

WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE, BIOLOGICZNE I APLIKACYJNE IZOCYJANKÓW- CZĘŚĆ I

POCHODZENIE, OTRZYMYWANIE I REAKCJE CHEMICZNE

PHYSICOCHEMICAL, BIOLOGICAL AND
APPLICATION PROPERTIES OF ISOCYANIDES-
PART I

ORIGINS, DERIVATION AND CHEMICAL REACTIONS

**Marta Pawlak*, Kacper Pobłocki,
Joanna Drzeżdżon, Dagmara Jacewicz**

*Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego Katedra Technologii Środowiska,
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk*

**e-mail: marta.pawlak@phdstud.ug.edu.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Struktura i właściwości fizykochemiczne izocyjanków

1.1. Naturalnie występujące izocyjanki

1.2. Syntetycznie występujące izocyjanki

2. Reakcje z udziałem izocyjanków

2.1. Przegrupowanie izocyjanków

2.2. Reakcje utleniania i redukcji

2.3. Reakcje izocyjanków z elektrofilami

2.4. Reakcje z nukleofilami

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Mgr Marta Pawlak – doktorantka Szkoły Doktorskiej Nauk Ścisłych i Przyrodniczych przy Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, w 2022 roku ukończyła studia magisterskie z Chemii ze specjalnością chemia biomedyczna na Uniwersytecie Gdańskim. Projekt doktorski realizuje w Katedrze Technologii Środowiska na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Jej tematyka badań skupia się na projektowaniu syntez związków koordynacyjnych, opartych na metalach grup dalszych oraz wykorzystanie ich w reakcjach oligomeryzacji. Członkini Polskiego Towarzystwa Chemicznego.



<https://orcid.org/0000-0002-3871-1313>

Lic. Kacper Pobłocki – pracę magisterską wykonuje w Katedrze Technologii Środowiska na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Jego tematyka badawcza ogniskuje się wokół projektowania syntez nowych materiałów metaloorganicznych oraz wykorzystywaniem ich jako „zielonych” prekatalizatorów w reakcji polimeryzacji olefin. Finalista Złotego Medalu Chemii organizowanego przez Instytut Chemii Fizycznej PAN w Warszawie oraz firmę DuPont. Za swoje osiągnięcia naukowe został nagrodzony wielokrotnie przez Rektora Uniwersytetu Gdańskiego, Marszałka Województwa Pomorskiego oraz Ministra Edukacji i Nauki. Członek Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Naukowego Koła Chemików oraz Koła Naukowego Biznesu Chemicznego.



<https://orcid.org/0000-0001-6428-1495>

Dr Joanna Drzeżdżon – jest pracownikiem Katedry Technologii Środowiska Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Ukończyła studia na kierunku Chemia na Wydziale Chemii UG w 2012 roku, tam również otrzymała w 2017 r. stopień doktora. Jej zainteresowania naukowe dotyczą badań nad syntezą oraz właściwościami fizykochemicznymi, katalitycznymi oraz antyoksydacyjnymi związków koordynacyjnych jonów metali przejściowych. Prowadzi badania naukowe nad katalizatorami polimeryzacji olefin, w tym z zastosowaniem zasad „zielonej chemii”. Jest współautorką ponad 50 publikacji naukowych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, a także 2 patentów. Członkini Polskiego Towarzystwa Chemicznego.



<https://orcid.org/0000-0002-9964-3027>

Dr hab. Dagmara Elżbieta Jacewicz, prof. nadzw. - UG urodziła się 30 września 1976 roku w Bolesławcu. Po ukończeniu szkoły podstawowej kontynuowała tamże edukację w I Liceum Ogólnokształcącym im. Władysława Broniewskiego. Studiowała na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, gdzie w 2001 roku obroniła pracę magisterską. W tym samym roku rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego (UG). Pracę doktorską obroniła w 2005 roku, za którą otrzymała nagrodę Oddziału Gdańskiego Polskiego Towarzystwa Chemicznego. W lipcu 2015 roku uzyskała stopień naukowy doktora habilitowanego na Wydziale Chemii UG. Od 2004 roku pracuje na Wydziale Chemii jako asystent, adiunkt i profesor nadzwyczajny (od 2016). Jej zainteresowania badawcze koncentrują się na chemii związków kompleksowych, kinetyce reakcji oraz na biosensorach molekularnych, a w szczególności na ich zastosowaniach do oznaczania tlenu azotu(IV) i tlenu węgla(IV) w materiale biologicznym jak również bada właściwości fizykochemiczne, katalityczne oligomeryzacji olefin oraz antyoksydacyjne nowo otrzymanych związków koordynacyjnych jonów metali przejściowych. Jej dorobek naukowy obejmuje ponad 100 prac naukowych, z czego 102 to publikacje wydane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Jest współautorką ponad 100 komunikatów naukowych na konferencjach krajowych i międzynarodowych.



<https://orcid.org/0000-0002-6266-5193>

ABSTRACT

Isocyanides are the most unusual and unique group in organic chemistry. They possess an unusual valence structure and reactivity. Isocyanides are the only class of stable organic compounds with a formal divalent carbon, which allows them to be the subject of virtually all reactions in organic chemistry. It can be either an electrophile, a nucleophile, a carbene and a radical acceptor. We distinguish between naturally occurring and synthetically produced isocyanides. Both groups of isocyanides have become recently the subject of scientific interest.

Keywords: isocyanides, isocyanates, isonitriles, electrophile nucleophile, reactions of isocyanides

Słowa kluczowe: izocyjanki, izocyjaniany, izonitryle, elektrofil, nukleofil, reakcje izocyjanków

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

| | |
|------------------|--|
| Alk | – grupa alkilowa |
| Ar | – grupa arylowa |
| Bn | – grupa benzylowa |
| DABCO | –1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan |
| DMSO | –dimetylosulfotlenek |
| DCC | –N,N – dicykloheksylokarbodiimid |
| DFT | –(z ang. <i>density functional theory</i>)- teoria funkcjonału gęstości |
| LD ₅₀ | – (z ang. <i>lethal dose</i>) średnia dawka, która powoduje śmierć 50% zwierząt użytych do doświadczenia po jednorazowym podaniu substancji |
| t-Bu | – tertbutyl |
| THF | –tetrahydrofuran |
| TMBI | –izocyjanek tetrametylobutyli |
| STol | – (z ang. <i>Thiooxane</i>) – sulfonyloimina |

