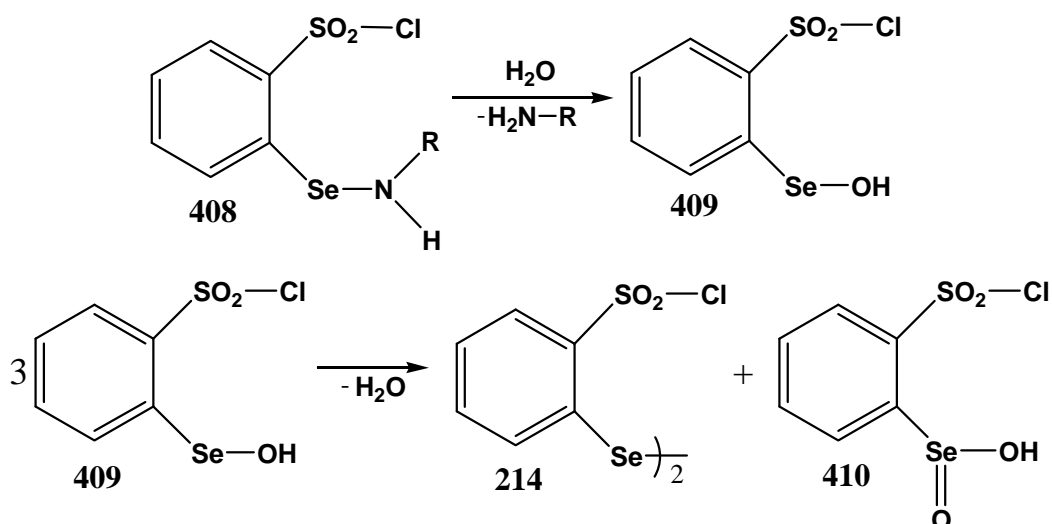
Związek ten może ulegać wewnątrzcząsteczkowemu przegrupowaniu do hydroksyminy **406** i występować w dwóch, pozostających ze sobą w równowadze odmianach tautomerycznych w przypadku, kiedy podstawnikami na atomie azotu są grupy alkilowe lub aryłowe. Atak nukleofilowego atomu tlenu na elektrofilowy atom węgla grupy karbonylowej z jednoczesną eliminacją jonu chlorkowego prowadzi do zamknięcia pierścienia i utworzenia cyklicznego produktu **184**.

Wewnątrzcząsteczkowe przegrupowanie benzamidu **405** do hydroksyminy **406** jest utrudnione wówczas, gdy na atomie azotu obecne są podstawniki elektronoakceptorowe. Wówczas następuje atak nukleofilowego atomu azotu benzamidu **405** na elektrofilowy atom węgla grupy karbonylowej z jednoczesną eliminacją jonu chlorkowego i utworzeniem kationu **407**, który po deprotonowaniu daje *N*-podstawiony izoindolino-1,3-dion **187**.



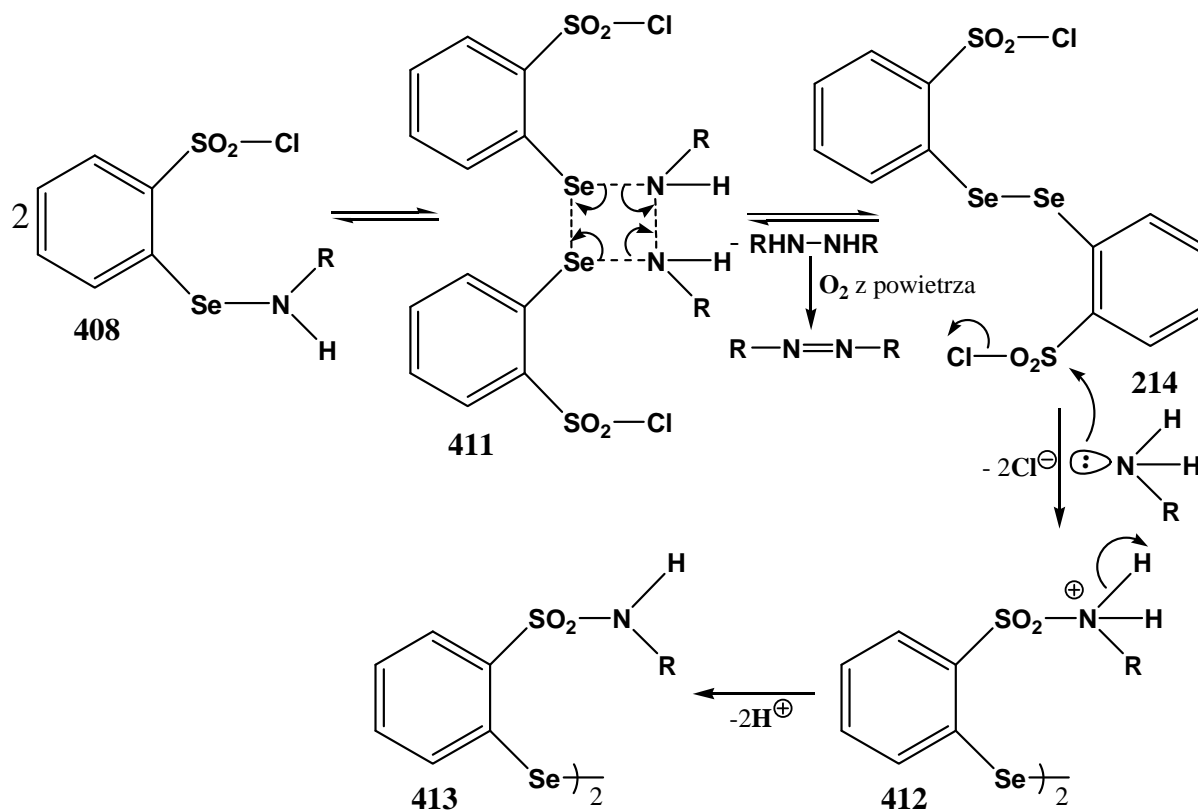
Schemat 90. Mechanizm reakcji dichlorku kwasu ftalowego z aminami

Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z aminami w większości przypadków prowadzą do odpowiednich diselenidów **413** (Schematy 38, 41-43, 45-48, 50). Zgodnie z jednym z możliwych mechanizmów (Schemat 91) synteza diselenidów może następować w wyniku hydrolizy wiązania selenenamidowego w związku **408** i utworzenia selenolu **409**, który w wyniku reakcji dysproporcjonowania daje diselenid **214** i kwas benzenoseleninowy **410**. Taki mechanizm jest raczej mało prawdopodobny z tego powodu, iż wymaga obecności wody w środowisku reakcji, a powstający w ten sposób diselenid nie powinien tworzyć się z wydajnością większą niż 66%. Reakcje chlorobromku **203** z aminami prowadziłem w środowisku bezwodnego dichlorometanu, a wydajności otrzymanych w ten sposób diselenidów **216**, **217** wyniosły odpowiednio 67 i 69% (Schematy 42, 45). Ponadto z mieszaniny poreakcyjnej nie udało mi się wyizolować nawet śladowych ilości kwasu **410**.



Schemat 91. Mechanizm tworzenia się diselenidów w reakcji chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z aminami, cz.1

Inny, bardziej prawdopodobny mechanizm tworzenia się diselenidów w reakcji chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z aminami przedstawiłem na Schemacie 92. Mechanizm ten oparty jest o tworzenie się przejściowego związku **411**, który po przegrupowaniu daje diselenid **214** oraz pochodną hydrazyny, która pod działaniem tlenu z powietrza utlenia się dając barwne związki azowe. Dopiero otrzymany w ten sposób *orto*-podstawiony grupą chlorosulfonylową diselenid **214** atakowany jest przez nukleofilowy atom azotu aminy biorącej udział w reakcji dając sprotonowany sulfonamid **412**, a w rezultacie 2,2'-diselenobis-[N-(podstawiony)benzenosulfonamid] **413**. Dodatkowym dowodem na proponowany mechanizm jest fakt, że z chlorobromku **203** i aniliny powstaje produkt **221** (Schemat 44), który nie ulega dalszej przemianie do diselenidu **229**.

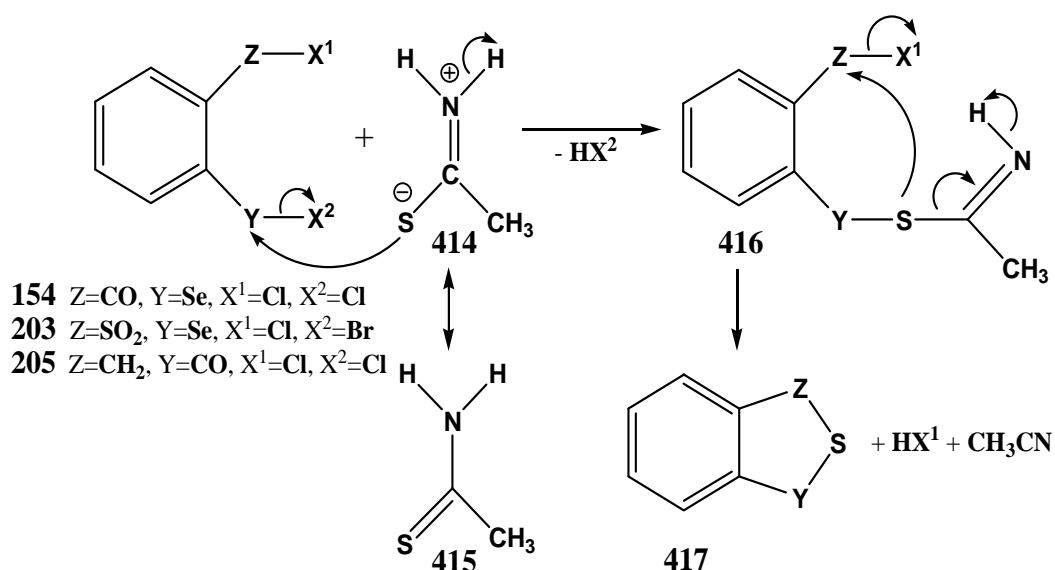


Schemat 92. Mechanizm tworzenia się diselenidów w reakcji chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego z aminami, cz.2

W reakcjach chlorków 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** oraz 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z amidem kwasu tiooctowego **415** (Schematy 52, 85) otrzymałem odpowiednie związki cykliczne z wbudowanym atomem siarki **417**.

Atak ujemnie naładowanego atomu siarki na centra elektrofilowe zlokalizowane na atomie selenu w związku **203** oraz na atomie węgla w grupie karbonylowej w związku **205** można tłumaczyć polarną strukturą amidu kwasu tiooctowego **414**, która została potwierdzona badaniami rentgenograficznymi.²⁹⁷ Efekt ten dodatkowo ulega wzmocnieniu w środowisku polarnego rozpuszczalnika jakim jest dichlorometan, w którym przeprowadzane były wszystkie reakcje. Najbardziej prawdopodobne jest tworzenie się w pierwszym etapie wiązań Se-S oraz C-S z jednoczesną eliminacją chloro- lub bromowodoru. W otrzymanym w ten sposób związku **416**, w kolejnym kroku, następuje wewnątrzcząsteczkowy atak nukleofilowego atomu siarki na centra elektrofilowe zlokalizowane na atomie siarki w grupie chlorosulfonylowej **203** oraz na atomie węgla w grupie chlorometylowej **205** z jednoczesną eliminacją cząsteczki chlorowodoru oraz acetonitrylu, co w rezultacie prowadzi do zamknięcia pierścienia i utworzenia cyklicznego związku **417**.

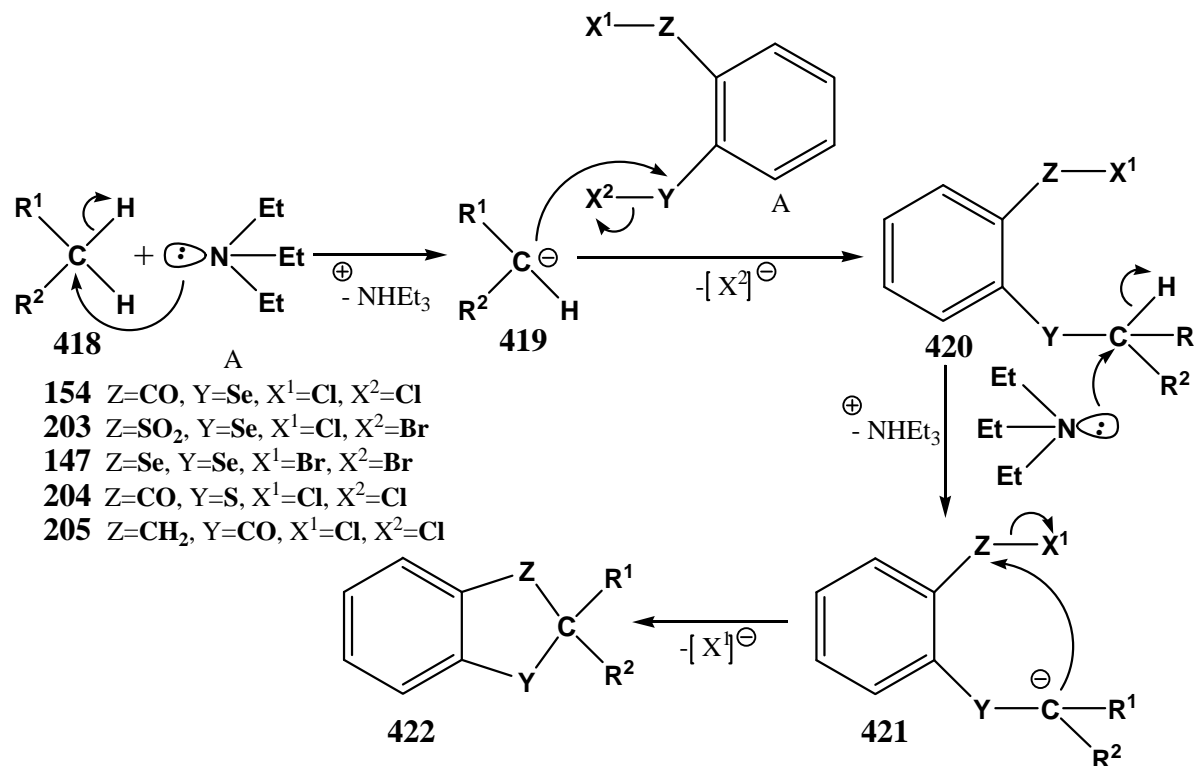
Przebieg tej reakcji jest podobny do obserwowanego wcześniej dla AKT i chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego **154** (Schemat 28).¹⁸²



Schemat 93. Mechanizm reakcji biselektrofilów z AKT

W reakcjach biselektrofilów **147**, **154**, **203** i **204** z C-H kwasami **418** w obecności trietyloaminy otrzymałem odpowiednio benzo-1,3(2H)-diselenole **422** (Z=Se, Y=Se; Schematy 64, 65), benzo[b]selenofen-3-(2H)-ony **422** (Z=CO, Y=Se; Schemat 28),^{184,185} 1,1-ditlenki benzo-1,3-(2H)-tiaselenoli **422** (Z=SO₂, Y=Se; Schematy 54, 55) oraz benzo[b]tiofen-3(2H)-ony **422** (Z=CO, Y=S; Schematy 75, 76), które powstają według mechanizmu przedstawionego na Schemacie 94.

Atak nukleofilowego atomu węgla **419**, wygenerowanego działaniem trietyloaminy na grupę metylenową aktywowaną podstawnikami elektronoakceptorowymi obecnymi w C-H kwasach **418** w pozycjach 1 i 3, na bardziej reaktywne centrum elektrofilowe zlokalizowane na atomie selenu lub siarki w biselektrofilach **147**, **154**, **203** i **204** z jednoczesną eliminacją jonu chlorkowego lub bromkowego prowadzi do powstania związku **420**. Kolejny etap polega na utworzeniu karboanionu **421**, który atakuje drugie centrum elektrofilowe w tym samym związku **421** z jednoczesną eliminacją jonu X¹ i utworzeniem cyklicznego produktu **422**.

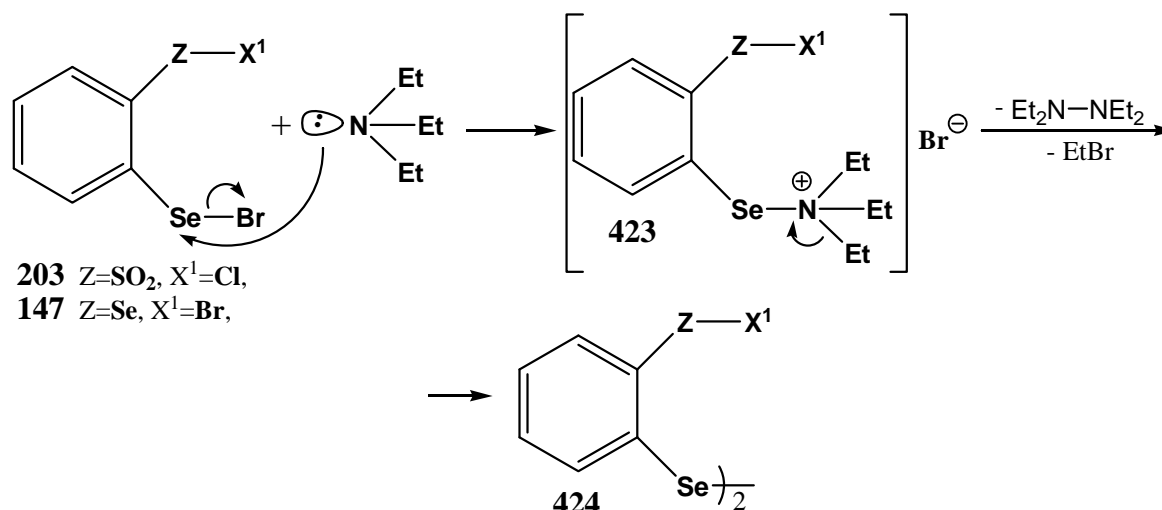


Schemat 94. Mechanizm reakcji biselektrofilów z C-H kwasami

W przypadku reakcji chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** z C-H kwasami **418** (Schemat 88) końcowym produktem jest związek **420** (Z=CH₂, Y=CO, X¹=Cl), w którym ze względu na bardzo słaby elektrofilowy charakter grupy chlorometylowej nie następuje wewnątrzcząsteczkowy atak karboanionu, który prowadziłoby do zamknięcia pierścienia i utworzenia 2,3-dihydroinden-1-onów **422** (Z=CH₂, Y=CO).

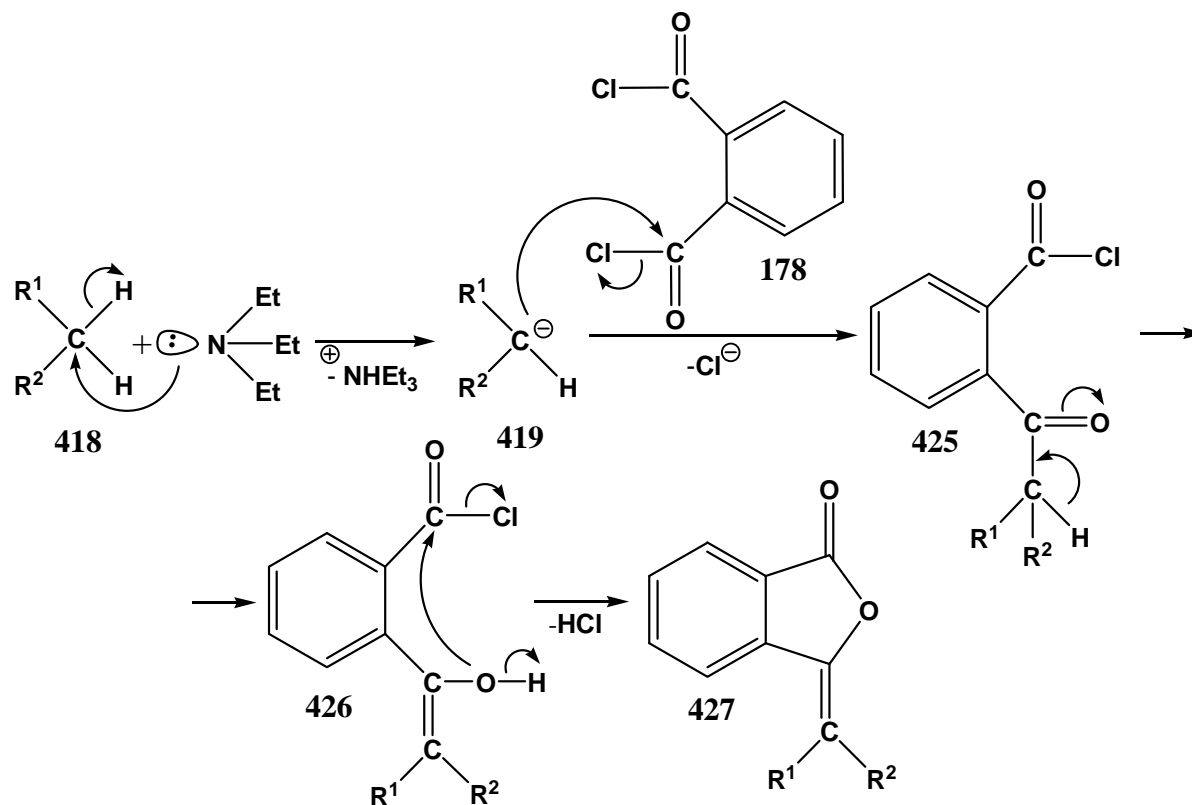
W reakcjach chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** i 1,2-di(bromoseleno)benzenu **147** ze słabymi C-H kwasami takimi jak aceton **274** czy cykloheksanon **276** (Schemat 56, 66) otrzymywałem jedynie odpowiednie, wyjściowe diselenidy **424**, które najprawdopodobniej powstają według mechanizmu przedstawionego na Schemacie 95.

Ze względu na słaby nukleofilowy charakter C-H kwasów centra elektrofilowe zlokalizowane na atomach selenu w bromoselenobenzenach **203** i **147** atakowane są przez nukleofilowy atom azotu trietyloaminy. W rezultacie prowadzi to do utworzenia soli **423**, z której następuje eliminacja bromoetanu oraz tetraetylenohydrazyny, która podobnie jak we wcześniej omawianym mechanizmie utlenia się tlenem z powietrza, dając barwne związki azowe. Ostatecznie wszystkie te przemiany prowadzą do otrzymania trwałych termodynamicznie diselenidów **424** (Z=SO₂, X¹=Cl) i w przypadku reakcji z selenobromkiem **147** do polimerycznego diselenidu **284**.



Schemat 95. Mechanizm reakcji bromoselenobenzenów z trietyloaminą

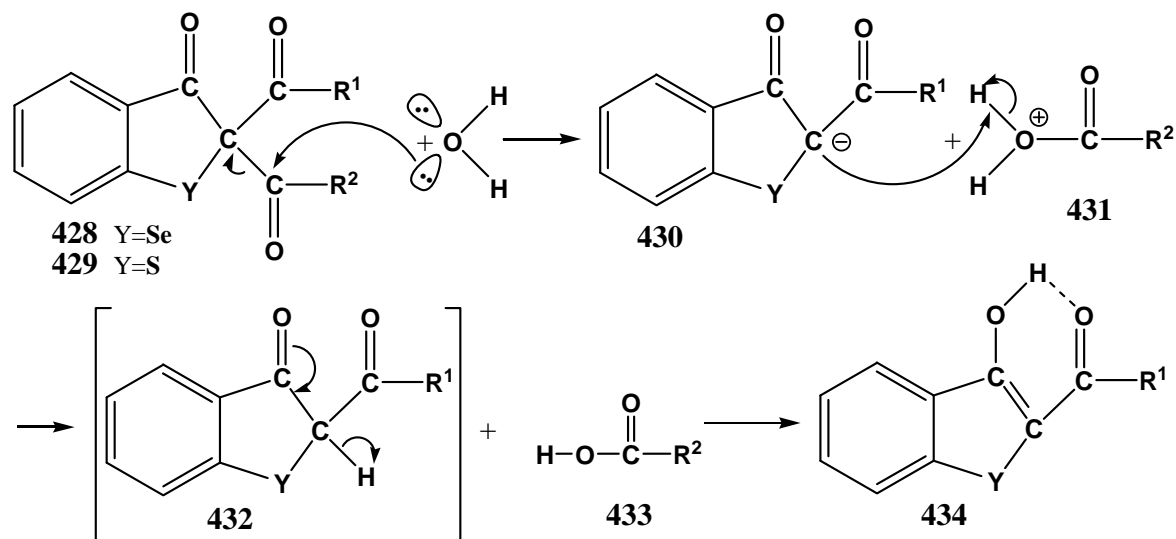
Opisane w literaturze^{225,226} wyniki reakcji dichlorku kwasu ftalowego **178** z *C-H* kwasami (Schemat 37) dowodzą, że przebiegają one według zupełnie innego mechanizmu. Pierwszy etap, w którym następuje utworzenie karboanionu na aktywowanej przez sąsiadujące podstawniki elektronoakceptorowe grupie metylenowej jest wspólny dla wszystkich reakcji. Atak nukleofilowego atomu węgla na centrum elektrofilowe zlokalizowane na atomie węgla w grupie karbonylowej **178** z jednoczesną eliminacją jonu chlorkowego prowadzi do związku **425**, który w wyniku wewnątrzcząsteczkowego przegrupowania daje związek **426**. W kolejnym etapie następuje atak nukleofilowego atomu tlenu na centrum elektrofilowe zlokalizowane na karbonylowym atomie węgla, eliminacja chlorowodoru i zamknięcie pierścienia heterocyklicznego, co w rezultacie daje związek **427**.



Schemat 96. Mechanizm reakcji dichlorku kwasu ftalowego z C-H kwasami

W reakcji chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego **204** z C-H kwasami oprócz 2,2-dipodstawionych benzo[*b*]tiefen-3(2*H*)-onów **429** otrzymywałem również, w niektórych przypadkach 3-hydroksybenzo[*b*]tiefeny **434** (Y=S; Schemat 75), które jak udowodniłem powstają w wyniku hydrolizy niektórych benzo[*b*]tiefen-3(2*H*)-onów **429** na żelu krzemionkowym. Podobne zjawisko zostało odnotowane w literaturze^{184,185} na przykładzie hydrolizy 2,2-dipodstawionych benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onów **428** do 3-hydroksybenzo[*b*]selenofenów **434** (Y=Se).