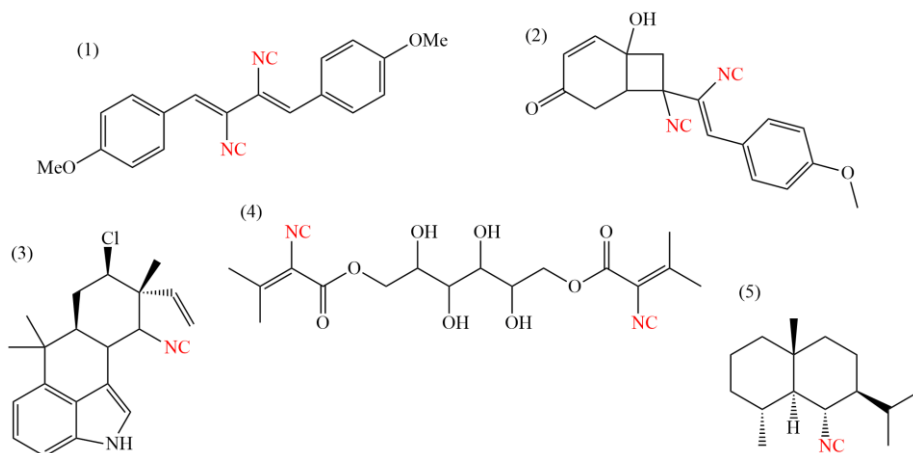
WPROWADZENIE

Izocyjanki dawniej nazywane izonitrylami, są unikalną grupą związków w chemii organicznej. Ze względu na swoją wysoką reaktywność grupa izocyjankowa różni się zasadniczo od innych grup funkcyjnych. Izocyjanki są jedyną klasą stabilnych związków organicznych z formalnie dwuwartościowym atomem węgla, co pozwala, aby atom węgla był przedmiotem praktycznie wszystkich reakcji w chemii organicznej. Może on pełnić rolę nukleofila, atakując aktywowane elektrofile, może również pełnić rolę elektrofila będąc przechwytywanym przez różne nukleofile, jako karben biorąc udział w formalnej cykloaddycji oraz jako akceptor rodnika do tworzenia produktów przejściowych reakcji rodników imidylowych. Obecność wolnej pary elektronowej na końcowym atomie węgla odpowiada za jego silne właściwości koordynacyjne z jonami metali, co pozwala na przygotowanie nieskończenie wielu związków kompleksowych. Jeśli chodzi o pochodzenie izocyjanków to mogą one zostać wytworzone syntetycznie oraz istnieje również wiele izocyjanków występujących naturalnie w organizmach roślinnych [1–3].

1. STRUKTURA I WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE IZOCYJANKÓW

1.1. NATURALNIE WYSTĘPUJĄCE IZOCYJANKI

Wyizolowano wiele naturalnych produktów zawierających grupę izocyjankową. Pierwsze doniesienie o naturalnie występujących związkach izocyjankowych, datuje się na rok 1957, w opisanie w nim ksantocylinę, która została wyizolowana z *Penicillium notatum*. Od tego czasu odnotowano setki, a nawet tysiące naturalnie występujących izocyjanków (Rys. 1). Izocyjanki te możemy podzielić na dwie grupy, pochodzące z organizmów morskich i lądowych. Izocyjanki, które pochodzą z organizmów morskich np. wyizolowane z gąbek morskich z rzędu *Axinella*, stanowią nieco ponad połowę naturalnie występujących izocyjanków [4–6].

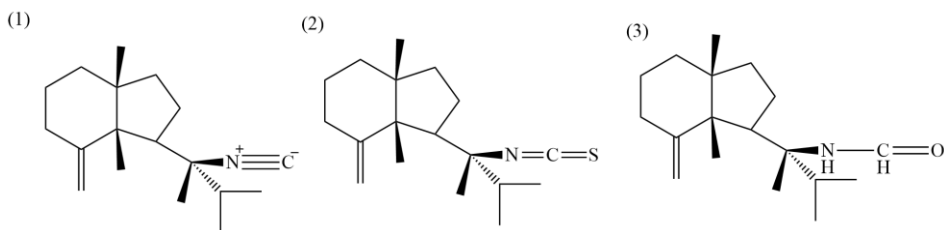


Rysunek 1. Przykłady naturalnie występujących izocyjanków (1) ksantocyлина (2) leptocyлина (3) hapalindol (4) A-23290A (5) acenthelina-1

Figure 1. Examples of naturally occurring isocyanides (1) xanthocillin (2) leptocyllin (3) hapalindole (4) A-23290A (5) acenthellin-1

Związki zawierające grupę izocyjankową, które znajdują się w organizmach morskich to w głównej mierze terpeny. Najliczniej reprezentowanymi rodzajami są seskwiterpeny oraz diterpeny [6].

W przypadku izolacji izocyjanków terpenowych, wraz z izocyjankiem izolowane są również odpowiadające mu izotiocyjanian oraz formamidowy podstawiony metabolit. Związki te występują w organizmach morskich w postaci triady oraz istnieje między nimi powiązanie, które wiąże się z biosyntezą tych związków. Potwierdzeniem takiego połączenia jest przykład - związek 1 oraz jego pochodne (Rys. 2). Izocyjanek ten został wyizolowany z gąbki morskiej *Axinella cannabina*, pobraną próbkę poddano badaniom dyfrakcji rentgenowskiej, które potwierdziły że oprócz izocyjanku wyizolowano również jego tio pochodną -związek 2. Dalsze badania pozwoliły również na sprawdzenie że w próbce w małych ilościach, obecny był również związek 3, czyli formamidowy metabolit izocyjanku [6, 7].



Rysunek 2. Związki wyizolowane z gąbek morskich *Axinella cannabina*.
Figure 2. Compounds isolated from sea sponges *Axinella cannabina*.

Diterpeny, które znajdują się w organizmach morskich najczęściej posiadają bicykliczne, tricykliczne lub tetracykliczne struktury. Wiele z nich posiada dodatkowo atom tlenu lub halogenku, w porównaniu do metabolitów seskwiterpenowych [6–8]. Fakt, że wiele produktów naturalnych jest izolowanych jako N-formamidy, świadczy o tym, że mogą być one traktowane jako prekursorzy lub produkty hydrolizy izocyjanków [6].

Drugą grupą są izocyjanki, które są wyizolowane z organizmów żyjących na lądzie. Wśród nich możemy wyróżnić trzy podgrupy. Pierwsza grupa obejmuje izocyjanidy związane z ksantocyliną X. Przedstawiciele tej grupy wyróżniają się obecnością podstawników w pierścieniach aromatycznych. Druga grupa oparta jest na strukturach cyklopentylowych. Podklasa ta różni się od pozostałych stopniem utlenienia pierwiastków w związkach oraz stopniem ich uwodnienia. Ostatnia podklasa obejmuje pozostałe „niemorskie” izocyjanki. Jeden z nich występuje w postaci zmodyfikowanej pochodnej glukozy, inny oparty jest na szkielecie indolowym, a jeszcze inny to pochodna tyrozyny zawierająca dodatkowy pierścień aromatyczny z połączony grupą izocyjankową oraz aldehydową [6,7].

Analiza struktur naturalnie występujących izocyjanków pochodzenia lądowego, które zostały dotychczas omówione w literaturze, prowadzi do hipotezy, że każdy z nich pochodzi z metabolizmu aminokwasów. Takie pochodzenie było niejasne dla cyklopentylowych izocyjanków, ale głębsze badania pozwalają na stwierdzenie, że są one pochodnymi tyrozyny. Warto zauważyć, że z wyjątkiem pochodnych tyrozyny i niektórych izocyjanków cyklopentyłu, wszystkie grupy izocyjanków w metabolitach są sprzężone z co najmniej jednym wiązaniem podwójnym [5–7].

Wiele naturalnych izocyjanków wykazuje silne działanie antybiotyczne, grzybobójcze lub przeciwnowotworowe. Izocyjanki mogą być również stosowane jako środki ochrony roślin, potencjał w tej dziedzinie został odkryty już w latach 60. ubiegłego wieku, oraz opisano go w literaturze patentowej. Przedstawiono tam działanie antybiotyczne, akarycydowe, grzybobójcze lub owadobójcze izocyjanków przy jednoczesnej niskiej toksyczności.

1.2 SYNTETYCZNIE WYSTĘPUJĄCE IZOCYJANKI

Izocyjanki zostały syntezowane po raz pierwszy w 1859 roku, przez Lieke [9], który błędnie uznał te związki chemiczne za nitryle. Próbował przekształcić domniemane nitryle w odpowiadające im kwasy karboksylowe z wykorzystaniem procesu hydrolizy, ale zamiast tego otrzymał formamidy [10].