Atak nukleofilowego atomu tlenu cząsteczki wody na centrum elektrofilowe zlokalizowane na karbonylowym atomie węgla w związkach **428** i **429** jest pierwszym etapem mechanizmu reakcji przedstawionego na Schemacie 97. Wygenerowany w ten sposób karboanion **430** wiąże proton z kwasu **431** dając związek **432**, który izomeryzuje do termodynamicznie bardziej trwałej, stabilizowanej wiązaniami wodorowymi formy enolowej **434**.



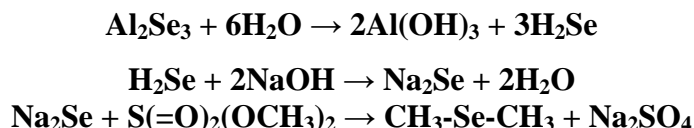
Schemat 97. Mechanizm powstawania enoli z benzo[b]selenofen-3(2H)-onów oraz benzo[b]tiofen-3(2H)-onów

3.6. ^{77}Se NMR

Szerokie zainteresowanie chemią związków selenu zarówno nieorganicznych, jak i organicznych skłoniło naukowców do opracowania nowej, prostej metody analizy jakościowej, pozwalającej na jednoznaczne stwierdzenie obecności tego pierwiastka w analizowanym związku. Gwałtowny rozwój oraz ciągłe udoskonalanie metod spektroskopowych pozwoliło na prowadzenie takich badań przy użyciu magnetycznego rezonansu jądrowego wykorzystującego izotop selenu ^{77}Se .

Wśród licznych prac dotyczących wykorzystania metody ^{77}Se NMR w analizie związków selenoorganicznych, po za jednym przypadkiem,²⁹⁸ nie odnalazłem szczegółów dotyczących wpływu budowy jednej z najważniejszych grup związków selenowych jakimi są benzisosenazol-3(2H)-ony oraz ich pochodne na przesunięcia chemiczne. Ponadto nie był analizowany wpływ budowy różnych pierścieni selenaheterocyklicznych na to przesunięcie. Prace nad badaniem wpływu struktury (rodzaj oraz położenie podstawnika lub heteroatomu) oraz rozpuszczalnika na obraz widma ^{77}Se NMR rozpocząłem od syntezy selenidu dimetylowego, który posłużył mi jako wzorzec.

Wyjściowym substratem w syntezie selenidu dimetylowego był selenek glinu, który poddałem hydrolizie otrzymując w ten sposób gazowy selenowodór, który w wyniku absorpcji w wodnym roztworze wodorotlenku sodu dał selenek sodu. Selenek sodu w postaci wodnego roztworu metylowałem przy użyciu siarczanu (VI) dimetylu otrzymując, po oddestylowaniu, czysty selenid dimetylowy o temperaturze wrzenia $57\text{ }^\circ\text{C}$ (lit.²⁹⁹ t.w.= $56\text{ }^\circ\text{C}$).



Schemat 98. Synteza selenidu dimetylowego

W widmach ^{77}Se NMR benzisoselenazol-3(2H)-ony **6**, **435-446** dają sygnały w postaci singletów w zakresie od 808.6 ppm do 945.9 ppm. Na przesunięcie chemiczne sygnału ^{77}Se duży wpływ ma podstawnik alkilowy lub aryłowy w pozycji 2, co można zauważyć na podstawie związków **6** i **435-437**.

Nr	Wzór związku	δ [ppm]	Nr	Wzór związku	δ [ppm]
6		927.5	441		821.7
435		809.3	442		898.4
436		890.7	443		808.6
437		905.8	444		891.3
438		812.9	445		911.1
439		893.3	446		945.9 439.0
440		911.1	447		455.0

Tabela 7. Wartości przesunięć chemicznych w widmach ^{77}Se NMR ($\text{CH}_3\text{-Se-CH}_3/\text{DMSO}$) cz. I

Znacznie mniejszy wpływ na przesunięcie chemiczne sygnału w widmach ^{77}Se NMR ma obecność w benzisosenazol-3(2*H*)-onach w pozycji 5 grupy Cl (438-440), NO_2 (441, 442) lub CH_3 (443-445). Zależność ta związana jest z niewielkimi efektami elektronowymi podstawników pierścienia benzenowego. Obecność atomu tlenu związanego z selenem (450-452) powoduje duże przesunięcie sygnału w kierunku niższych pól (1130.0-1182.0 ppm).

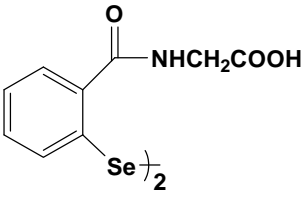
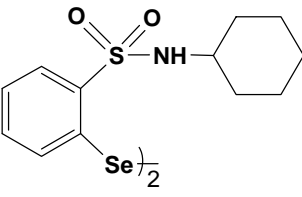
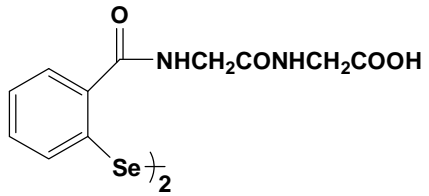
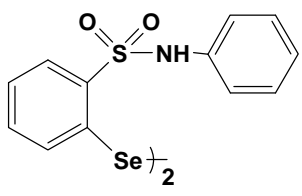
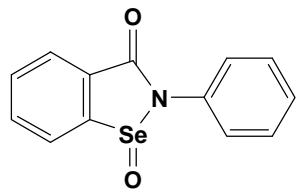
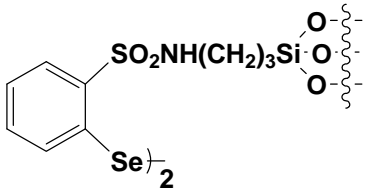
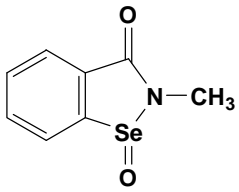
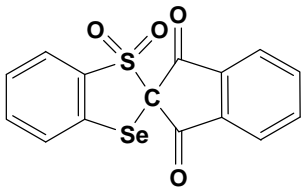
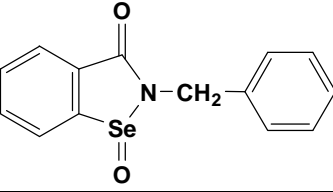
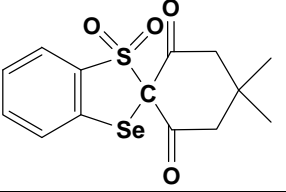
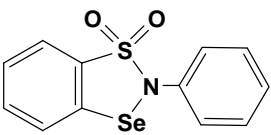
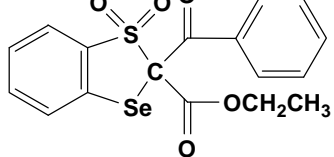
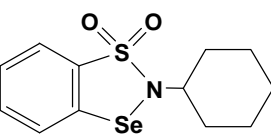
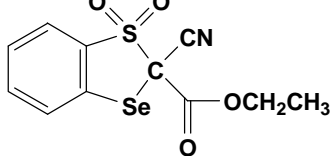
Nr	Wzór związku	δ [ppm]	Nr	Wzór związku	δ [ppm]
448		457.8	454		442.9
449		458.2	229		445.9
450		1182.0	455		462.6
451		1130.0	259		429.6
452		1140.3	255		426.1
228		1016.1	265		475.3
453		820.4	269		630.7

Tabela 8. Wartości przesunięć chemicznych w widmach ^{77}Se NMR ($\text{CH}_3\text{-Se-CH}_3/\text{DMSO}$) cz.2

Z danych przedstawionych w Tabeli 8 i 9 wynika, że rezonans ^{77}Se może być wykorzystany jako prosty sposób rozróżniania benzoselenazol-3(2*H*)-onów od ich łańcuchowych analogów **447-449**, których przesunięcia chemiczne występują w przedziale 455.0-458.2 ppm. 1,1-Ditlenki 1,3,2-benzotiaselenazoli **288** i **453** dają sygnały znacznie bardziej przesunięte w kierunku wyższych wartości (820.4-1016.1 ppm), niż analogiczne benzoselenazol-3(2*H*)-ony i podobnie jak te ostatnie są łatwo rozróżnialne od swoich łańcuchowych analogów **229**, **454** i **455** (442.9-462.6 ppm). W podobnym przedziale (426.1-475.3 ppm) obserwowałem sygnały pochodzące od 1,1-ditlenków 2,2-dipodstawionych benzo-1,3(2*H*)-tiaselenoli **259**, **255**, **263**. Wyjątkiem był tu benzo-1,3(2*H*)-tiaselenol **269**, który dał sygnał w widmie ^{77}Se NMR przy 630.7 ppm, co mogło być spowodowane obecnością grupy CN w pozycji 2.

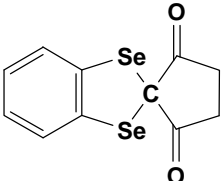
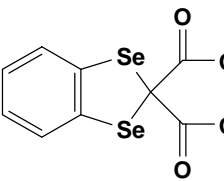
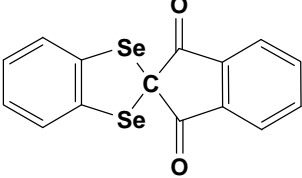
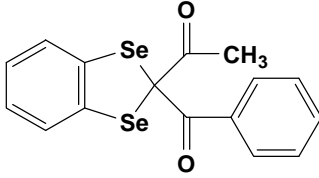
Nr	Wzór związku	δ [ppm]	Nr	Wzór związku	δ [ppm]
299		642.5	306		623.2
300		644.3	301		578.9

Tabela 9. Wartości przesunięć chemicznych w widmach ^{77}Se NMR ($\text{CH}_3\text{-Se-CH}_3/\text{DMSO}$) cz.3

2,2-Dipodstawione benzo-1,3(2*H*)-diselenole **299-301** i **306** dały sygnały w przedziale od 578.9 ppm do 644.3 ppm, znacznie bardziej przesuniętym w stronę większych wartości, niż ich siarkowe analogi - benzo-1,3(2*H*)-tiaselenole **259**, **255**, **263**.

Analizując widma ^{77}Se NMR należy zwrócić uwagę na wpływ rozpuszczalnika. Można to zauważyć porównując wartości przesunięć chemicznych ebselenu **6** $\delta=927.5$ ppm (DMSO) i 969.7 ppm (CDCl_3), czy diselenidu **229** $\delta=445.9$ ppm (DMSO) i 465.2 ppm (CDCl_3).

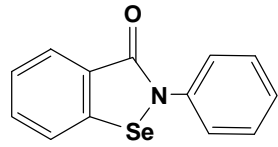
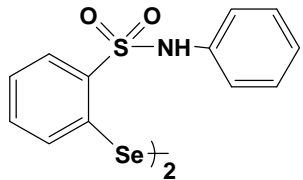
Nr	Wzór związku	δ [ppm]	Nr	Wzór związku	δ [ppm]
6		969.7	229		465.2

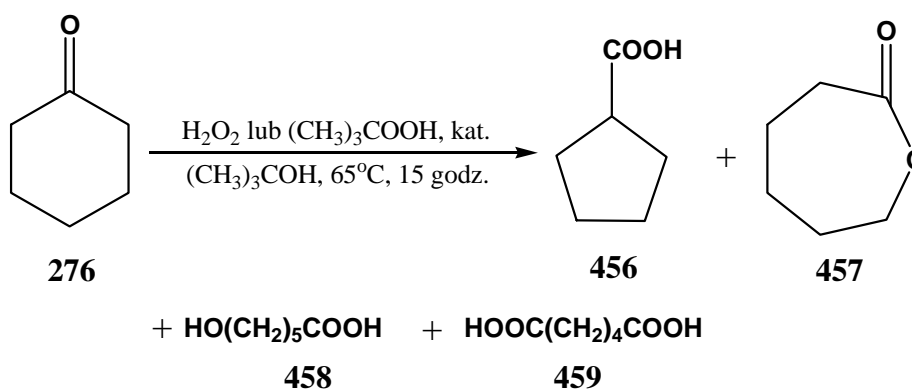
Tabela 10. Wartości przesunięć chemicznych w widmach ^{77}Se NMR ($\text{CH}_3\text{-Se-CH}_3/\text{CDCl}_3$)

3.7. Kataliza

Spośród licznych, otrzymanych przeze mnie związków selenoorganicznych postanowiłem wybrać kilka z nich i poddać je testom katalitycznym w reakcjach utleniania różnych grup związków organicznych przy użyciu tanich i ekologicznych utleniaczy jakimi są wodoronadtlenki, które jednakże ze względu na zbyt małą aktywność wymagają stosowania odpowiednich katalizatorów²⁰.

Jako modelowe reakcje wybrałem utlenianie nadtlakiem wodoru i/lub wodoronadtlenkiem *t*-butylu cykloheksanonu **276**, aldehydu *p*-metoksybenzoesowego **460**, tianizolu **464**, eteru dibutylowego **468** i benzyloaminy **469**.

W reakcji utleniania cykloheksanonu **276** nadtlakiem wodoru lub wodoronadtlenkiem *tert*-butylu prowadzonej w *tert*-butanolu w temperaturze 65 °C użyłem jako katalizatorów 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli **228**, **208**, **225**, **222** oraz ich łańcuchowych analogów **229**, **207**, **216**, **223**, **214**, a także ebselenu **6** jako odnośnika (Reakcja 1).



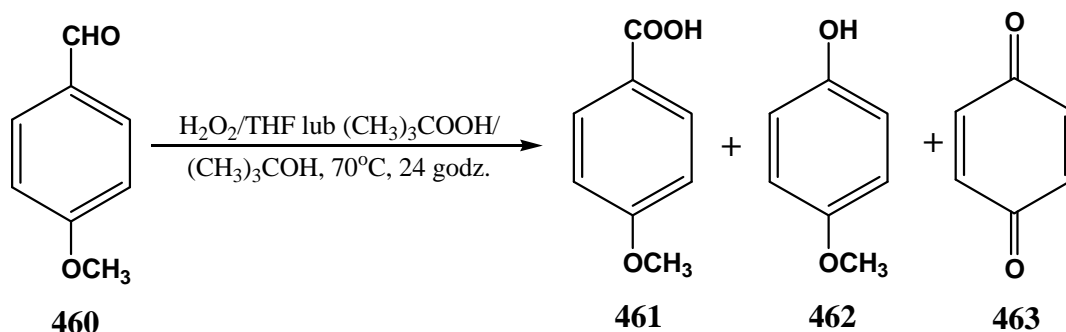
Reakcja 1. Katalizowane związkami selenoorganicznymi utlenianie cykloheksanonu

Nr katalizatora	Reakcja 1		
	Stopień konwersji	(456+457) %	(458+459) %
6	46 (35)	15 (9)	31 (26)
228	40 (43)	18 (13)	22 (30)
229	56 (65)	20 (6)	36 (59)
208	45 (57)	15 (13)	30 (44)
207	83 (43)	8 (16)	75 (27)
225	64 (35)	21 (15)	43 (20)
216	65 (42)	18 (20)	47 (22)
222	42 (20)	18 (8)	24 (12)
223	68 (11)	12 (4)	56 (7)
214	50 (29)	23 (18)	27 (11)

Tabela 11. Wyniki utleniania cykloheksanonu w układzie $\text{H}_2\text{O}_2/t\text{-BuOH}$ i $t\text{-BuOOH}/t\text{-BuOH}$. W nawiasach podano wyniki utleniania w układzie $t\text{-BuOOH}/t\text{-BuOH}$.

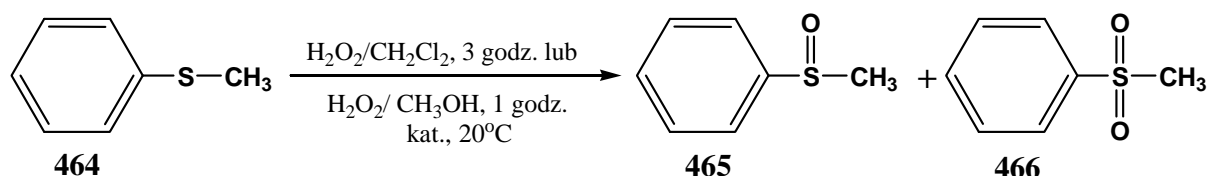
Mieszanki preakcyjne analizowałem przy użyciu GC, a otrzymane wyniki zamieściłem w Tabeli 11, z której wynika, iż wszystkie użyte przeze mnie związki selenoorganiczne wykazują właściwości katalityczne zbliżone lub większe w porównaniu do ebselen **6**. Najbardziej aktywnym katalizatorem w reakcji utleniania cykloheksanonu **276** w układzie $H_2O_2/t\text{-BuOH}$ okazał się 2,2'-diselenobis(*N*-*tert*-butylobenzenosulfonamid) **207**.

Utlenianie aldehydu *p*-metoksybenzoesowego **460** prowadziłem w układzie H_2O_2/THF i $t\text{-BuOOH}/t\text{-BuOH}$, w temperaturze 70 °C przez 24 godz. przy użyciu katalizatorów selenoorganicznych **6**, **269**, **284**, **229**, **297**, **228**, **455** oraz tlenku selenu (IV) (Reakcja 2). W reakcji tej najaktywniejszym katalizatorem okazał się 1,1-ditlenek benzo-1,3(2*H*)-tiaselenolu **269** (Tabela 12).



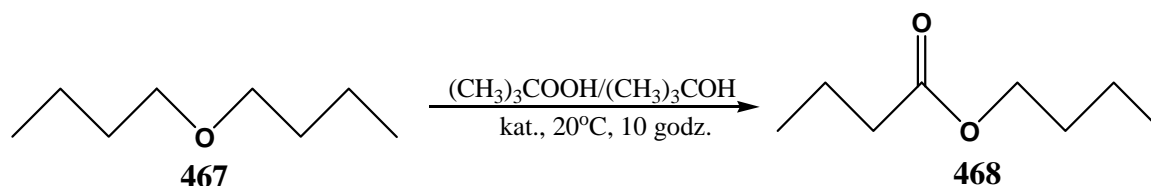
Reakcja 2. Katalizowane związkami selenoorganicznymi utlenianie aldehydu *p*-metoksybenzoesowego

Katalizowane związkami selenu utlenianie sulfidu **464** do sulfotlenku **465** i/lub sulfonu **466** prowadziłem w układzie dwufazowym (H_2O_2/CH_2Cl_2) oraz jednorodnym (H_2O_2/CH_3OH), w temperaturze pokojowej odpowiednio przez 3 i 1 godz. (Reakcja 3). Otrzymane wyniki zamieściłem w Tabeli 12. Maksymalny stopień konwersji został osiągnięty w układzie H_2O_2/CH_2Cl_2 z zastosowaniem 1,1-ditlenku 2-fenyl-1,3,2-benzotiaselenazolu **228** oraz jego łańcuchowego analogu **229**. Natomiast najbardziej selektywnym katalizatorem okazał się, oprócz ebselenu **6**, 1,1-ditlenek benzo-1,3(2*H*)-tiaselenolu **269**.



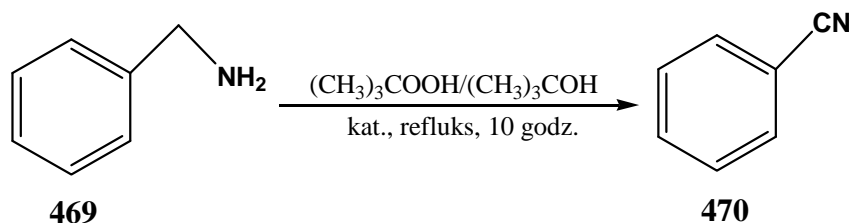
Reakcja 3. Katalizowane związkami selenoorganicznymi utlenianie tianizolu

Benzo-1,3(2*H*)tiaselenol **269** okazał się także najlepszym katalizatorem w reakcji utleniania eteru di-*n*-butylowego **467** wodoronadtlenkiem *tert*-butylu w środowisku *tert*-butanolu (Reakcja 4, Tabela 12).



Reakcja 4. Katalizowane związkami selenoorganicznymi utlenianie eteru di-*n*-butylowego

W reakcji utleniania benzyloaminy **469** w układzie *t*-BuOOH/*t*-BuOH maksymalny stopień konwersji został osiągnięty po 10 godz. w przypadku wszystkich katalizatorów z wyjątkiem polimerycznego diselenidu **284**. Natomiast najbardziej selektywnym katalizatorem okazał się benzo-1,3(2*H*)-diselenol **297** (Tabela 12).



Reakcja 5. Katalizowane związkami selenoorganicznymi utlenianie benzyloaminy

Nr kat.	Reakcja 2	Reakcja 3		Reakcja 4		Reakcja 5		
	Stopień konwersji	Stopień konwersji	465 %	466 %	Stopień konwersji	468 %	Stopień konwersji	470 %
SeO ₂	53 (40)	80 (89)	77 (89)	3 (0)	73	71	100	5
6	87 (71)	7 (78)	7 (78)	0 (0)	91	88	100	52
269	100 (90)	96 (4)	94 (1)	2 (3)	94	91	100	52
284	52 (54)	89 (11)	87 (11)	2 (0)	75	72	60	59
229	51 (98)	100 (7)	84 (7)	16 (0)	82	80	100	-
297	65 (58)	85 (97)	83 (80)	2 (17)	90	54	100	65
228	72 (83)	100 (97)	75 (94)	27 (3)	72	71	100	33
455	62 (73)	65 (93)	56 (76)	9 (17)	69	69	100	-

Tabela 12. Wyniki utleniania aldehydu *p*-metoksybenzoesowego (w nawiasach podano wyniki utleniania w układzie *t*-BuOOH/*t*-BuOH), tianizolu (w nawiasach podano wyniki utleniania w układzie H₂O₂/CH₃OH), eteru di-*n*-butylowego oraz benzyloaminy

3.8 Badania biologiczne

Badania aktywności przeciwwirusowej i cytotoksyczności wybranych związków: **208, 221, 222, 225, 228, 319-324, 374, 375, 377-382, 385** zostały przeprowadzone przez Magdalenę Piętkę-Ottlik w Laboratorium Wirusologii Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu, kierowanym przez doc. Egberta Piaseckiego.

Aktywność przeciwwirusową związków określono *in vitro* na trzech modelowych wirusach:

- HSV-1 (**Herpes simplex virus type 1**) wirus opryszczki typu 1 (posiadający osłonkę wirus DNA z rodziny *Herpesviridae*),
- EMCV **Encephalomyocarditis virus** wirus zapalenia mózgu i mięśnia sercowego (nie posiadający osłonki wirus RNA z rodziny *Picornaviridae*),
- VSV **Vesicular stomatitis virus** wirus zapalenia jamy gębowej (posiadający osłonkę wirus RNA z rodziny *Rhabdoviridae*).

Za miarę aktywności przeciwwirusowej przyjęto minimalne stężenie hamujące rozwój wirusa (MIC w $\mu\text{g/ml}$), określane jako najmniejsze stężenie związku powodujące spadek miana wirusa o 100 (dla HSV-1) lub 1000 (dla EMCV i VSV) w stosunku do próby kontrolnej. Miano wirusów określono metodą rozcieńczeniową na komórkach nabłonkowopodobnych raka płuca ludzkiego (linia A549).

Cytotoksyczność badanych związków określono wobec komórek ludzkich (linia A549), wyznaczając metodą rozcieńczeniową dawkę TCCD₅₀, określaną jako minimalne stężenie związku toksyczne dla 50% komórek.

Spośród przebadanych związków najwyższą aktywność przeciwwirusową wykazały 1,1-ditlenki 1,3,2-benzotiazelenazoli **222** i **225** (Tabela 13), jednakże ze względu na ich wysoką cytotoksyczność wyznaczone indeksy chemioterapeutyczne (I) były bardzo niskie (<1), co oznacza, iż stężenia związków hamujące rozwój wirusów były wyższe niż stężenia wywołujące efekt toksyczny względem komórek ludzkich, a zatem związki te nie są interesujące jako środki przeciwwirusowe o znaczeniu farmakologicznym.

Pozostałe związki nie wykazały aktywności względem testowanych wirusów (**221, 374, 375, 377-382, 385**), bądź też ich aktywność była bardzo niska (**319-324, 208, 228**).

Związek	TCCD ₅₀ [*]	HSV-1		EMCV		VSV	
		MIC ^{**}	I ^{***}	MIC ^{**}	I ^{***}	MIC ^{**}	I ^{***}
222	15	60	0,250	20	0,750	>1000	<0,015
225	7,5	20	0,375	20	0,375	1000	0,008

*Cyt – cytotoxiczność określona na ludzkiej linii komórkowej A549, wyrażona w µg/ml

**MIC – minimalne stężenie hamujące, wyrażone w µg/ml

***I=Cyt/MIC – indeks chemioterapeutyczny

Tabela 13. Wyniki testów cytotoxiczności i aktywności przeciwwirusowej związków 222 i 225.

4. Podsumowanie

W prezentowanej pracy zbadano reakcje wybranych *orto*-dipodstawionych arenów o charakterze biselektrofilów z nukleofilami. Z jednej strony określono konkurencyjność reagujących centrów, z drugiej zaś, opracowano nowe, tandemowe reakcje zachodzące z udziałem nukleofilowego atomu azotu grup aminowych lub atomu węgla aktywowanych grup metylenowych reagującego nukleofila. Wynikiem opracowanych reakcji jest dobudowa pierścienia heterocyklicznego zawierającego atomy N, Se i S do pierścienia benzenowego, co w większości przypadków stanowi nowe, alternatywne drogi syntezy, ważnych układów heterocyklicznych.

Pierwszym badanym przeze mnie biselektrofilem był chlorek 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowy **203**, który bez względu na rodzaj stosowanej aminy oraz jej stosunek stechiometryczny, rozpuszczalnik, czy też zasadę wiążącą wydzielający się HCl i HBr dawał odpowiednie 2,2'-diselenobis(N-podstawione benzenosulfonamidy) **215-220** (Schematy 41, 42, 45-48). Spodziewane tandemowe selenenyłowanie-sulfonyłowanie zaszło tylko w reakcji chlorobromku **203** z *n*-propylo- (Schemat 43) i *tert*-butyloaminą (Schemat 38). Nie mniej odpowiednim 1,1-ditlenkom 1,3,2-benzotiaselenazoli **222** i **208** towarzyszyły ich otwartołańcuchowe analogi **223** i **207**. Innym wyjątkiem była reakcja chlorobromku **203** z aniliną (Schemat 44), w której otrzymałem 2-(sulfamoylofenylo)fenyloselenenyloanilinę **221**. Wiązanie Se-Se tworzyło się także w reakcji chlorobromku **203** z 1,2-etylenoditiem (Schemat 53), dając makrocycliczny związek **251**. Natomiast w reakcji z 1,2-etylenodiaminą (Schemat 49) oraz tiomocznikiem (Schemat 51) otrzymałem odpowiednio 1,3,2-benzotiaselenazol **240** i bis(1,3,2-benzotiaselenazol) **247**. Amid kwasu tiooctowego w obecności chlorobromku **208** (Schemat 52) zachował się jak typowy S-nukleofil dając benzo-1,2,3-ditiaselenol **249**.

Na podstawie reakcji chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego **203** z mocznikiem (Schemat 50) udowodniłem, że pośród dwóch konkurujących ze sobą centrów elektrofilowych zlokalizowanych na atomach selenu i siarki bardziej reaktywne jest to pierwsze.

Tandemowe selenenyłowanie-sulfonyłowanie grup metylenowych w *C-H* kwasach, aktywowanych obecnością dwóch silnie elektronoakceptorowych podstawników, w obecności trietyloaminy pozwoliło na otrzymanie w prosty sposób, z dużymi wydajnościami związków **253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271** zawierających rzadko spotykany pierścień

tiaselenolu. Opracowana reakcja syntezy benzo-1,3(2*H*)-tiazelenoli nie zachodzi jednak w przypadku słabo aktywowanych *C-H* kwasów takich jak malononitryl **272**, aceton **274** czy cykloheksanon **276** (Schemat 56), a jedynym produktem tych reakcji jest diselenid bis[2-(chlorosulfonylo)fenylo] **214**.

Znacznie prostszym modelem, posiadającym dwie takie same grupy opuszczające oraz dwa takie same centra elektrofilowe zlokalizowane na atomach selenu, był 1,2-di(bromoseleno)benzen **147**, który jak się okazało tworzy trwałe 1,3,2-benzodiselenazole **279** jedynie z alifatycznymi, pierwszorzędowymi monoaminami (Schemat 57), jak i z 1,2-etylenodiaminą (Schemat 59) oraz tiomocznikiem (Schemat 61).

W reakcji diselenenylowania *C-H* kwasów 1,2-di(bromoseleno)benzenem **147** w środowisku trietyloaminy tworzą się mało dotychczas poznane benzo-1,3(2*H*)-diselenole (**297-303**, **305-308**) (Schematy 64, 65). Opracowana przeze mnie reakcja ma charakter ogólny, niemniej jednak nie zachodzi wówczas, gdy *C-H* kwasy są słabo aktywowane, jak ma to miejsce w acetonie **274**, czy cykloheksanonie **276** (Schemat 66). Następuje wówczas odtworzenie wyjściowego diselenidu poli(bis-1,2-fenylenowego) **284**.

Chlorek 2-(chlorosulfa)benzoilowy **204**, będący siarkowym analogiem dobrze poznanego chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego **154** z łatwością ulega tandemowej reakcji sulfanylowania-acylowania pierwszorzędowych grup aminowych tworząc 2-podstawione benzo[*d*]izotiazolo-3-ony **319-325** (Schemat 69). W reakcjach dichlorku **204** z tiomocznikiem (Schemat 72) oraz z amidem kwasu octowego i *p*-metylobenzenosulfonylowego (Schemat 74) otrzymałem benzo[*d*]izotiazolo-3-ony **332**, **337** i **338**. Natomiast w reakcji dichlorku **204** z 1,2-etylenodiaminą utworzył się bis(benzo[*d*]izotiazolo-3-on) **327** (Schemat 70). Amid kwasu tiooctowego w reakcji z chlorkiem 2-(chlorosulfa)benzoilowym **204** zachował się jak typowy *N*-nukleofil, dając odpowiedni benzo[*d*]izotiazolo-3-on **335** (Schemat 73).

Badania nad reaktywnością dichlorku **204** pozwoliły mi na opracowanie prostej metody syntezy 2,2-dipodstawionych benzo[*b*]tiefen-3(2*H*)-onów (**341**, **345**, **347**, **349**, **352**, **354**, **355**, **357-359**) oraz 3-hydroksybenzo[*b*]selenofenów (**340**, **344**, **346**, **348**, **350**) w reakcji tandemowego sulfanylowania-acylowania *C-H* kwasów (Schematy 75, 76). Opracowana przeze mnie metoda syntezy benzo[*b*]tiefen-3(2*H*)-onów zawodzi dla słabo aktywowanych *C-H* kwasów (aceton **274** i cykloheksanon **276**).

Badania nad reaktywnością chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego **205** poprzedziłem modyfikacją jego syntezy. Polegała ona na reakcji izobenzofuran-1(3*H*)-onu **369** z dichlorotrifenylfosfiną **370** prowadzonej w warunkach mikrofalowych (Schemat 78), co

znacząco skróciło jej czas. Badając reakcję dichlorku **205** z aniliną (Schemat 81) opracowałem syntezę 2-podstawionych izoindolin-1-onów (**377-382, 385**) (Schematy 81-83), bez konieczności izolacji pośrednich benzamidów. Jest to najprostsza metoda syntezy tej grupy związków. W reakcji dichlorku **205** z mocznikiem otrzymałem bis(izoindolin-1-on) **388** (Schemat 84), z AKT benzo[*c*]tiofen-1(3*H*)-on **390** (Schemat 85), a z amidem *p*-metylobenzenosulfonylowym odpowiedni izoindolin-1-on **392** (Schemat 87).

Podjęte przeze mnie próby cyklizacji *C-H* kwasów przy użyciu chlorku 2-(chlorometylo)-benzoilowego **205** prowadzone w obecności różnych zasad (Et₃N, K₂CO₃, DBU, NaH, LDA) zakończyły się jedynie acylowaniem grupy metylenowej (Schemat 88), co tłumaczę bardzo słabym elektrofilowym charakterem atomu węgla grupy chlorometylowej.

Badane przeze mnie biselektrofile zachowują się na ogół odmiennie od dobrze poznanego dichlorku kwasu ftalowego. Odmienne zachowanie się dichlorku **178** można tłumaczyć w świetle zaproponowanych mechanizmów reakcji (Rozdział 2.3). W rozdziale tym oprócz wyjaśnienia mechanizmów reakcji dichlorku **178** z aminami (Schemat 90) czy *C-H* kwasami (Schemat 96) zaproponowałem ogólne mechanizmy reakcji biselektrofilów z *N*-nukleofilami (Schemat 89) oraz z *C-H* kwasami (Schemat 94), upatrując jednocześnie odtwarzania się odpowiednich diselenidów **214** i **284** w reakcjach bromoselenobenzenów **203** i **147** z trietyloaminą (Schemat 95). Ponadto zaproponowałem najbardziej prawdopodobne mechanizmy tworzenia się diselenidów **413** w reakcjach chlorku 2-(bromo-seleno)benzenosulfonylowego **203** z aminami (Schematy 91, 92), a także mechanizm reakcji biselektrofilów **154, 203** i **205** z amidem kwasu tiooctowego. Zaproponowałem również mechanizm tworzenia się stabilizowanych wiązaniami wodorowymi enoli **434** z odpowiednich benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onów **428** i benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-onów **429** (Schemat 97).

Spośród licznych, otrzymanych przeze mnie związków selenoorganicznych wybrałem reprezentatywną grupę składająca się z 1,3,2-benzotiaselenazoli oraz z ich łańcuchowych analogów i poddałem je testom na aktywność katalityczną w reakcji utleniania cykloheksanonu **276** nadtlaniem wodoru i wodoronadtlenkiem *tert*-butylu (Reakcja 1). Najaktywniejszym katalizatorem w tej reakcji okazał się 2,2'-diselenobis(*N-t*-butylobenzenosulfonamid) **207** (układ H₂O₂/*t*-BuOH).

Tlenek selenu (IV), ebselen **6**, benzo-1,3(2*H*)-tiaselenol **269**, diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) **284**, 1,3,2-benzo-tiaselenazol **228** oraz jego łańcuchowy analog **229**, a także benzo-1,3(2*H*)diselenol **297** i immobilizowany na krzemionce diselenid **455** poddałem testom

katalitycznym w reakcjach utleniania wodoronadtlenkami aldehydu **460** (Reakcja 2), sulfidu **464** (Reakcja 3) oraz eteru **467** (Reakcja 4) i benzyloaminy **469** (Reakcja 5).

Benzo-1,3(2*H*)-tiaselenol **269** okazał się najaktywniejszym katalizatorem w reakcji utleniania aldehydu *p*-metoksybenzoesowego **460** w układzie H₂O₂/THF oraz w reakcji utleniania eteru di-*n*-butylowego **467**. Najwyższy stopień konwersji został osiągnięty w reakcji utleniania tianizolu **464** w układzie H₂O₂/CH₂Cl₂ przy zastosowania 1,1-ditlenku 2-fenylo-1,3,2-benzotiaselenazolu **228** oraz jego otwartołańcuchowego analogu **229**. W reakcji utleniania benzyloaminy **469** wszystkie zastosowane katalizatory, z wyjątkiem diselenidu poli(bis-1,2-fenylenowego) **284**, wykazały bardzo dużą aktywność, jednak najbardziej selektywnym katalizatorem okazał się benzo-1,3(2*H*)diselenol **297**.

Wybrane związki (**208, 221, 222, 225, 228, 319-324, 374, 375, 377-382, 385**) badane były także w kierunku ich aktywności przeciwwirusowej (HSV-1, EMCV, VSV) oraz cytotoksyczności. Najwyższą aktywność przeciwwirusową wykazały 1,1-ditlenki 1,3,2-benzotiazelenazoli **222** i **225** (Tabela 13), niestety cechuje je także wysoka cytotoksyczność. Pozostałe związki nie wykazały aktywności względem testowanych wirusów (**221, 374, 375, 377-382, 385**), bądź też ich aktywność była bardzo niska (**319-324, 208, 228**).

Praca została wykonana w ramach:

1. Grantu badawczego KBN 3T09A 00327,
2. Grantu wewnętrznego Politechniki Wroclawskiej nr 332079/Dział Nauki oraz
3. Grantu promotorskiego nr N204 022 31/0458 finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Informatyzacji.

1. PUBLIKACJE

- I.** *P. Potaczek, J. Młochowski* „Reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylu z nukleofilami”, *Prace Naukowe Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej*, 1, 99-102, (2003)
- II.** *P. Potaczek, M. Giurg, I. Maliszewska, E. Piasecki, M. Piętka, J. Młochowski*, „The Reactions of 2-(Bromoseleno)benzenesulfonyl Chloride with Primary Amines toward 2,2'-Diselenobis(benzenesulfonamides) and 1,3,2-Benzothiaselenazol 1,1-Dioxides: New Oxygen-Transfer Agents, Antimicrobials and Virucides”, *Pol. J. Chem.*, 78, 687-697, (2004)
- III.** *P. Potaczek, K. Kloc, J. Młochowski*, „Reaction of Active Methylene Groups with 1,2-Di(Bromoseleno)Benzene toward Benzo-1,3(2H)-Diselenoles”, *Synth. Commun.*, 35, 1077-1083, (2005)
- IV.** *P. Potaczek, J. Młochowski* „The reactions of ortho-substituted bromoselenobenzenes with nucleophiles”, *Annals of the Polish Chemical Society*, 1, 146-149, (2005)
- V.** *M. Piętka, P. Potaczek, E. Piasecki, J. Młochowski* „The influence of heteroatom on antiviral activity of benzenoselenazoles, Diselenides and their sulfur analogues”, *Annals of the Polish Chemical Society*, 1, 142-145, (2005)
- VI.** *P. Potaczek, J. Młochowski*, „From o-Substituted Bromoselenobenzenes to Selenaheterocycles”, *Pol. J. Chem.*, 80, 913-920 (2006)
- VII.** *J. Młochowski, K. Kloc, R. Lisiak, P. Potaczek, H. Wojtowicz*, “Developments in the chemistry of selenaheterocyclic compounds of practical importance in synthesis and medicinal biology”, *Arkivoc*, vi, 14-46, (2007)
- VIII.** *P. Potaczek, M. Piętka-Ottlik, J. Młochowski*, „Synthesis of 2-(chloromethyl)benzoyl Chloride nad its reactions with nucleophiles”, *Annals of the Polish Chemical Society*, 2007
- IX.** *P. Potaczek, J. Młochowski*, „Tandem acylation-alkylation of primary amines with 2-(chloromethyl)benzoyl chloride. A novel route to isoindolin-1-ones”, (w przygotowaniu)
- X.** *P. Potaczek, J. Młochowski*, “A Simple Route to Benzo[b]thiophenes: Sulfanylation-acylation of C-H acids with 2-(Chlorosulfonyl)benzoyl Chloride”, (w przygotowaniu)

2. KONFERENCJE

I. P. Potaczek, K. Kloc, M. Giurg, J. Młochowski, REAKCJE CHLORKU 2-(BROMOSELENO)BENZENOSULFONYLOWEGO Z AMINAMI, XLVII Zjazd Naukowy PTChem. i SITPChem 12.09.2005-17.09.2004 Wrocław

II. P. Potaczek FROM *ORTHO*-SUBSTITUTED HALOSELENOBENZENES TO SELENAHETEROCYCLES. "The 2005 Younger European Chemists' Conference – Brno" 30.08.2005-04.09.2005

III. M. Piętka, P. Potaczek BENZISOSELENAZOLONES, DISELENIDES AND THEIR SULFUR ANALOGUES AS ANTIVIRALS AND ANTIMICROBIALS. SYNTHESIS AND STRUCTURE- ACTIVITY RELATIONSHIP. "The 2005 Younger European Chemists' Conference – Brno" 30.08.2005-04.09.2005

IV. P. Potaczek, J. Młochowski REAKCJE *ORTO*-PODSTAWIONYCH BROMOSELENOBENZENÓW Z NUKLEOFILAMI. XLVIII Zjazd Naukowy PTChem. i SITPChem 18.09.2005-22.09.2005 Poznań

V. M. Piętka, P. Potaczek, E. Piasecki, J. Młochowski WPŁYW HETEROATOMNA AKTYWNOŚĆ PRZECIWWIRUSOWĄ BENZISOSELENAZOLONÓW, DISELENIDÓW I ICH SIARKOWYCH ANALOGÓW. XLVIII Zjazd Naukowy PTChem. 18.09.2005-22.09.2005 Poznań

VI. P. Potaczek, K. Kołodziejczyk, R. Lisiak, M. Piętka-Ottlik, J. Młochowski SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF N-SUBSTITUTED BENZISOSELENA- AND BENZISOTHIAZOLONES. Ist European Chemistry Congress, 27-31. VIII. 2006 Budapeszt

VII. Piotr Potaczek, Magdalena Piętka-Ottlik, Jacek Młochowski SYNTEZA CHLORKU 2-(CHLOROMETYLENO)BENZOILU ORAZ JEGO REAKCJE Z WYBRANYMI NUKLEOFILAMI, XLIX Zjazd PTChem i SITPChem, Gdańsk 18-22 września 2006

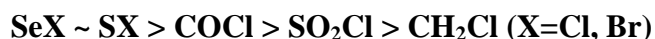
VIII. Piotr Potaczek, Jacek Młochowski, Paweł Kadłubański BENZO-1,3,2-THIASELENAZOLES AND BENZO-1,3(2*H*)-THIASELENOLES AS NEW OXYGEN-TRANSFER AGENTS, Tenth International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium (ICCST-10), June 22 – 27. 2007, Lodz, Poland

IX. Magdalena Piętka-Ottlik, Jacek Młochowski, Egbert Piasecki, Piotr Potaczek SYNTHESIS AND ANTIVIRAL ACTIVITY OF SOME BENZISOSELENAZOL-3(2*H*)-ONES AND THEIR ISOSTRUCTURAL ANALOGUES, 5th Joint meeting on Medicinal Chemistry, 17-21 June, 2007 in Portorož, Slovenia

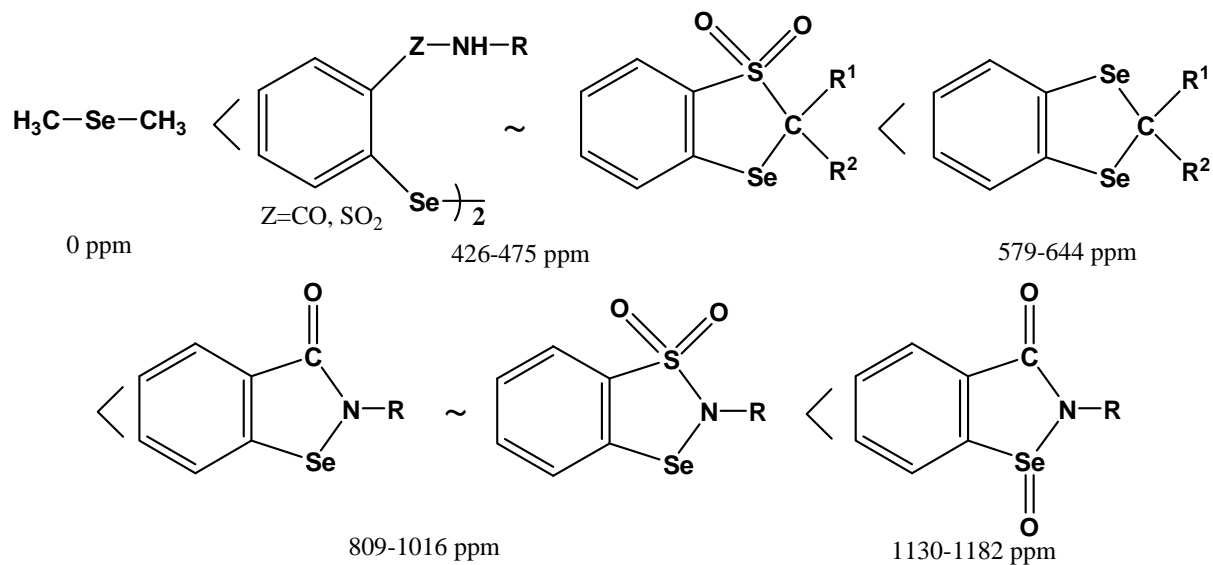
5. Wnioski

Wyniki przeprowadzonych badań pozwalają na sformułowanie następujących wniosków ogólnych:

- Reaktywność podstawników elektrofilowych w *o*-dipodstawionym benzenie maleje w szeregu:



- W przypadku, gdy reaktywność obu grup elektrofilowych jest taka sama lub zbliżona, w wyniku reakcji z bisnukleofilami, takimi jak pierwszorzędowa grupa aminowa lub aktywowana grupa metylenowa, następuje cyklizacja z utworzeniem odpowiedniego pierścienia heterocyklicznego. W przeciwnym przypadku powstaje produkt podstawienia w bardziej aktywnej grupie. Jeżeli produkt ten zawiera atom selenu, ulega on zazwyczaj dalszej przemianie do trwałej formy diselenidu.
- Będące przedmiotem badań biselektrofile reagują z aminami oraz *C-H* kwasami w sposób odmienny niż chlorek kwasu ftalowego, co wynika z innego mechanizmu reakcji.
- Niektóre cykliczne związki selenu oraz ich otwartołańcuchowe analogii **207**, **228**, **229**, **269** i **297** są aktywnymi katalizatorami oksydacyjnych przemian cykloalkanonów, aromatycznych aldehydów, sulfidów, eterów i benzyloamin.
- W wyniku badań biologicznych, reprezentantów otrzymanych grup związków, nie wykryto ich znaczącej aktywności przeciw wirusom HSV-1, EMCV i VSV *in vitro*.
- Analiza widm ^{77}Se NMR przedstawicieli różnych typów związków selenoorganicznych wykazuje znaczne zróżnicowanie wartości przesunięć chemicznych (δ , ppm) wzrastające w szeregu:



6. Część eksperymentalna

Do przeprowadzanych syntez oraz reakcji utleniania użyłem odczynników handlowych zakupionych w firmach: Merch-Schuchardt, Aldrich Chemical Co., Fluka Chemika.

Identyfikację związków przeprowadzałem na podstawie widm ^1H NMR i ^{13}C NMR wykonanych na spektrometrze Bruker DRX 300 w deuterowanych rozpuszczalnikach (CDCl_3 , DMSO-d_6) wobec TMS jako wzorca oraz na podstawie widm ^{77}Se NMR wykonanych na spektrometrze Bruker 600 AWANS II w deuterowanych rozpuszczalnikach (CDCl_3 , DMSO-d_6) wobec CH_3SeCH_3 jako wzorca. Przesunięcia chemiczne podane zostały w ppm w stosunku do podanych wzorców. Widma IR wykonano na aparacie Perkin-Elmer System 2000 Ft-IR. Temperatury topnienia otrzymanych związków mierzyłem w otwartych kapilarach na aparacie Digital Melting Point Apparatus Electrothermal IA 91100. Do chromatografii cienkowsarstwowej używałem płytek firmy Merck, Kieselgel 60. Preparatywny rozdział oraz oczyszczanie związków prowadziłem na kolumnach chromatograficznych wypełnionych żelą krzemionkowym, Kieselgel 60, firmy Fluka. Do reakcji używałem handlowych rozpuszczalników organicznych oczyszczanych i suszonych według ogólnie przyjętych zasad.³⁰⁰

Produkty reakcji utleniania były analizowane za pomocą chromatografii gazowej przy użyciu aparatu Hewlett-Packard 5890/II na kolumnach kapilarnych H4-1 (25 m, 0.22 mm).

6.1. Synteza oraz reakcje chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego 203

Synteza **solii diazoniowej 210** zgodnie z lit.²²⁷. Jasnobrązowe pryzmy 58.9 g (64%), t.t.=118 °C (wybuchowo), lit.²²⁷ t.t.=119 °C (wybuchowo).

Synteza **solii potasowej kwasu 2-(cyjanoseleno)benzenosulfonowego 211** zgodnie z lit.²²⁷. Jasnożółte pryzmy 86.29 g (83%), t.t.=190-192 °C (z rozkładem), lit.²²⁷ t.t.=190-192 °C (z rozkładem).

Synteza **solii potasowej kwasu 2,2'-diselenobis(benzenosulfonowego) 212** zgodnie z lit.²²⁷. Żółto-brązowy proszek 70.26 g (89%), t.t.=199-201 °C (z rozkładem), lit.²²⁷ t.t.= ~200 °C (rozkład).

Synteza **diselenidu bis[2-(chlorosulfonylo)fenylowego] 214** zgodnie z lit.²²⁷. Żółte blaszki 32.4 g (53%), t.t.=156-158 °C (z rozkładem), lit.²²⁷ t.t.=157-158 °C (rozkład).

Synteza **chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego 203** zgodnie z lit.²²⁷. Czerwone pryzmy 1.687 g (84%), t.t.=41-42 °C, lit.²²⁷ t.t.=40-41 °C.

Synteza **2,2'-diselenobisbenzenosulfonamidów 215 i 216**. Przez roztwór chlorobromku **203** (0.502 g, 0.0015 mol) w 50 ml CH₂Cl₂ mieszany i chłodzony do temperatury -15 °C przepuszczano gazowy, suchy amoniak lub metyloaminę przez 0.5 godz. Po 1 godz. mieszania, gdy temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrosła do temperatury pokojowej, rozpuszczalnik oraz nadmiar amoniaku lub metyloaminy oddestylowano pod próżnią. Pozostałość zadano wodą i mieszano przez noc w celu odmycia chlorku i bromku amonu lub chloro- i bromowodorków metyloaminy. Pozostałość odsączono, suszono na powietrzu i krystalizowano z metanolu.

2,2'-Diselenobisbenzenosulfonamid 215. Jasnożółty proszek 0.202 g (57%), t.t.=253-254 °C, lit.²²⁸ t.t.=253-255 °C.

2,2'-Diselenobis(N-metylobenzenosulfonamid) 216. Żółte pryzmy 0.501 g (67%), t.t.=184-185 °C, lit.²²⁷ t.t.=185-187 °C.

Synteza **1,1-ditlenku 2-n-propylo-1,3,2-benzotiaselenazolu 222** i **2,2'-diselenobis(N-n-propylobenzenosulfonamidu) 223**. Do bezbarwnego roztworu *n*-propyloaminy (0.390 g, 0.0066 mol) w 10 ml CH₂Cl₂ wkraplano czerwony roztwór chlorobromku **203** (0.502 g, 0.0015 mol) w 20 ml CH₂Cl₂ przez 0.5 godz. Całość chłodzono w łaźni lodowej (lód + sól) w temperaturze -15 °C i mieszano na mieszadle magnetycznym. Po wkropleniu mieszaninę mieszano jeszcze przez kolejne 2 godz. Po tym czasie, gdy temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrosła do temperatury pokojowej, rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią otrzymując bezbarwną, krystaliczną pozostałość o masie 0.822 g. Produkty reakcji rozdzielano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CH₂Cl₂).

1,1-Ditlenek 2-n-propylo-1,3,2-benzotiaselenazolu 222. Bezbarwne pryzmy 0.090 g (22%), t.t.=85-86 °C, lit.²²⁸ t.t.=84-86 °C.

2,2'-Diselenobis(N-n-propylobenzenosulfonamid) 223. Żółte pryzmy 0.228 g (55%), t.t.=130-131 °C, lit.²²⁹ t.t.=125-128 °C.

Synteza **2-(sulfamoylofenylo)fenyloselenenyloanilina 221**. Do roztworu aniliny (1.295 g, 1.27 ml, 0.0132 mol) w 25 ml CH₂Cl₂ chłodzonego w łaźni (lód + sól) w temperaturze -15 °C i mieszanego na mieszadle magnetycznym wkraplano roztwór chlorobromku **203** (1.003 g, 0.003 mol) w 20 ml CH₂Cl₂ przez 40 min. Czerwony roztwór natychmiast odbarwiał się i dodatkowo wytrącał się biały osad. Temperatura stopniowo wzrastała do temperatury pokojowej. Po upływie 20 godz. biały osad odsączono, przemyto CH₂Cl₂ i wysuszono do stałej masy (m = 0.505 g). Z przesączu oddestylowano rozpuszczalnik pod próżnią do stałej masy (m = 1.8 g). Różowy osad zadano 80 ml 5% roztworem HCl i mieszano na mieszadle magnetycznym przez 3 godz. Pozostały osad odsączono, przemyto wodą i suszono (m = 1.136 g). Osad rozpuszczono w niewielkiej ilości CH₂Cl₂, a surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CH₂Cl₂). Z kolumny otrzymano kremowy, krystaliczny produkt o masie 0.833 g. Osad krystalizowano z mieszaniny dichlorometan-heksan.