Od czasu tego wydarzenia opisano dziesiątki metod otrzymywania syntetycznych izocyjanków. Do tej pory najbardziej dogodną metodą pod względem kosztów, wydajności i nieskomplikowanej procedury syntezy jest reakcja N-formamidów z fosgenem lub z substytutami fosgeny. Drugą natomiast dogodną i korzystną metodą syntezy jest dehydratacja za pomocą POCl_3 . Już w ubiegłym wieku Gautier próbował otrzymać izocyjanki z N-formamidów, jednak zapomniał on dodać odpowiedników zasady do mieszaniny reakcyjnej, przez co izocyjanek utworzony *in situ* szybko został przekształcony z powrotem w N-formamid. Ten eksperyment pozwolił na opisanie zastosowania różnych zasad organicznych, takich jak trietyloamina, pirydyna, chinolina, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO) lub diizopropylamina. W zależności od tego, jakie dodatkowe funkcje są obecne w grupie izocyjankowej, można skorzystać z wielu alternatywnych metod ich produkcji (Tabela 1)[10–12].

Kiedyś izocyjanki znane były głównie z nieprzyjemnego zapachu, który zmusza chemików do pracy pod dygestorium. Większość izocyjanków jest ciałami stałymi oraz jest bezwonna. Według badań toksykologicznych wykonanych w latach 60. ubiegłego wieku przez firmę Bayer AG, izocyjanki syntetyczne są nieznacznie toksyczne, poza kilkoma wyjątkami, np. 1,4-diizocyjanobutan, który jest bardzo toksyczny ($\text{LD}_{50} < 10 \text{ mg/kg}^{-1}$) [8], [12], [13].

Izocyjanki posiadają wiele cech charakterystycznych podobnych do nitryli np. moment dipolowy. Jednak nitryle są słabymi grupami koordynującymi w związkach kompleksowych, podczas gdy izocyjanki są silnymi chelatorami. Ta różnica wynika z obecności wolnej pary elektronowej na atomie węgla występującym w izocyjanku, której nie posiadają nitryle [1], [8], [13].

Chemia izocyjanków charakteryzuje się trzema właściwościami: kwasowością, addycją i łatwością tworzenia rodników. Wszystkie opisane właściwości chemiczne izocyjanków obejmują szeroki zakres zastosowań chemicznych. Izocyjanki mają silne właściwości koordynacyjne. Atom węgla zazwyczaj zapewnia koordynację z jonem metalu. Możemy wyróżnić kompleksy, które zawierają ligandy, w których w tworzenie wiązań zaangażowane są zarówno azot, węgiel, jak również takie, gdzie w jednym kompleksie zaangażowany w tworzenie wiązania jest jednocześnie azot oraz węgiel pochodzące od izocyjanku [3].

Tabela 1. Najważniejsze preparatywne metody syntezy izocyjanków wraz z przykładami [8]
 Table 1. The most important preparative methods for the synthesis of isocyanides with examples [8]

| Metoda, rok odkrycia | Przykład |
|--------------------------|---|
| Lieke, 1859 | |
| Meyer, 1866 | |
| Gautier, 1867 | Metoda cyjanku srebra, często nazywana metodą Gautiera, została po raz pierwszy opisana przez Lieke'a i Mayera |
| Hoffman, 1867 | |
| Hoffmann, 1870 | |
| Ugi, 1958 | |
| Ugi, Weber, Gockel, 1972 | Ulepszona metoda karbyloaminowa Hoffmana, w CH ₂ Cl ₂ /CHCl ₃ /H ₂ O z katalizatorem przeniesienia fazowego |
| Appel, 1972 | |
| Schollkopf, 1971 | |
| Barton, 1988 | |
| Gassman, 1982 | |
| Baldwin, 1990 | |
| Kitano, 1998 | |

Izocyjanki są obojętne chemicznie w fizjologicznym pH wobec wody, tioli, alkoholi i amin, czyli najczęstszych grup obecnych w komórce. Reakcja z aminami może zachodzić jedynie w wyniku katalitycznej aktywacji przez jon metalu i w podwyższonej temperaturze powyżej 100°C [3], [8].

Reakcje z elektrofilami wymagają aktywacji przez protony lub inne kwasy Lewisa. Poniżej pH 5, izocyjanki ulegają procesowi hydrolizy do formamidów.

Jeśli chodzi o oddziaływanie z jonami metali, alifatyczne izocyjanki są wyraźnie bardziej σ -donorami i słabszymi π -akceptorami, co odzwierciedla ich zdolność do tworzenia kompleksów na bazie jonów metali o różnym stopniu utlenienia. Natomiast izocyjanki aromatyczne są lepszymi π -akceptorami niż izocyjanki alifatyczne, ze względu na ujemny efekt mezomeryczny zapewniony przez pierścień co pozwala na lepszą delokalizację elektronów [3], [8].

Długość wiązania azot-węgiel w izocyjanku wynosi zaledwie 1,167Å, co powoduje, że są one liniową grupą funkcyjną która może występować w dwóch głównych strukturach rezonansowych. Badania obliczeniowe wykazały, że to forma „karbenowa” jest bardziej stabilna (Rys. 3). [3], [13].

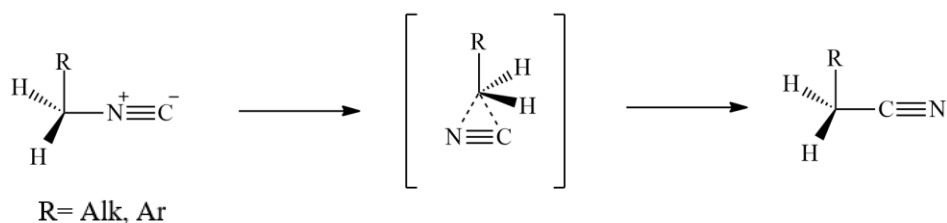


Rysunek 3. Dwie najważniejsze struktury rezonansowe jakie przyjmują izocyjanki
 Figure 3. Two most important resonance forms of isocyanide

2. REAKCJE Z UDZIAŁEM IZOCYJANKÓW

2.1 PRZEGRUPOWANIE IZOCYJANKÓW

Przegrupowanie izocyjanków polega na termicznej reorganizacji izocyjanku w cyjanek, reakcja ta została odkryta w 1873 roku przez Weitha [14] i formalnie jest to przesunięcie 1,2-kationotropowe (Rys. 4). Przez wiele lat reakcja ta stosowana była jako metoda stereoselektywnej przemiany amin w odpowiadające im nitryle. Reakcja przegrupowania posiada charakter niekatalityczny [15-17].



Rysunek 4. Schemat przesunięcia 1,2-kationotropowego

Figure 4. Scheme of cationotropic 1,2 - shift

Izomeryzacja izocyjanek przebiega w temperaturach 200-250°C, z czasem połowicznego życia kilku godzin, w rozcieńczonych roztworach wysokowrzących rozpuszczalników. Proces ten przebiega również przy ogrzewaniu czystych izocyjanek w temperaturze 200°C, pod zmniejszonym ciśnieniem. Na przebieg reakcji bardzo mały wpływ ma struktura zarówno alifatycznych jak i aromatycznych izocyjanek, co pozwala na przyjęcie ogólnej procedury dla wszystkich izocyjanek dostępnych na rynku. Niektóre grupy naukowe opisały również obecność reakcji ubocznych podczas tego procesu, które obejmują eliminację grupy cyjanekowej i redukcję izocyjanek do węglowodorów [15-17].

Tematem cieszącym się dużym zainteresowaniem zwłaszcza w zagadnieniach teoretycznych chemii organicznej jest mechanizm procesu przegrupowania izocyjanek. Badając mechanizm przegrupowania izocyjanek Casanova oraz jego współpracownicy [18] doszli do kilku wniosków:

- (1) izocyjanek cyklobutyłu ulega procesowi izomeryzacji w fazie gazowej bez przegrupowania migrującej grupy szkieletowej,
- (2) izocyjanek metylu, etylu, izopropylu oraz tert-butylu ulegają procesowi izomeryzacji z bardzo podobnymi szybkościami reakcji,
- (3) szybkości reakcji izomeryzacji izocyjanek metylu, etylu, izopropylu oraz tert-butylu były tylko nieznacznie wolniejsze niż te dla izocyjanek fenylu, p-chlorofenylu i p-metoksyfenylu.