2-(Sulfamoylofenylo)fenyloselenenyloanilina 221. Białe igły 0.819 g (66%), t.t.=170-174°C. IR (KBr): 3429, 3354, 1338, 1159 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 3.90 (s, 2H, NH); 6.69 (d, 2H, J=8.1 Hz, ArH); 7.17-07.13 (m, 6H, ArH); 7.21 (d, 2H, J=7.6 Hz, ArH); 7.40 (d, 2H, J=8.1 Hz, ArH); 7.54 (s, 1H, ArH); 7.78 (d, 1H, J=8.1 Hz, ArH). Analiza elementarna dla C₁₈H₁₆N₂O₂SeS (403.36): C, 53.60; H, 4.00; N, 6.95%. Znaleziono: C, 53.50; H, 4.07; N, 6.71%.

Synteza **2,2'-Diselenobis[N-(4-metylofenylo)benzenosulfonamidu] 217** i **2,2'-diselenobis-[N-(4-metoksyfenylo)benzenosulfonamidu] 218**. Do roztworu *p*-metyloaniliny lub *p*-metoksyaniliny (0.0066 mol) w 20 ml suchego CH₂Cl₂ mieszanego na mieszadle magnetycznym i chłodzonego w łaźni lodowej (-15 °C) wkraplano roztwór 0.502 g (0.0015 mol) chlorobromku **203** w 25 ml suchego CH₂Cl₂ przez ~0,5 godz. Po wkropleniu mieszaninę mieszano jeszcze przez kolejne 20 godzin, podczas których temperatura stopniowo wzrastała do temperatury pokojowej. Po upływie tego czasu odsączono wytrącony, rozpuszczalny w wodzie osad, przemyto go CH₂Cl₂ i suszono do stałej masy. Z przesączu oddestylowano pod próżnią rozpuszczalnik, pozostałość rozpuszczono w CH₂Cl₂ i przemywano 5 % HCl (5x50 ml). Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym Na₂SO₄, rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią otrzymując surowy produkt, który oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CH₂Cl₂).

2,2'-Diselenobis[N-(4-metylofenylo)benzenosulfonamid] 217. Żółte pryzmy 0.336 g (69%), t.t.=174-176 °C, lit.²²⁸ t.t.=175-177 °C.

2,2'-Diselenobis-[N-(4-metoksyfenylo)benzenosulfonamid] 218. Żółte pryzmy 0.215 g (42%), t.t.=183-185 °C, lit.²²⁸ t.t.=183-185 °C.

Synteza **2,2'-diselenobis[N-(4-nitrofenylo)benzenosulfonamidu] 219**. Do roztworu *p*-nitroaniliny (0.207 g, 0.0015 mol) w 25 ml CH₃CN dodano K₂CO₃ (2.07 g, 0.015 mol), otrzymując białą zawiesinę soli w żółtym roztworze. Zawiesinę chłodzono w łaźni lodowej (lód + sól) do temperatury -15 °C i mieszano na mieszadle magnetycznym, a następnie wkraplano do niej roztwór chlorobromku **203** (0.502 g, 0.0015 mol) w 15 ml CH₃CN. Po wkropleniu (40 min.) mieszaninę pozostawiono na mieszadle magnetycznym przez noc, następnie biały osad odsączono, a z przesączu oddestylowano pod próżnią rozpuszczalnik, otrzymując olej o masie 0.687 g. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CH₂Cl₂).

2,2'-Diselenobis[N-(4-nitrofenylo)benzenosulfonamid] 219. Żółte pryzmy 0.191 g (38%), t.t.=244-245 °C (rozkład). IR (KBr): 3242, 1518, 1343, 1162 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d₆): 7.34 (d, 4H, J=9.0 Hz, ArH); 7.39 (dd, 2H, J=7.7 Hz, 1.7 Hz ArH); 7.47 (dd, 2H, J=7.7 Hz, 1.7 Hz ArH); 7.75 (d, 2H, J=7.7 Hz, ArH); 8.01 (d, 2H, J=7.7 Hz, ArH); 8.17 (d, 4H, J=9.0 Hz, ArH); 11.77 (s, 2H, NH). Analiza elementarna dla C₂₄H₁₈N₄O₈Se₂S₂ (712.47): C, 40.46; H, 2.55; N, 7.86%. Znaleziono: C, 40.50; H, 2.40; N, 7.61%.

Synteza **2,2'-diselenobis[N-(4-chlorofenylo)benzenosulfonamidu] 220**. Do bezbarwnego, klarownego roztworu *p*-chloroaniliny (0.383 g, 0.003 mol) w 20 ml suchego CH₂Cl₂, mieszanego na mieszadle magnetycznym i chłodzonego w łaźni lodowej (-15 °C) wkrapiano roztwór chlorobromku **203** (0.502 g, 0.0015 mol) w 20 ml suchego CH₂Cl₂ przez 0.5 godz. Wkraplany roztwór odbarwiał się i wytracał się osad. Po wkropleniu mieszaninę reakcyjną mieszano jeszcze przez 1 godz. i ochłodzono w zamrażalniku, a następnie odsączono osad (m = 0.201 g). Z czerwonego przesączu oddestylowano pod próżnią rozpuszczalnik i otrzymano czerwoną semikrystaliczną pozostałość o masie 0.723 g, którą następnie ochłodzono do temperatury -15 °C i zadano 10 ml suchej pirydyny. Roztwór mieszano przez noc. W tym czasie temperatura mieszaniny wzrosła do temperatury pokojowej. Pirydynę oddestylowano pod próżnią, a pozostałość rozpuszczono w 100 ml CH₂Cl₂ i przemyto 50 ml 5% roztworu HCl i 50 ml H₂O. Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym Na₂SO₄, a następnie oddestylowano pod próżnią rozpuszczalnik otrzymując ciemnoczerwoną, mazistą pozostałość o masie 0.466 g, którą oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CH₂Cl₂).

2,2'-Diselenobis[N-(4-chlorofenylo)benzenosulfonamid] 220. Żółte igły 0.261 g (50%), t.t.=185-188 °C, lit.²²⁸ t.t.=184-186 °C

Synteza **2-(bromoseleno)-N-(4-chlorofenylo)benzenosulfonamidu 238**. Do żółtej zawiesiny diselenidu **220** (1.383 g, 0.002mol) w suchym CCl₄ mieszanej w temperaturze pokojowej na mieszadle magnetycznym, wkrapiano 20 ml uprzednio przygotowanego roztworu (0.2 ml Br₂ + 24.8 ml CCl₄) przez 40 min, a następnie dalej mieszano przez kolejne 3 godz. Rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, otrzymując ciemnoczerwony olej o masie 1.700 g. Surowy produkt krystalizowano z heksanu.

2-(Bromoseleno)-N-(4-chlorofenylo)benzenosulfonamid 238. Ciemnoczerwone pryzmy 1.661 g (97%), t.t.=96-98 °C. IR (KBr): 3232, 1523, 1331, 1151 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d₆): 7.34 (d, 2H, J=8.3 Hz, ArH); 7.39 (d, 1H, J=7.9 Hz, ArH); 7.47 (d, 1H, J=7.9 Hz, ArH); 7.69 (d, 1H, J=7.4 Hz, ArH); 8.02 (d, 2H, J=8.3 Hz, ArH); 8.10 (d, 1H, J=7.4 Hz, ArH); 11.37 (s, 1H, NH). Analiza elementarna dla C₁₂H₉NO₂SeSBrCl (425.59): C, 33.87; H, 2.13; N, 3.29%. Znaleziono: C, 33.80; H, 2.20; N, 3.33%.

Reakcja **2-(bromoseleno)-N-(4-chlorofenylo)benzenosulfonamidu 238** z *p*-chloroaniliną. Do roztworu *p*-chloroaniliny (0.268 g, 0.0021 mol) w 10 ml suchego CH₂Cl₂, mieszanego na

mieszadło magnetycznym i chłodzonego w łaźni lodowej (-15 °C) wkrapłano roztwór selenobromku **238** (0.426 g, 0.001 mol) w 20 ml suchego CH₂Cl₂ przez 0.5 godz. Roztwór selenobromku **238** odbarwiał się i dodatkowo wytrącał się osad. Mieszaninę po wkropleniu mieszano jeszcze przez kolejne 2 godz., a następnie schłodzono w zamrażalniku i odsączono wytrącony osad, który przemyto niewielką ilością CH₂Cl₂ (m=0.172 g). Czerwony przesącz przemyto roztworem 5% HCl 2x25 ml i wodą 1x25 ml. Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym Na₂SO₄, a następnie oddestylowano pod próżnią rozpuszczalnik otrzymując ciemnoczerwony olej o masie 0.477 g, który oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CH₂Cl₂) otrzymując diselenid **220**.

2,2'-Diselenobis[N-(4-chlorofenyl)benzenosulfonamid] 220. Żółte igły 0.167 g (48%), t.t.=185-188 °C, lit.²²⁸ t.t.=184-186 °C.

Synteza **1,1-ditlenku N-(2-aminoetylo)-1,3,2-benzotiaselenazolu 240**. Roztwór chlorobromku **203** (0.502 g, 0.0015 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml) był wkrapłany przez 30 min do mieszanego i chłodzonego do -15 °C (lód/sól) roztworu 1,2-etylenodiaminy (0.300 g, 0.34 ml, 0.005 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml). Po wkropleniu mieszaninę reakcyjną mieszano jeszcze przez 2 godz., a następnie rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią. Pozostałość zadano wodą i mieszano przez noc. Następnie surowy produkt odsączono, przemyto niewielką ilością wody i suszono na powietrzu. Produkt krystalizowano z dichlorometanu.

1,1-Ditlenk N-(2-aminoetyleno)-1,3,2-benzotiaselenazolu 240. Białe igły 0.273 g (66), t.t.=238-240 °C (rozkład). IR (KBr): 3293; 3050; 2857; 1572; 1439; 1316; 1154; 1124 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 2.32 (s, 2H, NH₂); 2.78 (t, 2H, J=5.6 Hz, CH₂); 2.97 (t, 2H, J=5.6 Hz, CH₂NH₂); 7.40 (d kwintetu, 2H, J₁=7.4 Hz, J₂=1.7 Hz, ArH); 7.87 (dd, 1H, J₁=7.8, J₂=1.2 Hz, ArH); 7.95 (dd, 1H, J₁=7.2 Hz, J₂=1.7 Hz, ArH). Analiza elementarna dla C₈H₁₀N₂O₂SeS (277.23): C, 34.66; H, 3.64; N, 10.11%. Znaleziono: C, 34.62; H, 3.72; N, 9.90%.

Reakcja **chlorku 2-(bromoseleno)benzenosulfonylowego 203 z mocznikiem**. Do mieszaney na mieszadło magnetycznym zawiesiny mocznika (0.1802 g, 0.003 mol) i tlenu baru (0.675 g 0.0044 mol) w suchym dichlorometanie (50 ml) wkrapłano roztwór chlorobromku **203** (0.669 g, 0.002 mol) w 30 ml suchego dichlorometanu. Reakcja była kontynuowana w temperaturze pokojowej przez 48 godz. Po tym czasie osad odsączono, a rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią. Produkt krystalizowano z acetonitrylu otrzymując diselenid **214**.

Diselenid bis[2-(chlorosulfonylo)fenylowy] 214. Żółte blaszki 0.219 g (43%), t.t.=160-161 °C (rozkład), lit.²²⁷ t.t.=157-158 °C (rozkład).

Synteza **bis(1,3,2-benzotiaselenazolu) 247.** Do chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) roztworu mocznika (0.381 g, 0.005 mol) w suchym acetonitrylu (30 ml) wkraplano roztwór chlorobromku **203** (0.502 g, 0.0015 mol) w suchym acetonitrylu (20 ml). Po 2 godz. mieszania odsączono wytracony osad, a z pozostałości oddestylowano pod próżnią rozpuszczalnik. Produkt krystalizowano z mieszaniny dichlorometan-heksan.

Bis(1,3,2-benzotiaselenazol) 247. Pomarańczowe pryzmy 0.228 g (60%), t.t.=100-102 °C (rozkład). IR (KBr): 3052; 1568; 1436; 1321; 1145; 1116 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 7.49 (t, 2H, J=7.4 Hz, ArH); 7.57 (dt, 2H, J₁=6.4 Hz, J₂=1.2 Hz, ArH); 7.64 (d, 2H, J=7.6 Hz, ArH), 7.75 (d, 2H, J=7.8 Hz, ArH). Analiza elementarna dla C₁₃H₈N₂O₄Se₂S₂ (510.33): C, 30.59; H, 1.58; N, 5.49%. Znaleziono: C, 30.82; H, 1.75; N, 5.62%.

Synteza **1,1-ditlenku benzo-1,2,3-ditiaselenolu 249.** Do chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) roztworu tioacetamidu (0.248 g, 0.0033 mol), N,N-dimetyloformamidu (2 krople) i pirydyny (0.6 ml) w suchym dichlorometanie (30 ml) wkraplano roztwór chlorobromku **203** (1.113 g, 0.003 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml). Po godzinie mieszania oddestylowano pod próżnią rozpuszczalnik, a produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CH₂Cl₂).

1,1-Ditlenk benzo-1,2,3-ditiaselenolu 249. Pomarańczowe pryzmy 0.204 g (27%), t.t.=158-160 °C. IR (KBr): 3080; 1566; 1422; 1314; 1145; 1122 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d₆): 7.55 (t, 1H, J=7.4 Hz, ArH); 7.67 (t, 1H, J=7.7 Hz, ArH); 7.72 (d, 1H, J=7.8 Hz, ArH); 8.05 (d, 1H, J=7.9 Hz, ArH). Analiza elementarna dla C₆H₄O₂SeS₂ (251.18): C, 28.69; H, 1.61%. Znaleziono: C, 28.74; H, 1.75%.

Synteza **diselenidu 251.** Do chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) roztworu 1,2-etanoditiolu (0.141 g, 0.13 ml, 0.0015 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml) i zawieszono w nim tlenku baru (0.506 g, 0.0033 mol) wkraplano roztwór chlorobromku **203** (0.502 g, 0.0015 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml). Po godzinie mieszania osad został odsączony, rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, heksan-octan etylu 2:1) i krystalizowano z octanu etylu.

Diselenid 251. Pomarańczowe pryzmy 0.217 g (55%), t.t.=154-155 °C. IR (KBr): 3072; 1572; 1437; 1367; 1174 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): 3.10 (s, 4H, CH_2); 7.46 (t, 2H, $J=7.6$ Hz, ArH); 7.67 (t, 2H, $J=7.2$ Hz, ArH); 8.04 (d, 2H, $J=7.2$ Hz, ArH); 8.27 (d, 2H, $J=7.9$ Hz, ArH). Analiza elementarna dla $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Se}_2\text{S}_4$ (530.42): C, 31.70; H, 2.28%. Znaleziono: C, 31.57; H, 2.34%.

Synteza **benzo-1,3(2H)-tiaselenoli 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271.** Roztwór chlorobromku **203** (0.669 g, 0.002 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml) był wkraplany przez 0.5 godz. do mieszanego na mieszadle magnetycznym i chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) roztworu *C-H* kwasu **252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270** (0.0021 mol) i trietyloaminy (0.445 g, 0.6 ml, 0.0044 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml). Reakcja była kontynuowana przez 1 godz. Po tym czasie rozpuszczalnik był oddestylowany pod próżnią, a pozostałość rozdzielano na kolumnie chromatograficzne (silikażel, CHCl_3).

Benzo-1,3(2H)-tiaselenol 253. Bezbarwne pryzmy 0.399 g (60%), t.t.=128-130 °C (acetonitryl). IR (KBr): 2949; 2886; 1668; 1600; 1375; 1272; 1199; 1139 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): 2.08 (kwintet, 2H, $J=6.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.58 (t, 2H, $J=6.7$ Hz, CH_2); 2.71 (t, 2H, $J=6.2$ Hz, CH_2); 7.40 (dt, 1H, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, ArH); 7.51 (dt, 1H, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, ArH); 7.72 (d, 1H, $J=7.7$ Hz, ArH); 8.04 (dd, 1H, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, ArH). ^{13}C NMR (CDCl_3): 20.3; 32.7; 36.7; 118.1; 127.3; 127.7; 130.1; 132.0; 134.3; 140.6; 166.2; 196.4. Analiza elementarna dla $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{SeS}$ (329.24): C, 43.77; H, 3.07%. Znaleziono: C, 44.01; H, 3.34%.

Benzo-1,3(2H)-tiaselenol 255. Białe igły 0.582 g (81%), t.t.=119-122 °C (octan etylu-heksan). IR (KBr): 2963; 2877; 1669; 1617; 1386; 1259; 1192; 1133 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): 1.14 (s, 6H, CH_3); 2.45 (s, 2H, CH_2); 2.59 (s, 2H, CH_2); 7.40 (t, 1H, $J=7.6$ Hz, ArH); 7.51 (t, 1H, $J=7.5$ Hz, ArH); 7.72 (d, 1H, $J=7.7$ Hz, ArH); 8.04 (d, 1H, $J=7.8$ Hz, ArH). ^{13}C NMR (CDCl_3): 27.9; 32.8; 46.4; 50.5; 117.2; 127.2; 127.8; 130.2; 131.8; 134.2; 140.7; 164.5; 196.5. Analiza elementarna dla $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{SeS}$ (357.28): C, 47.06; H, 3.95%. Znaleziono: C, 47.18; H, 3.84%.

Benzo-1,3(2H)-tiaselenol 257. Białe pryzmy 0.432 g (68%), t.t.=105-107 °C (octane etylu-heksan). IR (KBr): 1707; 1609; 1386; 1192 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): 2.63 (t, 2H, $J=4.9$ Hz, CH_2); 2.83 (t, 2H, $J=4.9$ Hz, CH_2); 7.51 (t, 1H, $J=7.2$ Hz, ArH); 7.60 (dt, 1H, $J_1=6.3$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, ArH); 7.73 (d, 1H, $J=7.1$ Hz, ArH); 8.14 (dd, 1H, $J_1=6.7$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, ArH). ^{13}C NMR (CDCl_3): 30.3; 33.0; 113.6; 126.0; 128.6; 131.3; 134.0; 135.7; 140.6; 175.5; 201.4.

Analiza elementarna dla $C_{11}H_8O_4SeS$ (315.20): C, 41.92; H, 2.56%. Znaleziono: C, 41.99; H, 2.67%.

Benzo-1,3(2H)-tiaselenol 259. Czerwone pryzmy 0.563 g (77%), t.t.=189-190 °C (acetonitryl). IR (KBr): 1717; 1566; 1390; 1195 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$): 7.17 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, ArH); 7.27 (t, 1H, $J=7.3$ Hz, ArH); 7.40 (t, 1H, $J=7.4$ Hz, ArH); 7.47 (d, 1H, $J=7.1$ Hz, ArH); 7.53 (dt, 1H, $J_1=6.7$ Hz, $J_2=0.96$ Hz, ArH); 7.62 (dt, 1H; $J_1=6.2$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, ArH); 7.77 (dd, 1H, $J_1=6.7$ Hz, $J_2=0.81$ Hz, ArH); 8.19 (dd, 1H, $J_1=6.5$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 118.1; 123.0; 126.2; 128.7; 129.7; 131.5; 133.8; 134.2; 135.7; 140.3; 140.5; 165.3; 190.4. Analiza elementarna dla $C_{15}H_8O_4SeS$ (363.25): C, 49.60; H, 2.22%. Znaleziono: C, 49.73; H, 2.27%.

Benzo-1,3(2H)-tiaselenol 261. Pomarańczowe igły 0.510 g (67%), t.t.=81-83 °C (octan etylu-heksan). IR (KBr): 1669; 1371; 1189 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$): 2.00 (s, 3H, CH_3), 7.37-7.55 (m, 7H, ArH); 7.68 (dd, 1H, $J_1=7.0$ Hz, $J_2=0.87$ Hz, ArH); 8.09 (dd, 1H, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 30.1; 126.9; 129.1; 129.2; 130.0; 130.2; 131.4; 133.6; 134.4; 140.3; 155.9; 199.0. Analiza elementarna dla $C_{16}H_{12}O_4SeS$ (379.29): C, 50.67; H, 3.19%. Znaleziono: C, 50.74; H, 3.22%.

Benzo-1,3(2H)-tiaselenol 263. Białe igły 0.290 g (46%), t.t.=126-129 °C (heksan). IR (KBr): 1700; 1612; 1377; 1180 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$): 2.40 (s, 6H, CH_3); 7.34 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, ArH); 7.41 (t, 1H, $J=7.2$ Hz, ArH); 7.56 (t, 1H, $J=6.6$ Hz, ArH); 8.11 (d, 1H, $J=7.9$ Hz, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 26.0; 98.7; 126.4; 128.9; 130.4; 135.2; 135.7; 142.0; 198.6. Analiza elementarna dla $C_{11}H_{10}O_4SeS$ (317.22): C, 41.65; H, 3.18%. Znaleziono: C, 41.71; H, 3.23%.

Benzo-1,3(2H)-tiaselenol 265. Białe igły 0.329 g (40%), t.t.=102-105 °C (octan etylu-heksan). IR (KBr): 1691; 1369; 1289; 1189 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$): 1.02 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, CH_3); 4.10 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, CH_2); 7.37-7.54 (m, 7H, ArH); 7.69 (d, 1H, $J=7.7$ Hz, ArH); 8.07 (d, 1H, $J=6.6$ Hz, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 13.5; 62.5; 115.1; 127.1; 128.3; 128.6; 129.7; 130.1; 139.2; 130.3; 133.5; 135.0; 140.8; 157.0; 164.6. Analiza elementarna dla $C_{17}H_{14}O_5SeS$ (409.32): C, 49.88; H, 3.45%. Znaleziono: C, 49.94; H, 3.43%.

Benzo-1,3(2H)-tiaselenol 267. Jasnożółte igły 0.166 g (22%), t.t.=80-83 °C (octan etylu-heksan). IR (KBr): 1727; 1331; 1259; 1159 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$): 1.27 (t, 6H, $J=7.1$ Hz, CH_3); 4.35 (q, 4H, $J=7.1$ Hz, CH_2); 7.44 (m, 2H, ArH); 7.56 (t, 1H, $J=7.0$ Hz, ArH); 7.68 (d, 1H, $J=7.7$ Hz, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 13.7; 64.2; 125.1; 126.3; 127.8; 134.4; 137.3; 162.6. Analiza elementarna dla $C_{13}H_{14}O_6SeS$ (377.27): C, 41.39; H, 3.74%. Znaleziono: C, 41.44; H, 3.73%.

Benzo-1,3(2H)-tiaselenol 269. Białe igły 0.421 g (64%), t.t.=108-110 °C (octan etylu-heksan). IR (KBr): 2248; 1753; 1338; 1229; 1157 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 1.37 (t, 3H, J=7.1 Hz, ArH); 4.43 (q, 2H, J=7.1 Hz, ArH); 7.53 (t, 2H, J=7.6 Hz, ArH); 7.68 (t, 1H, J=7.6 Hz, ArH); 7.76 (d, 1H, J=8.0 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 13.8; 66.1; 111.3; 124.8; 126.2; 128.2; 128.7; 134.0; 135.6; 159.2. Analiza elementarna dla C₁₁H₉NO₄SeS (330.22): C, 40.01; H, 2.75; N, 4.24%. Znaleziono: C, 40.22; H, 2.77; N, 4.30%.

Benzo-1,3(2H)-tiaselenol 271. Białe pryzmy 0.552 g (76%), t.t.=123-125 °C (acetonitryl). IR (KBr): 2219; 1700; 1601; 1374; 1188 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 7.47-7.55 (m, 4H, ArH); 7.59 (dt, 1H, J₁=6.2 Hz, J₂=1.3 Hz, ArH); 7.71 (d, 1H, J=7.6 Hz, ArH); 7.87 (dd, 2H, J₁=6.4 Hz, J₂=1.4 Hz, ArH); 8.11 (dd, 1H, J₁=6.4 Hz, J₂=1.3 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 114.7; 127.9; 128.6; 129.0; 130.7; 131.0; 132.2; 134.3; 140.8; 162.5. Analiza elementarna dla C₁₅H₉NO₃SeS (362.26): C, 49.73; H, 2.50; N, 3.87%. Znaleziono: C, 49.80; H, 2.57; N, 3.92%.

Reakcja chlorobromku **203** z malononitrylem **272**, acetonem **274** lub cykloheksanonem **276**. Roztwór chlorobromku **203** (0.669 g, 0.002 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml) był wkraplany przez 0.5 godz. do mieszanego na mieszadle magnetycznym i chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) roztworu C-H kwasu **272** lub **274** (0.0021 mol) i trietyloaminy (0.445 g, 0.6 ml, 0.0044 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml). Reakcja z cykloheksanonem **276** prowadzona była początkowo w obecności trietyloaminy (0.222 g, 0.3 ml, 0.0022 mol), a następnie z K₂CO₃ (~1 g). Reakcja była kontynuowana przez 1 godz. Po tym czasie (osad odsączono) rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a pozostałość rozdzielano na kolumnie chromatograficzne (silikażel, CHCl₃) otrzymując diselenid bis[2-(chlorosulfonylo)-fenyłowy] **214**.

Diselenid bis[2-(chlorosulfonylo)fenyłowy] 214. Żółte blaszki 0.183 g (36%); 0.275 g (54%); 0.209 (41%), t.t.=158-160 °C (z rozkładem), lit.²²⁷ t.t.=157-158 °C (rozkład).

6.2. Synteza oraz reakcje 1,2-di(bromoseleno)benzenu 147

Synteza *orto*-jodonitrobenzenu **281** zgodnie z lit.²³². Żółte igły 154.6 g (83%), t.t.=49-51 °C, lit.²³² t.t.=49.5 °C.

Synteza *orto*-jodoaniliny **282** zgodnie z lit.²³³. Żółte igły 11.7 g (75%), t.t.=52-54 °C, lit.²³³ t.t.=52 °C.

Synteza **1,2-dijodobenzenu 283** zgodnie z lit.²³¹. Bezbarwny olej 22.8 g (77%), t.w.= 152 °C/15 mmHg, lit.²³¹ t.t.=152 °C/15 mmHg.

Synteza **diselenidu poli(bis-1,2-fenylowego) 284** zgodnie z lit.²³¹. Żółto-brązowy proszek 19.9 g (85%), t.t.=75-147 °C, lit.²³¹ t.t.=73-150 °C.

Synteza **1,2-di(bromoselena)benzenu 147** zgodnie z lit.²³⁰. Ciemnoczerwone pryzmy 12.3 g (60%), t.t.=146-147 °C, lit.¹⁶⁹ t.t.=139-141 °C.

Synteza **bis(1,3,2-benzodiselenazolu) 287**. Roztwór dibromku **147** (0.363 g, 0.00092 mol) w suchym dichlorometanie (100 ml) był wkraplany przez 1 godz. do mieszanego i chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) roztworu 1,2-etylenodiaminy (0.166 g, 0.19 ml, 0.0028 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml). Po kolejnych 2 godz. mieszania rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a pozostałość zadano wodą i mieszano przez noc. Następnie surowy produkt odsączono, przemyto wodą, suszono na powietrzu i krystalizowano z dichlorometanu.

Bis(1,3,2-benzodiselenazol) 287. Białe igły 0.169 g (70%), t.t.=185-187 °C. IR (KBr): 2875; 2829; 1556; 1424; 1332; 1039 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) 3.34 (t, 4H, J=4.4 Hz, CH₂); 7.43 (dd, 4H, J₁=5.7 Hz, J₂=3.2 Hz, ArH); 7.71 (dd, 4H, J₁=5.7 Hz, J₂=3.2 Hz, ArH). Analiza elementarna dla C₁₄H₁₂N₂Se₄ (524.12): C, 32.08; H, 2.31; N, 5.35%. Znaleziono: C, 32.23; H, 2.44; N, 5.47%.

Reakcja **1,2-di(bromoselena)benzenu 147** z **mocznikiem**. Roztwór dibromku **147** (0.788 g, 0.002 mol) w suchym dichlorometanie (130 ml) wkraplano przez ponad 2 godz. do mieszanego i chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) roztworu mocznika (0.126 g, 0.0021 mol) i trietyloaminy (0.445 mol, 0.6 ml, 0.0044 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml). Reakcja była kontynuowana przez 1 godz., a następnie wytrącony osad odsączono, przemyto dichlorometanem i suszono na powietrzu otrzymując diselenid poli(bis-1,2-fenylowy) **284**.

Diselenid poli(bis-1,2-fenylowy) 284. Żółto-brązowy proszek 0.465 g (99%), t.t.=73-150 °C, lit.²³¹ t.t.=73-150 °C.

Reakcja **1,2-di(bromoselena)benzenu 147** z **tiomocznikiem**. Roztwór dibromku **147** (0.591 g, 0.0015 mol) w suchym dichlorometanie (100 ml) wkraplano przez ponad 1 godz. do mieszanego i chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) roztworu tiomocznika (0.381 g, 0.005 mol)

w suchym dichlorometanie (50 ml). Reakcja była kontynuowana przez 1 godz., a następnie wytrącony osad odsączono, przemyto dichlorometanem i suszono na powietrzu otrzymując bardzo nitrawły 1,3,2-benzodiselenazol **290**.

1,3,2-Benzodiselenazol 290. Białe pryzmy 0.321 g (69%), t.t.=82-85 °C. IR (KBr): 3378; 3270; 3175; 1614; 1468; 1411; 1082 cm⁻¹.

Reakcja **dibromku 147 z tioacetamidem**. Do chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) roztworu tioacetamidu (0.248 g, 0.0033 mol), N,N-dimetyloformamidu (2 krople) i pirydyny (0.6 ml) w suchym dichlorometanie (30 ml) wkraplano roztwór dibromku **147** (1.182 g, 0.003 mol) w suchym dichlorometanie (150 ml). Po 2 godz. zielony osad odsączono, przemyto dichlorometanem i suszono na powietrzu do stałej masy.

Polimer 294. Zielony proszek 0.476 g, tt.=112 °C (rozkład) i 143-166 °C (topnienie).

Reakcja **dibromku 147 z 1,2-etanoditiem**. Do chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) roztworu 1,2-etanoditiolu (0.198 g, 0.18 ml, 0.0021 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml) i zawieszonego w nim tlenku baru (0.322 g, 0.0021 mol) wkraplano roztwór dibromku **147** (0.788 g, 0.002 mol) w suchym dichlorometanie (130 ml). Po 3 godz. mieszania osad odsączono, rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią otrzymując żółty nierozpuszczalny polimer.

Polimer 296. Żółty proszek 0.497 g, tt.=134-176 °C (topnienie z rozkład).

Synteza **benzo-1,3(2H)diselenoli 297-303, 305-308**. Roztwór dibromku **147** (0.788 g, 0.002 mol) w suchym dichlorometanie (130 ml) był wkraplany przez ponad 1.5 godz. do mieszanego i chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) roztworu C-H kwasu **252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 304, 266, 268, 272** (0.0021 mol) i trietyloaminy (0.445 g, 0.6 ml, 0.0044 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml). Reakcja była kontynuowana przez 1.5 godz. Po tym czasie rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a pozostałość oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, dichlorometan).

Benzo-1,3(2H)diselenol 297. Żółte pryzmy 0.489 g (71%), t.t.=184-186 °C (dichlorometan-heksan). IR (KBr): 1724; 1698 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) 1.98 (kwintet, 2H, J=6.6 Hz CH₂); 2.94 (t, 4H, J=6.6 Hz, CH₂); 7.02-7.12 (m, 2H, ArH); 7.21-7.26 (m, 2H, ArH). ¹³H NMR (CDCl₃) 17.8; 36.8; 125.6; 127.1; 136.9; 197.7. Analiza elementarna dla C₁₂H₁₀O₂Se₂ (344.13): C, 41.88; H, 2.91%. Znaleziono: C, 42.04; H, 3.18%.

Benzo-1,3(2H)diselenol 298. Żółte igły 0.543 g (73%), t.t.=197-198°C (dichlorometan-heksan). IR (KBr): 1720; 1695 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) 1.02 (s, 6H, CH₃); 2.88 (s, 4H, CH₂), 7.06-7.12 (m, 2H, ArH); 7.21-7.26 (m, 2H, ArH). ¹³H NMR (CDCl₃) 28.0; 30.5; 50.5; 126.0; 127.1; 136.9; 197.6. Analiza elementarna dla C₁₄H₁₄O₂Se₂ (372.18): C, 45.17; H, 3.76%. Znaleziono: C, 45.20; H, 3.50%.

Benzo-1,3(2H)diselenol 299. Pomarańczowe igły 0.372 g (56%), t.t.=148-149°C (dichlorometan-heksan). IR (KBr): 1717 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) 2.95 (s, 4H, CH₂); 7.13-7.21 (m, 4H, ArH); ¹³H NMR (CDCl₃) 34.1; 125.7; 127.6; 136.0; 203.9. Analiza elementarna dla C₁₁H₈O₂Se₂ (331.89): C, 40.02; H, 2.42%. Znaleziono: C, 39.70; H, 2.69%.

Benzo-1,3(2H)diselenol 300. Pomarańczowe pryzmy 0.665 g (88%), t.t.=170-172°C (dichlorometan-heksan). IR (KBr): 1710 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) 7.16-7.28 (m, 4H, ArH); 7.91-7.97 (m, 2H, ArH); 8.05-8.10 (m, 2H, ArH). ¹³H NMR (CDCl₃) 124.7; 125.2; 127.3; 136.8; 139.4; 193.7. Analiza elementarna dla C₁₅H₈O₂Se₂ (378.14): C, 47.64; H, 2.14%. Znaleziono: C, 47.60; H, 2.19%.

Benzo-1,3(2H)diselenol 301. Pomarańczowe pryzmy 0.615 g (78%), t.t.=91-93°C (dichlorometan-heksan). IR (KBr): 1688; 1672 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) 2.51 (s, 3H, CH₃); 6.95-7.04 (m, 2H, ArH); 7.15-7.18 (m, 2H, ArH); 7.38-7.41 (m, 2H, ArH); 7.48-7.53 (m, 1H, ArH); 7.71 (d, 2H, J=7.50 Hz, ArH). ¹³H NMR (CDCl₃) 24.4; 125.5; 127.1; 129.0; 129.1; 134.2; 137.8; 191.7; 196.3. Analiza elementarna dla C₁₆H₁₂O₂Se₂ (394.19): C, 48.75; H, 3.04%. Znaleziono: C, 48.50; H, 3.01%.

Benzo-1,3(2H)diselenol 302. Białe pryzmy 0.432 g (65%), t.t.=77-78°C (dichlorometan-heksan). IR (KBr): 1708; 1688 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) 2.53 (s, 6H, CH₃); 7.09-7.14 (m, 2H, ArH); 7.19-7.26 (m, 2H, ArH). ¹³H NMR (CDCl₃) 26.5; 125.5; 127.1; 137.8; 199.4. Analiza elementarna dla C₁₁H₁₀O₂Se₂ (332.12): C, 39.77; H, 3.04%. Znaleziono: C, 39.70; H, 3.16%.

Benzo-1,3(2H)diselenol 303. Żółty olej 0.578 g (68%). IR (film): 1732; 1682; 1231 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) 1.12 (t, 3H, J=10.8 Hz, CH₃); 4.23 (q, 2H, J=10.8 Hz, CH₂); 7.07-7.13 (m, 2H, ArH); 7.19-7.26 (m, 2H, ArH); 7.43-7.49 (m, 2H, ArH); 7.57-7.62 (m, 1H, ArH); 7.84-7.90 (m, 2H, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃) 13.6; 63.6; 125.4; 126.9; 128.9; 129.1; 133.9; 137.7; 169.1; 188.3. Analiza elementarna dla C₁₇H₁₄O₃Se₂ (425.39): C, 48.13; H, 3.30%. Znaleziono: C, 48.01; H, 3.29%.

Benzo-1,3(2H)diselenol 305. Żółty olej 0.478 g (66%). IR (film): 1736; 1698; 1244 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) 1.32 (t, 3H, J=7.2 Hz, CH₃); 2.60 (s, 3H, CH₃); 4.31 (q, 2H, J=7.2 Hz, CH₂); 7.11 (dd, 2H, J₁=5.4 Hz, J₂=3.3 Hz, ArH); 7.22 (dd, 2H, J₁=5.4 Hz, J₂=3.3 Hz, ArH).

^{13}C NMR (CDCl_3) 13.9; 24.1; 63.7; 125.5; 127.0; 138.2; 168.1; 197.2. Analiza elementarna dla $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Se}_2$ (362.14): C, 39.80; H, 3.35%. Znaleziono: C, 39.61; H, 3.50%.

Benzo-1,3(2H)diselenol 306. Białe pryzmy 0.455 g (56%), t.t.=56-57°C (dichlorometan-heksan). IR (KBr): 1740; 1725; 1714; 1252 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) 1.27 (t, 6H, $J=7.20$ Hz, CH_3); 4.28 (q, 4H, $J=7.20$ Hz, CH_2); 7.07-7.10 (m, 2H, ArH); 7.19-7.26 (m, 2H, ArH). ^{13}H NMR (CDCl_3) 13.8; 63.6; 125.2; 126.6; 138.0; 167.8. Analiza elementarna dla $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Se}_2$ (392.17): C, 39.81; H, 2.57%. Znaleziono: C, 39.76; H, 2.55%.

Benzo-1,3(2H)diselenol 307. Żółte pryzmy 0.257 g (55%), t.t.=96-97°C (dichlorometan-heksan). IR (KBr): 2221; 1745; 1233 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) 1.34 (t, 3H, $J=7.00$ Hz CH_3); 4.38 (q, 2H, $J=7.00$ Hz, CH_2); 7.17-7.26 (m, 4H, ArH). ^{13}H NMR (CDCl_3) 13.9; 65.2; 125.7; 127.6; 130.7; 136.5; 164.4. Analiza elementarna dla $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_2\text{NSe}_2$ (234.11): C, 38.27; H, 2.61; N, 4.06%. Znaleziono: C, 38.24; H, 2.64; N, 3.76%.

Benzo-1,3(2H)diselenol 308. Pomarańczowe pryzmy 0.501 g (84%), t.t.=118-121°C (dichlorometan-heksan). IR (KBr): 2237 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) 7.27 (s, 4H, ArH). ^{13}H NMR (CDCl_3) 113.2; 126.1; 128.6; 135.4. Analiza elementarna dla $\text{C}_9\text{H}_4\text{N}_2\text{Se}_2$ (298.06): C, 36.26; H, 1.36; N, 9.40%. Znaleziono: C, 36.11; H, 1.31; N, 9.30%.

Reakcja **dibromku 147** z **acetonem 274** i **cykloheksanolem 176**. Roztwór dibromku **147** (0.788 g, 0.002 mol) w suchym dichlorometanie (130 ml) był wkraplany przez ponad 1.5 godz. do mieszanego i chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) roztworu ketonu **274** lub **276** (0.0021 mol) i trietyloaminy (0.445 g, 0.6 ml, 0.0044 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml). Reakcja była kontynuowana przez 1.5 godz. Po tym czasie odsączono wytrącony osad polimerycznego diselenidu **284** i suszono go na powietrzu.

Diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) 284. Żółto-brązowy proszek 0.454 g (97%), 0.459 g (98%), t.t.=75-145 °C, lit.²³¹ t.t.=73-150 °C.

6.3. Synteza oraz reakcje chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego 204

Synteza **chlorku 2,2'-ditiobisbenzoilowego 318** zgodnie z lit.²⁴⁰. Żółte pryzmy 0.527 g (77%), t.t.=155-156 °C, lit.²⁴⁰ t.t.=155-156 °C.

Synteza **chlorku 2-(chlorosulfa)benzoilowego 204** zgodnie z lit.²⁴⁰. Żółte igły 0.754 g (58%), t.t.=62-64 °C, lit.²⁴⁰ t.t.=66-68 °C.

Synteza **benzo[*d*]izotiazol-3-onów 319, 320**. Przez żółty, klarowny roztwór dichlorku **204** (0.828 g, 0.004 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml), mieszany na mieszadle magnetycznym i chłodzony w łaźni lód/sól (-15 °C) przepuszczano przez ok. 1 godz. gazową, suchą metyloaminę lub etyloaminę. Po kolejnej godzinie rozpuszczalnik wraz z nadmiarem aminy oddestylowano, a pozostałość rozpuszczono w dichlorometanie i ekstrahowano 5% roztworem HCl w H₂O (3x50 ml). Następnie warstwę organiczną suszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel; początkowo CHCl₃, a następnie octan etylu).

2-Metylobenzo[*d*]izotiazol-3-on 319. Żółty olej 0.503 g (76%). IR (film): 1657; 1448; 1332 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 3.43 (s, 3H, CH₃); 7.39 (t, 1H, J=7.1 Hz, ArH); 7.52-7.62 (m, 2H, ArH); 8.02 (d, 1H, J=7.8 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 30.4; 120.3; 124.4; 125.5; 126.6; 131.7; 140.0; 165.6. Analiza elementarna dla C₈H₇NOS (165.21): C, 58.16; H, 4.27; N, 8.48; S, 19.41%. Znaleziono: C, 58.22; H, 4.31; N, 8.51; S, 19.48%.

2-Etylobenzo[*d*]izotiazol-3-on 320. Żółty olej 0.581 g (81%). IR (film): 1660; 1450; 1339 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 1.35 (t, 3H, J=7.2 Hz, CH₃); 3.92 (q, 2H, J=7.2 Hz, CH₂); 7.33-7.40 (m, 1H, ArH); 7.50-7.59 (m, 2H, ArH); 8.01 (d, 1H, J=7.4 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 14.7; 38.9; 120.4; 124.8; 125.3; 126.4; 131.6; 140.1; 165.0. Analiza elementarna dla C₉H₉NOS (179.24): C, 60.31; H, 5.06; N, 7.81; S, 17.89%. Znaleziono: C, 60.38; H, 5.11; N, 7.88; S, 17.88%.

Synteza **benzo[*d*]izotiazol-3-onów 321-325**. Do chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) i mieszanego na mieszadle magnetycznym roztworu aminy (0.0132 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml) wkraplano żółty roztwór dichlorku **204** (0.828 g, 0.004 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml). Po 2 godz. mieszania roztwór przemyto 5% roztworem HCl w H₂O (3x50 ml) i suszona nad bezwodnym Na₂SO₄, następnie rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią. Związki **321** i **322** oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, początkowo CHCl₃, a następnie octan etylu), natomiast związki **323-325** oczyszczano przez krystalizację.

2-*n*-Propylobenzo[*d*]izotiazol-3-on 321. Żółty olej 0.595 g (77%). IR (film): 2965; 2931; 2873; 1652; 1450; 1335 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 0.94 (t, 3H, J=7.3 Hz, CH₃), 1.74 (sek, 2H, J=7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃); 3.81 (t, 2H, J=7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃); 7.33 (t, 1H, J=6.3 Hz, ArH); 7.48-7.57 (m, 2H, ArH); 7.99 (d, 1H, J=7.8 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 11.1; 23.1; 45.5; 120.3; 124.8; 125.4; 126.6; 131.6; 140.2; 165.3. Analiza elementarna dla C₁₀H₁₁NOS

(193.27): C, 62.15; H, 5.74; N, 7.25; S, 16.59%. Znaleziono: C, 62.21; H, 5.73; N, 7.30; S, 16.62%.

2-*n*-Butylobenzo[*d*]izotiazol-3-on 322. Żółty olej 0.670 g (81%). IR (film): 2959; 2931; 2868; 1660; 1449; 1340. ¹H NMR (CDCl₃): 0.96 (t, 3H, J=7.6 Hz, CH₃); 1.40 (sek, 2H, J=7.6 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.74 (kwintet, 2H, J=7.6 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃); 3.89 (t, 2H, J=7.6 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃); 7.38 (t, 1H, J=7.8 Hz, ArH); 7.51-7.61 (m, 2H, ArH); 8.02 (d, 1H, J=8.0 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 13.7; 19.8; 31.6; 43.7; 120.3; 124.9; 125.4; 126.6; 131.6; 140.2; 165.3. Analiza elementarna dla C₁₁H₁₃NOS (207.29): C, 63.74; H, 6.32; N, 6.76; S, 15.47%. Znaleziono: C, 63.79; H, 6.36; N, 6.81; S, 15.52%.

2-*n*-Dodecylobenzo[*d*]izotiazol-3-on 323. Białe pryzmy 1.035 g (81%), t.t.=39-40 °C (heksan). IR (KBr): 2924; 2855; 1662; 1453, 1338 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 0.88 (t, 3H, J=6.7 Hz, CH₃); 1.26-1.35 (m, 18H, NCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃); 1.77 (kwintet, 2H, J=7.2 Hz, NCH₂CH₂CH₂(CH₂)₈CH₃); 3.89 (t, 2H, J=7.2 Hz, NCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃); 7.40 (t, 1H, J=6.7 Hz, ArH); 7.51-7.62 (m, 2H, ArH); 8.04 (d, 1H, J=7.8 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 14.1; 22.7; 26.6; 29.2; 29.2; 29.4; 29.5; 29.6; 31.9; 44.0; 120.3; 124.9; 125.4; 126.6; 131.6; 140.2; 165.3. Analiza elementarna dla C₁₉H₂₉NOS (319.50): C, 71.42; H, 9.15; N, 4.38; S, 10.04%. Znaleziono: C, 71.48; H, 9.19; N, 4.44; S, 10.10%.

2-*n*-Oktadecylobenzo[*d*]izotiazol-3-on 324. Białe pryzmy 1.445 g (89%), t.t.=52-53 °C (heksan). IR (KBr): 2917; 2849; 1633; 1470 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 0.88 (t, 3H, J=6.7 Hz, CH₃); 1.25-1.34 (m, 30H, NCH₂CH₂(CH₂)₁₅CH₃); 1.76 (kwintet, 2H, J=7.2 Hz, NCH₂CH₂CH₂(CH₂)₁₄CH₃); 3.89 (t, 2H, J=7.2 Hz, NCH₂CH₂(CH₂)₁₅CH₃); 7.39 (t, 1H, J=6.6 Hz, ArH); 7.52-7.62 (m, 2H, ArH); 8.03 (d, 1H, J=7.8 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 14.1; 22.7; 26.6; 29.2; 29.4; 29.5; 29.6; 29.7; 31.9; 44.0; 120.3; 124.9; 125.4; 126.7; 131.6; 140.2; 165.3. Analiza elementarna dla C₂₅H₄₁NOS (403.66): C, 74.39; H, 10.24; N, 3.47; S, 7.94%. Znaleziono: C, 74.44; H, 10.26; N, 3.51; S, 7.98%.

2-Fenylobenzo[*d*]izotiazol-3-on 325. Białe igły 0.664 g (73%), t.t.=142-144 °C (octan etylu). IR (KBr): 1659; 1587; 1445; 1302 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 7.32 (t, 1H, J=7.3 Hz, ArH); 7.42-7.51 (m, 3H, ArH); 7.57-7.74 (m, 4H, ArH), 8.11 (d, 1H, J=7.9 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 120.1; 124.6; 124.9; 125.8; 127.0; 127.3; 129.4; 132.4; 137.3; 139.9; 164.1. Analiza elementarna dla C₁₃H₉NOS (227.28): C, 68.70; H, 3.99; N, 6.16; S, 14.11%. Znaleziono: C, 68.76; H, 4.03; N, 6.19; S, 14.16%.

Synteza **bis(benzo[d]izotiazol-3-onu) 327**. Żółty klarowny roztwór dichlorku **204** (0.621 g, 0.003 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml) wkraplano do chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) i mieszanego na mieszadle magnetycznym roztworu 1,2-etylenodiaminy (0.595 g, 0.66 ml, 0.0099 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml). Po ok. 2 godz. odsączono wytrącony osad, a roztwór przemyto wodą (3x50 ml). Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym Na₂SO₄, następnie rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, początkowo CHCl₃, a następnie octan etylu).

Bis(benzo[d]izotiazol-3-on) 327. Białe igły 0.301 g (61%), t.t.=219-221 °C (octan etylu). IR (KBr): 1662; 1593; 1441; 1333 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 4.25 (s, 4H, CH₂); 7.39 (t, 2H, J=7.5 Hz, ArH); 7.48 (d, 2H, J=8.0 Hz, ArH); 7.59 (t, 2H, J=7.1 Hz, ArH); 8.04 (d, 2H, J=7.8 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 42.9; 120.4; 124.1; 125.6; 126.7; 132.0; 140.8; 165.7. Analiza elementarna dla C₁₆H₁₂N₂O₂S₂ (328.41): C, 58.52; H, 3.68; N, 8.53; S, 19.53%. Znaleziono: C, 58.57; H, 3.77; N, 8.59; S, 19.55%.

Synteza **benzo[d]izotiazol-3-onu 332**. Do zawiesiny tiomocznika (0.754 g, 0.0099 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml) mieszanej na mieszadle magnetycznym i chłodzonej w łaźni lód/sól (-15 °C) wkraplano roztwór dichlorku **204** (0.621 g, 0.003 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml). Reakcję prowadzono przez 24 godz. W tym czasie temperatura mieszaniny powoli osiągnęła temperaturę pokojową. Następnie odsączono powstały osad, zadano go wodą (osad rozpuścił się, pH~6) i zalkalizowano roztworem NaHCO₃ mieszając go do zaprzestania wydzielenia się CO₂. Wytrącony w ten sposób osad odsączono, przemyto wodą i suszono na powietrzu. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CHCl₃) i krystalizowano z acetonitrylu.

Benzo[d]izotiazol-3-on 332. Białe pryzmy (50%) 0.318 g, t.t.=170 °C (rozkład). IR (KBr): 3315; 3211; 3134; 1675; 1584; 1292 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 7.45 (t, 1H, J=7.3 Hz, ArH); 7.76 (t, 1H, J=7.1 Hz, ArH); 7.89-7.96 (m, 2H, ArH); 10.21 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (CDCl₃): 121.9; 125.6; 126.5; 127.4; 134.8; 142.5; 163.8; 179.2. Analiza elementarna dla C₈H₆N₂OS₂ (210.28): C, 45.69; H, 2.88; N, 13.32; S, 30.50%. Znaleziono: C, 45.73; H, 2.87; N, 13.32; S, 30.57%.

Synteza **benzo[d]izotiazol-3-onów 335, 337, 338**. Do mieszanego na mieszadle magnetycznym i chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) roztworu amidu kwasu tiooctowego,

octowego lub *p*-metylobenzenosulfonowego (0.0033 mol), pirydyny (0.6 ml) i DMF (2 krople) w suchym dichlorometanie (30 ml) wkraplano przez ok. 0.5 godz. roztwór dichlorku **204** (0.621 g, 0.003 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml). Reakcję kontynuowano przez 24 godz. W tym czasie temperatura mieszaniny wzrosła do temperatury pokojowej. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CH₂Cl₂).

Benzo[*d*]izotiazol-3-on 335. Żółte pryzmy 0.450 g (79%), t.t.=109-110 °C (acetonitryl). IR (KBr): 1700; 1290 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 3.21 (s, 3H, CH₃); 7.38 (t, 1H, J=7.5 Hz, ArH); 7.46 (d, 1H, J=8.0 Hz, ArH); 7.69 (t, 1H, J=7.6 Hz, ArH); 8.00 (d, 1H, J=7.8 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 33.8; 120.3; 125.7; 126.2; 128.5; 134.8; 142.6; 160.8; 204.7. Analiza elementarna dla C₉H₇NOS₂ (209.29): C, 51.65; H, 3.37; N, 6.69; S, 30.64%. Znaleziono: C, 51.67; H, 3.41; N, 6.74; S, 30.67%.

Benzo[*d*]izotiazol-3-on 337. Białe igły 0.210 g (36%), t.t.=76-77 °C (heksan). IR (KBr): 1677; 1709 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 2.78 (s, 3H, CH₃); 7.41 (t, 1H, J=7.5 Hz, ArH); 7.52 (d, 1H, J=8.0 Hz, ArH); 7.70 (t, 1H, J=7.6 Hz, ArH); 8.03 (d, 1H, J=7.9 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 22.0; 122.3; 124.4; 126.0; 127.4; 133.9; 142.8; 166.6; 171.7. Analiza elementarna dla C₉H₇NO₂S (193.22): C, 55.94; H, 3.65; N, 7.25; S, 16.59%. Znaleziono: C, 55.99; H, 3.69; N, 7.31; S, 16.63%.

Benzo[*d*]izotiazol-3-on 338. Białe igły 0.608 g (66%), t.t.=202-205 °C (octan etylu). IR (KBr): 1680; 1364; 1169 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 2.42 (s, 3H, CH₃); 7.36 (t, 3H, J=7.2 Hz, ArH); 7.48 (d, 1H, J=8.1 Hz, ArH); 7.67 (t, 1H, J=7.2 Hz, ArH); 7.90 (d, 1H, J=7.9 Hz, ArH); 8.06 (d, 2H, J=8.3 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 21.8; 120.4; 123.5; 126.2; 127.7; 128.9; 129.9; 134.0; 134.2; 141.6; 146.2; 163.3. Analiza elementarna dla C₁₄H₁₁NO₃S₂ (305.37): C, 55.06; H, 3.63; N, 4.59; S, 21.00%. Znaleziono: C, 55.09; H, 3.68; N, 4.62; S, 21.04%.