Wnioski te doprowadziły do stwierdzenia że procesy zrywania i tworzenia wiązań są synchroniczne i że niewielka separacja ładunków rozwija się w stanie przejściowym. W konsekwencji przegrupowanie izocyjanek-cyjanek powinno być traktowane jako proces posiadający stan przejściowy. W niektórych momentach z przesunięciem 1,2-kationotropowym może konkurować mechanizm łańcuchowy i może on dominować, podczas reakcji indukowanych światłem, przeprowadzanych w benzenie, w temperaturze pokojowej [17], [19].

Naukowcy Meier oraz Ruchardt [20] prowadzili badania chcąc zbadać zależność struktury od reaktywności dla przegrupowania izocyjanek-cyjanek. Podczas badań określili powtarzalność szybkości procesu izomeryzacji alifatycznych izocyjanek

do nitryli w roztworze przy dodaniu inhibitorów wolnych rodników, takich jak 1,1-difenyloetylen, w celu powstrzymania konkurujących reakcji łańcuchowych. W rezultacie okazało się, że aktywności w reakcji izomeryzacji 19 pierwszorzędowych, drugorzędowych, trzeciorzędowych, cyklicznych, bicyklicznych, mostkowych, benzylowych, podstawionych izocyjanków są prawie identyczne. Wyjątek stanowił izocyjanek 9-trifenylu, który wykazywał powolne tempo przegrupowania z powodu zawady sterycznej w postaci trzech atomów wodoru ustawionych w pozycji *peri*. Doświadczenie to pozwoliło na stwierdzenie braku zależności pomiędzy szybkością reakcji a dużymi zmianami w strukturze oraz na określenie, że kąty wiązań i ograniczenia steryczne nie ulegają zamianie pomiędzy stanem podstawowym a stanem przejściowym [18], [20], [21].

Porównując reakcje izomeryzacji izocyjanków aromatycznych oraz alifatycznych możemy stwierdzić, że izocyjanek aromatyczny ulega procesowi izomeryzacji szybciej niż alifatyczny, niezależnie od obecności polarnych podstawników *para* oraz *orto*. Na przykład izocyjanek zawierający grupę fenyłową ulega przegrupowaniu 3,5 razy szybciej niż izocyjanek zawierający grupę oktylową [15–17].

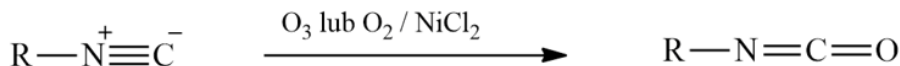
Preparatywne zastosowanie reakcji przegrupowania wymaga tłumienia reakcji ubocznych i może być przeprowadzane przez pirolizę, wydajności są wtedy prawie ilościowe i wynoszą powyżej 96% [15].

2.2. REAKCJE UTLENIANIA I REDUKCJI

Już od czasów odkrycia izocyjanków, prowadzono badania nad reakcjami ich utleniania. Jednym z głównych produktów utleniania izocyjanków są izocyjaniny. Gautier [22] wykazał, że izocyjanek metylu i izocyjanek etylu mogą być utleniane przez tlenek rtęci(II), tworząc złożoną mieszaninę, z której można wyizolować niewielką ilość izocyjanianu etylu [15], [23].

Od czasu tego odkrycia testowano różne utleniacze oraz systemy katalityczne w celu wytworzenia izocyjanianów z izocyjanków, w tym reakcję izocyjanków alkilowych z ozonem (Rys. 5). W tej reakcji ustalono, że izocyjanek o dużej masie cząsteczkowej mogą być skuteczniej przekształcane w izocyjaniny niż ich małowymiarowi odpowiedniki. Stwierdzono również, że proste sole niklu(II) mogą służyć jako katalizatory w reakcji izocyjanków z tlenem. Przykładem może być eksperyment zaobserwowany przez Deming'a oraz Novak'a [24], którzy przepuszczali tlen przez roztwór izocyjanku tert-butyłu i NiCl_2 w THF, co prowadziło do ilościowego utleniania do odpowiedniego izocyjanianu (Rys. 5). W tym przypadku autorzy uznali, że kation niklu(II) został zredukowany do kationu niklu(I) przez izocyjanek, a następnie ponownie utleniony do kationu niklu(II) przez tlen.

W obecności nadmiaru tlenu obserwowano utlenianie izocyjanku, natomiast katalityczna ilość tlenu sprzyjała procesowi polimeryzacji [15, 24].

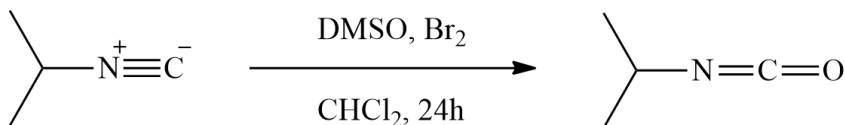


R= łańcuch alkilowy

Rysunek 5. Schemat reakcji izocyjanków alkilowych z ozonem lub tlenem oraz z solami niklu(II)

Figure 5. Scheme of reactions of alkyl isocyanides with ozone or oxygen and nickel(II) salts

Johnson i Daughetee [23] opisali utlenianie izopropylizocyjanku i fenyloizocyjanku za pomocą dimetylosulfotlenku (DMSO) w obecności chlorowców (Rys. 6). Dodanie 5 moli halogenków (bromu, jodu lub chloru) do równomolowej mieszaniny izopropylizocyjanku i DMSO w chloroformie w podwyższonej temperaturze prowadziło do tworzenia się izocyjanianu izopropylowego i siarczku dimetylowego. Z fenyloizocyjanku powstawał również fenyloizocyjanian z bromem i DMSO. Ta sama grupa naukowa zaproponowała również utleniacz w postaci N-tlenku pirydyny w obecności jodu. Szczegółowo zbadano utlenianie izopropylizocyjanku i izocyjanków aromatycznych. Jednak N-tlenek pirydyny nie reagował z izocyjankami bez obecności halogenku. Dopiero po usunięciu odpowiednich soli możliwe było otrzymanie docelowych izocyjanków [15, 23].



Rysunek 6. Schemat utleniania izopropylizocyjanku za pomocą sulfotlenku dimetylu (DMSO) w obecności chlorowców

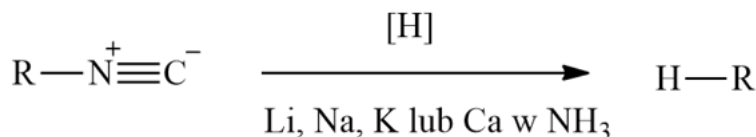
Figure 6. Scheme of oxidation of isopropylisocyanide and with dimethyl sulfoxide (DMSO) in the presence of halogens

W literaturze przedstawiane są również sposoby utleniania izocyjanków do izotiocyanianów z wykorzystaniem selenu jako katalizatora. Pomimo początkowych trudności ze znalezieniem związków, które będą utleniać izocyjanki, w ciągu ostatnich dwóch dekad zostało wprowadzonych kilka nowych metod katalitycznych, pozwalających na transformację izocyjanków w izotiocyaniany. Później wykazano, że również tellur może pełnić rolę katalizatora w powstawaniu izotiocyanianów, jego aktywność okazała się niezwykle wysoka i znacznie przewyższała aktywność

seleniu. Niestety, toksyczność telluru i seleniu, ogranicza praktyczne zastosowanie tych metod w syntezach organicznych [15].

Redukcja izocyjaników prowadzi do powstania trzech głównych produktów: amin drugorzędowych, amin pierwszorzędowych oraz węglowodorów. Reakcja deaminacji za pomocą izocyjaników jest interesująca z punktu widzenia syntezy organicznej, natomiast tworzenie pierwszo- i drugorzędowych amin może być szerzej wykorzystywane w dziedzinie biochemii [15].

Pierwszym odkryciem związanym z redukcją izocyjaników była obserwacja Ugi'ego oraz Bodesheim'ego [27] o ilościowej redukcji izocyjaników do odpowiadających im węglowodorów przez roztwory metali (litu, sodu, potasu, wapnia) w ciekłym amoniaku (Rys. 7) oraz hipoteza, że izocyjanek jest w stanie przyjąć dwa elektrony w procesie jedno- lub dwuetapowym po czym nastąpi rozerwanie wiązania C-N [15, 27].



R= łańcuch alkilowy

Rysunek 7. Redukcja izocyjaników do odpowiadających im węglowodorów roztworami metali w ciekłym amoniaku

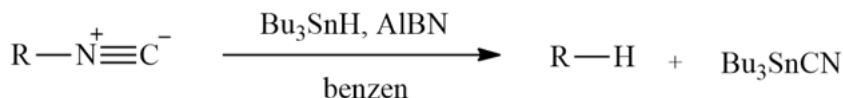
Figure 7. Reduction of isocyanides to their corresponding hydrocarbons by solutions of metals in liquid ammonia

W późniejszym czasie Buchner i Dufaux [28] stwierdzili, że redukcyjne rozszczepienie izocyjaników zachodzi nie tylko w ciekłym amoniaku, ale również przy zastosowaniu THF jako rozpuszczalnika. Autorzy przedstawili dwuetapowy mechanizm, w którym przyjęcie pierwszego elektronu przez izocyjanek, prowadziło do powstania pośredniego anionu rodnikowego, który mógł przyjąć drugi elektron, to z kolei prowadziło do powstania pośredniego karboanionu i jonów cyjanekowych [15].

W literaturze [10] zostało przedstawione również alternatywne medium redukujące, naftalenidek sodowy w 1,2-dimetoksyetanie (DME). Metoda wykorzystująca to medium, pozwala na przekształcenie zarówno aromatycznych, jak i alifatycznych amin pierwszorzędowych do węglowodorów za pośrednictwem izocyjaników, w wygodny i wydajny sposób.

Jednakże wszystkie metody redukcji, w których wykorzystuje się rozpuszczalniki zazwyczaj prowadzą do powstania racemicznego produktu z chiralnego izocyjaniku.

Została opisana również redukcja rodnikowa izocyjanków alifatycznych przez woderek tributylocyny(IV), która może być stosowana do deaminacji wielu różnych amin (Rys. 8).

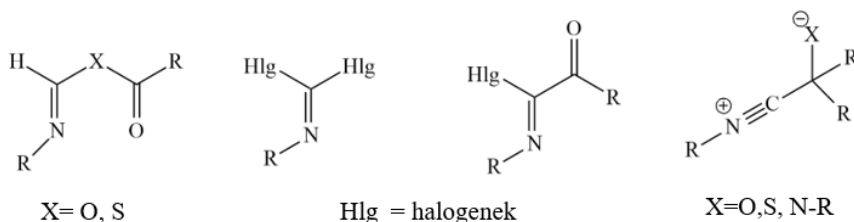


R= Bn(97% wydajności), c-heksyl (47% wydajności), t-Bu (45% wydajności)

Rysunek 8. Redukcja rodnikowa izocyjanków alifatycznych przez woderek tributylocyny(IV)
Figure 8. Radical reduction of aliphatic isocyanides by tributyltin(IV) hydride

2.3. REAKCJE Z ELEKTROFILAMI

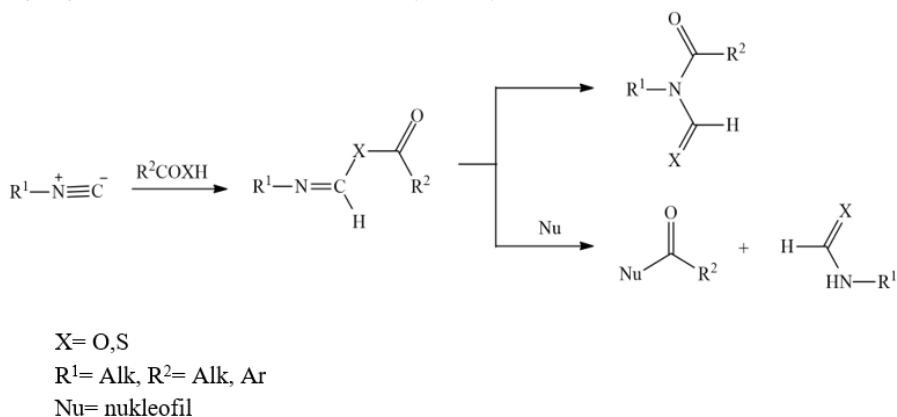
Cechą charakterystyczną elektrofilowej addycji do grupy izocyjankowej jest powstawanie wysoce reaktywnych O- i S-acylowych izoimidów, dihalogenoizocyjanków, halogenków imidolowych oraz amfijonowych produktów pośrednich (Rys. 9), które mogą dalej reagować z różnymi odczynnikami nukleofilowymi, powodując w ten sposób powstanie możliwości dla nowych reakcji syntezy. Półprodukty powstałe w wyniku tej addycji mogą być wykorzystane w syntezie związków heterocyklicznych w przypadku wewnątrzcząsteczkowych transformacji lub do projektowania nowych reakcji wieloskładnikowych w przypadku reakcji międzycząsteczkowych [15], [29].



Rysunek 9. Produkty pośrednie reakcji izocyjanków z elektrofili.
Figure 9. Intermediates in reaction of isocyanides with electrophiles

Przykładami reakcji z udziałem izocyjanków oraz elektrofili, mogą być reakcje z kwasami, reakcje z halogenkami, reakcje z aktywowanymi alkenami oraz alkanami, a także reakcje z związkami karbonylowymi oraz iminami [15].

Izocyjanki reagując z kwasami tworzą wysoce reaktywne O-acylowe izoimidy, które są kluczowymi związkami pośrednimi we wszystkich reakcjach izocyjanków z kwasami karboksylowymi. W zależności od warunków reakcji i struktury izocyjanku, w wyniku tej reakcji mogą powstawać różne rodzaje amidów. Dodając nadmiar kwasu karboksylowego względem izocyjanku można otrzymać symetryczny bezwodnik kwasu karboksylowego i formamidu [8]. Danishefsky i jego współpracownicy [30] wykazali, że pod wpływem ogrzewania mikrofalowego w temperaturze 150°C w CHCl₃, reakcja ta może prowadzić do powstania amidów, nie posiadających podstawników, poprzez migrację grupy acylowej i zapewnić wydajniejsze tworzenie wiązań amidowych (Rys. 10) [31].



Rysunek 10. Reakcja zaproponowana przez Danishefski'ego
 Figure 10. A reaction proposed by Danishefski

Istnieją również S-acylowe izotioamidy, które generowane są w reakcjach izocyjanków z tiooctanami i są znacznie bardziej reaktywne niż ich oksy analogi i w konsekwencji, odpowiadające im przegrupowanie przebiega znacznie szybciej. Obecnie, reakcje S-acylowych izotioimidów z aminami prowadzi się w temperaturze pokojowej w dichlorometanie, w tym przypadku izocyjanki nie są włączane do struktury finalnej, lecz służą jako czynnik aktywujący, np. jak N,N- dicykloheksylokarbodiimid (DCC). W związku z tym, metodę tą można uznać za znaczący postęp w zrozumieniu budowy wiązań amidowych [29].