Synteza **benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-onów** oraz **3-hydroksybenzo[*b*]tiofenów**. Do mieszanego na mieszadle magnetycznym roztworu *C-H* kwasów **252, 254, 256, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 304, 353, 356** (0.0033 mol) i trietyloaminy (0.668 g, 0.92 ml, 0.0066 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml) wkraplano przez 30 min. roztwór dichlorku **204** (0.621 g, 0.003 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml). Reakcje prowadzone były w temperaturze pokojowej (dla związków **252, 254, 256** -15 °C). Po zakończeniu reakcji (1.5-2.5 godz.), której postęp kontrolowany był metodą TLC, mieszaninę poreakcyjną przemyto zakwaszoną wodą (50 ml H₂O i 1 ml HCl), a następnie wodą (2x50 ml). Warstwę organiczną suszoną nad bezwodnym

Na₂SO₄, rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a surowy produkt oczyszczano przez krystalizację (Metoda A). Alternatywna (Metoda B) polegała na odparowaniu pod próżnią rozpuszczalnika z mieszaniny poreakcyjnej, a pozostałość była rozdzielana na kolumnie chromatograficznej używając jako eluenta octanu etylu (dla **340**, **344**, **357**, **359**) i dichlorometanu dla pozostałych produktów.

3-Hydroksybenzo[*b*]tiefen 340. Białe igły, t.t.=154-156°C (acetonitryl). IR (KBr): 3057; 2946-2005; 1708; 1587 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO): 1.90 (kwintet, 2H, J=7.3 Hz, CH₂); 2.34 (t, 2H, J=7.3 Hz, CH₂); 3.04 (t, 2H, J=7.3 Hz, CH₂); 7.45 (t, 1H, J=7.6 Hz, ArH); 7.56 (t, 1H, J=7.6 Hz, ArH); 7.91 (d, 1H, J=8.1 Hz, ArH); 8.11 (d, 1H, J=8.1 Hz, ArH); 12.09 (s, 2H, OH, COOH). ¹³C NMR (DMSO): 29.3; 37.2; 117.3; 123.9; 124.7; 125.0; 129.9; 133.4; 139.1; 156.5; 175.9; 195.6. Analiza elementarna dla C₁₃H₁₂O₄S (264.30): C, 59.08; H, 4.58; S, 12.13%. Znaleziono: C, 59.20; H, 4.54; S, 12.10%.

Benzo[*b*]tiefen-3(2*H*)-on 341. Białe igły, t.t.=137-139°C (heksan). IR (KBr): 2936; 1742; 1699; 1288; 1219 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.97 (s, 3H, CH₃); 1.26 (s, 3H, CH₃); 2.67 (d, 2H, J=14.2 Hz, CH₂); 3.32 (d, 2H, J=14.2 Hz, CH₂); 7.21 (t, 1H, J=7.9 Hz, ArH); 7.43 (d, 1H, J=7.9 Hz, ArH); 7.54-7.59 (m, 1H, ArH); 7.64-7.67 (m, 1H, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 27.8; 30.0; 51.5; 124.2; 126.2; 128.2; 135.0; 136.8; 152.6; 190.5; 196.2. Analiza elementarna dla C₁₅H₁₄O₃S (274.33): C, 65.66; H, 5.15; S, 11.68%. Znaleziono: C, 65.79; H, 5.22; S, 11.70%.

3-Hydroksybenzo[*b*]tiefen 344. Białe igły, t.t.=189-192°C (acetonitryl). IR (KBr): 3325-2165; 1710; 1617; 1521; 1402; 1247 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO): 2.59 (t, 2H, J=6.4 Hz, CH₂); 3.22 (t, 2H, J=6.4 Hz, CH₂); 7.43 (t, 1H, J=7.1 Hz, ArH); 7.53 (t, 1H, J=7.1 Hz, ArH); 7.88 (d, 1H, J=8.0 Hz, ArH); 8.10 (d, 1H, J=8.0 Hz, ArH); 11.91 (s, 2H, OH, COOH). ¹³C NMR (DMSO): 28.2; 36.5; 117.0; 123.9; 124.0; 125.0; 129.3; 132.4; 138.7; 155.5; 174.3; 194.0. Analiza elementarna dla C₁₂H₁₀O₄S (250.27): C, 57.58; H, 4.03; S, 12.81%. Znaleziono: C, 57.70; H, 4.14; S, 12.90%.

Benzo[*b*]tiefen-3(2*H*)-on 345. Białe igły, t.t.=146-148 °C (octan etylu). IR (KBr): 1729; 1663; 1249 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 2.59 (s, 3H, CH₃); 7.38-7.43 (m, 1H, ArH); 7.49-7.54 (m, 1H, ArH); 7.58-7.67 (m, 3H, ArH); 7.72-7.77 (m, 1H, ArH); 7.84 (d, 1H, J=8.1 Hz, ArH); 8.32 (d, 2H, J=7.2 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 29.4; 122.9; 123.4; 125.2; 128.3; 129.0; 130.6; 133.0; 134.5; 138.3; 164.0; 190.7. Analiza elementarna dla C₁₇H₁₂O₃S (296.34): C, 68.89; H, 4.09; S, 10.82%. Znaleziono C, 68.95; H, 4.18; S, 10.90%.

3-Hydroksybenzo[*b*]tiefen 346. Żółte igły, t.t.=116-118 °C (octan etylu). IR (KBr): 2940-1980; 1593; 1517; 1342; 1294; 1227 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 7.44 (t, 1H, J=7.5 Hz, Ar); 7.53-

7.65 (m, 4H, ArH); 7.74 (d, 1H, $J=8.1$ Hz, ArH); 8.07 (t, 3H, $J=6.4$ Hz, ArH); 13.45 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (CDCl_3): 123.0; 124.0; 124.8; 128.4; 128.7; 130.3; 132.6; 138.3; 140.8; 165.4; 191.9. Analiza elementarna dla $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ (254.30): C, 70.84; H, 3.97; S, 12.61%. Znaleziono: C, 70.96; H, 4.04; S, 12.69%.

Benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-on 347. Żółte igły, t.t.=75-77 °C (heksan). IR (KBr): 1730; 1667; 1253 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): 2.35 (s, 6H, CH_3); 7.28-7.33 (m, 1H, ArH); 7.46 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, ArH); 7.60-7.65 (m, 1H, ArH); 7.82 (d, 1H, $J=7.8$ Hz, ArH). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 27.3; 124.3; 126.2; 128.0; 129.5; 136.8; 150.6; 192.4; 196.2. Analiza elementarna dla $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$ (234.27): C, 61.52; H, 4.30; S, 13.69%. Znaleziono: C, 61.79; H, 4.32; S, 13.70%.

3-Hydroksybenzo[*b*]tiofen 348. Szare igły, t.t.=79-80°C (heksan). IR (KBr): 2920-1905; 1622; 1520; 1357; 1298; 1221 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): 2.51 (s, 3H, CH_3); 7.40-7.45 (m, 1H, Ar); 7.52-7.57 (m, 1H, ArH); 7.74 (d, 1H, $J=8.2$ Hz, ArH); 8.00 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, ArH); 12.27 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (CDCl_3): 28.2; 111.5; 123.3; 123.8; 124.8; 129.8; 139.1; 161.7; 196.7. Analiza elementarna dla $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$ (192.23): C, 62.47; H, 4.20; S, 16.68%. Znaleziono: C, 62.59; H, 4.34; S, 16.75%.

Benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-on 349. Białe pryzmy, t.t.=90-93 °C (heksan). IR (KBr): 1742; 1702; 1378; 1292; 1255; 1088 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): 1.19 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, CH_3); 4.29 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, CH_2); 7.42 (t, 1H, $J=7.1$ Hz, ArH); 7.49-7.59 (m, 3H, ArH); 7.66-7.72 (m, 1H, ArH); 7.75 (d, 1H, $J=8.1$ Hz, ArH); 7.80 (d, 1H, $J=8.1$ Hz, ArH); 8.31 (d, 2H, $J=8.5$ Hz, ArH). ^{13}C NMR (CDCl_3): 14.0; 61.5; 122.3; 123.1; 125.1; 128.0; 128.9; 130.5; 133.1; 134.0; 138.1; 145.1; 161.4; 164.1. Analiza elementarna dla $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ (326.37): C, 66.24; H, 4.33; S, 9.82%. Znaleziono: C, 66.44; H, 4.34; S, 9.95%.

3-Hydroksybenzo[*b*]tiofen 350. Białe igły, t.t.=73-75°C (heksan). IR (KBr): 3487; 2983; 2950-1920; 1532; 1304; 1227 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): 1.43 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, CH_3); 4.43 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, CH_2); 7.38-7.43 (m, 1H, ArH); 7.48-7.53 (m, 1H, ArH); 7.74 (d, 1H, $J=8.1$ Hz, ArH); 7.95 (d, 1H, $J=7.8$ Hz, ArH); 10.19 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (CDCl_3): 14.4; 61.4; 123.0; 123.1; 124.4; 128.8; 130.5; 138.9; 159.5; 167.4. Analiza elementarna dla $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$ (222.26): C, 59.44; H, 4.54; S, 14.42%. Znaleziono: C, 59.53; H, 4.56; S, 14.50%.

Benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-on 352. Żółty olej. IR (film): 2984; 1737; 1247 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.28 (t, 6H, $J=7.1$ Hz, CH_3); 4.29 (q, 4H, $J=7.1$ Hz, CH_2); 7.25 (t, 1H, $J=7.8$ Hz, ArH); 7.38 (d, 1H, $J=7.8$ Hz, ArH); 7.58 (t, 1H, $J=7.1$ Hz, ArH); 7.78-7.81 (m, 1H, ArH). ^{13}C NMR (CDCl_3): 13.8; 63.4; 123.8; 125.8; 128.0; 136.6; 150.5; 164.4; 190.2.

Analiza elementarna dla $C_{14}H_{14}O_5S$ (294.32): C, 57.12; H, 4.80; S, 10.89%. Znaleziono: C, 57.21; H, 4.92; S, 10.92%.

Benzo[b]tiofen-3(2H)-on 354. Białe igły, t.t.=205-208°C (acetonitryl). IR (KBr): 1703; 1657; 1586; 1245; 1317; 1271 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.35 (t, 1H, $J=7.0$ Hz, ArH); 7.49-7.54 (m, 6H, ArH); 7.61 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, ArH); 7.70-7.76 (m, 1H, ArH); 7.78-7.80 (m, 1H, ArH); 8.38-8.44 (m, 2H, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 123.9; 126.0; 126.9; 127.3; 128.1; 129.0; 129.0; 131.9; 133.7; 136.7; 139.7; 153.2; 182.8; 198.5. Analiza elementarna dla $C_{21}H_{12}O_2S$ (328.28): C, 76.80; H, 3.69; S, 9.76%. Znaleziono: C, 76.95; H, 3.78; S, 9.90%.

Benzo[b]tiofen-3(2H)-on 355. Białe igły, t.t.=97-98°C (heksan). IR (KBr): 2979; 2252; 1744; 1713; 15.76; 14.52; 1238 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$): 1.33 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, CH_3); 4.35 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, CH_2); 7.38 (t, 1H, $J=7.5$ Hz, ArH); 7.45 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, ArH); 7.68-7.74 (m, 1H, ArH); 7.90 (d, 1H, $J=7.5$ Hz, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 13.8; 65.0; 113.1; 124.2; 126.5; 126.8; 129.1; 137.6; 149.9. Analiza elementarna dla $C_{12}H_9NO_3S$ (247.27): C, 58.28; H, 3.67; N, 5.66; S, 12.96%. Znaleziono: C, 58.39; H, 3.73; N, 5.70; S, 13.03%.

Benzo[b]tiofen-3(2H)-on 357. Pomarańczowy olej. IR (film): 2986; 2222; 1729; 1529; 1366; 1284; 1038 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$): 1.40 (t, 6H, $J=6.1$ Hz, CH_3); 4.39 (q, 4H, $J=6.1$ Hz, CH_2); 7.46-7.58 (m, 2H, ArH); 7.74 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, ArH); 8.03 (d, 1H, $J=7.7$ Hz, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 16.1; 16.1; 66.0; 66.1; 112.1; 122.9; 123.1; 125.9; 128.4; 129.0; 158.5. Analiza elementarna dla $C_{13}H_{14}NO_4PS$ (311.29): C, 50.15; H, 4.54; N, 4.50; S, 10.30%. Znaleziono: C, 50.23; H, 4.62; N, 4.59; S, 10.42%.

Benzo[b]tiofen-3(2H)-on 358. Żółte pryzmy, t.t.=118 °C (octan etylu). IR (KBr): 2220; 1754; 1231; 1057 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$): 7.46-7.51 (m, 1H, ArH); 7.59 (t, 3H, $J=7.7$ Hz, ArH); 7.71-7.76 (m, 2H, Ar); 7.83 (d, 1H, $J=8.2$ Hz, ArH); 8.30 (d, 2H, $J=7.1$ Hz, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 112.0; 122.5; 123.1; 125.9; 127.6; 128.80; 129.0; 130.8; 134.7; 138.5; 149.9; 163.1. Analiza elementarna dla $C_{16}H_9NO_2S$ (279.31): C, 68.80; H, 3.25; N, 5.02 S, 11.48%. Znaleziono: C, 68.98; H, 3.34; N, 5.13 S, 11.55%.

Benzo[b]tiofen-3(2H)-on 359. Żółte igły, t.t.224-227°C (heksan-octan etylu). IR (KBr): 2975; 2256; 1671; 1410; 1266 cm^{-1} . 1H NMR (DMSO): 7.30-7.38 (m, 1H, ArH); 7.44-7.57 (m, 1H, ArH); 7.60-7.65 (m, 1H, ArH); 7.93-8.02 (m, 1H, ArH). ^{13}C NMR (DMSO): 112.2; 124.2; 125.9; 126.8; 127.2; 129.2; 136.6; 152.2. Analiza elementarna dla $C_{10}H_4N_2OS$ (204.25): C, 59.99; H, 2.02; N, 13.99; S, 16.01%. Znaleziono: C, 60.11; H, 2.18; N, 14.12 S, 16.15%.

6.4. Synteza oraz reakcje chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego 205

Synteza **chlorku 2-(chlorometylo)benzoilowego 205**. Przez mieszany na mieszadle magnetycznym i chłodzony w łaźni lód/sól (-15 °C) roztwór trifenylofosfiny **372** (26.23 g, 0.10 mol) w suchym dichlorometanie (50 ml) przepuszczano gazowy, suchy chlor monitorując jednocześnie postęp reakcji metodą TLC. Po zakończeniu reakcji do mieszaniny poreakcyjnej dodano w jednej porcji izobenzofuran-1(3*H*)-on **369** (13.41 g, 0.10 mol). Reakcja była kontynuowana w mikrofalówce (5 min., 400 W). Dichlorek **205** oddestylowano pod próżnią z mieszaniny poreakcyjnej.

Chlorek 2-(chlorometylo)benzoilowy 205. Bezbarwny olej 12.48 g (66%), t.w.=120 °C/2 mmHg, lit.²⁶⁹ t.w.=120 °C/2 mmHg.

Synteza **amidu kwasu 2-(chlorometylo)benzoesowego 373**. Do mieszanego na mieszadle magnetycznym i chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) roztworu dichlorku **205** (0.945 g, 0.005 mol) w acetonitrylu (30 ml) wkraplano przez ok. 30 min. stężony wodny roztwór amoniaku (20 ml). Reakcję kontynuowano przez 20 godz. kontrolując jej postęp metoda TLC. W tym czasie temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrosła do temperatury pokojowej. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik wraz z nadmiarem amoniaku oddestylowano, a pozostałość ekstrahowano dichlorometanem (3x50 ml). Połączone ekstrakty suszono nad bezwodnym Na₂SO₄ i oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CH₂Cl₂).

Amid kwasu 2-(chlorometylo)benzoesowego 373. Białe igły 0.331 g (39%), t.t.=180-181 °C, lit.²⁸² t.t.=180-183 °C.

Synteza **izoindolin-1-onu 374**. Roztwór dichlorku **205** (0.945 g, 0.005 mol) w etanolu (20 ml) był podgrzewany pod refluksiem przez 1 godz. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano amoniak (20 ml) i reakcję kontynuowano przez kolejną godzinę. Po zakończeniu reakcji z mieszaniny poreakcyjnej produkt ekstrahowano dichlorometanem (3x30 ml). Połączone ekstrakty suszono nad bezwodnym Na₂SO₄, rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a produkt krystalizowano z mieszaniny heksan-chloroform.

Izoindolin-1-on 374. Białe igły 0.233 g (35%), t.t.=150-152 °C, lit.²⁸³ t.t.=149-151 °C.

Synteza **2-metyloizoindolin-1-onu 375**. Przez mieszany na mieszadle magnetycznym i chłodzony w łaźni lód/sól (-15 °C) roztwór dichlorku **205** (0.945 g, 0.005 mol) w suchym

dichlorometanie (30 ml) przepuszczano suchą, gazową metyloaminę przez ok. 30 min. Reakcja była kontynuowana przez 24 godz. W tym czasie temperatura mieszaniny reakcyjnej powoli osiągnęła temperaturę pokojową. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik wraz nadmiarem metyloaminy oddestylowano pod próżnią, a produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CH₂Cl₂) i krystalizowano z heksanu.

2-Metyloizoindolin-1-on 375. Białe igły 0.498 g (74%), t.t.=115-117 °C, lit.²⁸⁴ t.t.=115-118 °C.

Synteza *N*-fenyloamidu kwasu 2-(chlorometyleno)benzoilowego 376. Do roztworu aniliny (0.512 g, 0.0055 mol) i trietyloaminy (1.022 g, 1.40 ml, 0.0101 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml) wkraplano przez 30 min. roztwór dichlorku **205** (0.945 g, 0.005 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml). Reakcję kontynuowano przez 2 godz. w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CH₂Cl₂) i krystalizowano z mieszaniny heksan-octan etylu.

***N*-Fenyloamid kwasu 2-(chlorometyleno)benzoilowego 376.** Białe igły 0.197 g (16%), t.t.=118-120 °C, lit.²⁸⁵ t.t.=120-121 °C.

Synteza 2-fenyloizoindolin-1-onu 377. Do roztworu *N*-fenyloamidu kwasu 2-(chlorometylo)benzoilowego **376** (0.245 g, 0.001 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml) dodano w jednej porcji DBU (0.335 g, 0.33 ml, 0.0022 mol). Reakcję kontynuowano przez 2 godz. w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a produkt izolowano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CH₂Cl₂) i krystalizowano z mieszaniny heksan-octan etylu.

2-Fenyloizoindolin-1-on 377. Białe pryzmy 0.190 g (91%), t.t.=163-165, lit.²⁸⁶ t.t.=163-164 °C.

Synteza 2-podstawionych izoindolin-1-onów 377-382. Do mieszanego na mieszadle magnetycznym roztworu aminy (0.0055 mol) i trietyloaminy (0.556 g, 0.0055 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml) wkraplano przez ok. 30 min. roztwór dichlorku **205** (0.945 g, 0.005 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml). Reakcję kontynuowano przez 2 godz. w temperaturze pokojowej. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodano w jednej porcji DBU (1.538 g, 1.51 ml, 0.0101 mol) i reakcję kontynuowano przez kolejne 2 godziny.

Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CH₂Cl₂).

2-Fenylizoindolin-1-on 377. Białe pryzmy 0.722 g (69%), t.t.=163-165 °C (heksan-octan etylu), lit.²⁸⁶ t.t.=163-164 °C.

2-Benzylizoindolin-1-on 378. Białe igły 0.659 g (59%), t.t.=89-91 °C (heksan-chloroform), lit.²⁸⁷ t.t.=90-91 °C.

2-*n*-Propylizoindolin-1-on 379. Białe igły 0.534 g (61%), t.t.=33-34 °C (heksan-chloroform), lit.²⁸⁸ t.t.=33-35 °C.

2-(2-Pirydylo)izoindolin-1-on 380. Białe igły 0.633 g (60%), t.t.=145-147 °C (acetonitryl), lit.²⁸⁹ t.t.=146-147 °C.

2-(4-Chlorofenyl)izoindolin-1-on 381. Białe pryzmy 0.849 g (70%), t.t.=180-183 °C (octan etylu), lit.²⁹⁰ t.t.=181-182 °C.

2-(*N,N*-Difenyloamino)izoindolin-1-on 382. Białe igły 0.849 g (56%), t.t.=168-170 °C (heksan-chloroform). IR (KBr): 1705; 1586; 1492; 1275 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 4.64 (s, 2H, CH₂); 7.03-7.08 (m, 2H, ArH); 7.12-7.16 (m, 4H, ArH); 7.26-7.32 (m, 4H, ArH); 7.47 (d, 1H, J=7.5 Hz, ArH); 7.54 (t, 1H, J=7.3, ArH); 7.61 (dt, 1H, J₁=6.3 Hz, J₂=1.2 Hz, ArH); 7.94 (d, 1H, J=7.5 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 48.1; 119.8; 123.3; 123.4; 124.6; 128.4; 129.5; 131.1; 132.3; 139.7; 144.5; 166.9. Analiza elementarna dla: C₂₀H₁₆N₂O (300.35): C, 79.98; H, 5.37; N, 9.33%. Znaleziono: C, 80.01; H, 5.39; N, 9.42%.

Synteza związków **384** i **385**. Do mieszanego na mieszadle magnetycznym roztworu 2-amino-5-chloropirydyny (0.707 g, 0.0055 mol) i trietyloaminy (0.556 g, 0.0055 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml) wkraplano przez ok. 30 min. roztwór dichloroku **205** (0.945 g, 0.005 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml). Reakcję kontynuowano przez 2 godz. w temperaturze pokojowej. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodano w jednej porcji DBU (1.538 g, 1.51 ml, 0.0101 mol) i reakcję kontynuowano przez kolejne 2 godziny. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a produkty rozdzielano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CH₂Cl₂).

Związek 384. Białe pryzmy 0.423 g (39%), t.t.=94-96 °C (heksan-chloroform). IR (KBr): 1681; 1293; 1242 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 4.85 (s, 4H, CH₂); 7.27 (dt, 2H, J₁=6.4 Hz, J₂=1,2 Hz, ArH); 7.34 (dd, 1H, J₁=8.1 Hz, J₂=0,4 Hz, ArH); 7.42 (dt, 2H, J₁=6.4 Hz, J₂=1.2 Hz, ArH); 7.52 (d, 2H, J=7.2 Hz, ArH); 7.59-7.67 (m, 3H, ArH); 8.38 (d, 1H, J=7.2 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 43.2; 123.6; 128.1; 128.2; 131.0; 131.1; 131.9; 134.1; 137.7; 138.1; 148.4;

150.9; 171.5. Analiza elementarna dla: $C_{21}H_{15}Cl_3N_2O_2$ (433.72): C, 58.15; H, 3.49; Cl, 24.52; N, 6.46%. Znaleziono: C, 58.33; H, 3.50; Cl, 24.58; N, 6.45%.

Związek 385. Białe igły 0.198 g (16%), t.t.=146-149 °C (heksan-chloroform). IR (KBr): 1699; 1466; 1377 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$): 5.06 (s, 2H, CH_2); 7.48-7.55 (m, 2H, ArH); 7.60-7.66 (m, 1H, ArH); 7.71 (dd, 1H, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, ArH); 7.91-7.95 (m, 1H, ArH); 8.33 (d, 1H, $J=2.5$ Hz, ArH); 8.65 (d, 1H, $J=9.0$ Hz, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 49.9; 114.8; 123.0; 124.3; 128.3; 129.1; 132.7; 134.0; 137.7; 141.0; 146.3; 150.2; 167.8. Analiza elementarna dla: $C_{13}H_9ClN_2O$ (244.68): C, 63.81; H, 3.71; Cl, 14.49; N, 11.45%. Znaleziono: C, 64.01; H, 3.77; Cl, 14.53; N, 11.40%.

Synteza **bis(izoindolin-1-onu) 388**. Roztwór dichlorku **205** (0.945 g, 0.005 mol) i mocznika (0.3303 g, 0.0055 mol) w suchym benzenie (30 ml) ogrzewano przez 24 godz. pod refluksiem. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a surowy produkt krystalizowano z acetonitrylu.

Bis(izoindolin-1-on) 388. Białe pryzmy 0.212 g (29%), t.t.=79-81 °C. IR (KBr): 1722, 1355 cm^{-1} . 1H NMR (DMSO): 5.34 (s, 4H, CH_2); 7.51 (t, 2H, $J=7.4$ Hz, ArH); 7.60 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, ArH); 7.70 (t, 2H, $J=7.6$ Hz, ArH); 7.77 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, ArH). ^{13}C NMR (DMSO): 45.2; 126.9; 127.1; 127.4; 130.2; 135.2; 168.2; 150.0, 168.2. Analiza elementarna dla: $C_{17}H_{12}N_2O_3$ (292.29): C, 69.86; H, 4.14; N, 9.58%. Znaleziono: C, 69.91; H, 4.19; N, 9.57%.

Synteza **benzo[c]tiefen-1(3H)-onu 390**. Do mieszanego na mieszadle magnetycznym i chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) roztworu amidu kwasu tiooctowego (0.413 g, 0.0055 mol), pirydyny (1.0 ml) i DMF (2 krople) w suchym dichlorometanie (30 ml) wkraplano przez ok. 0.5 godz. roztwór dichlorku **205** (0.945 g, 0.005 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml). Reakcję kontynuowano przez 24 godz. W tym czasie temperatura mieszaniny wzrosła do temperatury pokojowej. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodano DBU (1.538 g, 1.51 ml, 0.0101 mol) i reakcję kontynuowano przez kolejne 2 godziny. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CH_2Cl_2).

Benzo[c]tiefen-1(3H)-on 390. Żółte igły 0.626 g (83%), t.t.=58-60 °C (heksan), lit.²⁹¹ t.t.=58-60 °C.

Synteza **związku 391**. Do mieszanego na mieszadle magnetycznym i chłodzonego w łaźni lód/sól (-15 °C) roztworu dichlorku **205** (0.945 g, 0.005 mol) w suchym dichlorometanie (30

ml) dodano w jednej porcji 1,2-etanoditiol (0.471 g, 0.42 ml, 0.005 mol), a następnie wkroplono DBU (1.675 g, 1.64 ml, 0.011 mol). Reakcję kontynuowano przez 24 godz. W tym czasie temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrosła do temperatury pokojowej. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a pozostałość rozdzielano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CH₂Cl₂) i krystalizowano z heksanu.