Zarówno O- jak i S- półprodukty mogą reagować z alkoholami, a także z aminami pierwszo- i drugorzędowymi, tworząc różne estry i amidy z dobrą wydajnością. Jeszcze większe wrażenie zrobił sukces tej metody w wytwarzaniu amidu trzeciorzędowego [15].

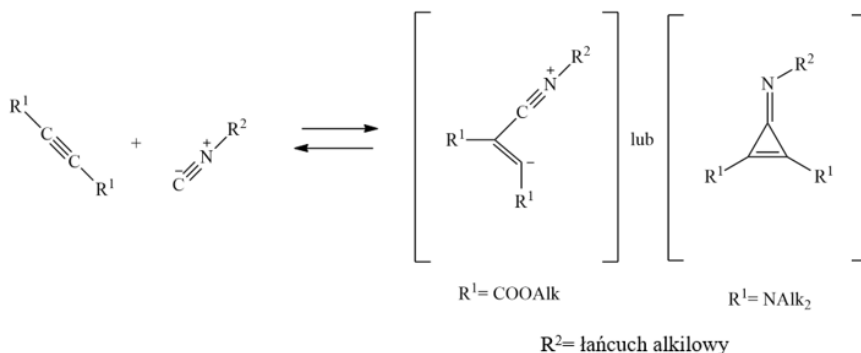
Inne kwasy reagują z izocyjankami w podobny sposób, prowadząc do powstania różnych związków heterocyklicznych. [15].

Reakcje izocyjanków z halogenkami zostały odkryte w 1892 roku, dzięki opracowaniu przez Nefa [31] aromatycznych dichlorków izocyjanu, w reakcji aromatycznych izocyjanków z chlorem w roztworze zimnego chloroformu. Aktualnie opracowanych zostało wiele bardziej dogodnych metod syntezy tych związków. Chociaż przez wiele lat chlorowanie izocyjanków było uważano za reakcję egzotyczną, której praktyczne zastosowanie w syntezie organicznej ma poważne ograniczenia, sytuacja zmieniła się po wprowadzeniu dogodnych metod otrzymywania izocyjanków [15].

Dihalogenoizocyjanki są stosunkowo stabilnymi pochodnymi, które mogą być izolowane po dodaniu chloru lub bromu do roztworu izocyjanków. Reakcja przebiega wydajnie, zarówno z aromatycznymi i alifatycznymi izocyjankami oraz zawierającymi zawadę sterczyną czy nawet elektrofilowymi. Obecność dwóch atomów halogenu aktywuje wiązanie podwójne C=N w kierunku ataku nukleofilowego, a ewentualne addycje zachodzą w sposób sekwencyjny. W związku z tym związki te mogą stanowić podstawę do reakcji domino lub tandemowych, w których kilka etapów jest wykonywanych jako jeden proces, bez konieczności izolacji jakichkolwiek produktów pośrednich [31].

Podobnie jak w przypadku chlorków acylowych, inne związki zawierające halogen reagują z izocyjankami, tworząc niestabilne produkty pośrednie, które w większości przypadków ulegają dalszej cyklizacji. Na tej metodologii oparto wiele ścieżek syntetycznych [34].

Reakcje izocyjanków z alkenami i alkinami są możliwe dzięki obecności atomu węgla posiadającego wolną parę elektronową w strukturze grupy izocyjankowej, umożliwiającego udział tej grupy w różnych typach cykloaddycji jako partner 1,1-dipolarny. W przypadku związków z aktywowanymi wiązaniami podwójnymi i potrójnymi, taka cykloaddycja może prowadzić do cyklopropenów (Rys. 11) [34, 35].



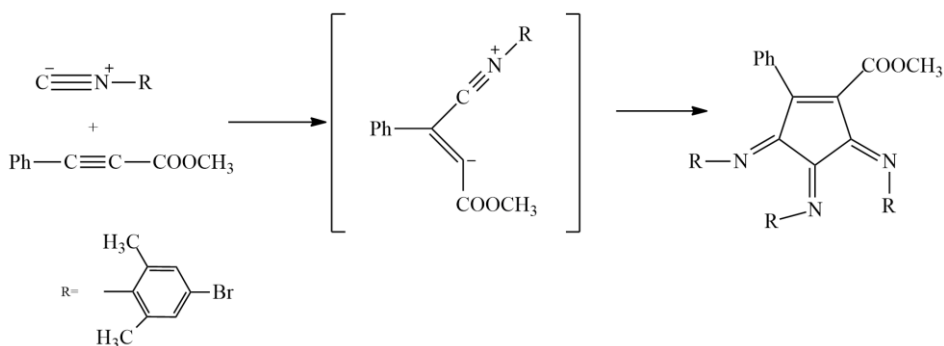
Rysunek 11. Cykloaddycja związków z aktywowanymi wiązaniami potrójnymi
Figure 11. Cycloadding of compounds with activated triple bonds

Alkeny zawierające grupę aryłową oraz grupę alkilową wykazują obojętność wobec izocyjanków pod wpływem ogrzewania. Istnieje jednak doniesienie, w którym postuluje się, że cyklopropeniminy są produktem reakcji pomiędzy izocyjankami aryłowymi, posiadającymi podstawniki dezaktywujące, a bogatymi w elektrony alkinami. Zgodnie z tymi danymi, obecność podstawników dezaktywujących w pierścieniu aromatycznym ma tendencję do przyspieszania cykloaddycji, tak że diamino – podstawione alkiny będą przyjmować izocyjanki znacznie szybciej niż monoamino - podstawione alkany [34].

Badania teoretyczne z wykorzystaniem funkcjonalnej teorii gęstości (DFT) wykazały stopniowy charakter tej reakcji, w której etapem determinującym szybkość jest addycja grupy izocyjankowej do atomu węgla alkinu, co prowadzi do powstania amfijonowego półproduktu. Drugim etapem jest zamknięcie pierścienia w celu otrzymania produktu końcowego (cyklopropenimina) [35].

Należy tu zaznaczyć, że pomimo wyjątkowej możliwości tej reakcji, brak jest obecnie danych dotyczących jej praktycznego wykorzystania w syntezie organicznej, głównie ze względu na niskie wydajności produktów oraz słabą powtarzalność wyników. Niemniej jednak, wieloskładnikowe reakcje, które zostały odkryte na podstawie tej chemii są znacznie bardziej obiecujące syntetyczne niż początkowe reakcje dwuskładnikowe [15].

Alkiny posiadające podstawniki dezaktywujące mogą służyć jako inicjator reakcji oligomeryzacji. W konsekwencji, oligomeryzacja 4-bromo-2,6-dimetylo-fenyloizocyjanku w obecności 3-fenylopropionianu metylu została zaobserwowana przez Takizawę i współpracowników [36]. W rezultacie, pochodne cyklopentanu zostały wyizolowane z 41% wydajnością (Rys. 12) [36].



Rysunek 12. Oligomeryzacja 4-bromo-2,6-dimetylo-fenyloizocyjanku w obecności 3-fenylopropionianu metylu

Figure 12. Oligomerization of 4-bromo-2,6-dimethyl-phenylisocyanide in the presence of methyl 3-phenylpropionate

Podobnie jak alkeny, alkiny posiadające podstawniki o ujemnym efekcie mezomerycznym mogą służyć jako inicjatory w oligomeryzacji izocyjanków, z wysoką selektywnością. W tym rodzaju oligomeryzacji inicjator tworzy wiązanie chemiczne w strukturze finalnej, co otwiera drogę do syntezy produktów o różnych stosunkach inicjatora do izocyjanku [2].