Związek 391. Białe igły 0.340 g (32%), t.t.=167-170 °C. IR (KBr): 1774; 1247; 1076 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 3.58-3.77 (m, 4H, CH₂); 5.23 (s, 2H, CH₂); 7.48-7.53 (m, 1H, ArH); 7.65-7.67 (m, 2H, ArH); 7.78 (d, 1H, J=7.6 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 41.6; 50.8; 123.9; 125.3; 126.3; 130.6; 134.7; 147.0. Analiza elementarna dla: C₁₀H₁₀OS₂ (210.32): C, 57.11; H, 4.79; S, 30.49%. Znaleziono: C, 57.18; H, 4.83; S, 30.53%.

Synteza **izoindolin-1-onu 392**. Do mieszanego na mieszadle magnetycznym roztworu amidu kwasu *p*-metylobenzenosulfonowego (0.942 g, 0.0055 mol) i trietyloaminy (1.113 g, 1.52 ml, 0.011 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml) wkraplano przez ok. 30 min. roztwór dichlorku **205** (0.945 g, 0.005 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml). Reakcję kontynuowano przez 24 godz. w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CHCl₃) i krystalizowano z mieszaniny octan etylu-heksan.

Izoindolin-1-on 392. Białe igły 0.848 g (59%), t.t.=212-214 °C, lit.²⁹² t.t.=216-218 °C.

Reakcje **chlorku 2-(chlorometyleno)benzoilowego 205** z *C-H* kwasami **252**, **254**, **256**, **270**. Do mieszanego na mieszadle magnetycznym roztworu *C-H* kwasu **252**, **254**, **256** lub **270** (0.0055 mol) i trietyloaminy (1.113 g, 1.52 ml, 0.011 mol) w suchym dichlorometanie (30 ml) wkraplano przez ok. 30 min. roztwór dichlorku **205** (0.945 g, 0.005 mol) w suchym dichlorometanie (20 ml). Reakcję kontynuowano przez 2 godz. w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a produkty oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (silikażel, CHCl₃).

Związek 394. Białe pryzmy 1.125 g (85%), t.t.=121-124 °C (heksan-chloroform). IR (KBr): 1744, 1668 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): 2.05 (kwintet, 2H, J=6.4 Hz, CH₂CH₂CH₂); 2.38 (t, 2H, J=6.7 Hz, CH₂); 2.62 (t, 2H, J=6.0 Hz, CH₂); 4.93 (s, 2H, CH₂Cl), 5.96 (s, 1H, CH); 7.30-7.43 (m, 1H, ArH); 7.47-7.57 (m, 2H, ArH); 7.97 (d, 1H, J=7.7 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): 34.6; 41.8; 42.2; 51.2; 117.9; 127.6; 128.8; 131.1; 131.7; 133.8; 139.8; 164.0; 168.6; 198.4.

Analiza elementarna dla: $C_{14}H_{13}ClO_3$ (264.70): C, 63.52; H, 4.95; Cl, 13.39%. Znaleziono: C, 63.57; H, 5.02; Cl, 13.43%.

Związek 395. Białe pryzmy 1.391 g, (95%), t.t.=48-49 °C (heksan). IR (KBr): 1742; 1679; 1244; 1117 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$): 1.08 (s, 6H, CH_3); 2.25 (s, 2H, CH_2); 2.50 (s, 2H, CH_2); 4.94 (s, 2H, CH_2Cl); 5.97 (s, 1H, CH); 7.43-7.51 (m, 1H, ArH); 7.57-7.64 (m, 2H, ArH); 8.05 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 28.3; 33.4; 42.2; 44.2; 50.9; 117.1; 127.4; 128.7; 131.3; 131.7; 133.7; 139.8; 163.1; 168.3; 199.3. Analiza elementarna dla: $C_{16}H_{17}ClO_3$ (292.76): C, 65.64; H, 5.85; Cl, 12.11%. Znaleziono: C, 65.65; H, 5.89; Cl, 12.18%.

Związek 396. Białe igły 0.634 g, (50%), t.t.=60-62 °C (heksan-chloroform). IR (KBr): 1742; 1710; 1600; 1224 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$): 2.48-2.53 (m, 2H, CH_2); 2.87-2.90 (m, 2H, CH_2); 5.00 (s, 2H, CH_2Cl); 6.35 (s, 1H, CH); 7.42-7.47 (m, 1H, ArH); 7.54-7.63 (m, 2H, ArH); 8.07 (d, 1H, $J=7.7$ Hz, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 28.8; 33.4; 44.1; 117.0; 126.7; 128.7; 131.4; 131.8; 134.1; 140.1; 161.6; 179.7; 206.7. Analiza elementarna dla: $C_{13}H_{11}ClO_3$ (250.68): C, 62.29; H, 4.42; Cl, 14.14%. Znaleziono: C, 62.34; H, 4.50; Cl, 14.18%.

Związek 397. Białe pryzmy 0.439 g (29%), t.t.=100-103 °C (heksan-octan etylu). IR (KBr): 2223; 1747; 1629; 1228 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$): 5.04 (s, 2H, CH_2Cl); 5.83 (s, 1H, CH); 7.42-7.61 (m, 6H, ArH); 7.66-7.71 (m, 2H, ArH); 8.34 (d, 1H, $J=7.5$ Hz, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 43.9; 87.4; 114.6; 125.7; 126.4; 128.8; 129.1; 131.2; 131.3; 131.9; 132.0; 134.1; 140.2; 162.7; 164.3. Analiza elementarna dla: $C_{17}H_{12}ClNO_2$ (297.74): C, 68.58; H, 4.06; Cl, 11.91; N, 4.70%. Znaleziono: C, 68.67; H, 4.09; Cl, 11.99; N, 4.78%.

6.5. Synteza selenidu dimetylowego

Przez roztwór NaOH (26.4 g, 0.66 mol) w wodzie (150 ml) mieszany na mieszadle magnetycznym przepuszczano gazowy H_2Se generowany z hydrolizowanego zakwaszoną wodą (5% roztwór HCl) Al_2Se_3 (29.1 g, 0.10 mol). Reakcję prowadzono w temperaturze 0 °C do momentu zaprzestania wydzielania się H_2Se . Do otrzymanej w ten sposób białej zawiesiny wkraplało przez ok. 30 min. siarczan (VI) dimetylu (41.6 g, 31.2 ml, 0.33 mol). Reakcję prowadzono przez 20 godz. W tym czasie temperatura mieszaniny osiągnęła temperaturę pokojową, zawieszony w roztworze osad rozpuścił się i wyraźnie pojawiły się 2, nie mieszające się ze sobą fazy. Produkt oddestylowano z mieszaniny poreakcyjnej.

Selenid dimetylowy. Bezbarwny olej 10.22 g, (31%), t.w.=57 °C, lit.²⁹⁹=56 °C.

6.6. Reakcje utleniania z udziałem katalizatorów selenoorganicznych

Utlenianie **cykloheksanonu 276** w układzie $\text{H}_2\text{O}_2/t\text{-BuOH}$ lub $t\text{-BuOOH}/t\text{-BuOH}$.

Do mieszanego i ogrzewanego w temperaturze $65\text{ }^\circ\text{C}$ roztworu cykloheksanonu **276** (0.83 ml, 0.008 mol) oraz wybranych katalizatorów selenoorganicznych **6, 226, 229, 208, 207, 225, 216, 222, 223, 214** (5 μmol , 0.06 % mol) w *t*-butanolu (1.5 ml), dodano wodny roztwór nadtlenu wodoru (30%, 1.63 ml, 0.016 mol) lub wodoronadtlenku *t*-butylu (80%, 2.0 ml, 0.016 mol). Po 15 godz. mieszaninę poreakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej i analizowano przy użyciu GC. Wyniki reakcji zostały przedstawione w Tabeli 11.

Utlenianie aldehydu ***p*-metoksybenzoesowego 506** w układzie $\text{H}_2\text{O}_2/\text{THF}$.

Do roztworu aldehydu *p*-metoksybenzoesowego **506** (0.680 g, 0.005 mol) w THF (7.5 ml) świeżo przedestylowanym z nad LiAlH_4 , dodano 30% roztwór H_2O_2 (1.10 ml, 0.011 mol) i odpowiedni katalizator SeO_2 , **6, 269, 284, 229, 297, 228, 518** (0.00025 mol, 5 % mol). Reakcję prowadzono przez 24 godz. w temperaturze $70\text{ }^\circ\text{C}$ mieszając na mieszadle magnetycznym. Po tym czasie do mieszaniny poreakcyjnej dodano szczyptę palladu na azbeście w celu rozłożenia wodoronadtlenków. Po odsączeniu palladu z przesączu oddestylowano pod próżnią rozpuszczalnik, a do pozostałości dodano H_2O (50 ml) i ekstrahowano eterem dietylowym (3x30 ml). Połączone ekstrakty suszono nad bezwodnym Na_2SO_4 . Po odsączeniu środka suszącego ekstrakt zateżano pod próżnią i analizowano skład mieszaniny przy użyciu GC. Wyniki reakcji zostały przedstawione w Tabeli 12.

Utlenianie aldehydu ***p*-metoksybenzoesowego 506** w układzie $t\text{-BuOOH}/t\text{-BuOH}$.

Do roztworu aldehydu *p*-metoksybenzoesowego **506** (0.680 g, 0.005 mol) w *tert*-butanolu (7.5 ml) dodano roztwór 80% roztwór wodoronadtlenku *tert*-butylu (1.26 ml, 0.010 mol) i odpowiedni katalizator SeO_2 , **6, 269, 284, 229, 297, 228, 518** (0.00025 mol, 5 % mol). Reakcję prowadzono przez 24 godz. w temperaturze $70\text{ }^\circ\text{C}$ mieszając na mieszadle magnetycznym. Przerób mieszaniny poreakcyjnej był taki, jak przy utlenianiu aldehydu *p*-metoksybenzoesowego **506** w układzie $\text{H}_2\text{O}_2/\text{THF}$.

Utlenianie **tianizolu 510** w układzie $\text{H}_2\text{O}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

Do mieszanego w temperaturze pokojowej roztworu tianizolu **510** (0.621 g, 0.005 mol) w CH_2Cl_2 (20 ml) dodano odpowiedni katalizator SeO_2 , **6, 269, 284, 229, 297, 228, 518**

(0.00025 mol, 5 % mol) oraz 30% roztwór H₂O₂ (0.54 mol, 0.005 mol). Reakcję kontynuowano przez 3 godziny. Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną przemyto H₂O (3x50 ml). Fazę organiczną suszono nad bezwodnym Na₂SO₄, rozpuszczalnik oddestylowano do sucha pod próżnią, a skład mieszaniny analizowano przy użyciu ¹H NMR. Wyniki reakcji zostały przedstawione w Tabeli 12.

Utlenianie **tianizolu 510** w układzie H₂O₂/CH₃OH.

Do mieszanego w temperaturze pokojowej roztworu tianizolu **510** (0.621 g, 0.005 mol) w CH₃OH (20 ml) dodano odpowiedni katalizator **SeO₂, 6, 269, 284, 229, 297, 228, 518** (0.00025 mol, 5 % mol) oraz 30% roztwór H₂O₂ (0.54 mol, 0.005 mol). Reakcję kontynuowano przez 1 godzinę. Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną zadano 80 ml solanki i ekstrahowano CH₂Cl₂ (3x30 ml). Połączone ekstrakty suszono nad bezwodnym Na₂SO₄, rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią do stałej masy, a skład mieszaniny analizowano przy użyciu ¹H NMR. Wyniki reakcji zostały przedstawione w Tabeli 12.

Utlenianie **eteru di-*n*-butylowego 513** w układzie *t*-BuOOH/*t*-BuOH.

Do roztworu eteru di-*n*-butylowego **513** (0.651 g, 0.005 mol) w *tert*-butanolu (7.0 ml) dodano roztwór 80% roztwór wodoronadtlenku *tert*-butylu (2.51 ml, 0.020 mol) i odpowiedni katalizator **SeO₂, 6, 269, 284, 229, 297, 228, 518** (0.00025 mol, 5 % mol). Całość mieszano na mieszadle magnetycznym w temperaturze pokojowej przez 10 godz. Po tym czasie do mieszaniny poreakcyjnej dodano szczyptę palladu na azbeście w celu rozłożenia wodoronadtlenków. Po odsączeniu palladu z przesączu oddestylowano pod próżnią rozpuszczalnik, a do pozostałości dodano H₂O (50 ml) i ekstrahowano eterem dietylowym (3x30 ml). Połączone ekstrakty suszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Po odsączeniu środka suszącego ekstrakt zateżano pod próżnią i analizowano skład mieszaniny przy użyciu GC. Wyniki reakcji zostały przedstawione w Tabeli 12.

Utlenianie **benzyloaminy 515** w układzie *t*-BuOOH/*t*-BuOH.

Do roztworu benzyloaminy **515** (0.536 g, 0.005 mol) w *tert*-butanolu (8.0 ml) dodano roztwór 80% roztwór wodoronadtlenku *tert*-butylu (3.80 ml, 0.030 mol) i odpowiedni katalizator **SeO₂, 6, 269, 284, 229, 297, 228, 518** (0.00025 mol, 5 % mol). Całość mieszano na mieszadle magnetycznym w temperaturze pod refluksiem przez 10 godz. Po tym czasie do mieszaniny poreakcyjnej dodano szczyptę palladu na azbeście w celu rozłożenia wodoronadtlenków.

Po odsączeniu palladu z przesączu oddestylowano pod próżnią rozpuszczalnik, a do pozostałości dodano H₂O (50 ml) i ekstrahowano dichlorometanem (3x30 ml). Połączone ekstrakty suszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Po odsączeniu środka suszącego ekstrakt zateżano pod próżnią i analizowano skład mieszaniny przy użyciu GC. Wyniki reakcji zostały przedstawione w Tabeli 12.

Związki **435-455**, które wykorzystałem w analizie ⁷⁷Se NMR otrzymałem dzięki uprzejmości Pana mgr inż. Krystiana Kloca.

Związki **207, 208, 225** oraz **228** otrzymałem według procedury opisanej w literaturze,²²⁸ natomiast związek **6** według procedury opisanej w literaturze.¹¹⁵

7. Literatura

- (1) Berzelius, J. J.; *Fys. KemiMineralogi* **1818**, 6, 42;
- (2) Lowig, C. J.; *Pogg. Ann.* **1836**, 37, 552;
- (3) Lesser, R.; Weiss, R.; *Ber. Dtsch. Chem. Gess.* **1924**, 57, 1077;
- (4) Weber, R.; Renson, M.; *Bull Soc. Chim. Fr.* **1976**, 1124;
- (5) Welter, A.; Christiaens, L.; Wirtz, P.; *Eur. Pat. Appl.* **1982**, EP 44453;
- (6) Engman, L.; Hallberg, A.; *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2964-2966;
- (7) Fong, M. C.; Schiesser, C. H.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7329;
- (8) Fong, M. C.; Schiesser, C. H.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3103-3108
- (9) The Chemistry Of Organic Selenium And Tellurium Compounds, Patai, S.; Rappoport, Z.; Wiley, Chichester, **1986**, 1; **1987**, 2;
- (10) Black, T. G.; Selenium: Organoselenium Chemistry in *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, Ed. King, R. B.; Wiley, J. & Sons, Chichester, England, **1994**, 8, 3690;
- (11) Paulmier, C.; Selenium Reagents And Intermediates In Organic Synthesis, Pergamon Press, Oxford, **1986**;
- (12) Organoselenium Chemistry, Ed. D. Liotta, Wiley, New York, **1987**;
- (13) Organoselenium Chemistry-A Practical Approach, Ed. T. G. Back, Oxford University Press, Oxford, **1999**;
- (14) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G.; *Science*, **1973**, 179, 588;
- (15) Levander, O. A.; Selenium: In Trace Elements In Human And Animal Nutrition, Mertz, W. Ed. Academic Press: Orlando, **1986**, 2, 209;
- (16) Levander, O. A.; *A. Rev. Nutr.* **1987**, 7, 227;
- (17) Neve, J.; Biological Functions Of Selenium, in *Selenium in Medicine and Biology*, Neve, J., Favier, A. Eds., W. de Gruyter, Berlin, **1988**, 97;
- (18) Selenium In Biology And Human Health, Burk, R. F.; Ed. Springer-Verlag: New York, **1994**;
- (19) Ganther, H. E.; *Carcinogenesis* **1999**, 20, 1657;
- (20) Młochowski, J.; Kloc, K.; Lisiak, R.; Potaczek, P.; Wojtowicz, H.; *Arkivoc* **2007**, vi, 14-46;
- (21) Tokitoh, N.; Ando, W.; Choi, N.; "Three-member Rings with One Selenium and Tellurium Atom" in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Ed.: Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F.), Elsevier **1996**, Oxford, 1A, 259-276;
- (22) Van Ende, E.; Krief, A.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2709;

- (23) Ogawa, A.; Miyake, J.-I.; Murai, S.; Sonada, N.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 669;
- (24) Uehlin, L.; Fragale, G.; Wirth, T.; *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1125;
- (25) Guziec, F.S.; Moustakis, C. A.; *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 189-191;
- (26) Guziec, F.S.; Moustakis, C. A.; *Chem. Commun.* **1984**, 63;
- (27) Guziec, F.S. in: *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, Patai S. ed. Wiley, **1987**, 2, 214;
- (28) Guziec, F. S.; San Filippo, L. J.; Murphy, C. J.; Moustakis, C. A.; Cullen E. R.; *Tetrahedron* **1985**, 41, 4843;
- (29) Lalezari, I.; Schaffie, A.; Yalpani, M.; *Tetrahedron Lett.* **1969**, 5105;
- (30) Lalezari, I.; Schaffie, A.; Yalpani, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, 9, 464;
- (31) Gleiter, A.; Kratz, D.; Schafer, W.; Schelmann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9258;
- (32) Detert, H.; Anthony-Mayer, C.; Meier, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, 31, 791;
- (33) Grivas, S.; *Current Org. Chem.* **2000**, 4, 707;
- (34) Grivas, S.; Tian, W.; *Acta Chem. Scand.* **1992**, 46, 1109;
- (35) Tian, W.; Grivas, S.; *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 1305;
- (36) Grivas, S.; Tian, W.; Andersson, R. *J. Chem. Res. (S)* **1992**, 328;
- (37) Tian, W.; Grivas, S.; Olsson, K.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 257;
- (38) Tian, W.; Grivas, S.; *Synthesis*, **1992**, 1283;
- (39) Grivas, S.; Tian, W.; Lindstrom, S.; Ronne, E.; Olsson, K.; *Acta Chem. Scand.* **1993**, 47, 521;
- (40) Takikawa, Y.; Hikage, S.; Matsucha, Y.; Higashuayama, K.; Takeyshi, Y.; Shimada, K.; *Chem. Lett.* **1991**, 2043;
- (41) Bird, C. W.; Cheeseman, G. W. H.; Hornfeld, A.-B. "Selenophenes, Tellurophenes and their Benzo Derivatives" in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I* (Ed. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.) Elsevier **1984**, Oxford, 4, 3, 951;
- (42) Wenhert, E.; Leflin, M. H.; Michelotti, E. L.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 617;
- (43) Winkler, J. D.; Finc-Estes, M.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7293;
- (44) Umemoto, T.; Ishihara, S.; *Eur. Pat.* 382206, **1990**, (*Chem. Abstr.* **1991**, 114, 81569);
- (45) Umemoto, T.; Ishihara, S.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3527;
- (46) Umemoto, T.; Ishihara, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156;
- (47) Kurose, N.; Takahashi, T.; Koizumi, T.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2932-2933;
- (48) Kurose, N.; Takahashi, T.; Koizumi, T.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4562-4563;
- (49) Shimizu, T., Kamitaga, N.; *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, 29, 603;

- (50) Młochowski, J.; Brząszcz, M.; Giurg, M.; Palus, J.; Wójtowicz, H.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4329;
- (51) Zhang, J.; Koizumi, T.; *Synth. Commun.* **2000**, 30, 979;
- (52) Procter, D. J.; Rayner, C. M.; *Synth. Commun.* **2000**, 30, 2975;
- (53) Młochowski, J.; Chojnacka M.; Giurg, M.; Wójtowicz, H.; *ARKIVOC* **2004**, (iii), 226;
- (54) Back, T. G.; Dyck, B.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 2079;
- (55) Młochowski, J.; Giurg, M.; Kubicz, E.; Said, S. B.; *Synth. Commun.* **1996**, 26, 291;
- (56) Giurg, M.; Wójtowicz, H. Młochowski, J.; *Polish J. Chem.* **2002**, 76, 537;
- (57) Said, S.B.; Skarżewski, J.; Młochowski, J.; *Synthesis* **1989**, 223;
- (58) Brząszcz, M.; Kloc, K.; Młochowski, J.; *Polish J. Chem.* **2003**, 77, 537;
- (59) Wójtowicz, H.; Młochowski, J.; *Annals of the Polish Chem. Soc.* **2001**, 74;
- (60) Wójtowicz, H.; Brząszcz, M.; Kloc, K.; Młochowski, J.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 9743;
- (61) Wójtowicz, H.; Młochowski, J.; Syper, L.; Yadav, H. S.; *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1991;
- (62) Giurg M.; Wiech, E.; Piekalska, K.; Gębala, M.; Młochowski, J.; Wolański, M.; Ditekowski, B.; Peczyńska-Czoch, W.; *Polish, J. Chem.* **2006**, 80, 297;
- (63) Syper L.; Młochowski J.; *Tetrahedron* **1987**, 43, 207;
- (64) Kumka, A.; Chojnacka, M.; Kloc, K.; Palus, J.; Mossakowska, I.; Wójcik, G.; Młochowski, J.; *Annals of the Polish Chem. Soc.* **2005**, 104;
- (65) Soroko, G.; Wójtowicz, H.; Młochowski, J.; *Annals of the Polish Chem. Soc.* **2004**, 147;
- (66) Brząszcz, M.; *Ph.D. Thesis, Wroclaw University of Technology*, **2004**;
- (67) Muges, G.; du Mont W.-W.; Sies, H.; *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125;
- (68) Garcia, S.; *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1657;
- (69) Carland, M.; Fenner, T.; ³⁴Se The Use of Selenium-Based Drugs in: *Medicine in Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents* (Ed.: Gielen, M.; Tiekling, E. R. T.), Wiley, Chichester **2005**;
- (70) Schewe, T. *Gen. Pharmac.* **1995**, 26, 1153;
- (71) Muges, G.; Singh, K. B. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 347;
- (72) Zhao, R.; Holmgren, A.; *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 39456;
- (73) Parnham, M. J.; Biederman, J.; Bittner, C.; Dereu, N.; Leyck, S.; Wetzig, H.; *Agents Action*, **1989**, 27, 306;
- (74) Cotgreave, I. A.; Johansson, U.; Westergren, G.; Moldeus, P. W.; Brattsand, R.; *Agents Action*, **1988**, 24, 313;

- (75) Galet, V.; Bernier, J. L.; Henichart, J. P.; Lesieur, D.; Abadie, G.; Rochette, L.; Lindenbaum, A.; Chalas, J.; Renaud de la Faverie, J. F.; Pfeiffer, B.; Renard, 33P.; *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2903;
- (76) Wilson, S. R.; Zucker, P. A.; Huang, R.-R. C.; Spector, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5936;
- (77) Back, T. G.; Dyck, B. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2079;
- (78) Jacquemin, P. V.; Christiaens, L. E.; Renson, M. J.; Evers, M. J.; Dereu, N.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3863;
- (79) Erdelmeier, I.; Tailhan-Lomont, C.; Yadan, S.-C.; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8152-8157;
- (80) Reich, H. J.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5549;
- (81) Ostrovidov, S.; Franck, P.; Joseph, D.; Martarello, L.; Kirsch, G.; Belleville, F.; Nabet, P.; Dousset, B.; *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1762;
- (82) Back, T. G.; Kuzma, D.; Parvez, M.; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9230-9236;
- (83) Liu, Y.; Li, B.; Li, L.; Zhang, H.-Y.; *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 9;
- (84) Yang, X.; Wang, Q.; Xu, H.; *Carbohydrate Res.* **2002**, 337, 1309;
- (85) Sun, Y.; Mu, Y.; Ma, S.; Gong, P.; Yan, G.; Liu, J.; Shen, J.; Luo, G.; *Biochim. Biophys. Acta*, **2005**, 1743, 199;
- (86) Wang, S.-F.; Komarov, P.; Sies, H.; de Groot, H.; *Hepatology* **1992**, 15, 1112;
- (87) Wang, S.-F.; Komarov, P.; Sies, H.; de Groot, H.; *Biochem. J.* **1991**, 279, 311;
- (88) Zembowicz, A.; Hatchett, R. J.; Radziszewski, W.; Gryglewski, R. J.; *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **1993**, 267, 1112;
- (89) Hattori, R.; Inoue, R.; Sase, K.; Eizawa, H.; Kosuga, K.; Ayoama, T.; Masayasu, H.; Kawai, C.; Sasayama, S.; Yui, Y. *Eur. S. Pharmacol.* **1994**, 267, R1;
- (90) Hatchett, R. J.; Gryglewski, R. J.; Młochowski, J.; Zembowicz, A.; Radziszewski, W.; *J. Physiol. Pharmacol.* **1994**, 45, 50;
- (91) Młochowski, J.; Gryglewski R. J.; Inglot, A. D.; Jakubowski, A.; Juchniewicz, L.; Kloc, K.; *Liebigs Ann.* **1996**, 1751;
- (92) Southan, G. J.; Salzman, A. L.; Szabó, C. *Life Sci.* **1996**, 58, 1139;
- (93) Kuttan, R.; Robins, R. K.; Saunders, P. P.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1982**, 107, 862;
- (94) Srivastava, P. C.; Robins, R. K.; *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 445;
- (95) Goldstein, B. M.; Leary, S. F.; Farley, B. A.; Marquez, V. E.; Rowley, P. T.; *Blood*, **1991**, 78, 593;

- (96) Streeter, D.; Robins, R. K.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, *115*, 544;
- (97) Jayaram, H. N.; Ahluwalia, G. S.; Dion, R. L.; Gebeyehu, G.; Marquez, V. E.; Kelley, J. A.; Robins, R. K.; Cooney, D. A.; Johns, D. G.; *Biochem. Pharmacol.* **1983**, *32*, 2633;
- (98) Smee, D. F.; Huffman, J. H.; Hall, L. L.; Huggins, J. W.; Sidwell, R. W.; *Antiviral Chem. Chemother.* **1990**, *1*, 211;
- (99) Parandoash, Z.; Robbins, R. K.; Belei, M.; Rubalcava, B.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, *164*, 869;
- (100) Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Grinfantini, M.; Barzi, A.; Nocentini, G.; Yang, H.; O'Connor, A.; Jayaram, H. N.; Carrell, C.; Goldstein, B. M.; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3829-3837;
- (101) Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Abu Sheikha, G.; Jayaram, H. N.; Gurudutt, V. V.; Sint, T.; Schneider, B. P.; Jones, W. D.; Goldstein, B. M.; Perra, G.; De Montis, A.; Loi, A. G.; La Colla, P.; Grifantini, M.; *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1731-1737;
- (102) Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Perlini, P.; Jayaram, H. N.; Butter, A.; Schneider, B. P.; Collart, F. R.; Huberman, E.; Grifantini, M.; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1702-1707;
- (103) Schewe, C.; Schewe, T.; Wendel, A. *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *48*, 65;
- (104) Ito, H.; Wang, J.-Z.; Shimura, K.; Sakakibara, J.; Ueda, T. *Anticancer. Res.* **1990**, *10*, 891;
- (105) Kumar, Y.; Green, R.; Borysko, K. Z.; Wise, D. S.; Wotring, L. L.; Townsed, L. B.; *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3843;
- (106) Kumar, Y.; Green, R.; Wise, D. S.; Wotring, L. L.; Townsend, L. B.; *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3849;
- (107) Cohen, V. I.; *Synthesis* **1979**, 66;
- (108) Koketsu, M.; Ishihara, H.; Wu, W.; Murakami, K.; Saiki, I.; *Eur. J. Pharm. Sci.* **1999**, *9*, 157;
- (109) Zhou, J.; Chen, R.; *Heteroatom Chem.* **1999**, *10*, 247;
- (110) Parnham, M. J.; Graf, E. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 3095;
- (111) Chu, C. K.; Ma, L.; Olgen, S.; Pierra, C.; Du, J.; Gumina, G.; Gullen, E.; Cheng, Y.-C.; Shinazi, R. F.; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3906;
- (112) Kloc, K.; Maliszewska, I.; Młochowski, J.; *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3805;
- (113) Wójtowicz, H.; Kloc, K.; Maliszewska, I.; Młochowski, J.; Piętka, M.; Piasecki, E.; *Il Farmaco* **2004**, *59*, 863;
- (114) Bien, M.; Blaszczyk, B.; Kalinowska, K.; Młochowski, J.; Ingot, A. D.; *Arch. Immun.*

Ther. Exp. **1999**, *47*, 185;

(115) Młochowski, J.; Kloc, K.; Syper, L.; Inglot, A. D.; Piasecki, E.; *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1239;

(116) Inglot, A. D.; Zielinska-Jencylik, S.; Piasecki, E.; Syper, L.; Młochowski, J.; *Experientia* **1990**, *46*, 308;

(117) Czyrski, S. A.; Inglot, A. D.; *Experientia* **1991**, *47*, 95;

(118) Inglot, A. D.; Młochowski, J.; Zielinska-Jencylik, J.; Piasecki, E.; Ledwoń, T. K.; Kloc, K.; *Arch. Immun. Ther. Exp.* **1996**, *44*, 67;

(119) Blaszczyk, B.; Inglot, A. D.; Kowalczyk- Bronisz, H.; Szymaniec, S.; Młochowski, J.; *Arch. Immun. Ther. Exp.* **1995**, *43*, 305;

(120) Inglot, A. D.; Piasecki, E.; Zaczyński, E.; Zielinska-Jencylik, J.; *Arch. Immun. Ther. Exp.* **1992**, *40*, 169;

(121) Blaszczyk, B.; Inglot, A. D.; Toivanen, P.; Młochowski, J.; Szymaniec, S.; *Arch. Immun. Ther. Exp.* **1995**, *43*, 299;

(122) Buffinger, D. R.; Ziebarth, R. P.; Stenger, V. A.; Recchia, C.; Pennington, C. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9267-9270;

(123) Liu, X.; Wan, W. C.; Owens, S. M.; Broderick, W. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5489-5490;

(124) Palstra, T. M.; Iwasa, Y.; Sulewski, P. E.; Fleming, R. M.; Zegarski, B. R.; *Solid State Commun.* **1995**, *93*, 327-330;

(125) Dahlke, P.; Denning, M. S.; Henry, P. F.; Rosseinsky, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12352-12361;

(126) Schon, J. H.; Kloc, Ch.; Haddon, R. C.; Batlogg, B.; *Science* **2000**, *288*, 656-658;

(127) Schon, J. H.; Batlogg, B.; *Nature* **2000**, *408*, 549-552;

(128) Schon, J. H.; Kloc, Ch.; Batlogg, B.; *Science* **2001**, *293*, 2432-2434;

(129) Schon, J. H.; Kloc, Ch.; Sieggrist, T.; Steigerwald, M.; Svensson, C.; Batlogg, B.; *Nature* **2000**, *413*, 831-833;

(130) Kociak, M.; Kasumov, A. Y.; Gueron, S.; Reulet, B.; Khodos, I. I.; Gorbatov, Y. B.; Volkov, V. T.; Vaccarini, L.; Bouchiaat, H.; *Phys. Rev. Lett.* **2001**, *86*, 2416-2419;

(131) Tang, Z. K.; Zhang, L.; Wang, N.; Zhang, X. X.; Wen, G. H.; Li, G. D.; Wang, J. N.; Chan, C. T.; Sheng, P.; *Science* **2001**, *292*, 2462-2464;

(132) Phillips, P.; *Nature* **2000**, *406*, 687-688;

(133) Schon, J. H.; Kloc, Ch.; Batlogg, B.; *Nature* **2000**, *406*, 702-704;

- (134) Jerome, D.; Bechgaard, K.; *Nature* **2001**, *410*, 162-163;
- (135) Schon, J. H.; Dodabalapur, A.; Bao, Z.; Kloc, Ch.; Schenker, O.; Batlogg, B.; *Nature* **2001**, *410*, 189-192;
- (136) Schon, J. H.; Kloc, Ch.; Wildeman, J.; Hadziioannou, G.; *Adv. Mat.* **2001**, *13*, 1273-1274;
- (137) Bechgaard, K.; Jacobsen, C. S.; Mortensen, K.; Pedersen, H. J.; Thorup, N.; *Solid State Commun.* **1980**, *33*, 1119-1125;
- (138) Jerome, D.; Mazaud, A.; Ribault, M.; *J. Phys. Lett.* **1980**, *41*, L95-L98;
- (139) Bechgaard, K.; Carneiro, K.; Rasmussen, F. B.; Olsen, M.; Rindorf, G.; Jacobsen, C. S.; Pedersen, H. J.; Scott, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2440-2442;
- (140) Schukat, G.; Richter, A. M.; Fanghanel E.; *Sulfur Reports*, **1987**, *7*, 155;
- (141) Schukat, G.; Fanghanel, E.; *Sulfur Reports*, **1993**, *14*, 245;
- (142) Cassoux, P.; Valade, L.; Kobayashi, H.; Kobayashi, A.; Clark, R. A.; Underhill, A. E.; *Coord. Chem. Rev.*, **1991**, *110*, 115;
- (143) Cassoux, P.; Interrante, L. V.; *Comments Inorg. Chem.*, **1991**, *12*, 47;
- (144) Matsubayashi, G. E.; *Rev. Heteroatom Chem.* **1991**, *4*, 171;
- (145) Oik, M.; Oik, B.; Dietzsch, W.; Kirmse, R.; Hoyer, E.; *Coord. Chem. Rev.* **1992**, *117*, 99;
- (146) Oik, R. M.; Oik, B.; Dietzsch, W.; Hoyer, E.; *Z. Chem.* **1989**, *29*, 25;
- (147) Nigrey, P. J.; *Synth. React. Inorg. Metal-Org. Chem.* **1986**, *16*, 1351;
- (148) Oik, R. M.; Semmelmann, C.; Kirmse, R.; Kohler, K.; Hoyer, E.; B. Oik, B.; *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1990**, *59*, 581;
- (149) Poleschner, H.; Radeglia, R.; Fuchs, J.; *J. Organomet. Chem.* **1992**, *213*, 427;
- (150) Oik, R. M.; Dietzsch, W.; Hoyer, E.; *Synth. React. Inorg. Metal.-Org. Chem.* **1984**, *14*, 915;
- (151) Zambounis, J. S.; Mayer, C. W.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2741;
- (152) Lee, V. Y.; Engler, E. M.; Schumaker, R. R.; Parkin, S. S. P.; *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 235;
- (153) Cooke, G.; Bryce, M. R.; Petty, M. C.; Ando, D. J.; Hursthouse, M. B.; *Synthesis* **1993**, 465;
- (154) Fabre, J. M.; Giral, L.; Dupart, E.; Coulon, C.; Manceau, J. P.; Delhaes, P.; *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1477;
- (155) Fabre, J. M.; Mahnal, E.; Giral, L.; *Synth. Met.* **1986**, *13*, 339;

- (156) Fabre, J. M.; Serhani, D.; Saoud, K.; Chakroune, S.; Hoch, M.; *Synth. Met.* **1993**, *60*, 295;
- (157) Giral, L.; Fabre, J. M.; Gouasmia, A.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4315;
- (158) Kikuchi, K.; Namiki, T.; Ikemoto, I.; Kobayashi, K.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1472;
- (159) Papavassiliou, G. C.; Yiannopoulos, S. Y.; Zambounis, J. S.; Kobayashi, K.; Umemoto, K.; *Chem. Lett.* **1987**, 1279;
- (160) Kikuchi, K.; Kikuchi, M.; Namiki, T.; Saito, K.; Ikemoto, I.; Murata, K.; Ishiguro, T.; Kubayashi, K.; *Chem. Lett.* **1987**, 931;
- (161) Kikuchi, K.; Murata, K.; Honda, Y.; Namiki, T.; Saito, K.; Kobayashi, K.; Ishiguro, T.; Ikemoto, I.; *J. Phys. Soc. Jpn.* **1987**, *56*, 2627;
- (162) Kikuchi, K.; Murata, K.; Honda, Y.; Namiki, T.; Saito, K.; Ishiguro, T.; Kobayashi, K.; Ikemoto, I.; *J. Phys. Soc. Jpn.* **1987**, *56*, 3436;
- (163) Kikuchi, K.; Murata, K.; Honda, Y.; Namiki, T.; Saito, K.; Anzai, H.; Kobayashi, K.; Ishiguro, T.; Ikemoto I.; *J. Phys. Soc. Jpn.* **1987**, *56*, 4241;
- (164) Fabre, J. M.; Gouasmia, A. K.; Giral, L.; Chasseau, D.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2185;
- (165) Fabre, J. M.; Amouroux, J.; Giral L.; Chasseau, D.; *Synth. Met.* **1991**, *41*, 2049;
- (166) Okano, Y.; Sawa, H.; Aonuma, S.; Kato, R.; *Chem. Lett.* **1993**, 1851;
- (167) Fabre, J. M.; Chakroune, S.; Gorgues, A.; Ouahab, L.; *Synth. Met.* **1993**, *55*, 1978;
- (168) Fabre, J. M.; Chakroune, S.; Giral, L.; Gorgues, A.; Salle, M.; *Synth. Met.* **1993**, *55*, 2073;
- (169) Lambert, Ch.; Christiaens, L.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 833;
- (170) Rice, J. E.; Wojciechowski, P.; Okamoto, Y.; *Heterocycles*, **1982**, *18*, 191;
- (171) Muller, A.; Cadenas, E.; Graf, P.; Sies, H.; *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3235;
- (172) Wendel, A.; Fausel, M.; Safayhi, H.; Tiegs, G.; Otter, R.; *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3241;
- (173) Palus, J.; Młochowski, J.; Juchniewicz, L.; *Pol. J. Chem.* **1998**, *72*, 1931;
- (174) Cantineau, R.; Tihang, G.; Plenevaux, A.; Christiaens, L. E.; Guillaume, M.; Welter, A.; Dereu, N.; *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1986**, *23*, 59;
- (175) Gadanyi, S.; Kalai, T.; Jeko, J.; Berente, Z.; Hideg, K.; *Synthesis* **2000**, 2039;
- (176) Kalai, T.; Mugesh, G.; Roy, G.; Sies, H.; Berente, Z.; Hideg, K.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3564;

- (177) Nakashima, Y.; Shimizu, T.; Hirabayashi, K.; Kamitaga, N.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 868-873;
- (178) Osajda, M.; Kloc, K.; Młochowski, J.; Piasecki, E.; *Pol. J. Chem.* **2001**, *75*, 328;
- (179) Osajda, M.; Młochowski, J.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7531-7535;
- (180) Osajda, M.; Młochowski, J.; *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1301;
- (181) Hu, L.; Lu, S.; Yang, F.; Feng, J.; Liu, Z.; Hu, H.; He, H.; *Phosphorus, Sulfur and related elements* **2002**, *177*, 2785;
- (182) Mhizha, S.; Młochowski, J.; *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 283-287;
- (183) Peng, W. S.; Xu, H. S.; Naumov, P.; Raj, S. S. S.; Fun, H.-K.; Razak, I. A.; Ng, S. W.; *Acta Crystallogr., Part C* **2000**, *C56*, 1386;
- (184) Kloc, K.; Osajda, M.; Młochowski, J.; *Chem. Lett.* **2001**, 826-827;
- (185) Kloc, K.; Młochowski, J.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4899-4903;
- (186) Osajda, M.; Kloc, K.; Młochowski, J.; Piasecki, E.; Rybka, K.; *Polish J. Chem.* **2001**, *75*, 823-830;
- (187) Mueller, H.; *Zeitschrift fuer Chemie* **1863**, 257;
- (188) Jahresber, F.; *Chem. Verw. Theile Anderer Wiss.* **1863**, 393;
- (189) Bryukhova, E. V.; et al.; *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1972**, *21*, 558-560;
- (190) Patent; *Monsanto Chem. Co.* **1933**, US 2051096;
- (191) Kyrides; *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 207;
- (192) Graebe; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1887**, *238*, 326-327;
- (193) Claus; Hoch; *Chem. Ber.* **1886**, *19*, 1187;
- (194) Patent; *Monsanto Chem. Co.* **1931**, US 1974845;
- (195) Kyrides; *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 207;
- (196) Kuhara, M.; Fukui, M.; *J. Am. Chem.* **1901**, *26*, 455;
- (197) Stetter, H.; Marx-Moll, L.; Rutzen, H.; *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1775;
- (198) Wolfe, S.; Hasan, S. K.; *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 22, 3566;
- (199) Gaozza, C. H.; Grinberg, H.; Lamdan, S.; *J. Heterocyclic Chem.* **1972**, *9*, 4, 883;
- (200) Kuhn, J.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1927**, *455*, 268;
- (201) Ganin, E. W.; Anikin, W. F.; Rozynow, B. W.; Makarow, B. F.; Kamałow, G. Ł.; *Zh. Organ. Khim.* **1986**, *21*, 157;
- (202) Losse; Wottgen; Just; *J. Prakt. Chem.* **1959**, *7*, 28, 30-35;
- (203) Kretow; Starikowa; *Ukr. Khim. Zh.* **1958**, *24*, 344;
- (204) Evans; Dehn; *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 3652;

- (205) Blicke, F. B.; Zienty, M. F.; *J. Am. Chem.* **1941**, *66*, 2779;
- (206) Sherrill; Schaeffer; Shoyer; *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 482;
- (207) Pawlewski; *Chem. Ber.* **1895**, *28*, 1120;
- (208) Dunlap; Cummer; *J. Am. Chem. Soc.* **1903**, *25*, 615;
- (209) Alexander; *Chem. Ber.* **1894**, *27*, 3102;
- (210) Lellmann; *Chem. Ber.* **1882**, *15*, 830;
- (211) Buswell, M.; Fleming, I.; Ghosh, U.; Mack, S.; Russell, M.; Clark, B. P.; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, *20*, 3006-3017;
- (212) Maxim; *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 1927, *184*, 690;
- (213) Ross; Wilson; *J. Chem. Soc.* **1959**, 3616-3618;
- (214) Dunet et al.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, 877-878;
- (215) Patent; *Eastman Kodak Co.* **1932**, US 1912734;
- (216) Bryant; Smith; *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1015;
- (217) Brunel; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1905**, *33*, *3*, 273;
- (218) Singh, H.; Kumar, M.; Singh, P.; *J. Chem. Res. Miniprint* **1989**, *4*, 675;
- (219) Sheehan; Holland; *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5631;
- (220) Praefcke; *Tetrahedron Lett.* **1973**, 973-974;
- (221) Seyedi, S. M.; Shadkam, M.; Ziafati, A.; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, *180*, *8*, 1953-1960;
- (222) Chakravarti; Saha; *J. Indian Chem. Soc.* **1927**, *4*, 147;
- (223) Pawlewski, B.; *Chem. Ber.* **1895**, *28*, 108;
- (224) Sartori, G.; Casnati, F.; Bigi, F.; Robles, P.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, *14*, 1533-1537;
- (225) Ruggli; Zickendraht; *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 1377-1385;
- (226) Scheiber; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 389, 151;
- (227) Kloc, K.; Młochowski, J.; Mhizha, S.; *Synth. Commun.* **1997**, *27*, *23*, 4049;
- (228) Kloc, K.; Młochowski, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1*, 67-71;
- (229) Mhizha, S.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17751-17755;
- (230) Kloc, K.; Młochowski, J.; Osajda, K.; Syper, L.; Wojtowicz, H.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4071-4074;
- (231) Giurg, M.; Said, S. B.; Syper, L.; Młochowski, J.; *Synth. Commun.* **2001**, *31*, *20*, 315-3159;
- (232) Ullmann; *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 1880;
- (233) Winans; *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3564;

- (234) Baggaley, K. H.; English, P. D.; Jennings, J. A.; Morgan, B.; Nunn, B.; *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 11, 1661-1667;
- (235) Vicini, P.; Amoretti, L.; Ballabeni, V.; Tognolini, M.; Barocelli, E.; *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 2355-2358;
- (236) Maggiali, C. A.; Mingiardi, M. R.; Branca, C.; *Farmaco Ed. Sci.*; IT; **1983**, 38, 12, 935-939;
- (237) Fabrizio, B.; Luigi, C. P.; Giovanni, M.; Vincenzo, P. P.; Claudia, S.; et al.; *Farmaco*; IT; **1989**, 44, 9, 795-808;
- (238) Ried, W.; Dietschmann, H.; Erle, H.-E.; *Synthesis* **1980**, 8, 619-621;
- (239) Ried, W.; Kuembel, B.; Tauer, M.-L.; *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 12, 564-575;
- (240) Honek, J. F.; Manchini, M. L.; Belleau, B.; *Synth. Commun.* **1983**, 13, 12, 997-984;
- (241) DeSales, J.; Greenhouse, R.; Muchowski, J. M.; *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3668-3672;
- (242) Norman, M. H.; Rigdon, G. C.; Navas III, F.; Cooper, B. R.; *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2552-2563;
- (243) Campaigne, E. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4; Katritzky, A. R.; Rees, C. W. Eds.; Pergamon: Oxford, **1984**, 863;
- (244) Nakayama, J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 2; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Eds.; Pergamon: Oxford, **1996**, 607;
- (245) Russel, R. K.; Press, J. B. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 2; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Eds.; Pergamon: Oxford, **1984**, 679;
- (246) Carreno, M. C.; *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717;
- (247) Gautier N.; Samuel R.; Sahim Y.; Levillain E.; Leroy-Lhez S.; Hudhomme P.; *Org. Lett.* **2004**, 6, 10;
- (248) Jordan, V. C.; *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 883-908;
- (249) Kalinin, A. V.; Reed, M. A.; Norman, B. H.; Snieckus, V.; *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5992-5999;
- (250) Effland, R. C.; Klein, J. T.; Martin, L. L.; Shutske, G. M.; Kapples, K. J.; Tomer, J. D. US Patent 5328920, **1994**; *Chem. Abstr.* **1995**, 112, 83200;
- (251) Tomer, J. D.; Shutske, G. M.; Friedrich, D.; *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34, 1769;
- (252) Queiroz, M. J. R. P.; Begounin, A.; Ferreira, I. C. F. R.; Kirsch, G.; Calhelha, R. C. Bartosa, S.; Estevinho, L. M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3679-3688;
- (253) Valenti, P.; Montanari, P.; Da Re, P.; Soldani, G.; Bertelli, A.; *Arch. Pharm.* **1980**, 313, 3, 280-284;

- (254) Berube, D.; Lessard, J.; *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1127-1142;
- (255) Ho, K.-K.; Appell, K. C.; Baldwin, J. J.; Bohnstedt, A. C.; Dong, G.; Guo, T.; Horlick, R.; Islam, K. R.; Kultgen, S. G.; Masterson, Ch. M.; McDonald, E.; McMillan, K.; Morphy, J. R.; Rankovic, Z.; Sundaram, H.; Webb, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2, 545-548;
- (256) Valenti, P.; Poli, A.; Montanari, P.; Fabbri, G.; Giusti, P.; et al.; *Arch. Pharm.* **1983**, *316*, *12*, 1018-1023;
- (257) Lee, J. K.; Ahn, K. Ch.; Park, O. S.; Ko, Y. K.; Kim, D.-W.; *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 7, 1791-1803;
- (258) Porter, M.; *J. Chem. Soc.* **1926**, 1262;
- (259) Hinton, J. G.; Mann, F. G.; Vanterpool, A.; *J. Chem. Soc.* **1959**, 610-614;
- (260) Fujita, H.; Sato, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 1764-1774;
- (261) Linder, E.; Huebner, D.; *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 7, 2574-2590;
- (262) Ruchirawat, S.; Lertwanawatana, W.; Thianpatanagul, S.; Cashaw, J. L.; Davis, V. E.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 32, 3485-3488;
- (263) Dalton, Ch. R.; Kane, J. M.; Rampe, D.; *Tetrahedron Letter.* **1992**, *33*, 39, 5713-5716;
- (264) Porter, M.; *J. Chem. Soc.* **1926**, 1262;
- (265) Goldschmid, J.; *Chem.-Ztg. Chem. Apper.* **1901**, *25*, 793;
- (266) Patent; *Du Pont de Nemours & Co.*; US 2053269, **1935**;
- (267) Takahashi, T.; Minami, I.; Tsuji, J.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 28, 2651-2654;
- (268) Foged, Ch.; Madsen, P.; *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1994**, *34*, 7, 659-662;
- (269) Burton, K.; *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3026-3029;
- (270) Jamil, H.; Gordon, D. A.; Eustice, D. C.; Brooks, C. M.; Dickson, J. K.; Chen, Y.; Ricci, B.; Chu, Ch.-H.; Harrity, T. W.; Ciosek, C. P.; Biller, S. A.; Gregg, R. E.; Wetterau, J. R.; *Proc. Nati. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 11991-11995;
- (271) Allin, S. M.; Northfield, C. J.; Page, M. I.; Slavin, A. M. Z.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **2000**, 1715-1721;
- (272) Zhuang, Z. P.; Kung, M. P.; Mu, M.; Kung, H. F.; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 157-166;
- (273) Capelli, A.; Travagli, V.; Zanardi, I.; Anzini, M.; Giorgi, G.; Donati, A.; Aggravi, M.; Casoloro, M.; Fresta, M.; Paccagini, E.; Makovec, F.; Vornero, S.; *J. Pharm. Sci.* **2006**, *95*, 2706-2721;
- (274) Takahashi, I.; Kavakami, T.; Hirano, E.; Tokota, H.; Kitajima, H.; *Synlett.* **1996**, 353-357;

- (275) Anzini, M.; Cappelli, A.; Vomero, S.; Giorgi, G.; Langer, T.; Bruni, G.; Romeo, M. R.; Basile, A. S.; *J. Med. Chem.* **1996**, *36*, 4275-4284;
- (276) Gotor, V.; Limeres, F.; Garcia, R.; Bayod, M.; Brieva, R.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 995-997;
- (277) Schafer, W.; Friebe, W.-G.; Leinert, H.; Martenes, A.; Poll, T.; von der Saal, W.; Zilch, H.; Nuber, B.; Ziegler, M. L.; *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 726-732;
- (278) Mertens, A.; Zilch, H.; König, B.; Schäfer, W.; Poll, T.; Kampe, W.; Seidel, H.; Leser, U.; Leinert, H.; *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2526-2535;
- (279) De Clercq, E.; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2491-2517;
- (280) Guo, Z. Z.; Shultz, A. D.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2154-2157;
- (281) Kreher, R. P.; Henrige, H.; Jelitto, F.; Preut, J.; *Z. Naturforsch* **1989**, *44*, 1132-1148;
- (282) Beckwith, A. L. J.; Goodrich, J. E.; *Aust. J. Chem.* **1965**, *18*, 747-757;
- (283) Broadus, K. M.; Kass, S. R.; *J. Org. Chem.* **2000**, *20*, 6566-6571;
- (284) Oelgemoeller, M.; Cygon, P.; Lex, J.; Griesbeck, A. G.; *Heterocycles*, **2003**, *59*, 2, 669-684;
- (285) Jagupol'skii, B.; *J. Gen. Chem.* **1966**, *36*, 1421;
- (286) Kholafg, J.; Prager, R. H.; *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 10, 925-930;
- (287) Crisp, G. T.; Meyer, A. G.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 19, 5585-5596;
- (288) Orito, K.; Horibata, A.; Nakamura, T.; Ushito, H.; Nagasaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, S.; Takuda, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *44*, 14342-14343;
- (289) Lessel, J.; *Pharmazie*, **1993**, *48*, 11, 812-816;
- (290) Murahashi et al, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1960**, *33*, 81-87;
- (291) Paulussen, H.; Adriaensens, P.; Vanderzande, D.; Gelan, J.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 36, 11867-11878;
- (292) Morimoto, T.; Fujioka, M.; Fuji, K.; Tsutsumi, K.; Kakiuchi, K.; *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 2, 154-155;
- (293) Shimizu, N.; Osajima, E.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 4, 1145-1152;
- (294) Warrick, P.; Saunders, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2095-4100;
- (295) Bruson, H. A.; Plant, H. L. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3356-3362;
- (296) Levine, S. G.; Hsu, R.-Ch. L.; Miles, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3347-3350;
- (297) Walter, W.; Voss, J.; in: *The Chemistry of the Amide Group*, Zabicky, J. (ed), Interscience, London **1970**, 283;

- (298) Młochowski, J.; Syper, L.; Stefaniak, L.; Domalewski, W.; Schilf, W. *Journal of Molecular Structure* **1992**, 268, 311-314;
- (299) Kuhn, N.; Faupel, P.; Zauder, E. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 302, 1, C4-C6;
- (300) Vogel, A. *Preparatyka organiczna*, Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Warszawa **1984**;