Ostatnim rodzajem reakcji są reakcje izocyjanków ze związkami karbonylowymi. Znane są różne alifatyczne i aromatyczne aldehydy i ketony, które ulegają cyklizacji z izocyjankami, w obecności katalitycznych ilości kwasów Lewisa, takich jak BF_3 . Addycja ta obejmuje zazwyczaj oddziaływania trzech i więcej cząsteczek z różnymi ekwiwalentami związków karbonylowych i izocyjanków. Najczęściej spotykany typ tych reakcji charakteryzuje się addycją dwóch cząsteczek izocyjanku cząsteczek do jednego wiązania $\text{C}=\text{O}$ [2].

Preparatywne zastosowanie tej chemii wymaga jednak tłumienia reakcji ubocznych, co w większości przypadków nie jest możliwe [15].

2.4. REAKCJE Z NUKLEOFILAMI

Reakcje izocyjanków z nukleofilami są ważnym narzędziem w syntezie organicznej, zastosowanie głównie znalazły reakcje transformacji wewnątrzcząsteczkowych [15].

Reakcje międzycząsteczkowe z wykorzystaniem izocyjanków najczęściej polegają na addycji izocyjanków do wiązania węgiel-metal, w tej reakcji używane są Li, Mg i Ca. Reakcje te nie są jednak szeroko opisane w literaturze [15].

Powszechnie wiadomo że izocyjanki wykazują kilka cech, które ograniczają ich praktyczne zastosowanie w syntezie organicznej. Ich wadą jest posiadanie efektu indukcyjnego, który zwiększa kwasowość wiązania C-H przy atomie α w izocyjankach alifatycznych oraz kwasowość grupy *orto*-metylowej w izocyjankach aromatycznych [15], [37].

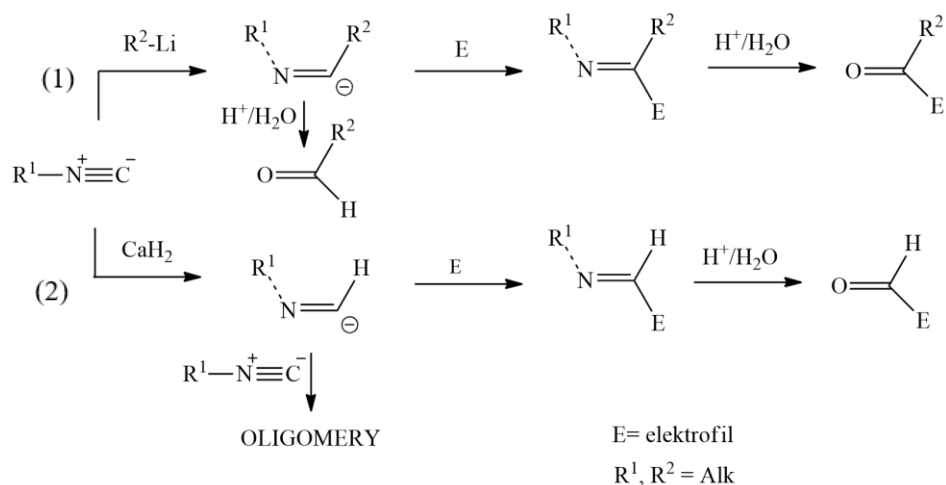
Dlatego ze względu na konkurencyjną reakcję deprotonacji, tylko ograniczone typy izocyjanków mogą być stosowane w reakcjach z nukleofilami, należą do nich 2,6-dipodstawione izocyjanki arylove, 1,2-dizocyjanoaren oraz izocyjanki o zwiększonej elektrofilowości [38].

Reakcje izocyjanków z nukleofilami możemy podzielić na dwie grupy: reakcje ze związkami organometalicznymi oraz reakcje z wodorotlenkami, alkoholami i aminami [39].

Reakcje ze związkami organometalicznymi polegają na addycji tych związków do izocyjanku. Przykładami mogą być opisane przez Ugi'ego oraz Walborsky'ego, odczynniki Grignarda, które mogą być poddane reakcji z izocyjankiem w celu otrzymania odpowiednich aldymin magnezowych z dobrą wydajnością.

Izocyjanek tetrametylobutyłu (TMBI) nazywany odczynnikiem Walbrosky'ego, może służyć jako reagent do syntezy związków karbonylowych. Addycja alkilolitów do tego izocyjanku prowadzi do powstania aldimin litowych. Związki te służą jako wszechstronne odpowiedniki anionów acylowych. Powstałe aldiminy następnie poddaje się działaniu różnych związków organicznych i hydrolizie, aby otrzymać odpowiedni związek karbonylowy (Rys. 13) [39, 40].

Oprócz tych dwóch przykładów dodanie wodoroku metalu do izocyjanku powoduje również wytworzenie syntetycznego odpowiednika anionu formylowego, który jest ważnym blokiem budulcowym w syntezie organicznej (Rys. 13) [39, 40].



Rysunek 13. (1) Addycja alkilolitu do TMBI, oraz przekształcenie do odpowiednich związków karbonylowych

(2) Dodanie wodoroku metalu do funkcji izocyjanku

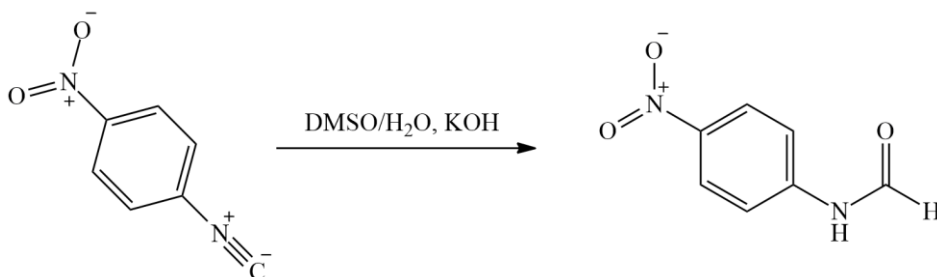
Figure 13. (1) Alkylolithium addition to TMBI, and conversion to the corresponding carbonyl compounds

(2) Addition of metal hydride to isocyanide function

W reakcjach izocyjaneków z wodorotlenkami, alkoholami oraz aminami, izocyjanki są obojętne wobec tych związków. Jednakże, izocyjanki aromatyczne zawierające podstawniki dezaktywujące, izocyjanozyny i związki pokrewne ulegają tym przemianom bez aktywacji grupy izocyjankowej. Wybór izocyjaneków o zwiększonej elektrofilowości jest ograniczony, ponieważ reagenty tego typu ulegają spontanicznej, niekatalizowanej polimeryzacji, a zatem należy określić optymalne połączenie wysokiej elektrofilowości i stabilności dla praktycznego wykorzystania tych odczynników. Najpopularniejszymi izocyjanekami o zwiększonej elektrofilowości są 4-nitro- i 2-cyanoizocyjanki, 2-cyanoizocyjanobenzen, 2- i 3-izocyjanopirydyna, izocyjanotriazyny oraz 1,2-di-izocyjanobenzen [38, 41].

Tak więc, w przeciwieństwie do innych aromatycznych izocyjaneków, 4-nitroizocyjanobenzen reaguje z wodorotlenkami w wodnym DMSO (Rys. 14). Można

uznać tę reakcję jako ważny dowód na zauważalne zmiany w reaktywności grupy izocyjankowej [38, 41].



Rysunek 14. Schemat reakcji 4-nitro-izocyjanobenzenu z wodorotlenkami w mieszaninie DMSO/woda
Figure 14. 4-nitro-Isocyanobenzene reaction with hydroxide in a DMSO/water mixture

UWAGI KOŃCOWE

Izocyjanki posiadają właściwości, które czynią je unikalną grupą w chemii organicznej. W ich strukturze występuje atom węgla, który formalnie jest dwuwartościowy. Pozwala to na udział tych związków w większości reakcjach w chemii organicznej. Mogą one być jednocześnie elektrofilami, nukleofilami lub karbenami. Dzięki temu biorą one udział w reakcjach przegrupowania, redukcji i utleniania, reakcjach z elektrofilami, reakcjach z nukleofilami oraz reakcjach polimeryzacji. Wiele z tych reakcji otwiera nowe możliwości w chemii organicznej oraz jest podstawą aby istniejące już reakcje mogły zostać przeprowadzone.

Pomimo iż niektóre reakcje z udziałem izocyjanków zostały odkryte ponad 100 lat temu, w ciągu ostatnich dwóch dekad pojawiło się wiele nowatorskich reakcji, które stawiają podstawę do spopularyzowania tej grupy związków. Bogaty zasób reakcji w jakich mogą brać udział izocyjanki pozwala na zastosowanie ich w projektowaniu syntez zarówno leków, polimerów oraz wielu produktów codziennego użytku. Pozwalają również na uproszczenie wielu istniejących do tej pory reakcji w chemii organicznej. Dlatego, bardzo ważne jest aby uświadamiać chemików oraz naukowców zajmujących się innymi dziedzinami o potencjalnym wykorzystaniu tych związków. Reakcje izocyjanków są obszarem, który cały czas się rozwija i może zapewnić dostęp do wielu nowych metod syntezy innych związków organicznych.

Tabela 2. Podsumowanie zastosowania reakcji z udziałem izocyjaneków

Table 2. Summarizing the use of reactions involving isocyanides

| RODZAJ REAKCJI | ZASTOSOWANIE |
|--------------------------------|--|
| Przegrupowanie | Przegrupowanie izocyjanek-cyjanek można stosować jako narzędzie w syntezie organicznej, zwłaszcza w przeksztalcaniu amin w odpowiadające im nityle |
| Utlenianie i redukcja | Utlenianie i redukcja izocyjaneków odgrywa znaczącą rolę we współczesnej syntezie organicznej jako dogodna metoda przeksztalcania grup funkcyjnych w odpowiednie węglowodory, mocznik i tiomocznik |
| Reakcje z elektrofilami | Reakcje izocyjaneków z kwasami są użyteczne w syntezie organicznej, przede wszystkim jako metoda konstruowania wiązań amidowych i ich odpowiedników. Reakcje izocyjaneków z halogenkami mogą stanowić podstawę do przemiany procesów wieloetapowych w reakcje jednoetapowe, bez konieczności izolacji produktów pośrednich. Reakcje izocyjaneków z alkenami mogą stanowić dobre źródło do identyfikacji nowych produktów reakcji wieloskładnikowych Reakcje izocyjaneków ze związkami karbonylowymi stanowią narzędzie do syntezy czterocząłkowych związków heterocyklicznych i indoli. |
| Reakcje z nukleofilami | Reakcje związkami organometalicznymi mogą zapewnić dostęp do dużej różnorodności aldymin, które mogą być wykorzystane jako zamaskowane aniony acylowe lub formylowe. |

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] G.C. Tron, *Chemie International Edition* 2012, **51**, 12659
- [2] V. Nenajdenko John Wiley & Sons, 2012
- [3] A. Massarotti, F. Brunelli, S. Aprile, M. Giustiniano, G.C. Tron, *Chemical Review* 2021, **121**, 10742
- [4] M.J. Garson, J.S. Simpson, *Natural Product Reports* 2004, **21**, 164
- [5] X. Zhang, L. Evanno, E. Poupon, *The Journal of Organic Chemistry*, 2020, 1919
- [6] M.S. Edenborough, R.B. Herbert, *Natural Product Reports* 1998, **5**, 229
- [7] P.J. Scheuer, *Accounts of chemical research*, 1992, **25**, 433
- [8] A. Dömling, I. Ugi, *Angewandte Chemie* 2000, **39**, 3168
- [9] W. Lieke, Ueber das Cyanallyl. *Annalen der Chemie und Pharmacie* 1859, **112**, 316
- [10] H.M. Walborsky, G.E. Niznik *The Journal of Organic Chemistry* 1972, **37**, 187
- [11] R. Obrecht, R. Herrmann, I. Ugi, *Synthesis (Stuttg)* 1985, **400**
- [12] K. Matsumoto, T. Moriya, M. Suzuki, *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, 1985, **43**, 764
- [13] P. Patil, M. Ahmadian-Moghaddam, A. Dömling. *Green Chemistry* 2020, **22**, 6902
- [14] W. Weith, *Gesellschaft* 1873, **6**, 210

- [15] M.A. Mironov, *Applications in Synthesis and Material Science*, 2012, 35
- [16] C. Rüchardt, M. Meier, K. Haaf, J. Pakusch. *Angewandte Chemie International Edition in English* 1991, **30**, 893
- [17] G.W. Van Dine, R. Hoffmann *Journal of the American Chemical Society*, 1968, **90**, 3227
- [18] J. Casanova Jr, N.D. Werner, R.E Schuster, *Journal of Organic Chemistry*, 1966, **31**, 3473
- [19] M. Meier, C. Rüchardt, *Tetrahedron Lett* 1983, **24**, 4671
- [20] M. Meier, B. Mueller, C. Ruechardt, *The Journal of Organic Chemistry* 1987, **52**, 648
- [21] H.Y. Kang, A.N. Pae, Y.S. Cho, H.Y. Koh, B.Y. Chung, *Chemical Communications* 1997, 821
- [22] A. Gautier, *Annalen der Chemie und Pharmacie* 1869, **149**, 29
- [23] H.W. Johnson Jr, P.H. Daughetee Jr, *The Journal of Organic Chemistry*, 1964, **29**, 246
- [24] T.J. Deming, B.M Novak, *Journal of the American Chemical Society*, 1993, **115**, 9101
- [25] D. Prosperì, *Synlett* 2006, 0786
- [26] J. Hiebl, E. Zbiral, *Liebigs Annalen der Chemie*. 1988, 765
- [27] I.Ugi, F.Bodesheim, *Chemische Berichte* 1961, **94**, 1157
- [28] W. Büchner, R. Dufaux, *Helvetica Chimica Acta*, 1966, **49**, 1145
- [29] P.A.S. Smith, N.W. Kalenda, *The Journal of Organic Chemistry* 1958, **23**, 1599
- [30] X. Li, Y. Yuan, W.F. Berkowitz, L.J. Todaro, S.J. Danishefsky, *Journal of the American Chemical Society*, 2008, **130**, 13222
- [31] U. J Nef, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1892, **270**, 267
- [32] Y. Rao, X. Li, S.J. Danishefsky, *Journal of the American Chemical Society*, 2009, **131**, 12924
- [33] X.Wu, J.L. Stockdill, P. Wang, S.J. Danishefsky, *Journal of the American Chemical Society* 2010, **132**, 4098
- [34] L.T. Nguyen, T.N. Le, F. De, *Journal of the American Chemical Society* 1999, **121**, 5992
- [35] T. Livinghouse, *Tetrahedron* 1999, **55**, 9947
- [36] T. Takizawaz, N. Obata, Y. Suzuki, T. Yanagida, *Tetrahedron Letter* 10, 3407
- [37] T. Saegusa, I. Yoshihiko. *Synthesis (Stuttg)* 1975, 291
- [38] D. Cunningham, G.J. Buist, S.R. Arkle, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* 1991, **5**, 89
- [39] H.M. Walborsky, W.H. Morrison III, G.E. Niznik., *Journal of the American Chemical Society*, 1970, **92**, 6675
- [40] M.J. Marks, H.M. Walborsky, *The Journal of Organic Chemistry* 1982, **47**, 52
- [41] D.H.R. Barton, N. Ozbalik, B. Vacher, *Tetrahedron* 1988, **44**, 3501

Praca wpłynęła do Redakcji 31 stycznia 2023 r.

