

Politechnika Gdańska
Wydział Chemiczny
Katedra Chemii Organicznej

Rozprawa doktorska

**NOWA METODA SELENYLOWANIA Z UŻYCIEM
DISELENIDU *BIS(O,O-DIIZOPROPYLOFOSFOROTIOILU)***

Mgr inż. Arkadiusz Majewski

Promotor: dr hab. inż. Witold Przychodzeń

Gdańsk 2012

*Panu dr hab. inż. Witoldowi Przychodzeń
dziękuję za wspólne lata pracy w laboratorium
chemii organicznej, serdeczną opiekę merytoryczną i
poświęcony czas, a także za poczucie humoru oraz
liczne, prowadzone przez nas rozmowy.*

*Panu dr hab. inż. Jarosławowi Chojnackiemu
dziękuję za wykonanie analizy krystalograficznej
mojego związku.*

*Pracownikom Międzyuczelnianego Laboratorium NMR
dziękuję za wykonanie widm otrzymanych przeze mnie
związków oraz uprzejmość.*

*Dziękuję również całemu zespołowi
Katedry Chemii Organicznej za pomoc i miłą
atmosferę w codziennym życiu katedry.*

Mojej ukochanej żonie Asi.

*Dopiero przy końcu roboty można poznać,
od czego trzeba było zacząć.*

Blaise Pascal

Spis treści

Spis stosowanych skrótów	5
Zastosowanie związków selenu w syntezie organicznej.....	7
I Selenowe odczynniki nukleofilowe.....	8
1. Otrzymywanie nukleofilowych odczynników selenowych	8
1.1. Związki metaloorganiczne.....	8
1.2. Redukcja chemiczna.....	8
1.2.1. Metale alkaliczne oraz ich wodorki	8
1.2.2. Borowodorek sodu	9
1.2.3. Inne metody redukcji.....	10
1.3. Redukcja elektrochemiczna.....	12
2. Reakcje z udziałem nukleofilowych odczynników selenowych	13
2.1. Halogenki alkilowe	13
2.2. Otwieranie pierścieni epoksydowych	13
2.3. Estry i laktony.....	14
2.4. Addycja Michaela	15
II Elektrofilowe odczynniki selenowe	15
1. Otrzymywanie elektrofilowych odczynników selenylujących	15
1.1. Diselenid difenyłowy	15
1.2. Diselenidy wykazujące czynność optyczną.....	16
1.2.1. Otrzymywanie wybranych diselenidów chiralnych	17
1.3. Halogenki selenylowe	18
1.4. Związki selenylujące z nienukleofilowymi przeciwjonami lub grupami odchodzącymi	19
1.5. Bezpośrednie utlenianie wiązania Se-Se.....	20
2. Zastosowanie elektrofilowych odczynników selenylujących (przyłączanie do podwójnych wiązań C=C).....	20
2.1. Oksyselenylowanie	21
2.1.1. Niestereospecyficzne.....	21
2.1.2. Asymetryczne	22

2.2.	Aminoselenylowanie.....	23
2.3.	Nukleofile węglowe.....	24
3.	Usuwanie grupy selenylowej.....	25
3.1.	Redukcja.....	25
3.2.	Utlenianie.....	26
III	Reakcje rodnikowe związków selenu.....	26
1.	Prekursory nukleofilowe.....	27
2.	Prekursory elektrofilowe.....	27
3.	Karboaniony stabilizowane grupą fenyloselenylową.....	28
4.	Inicjacja światłem.....	29
IV	Charakterystyka diselenidów difosforowych.....	31
1.	Właściwości diselenidów difosforowych.....	31
2.	Otrzymywanie diselenidów difosforowych.....	32
3.	Zastosowanie diselenidów difosforowych.....	33
	Zastosowanie selenu w innych dziedzinach.....	35
I	Znaczenie w biologii i medycynie.....	35
1.	Selen jako mikroelement.....	35
2.	Substancje o potencjalnym działaniu farmakologicznym.....	36
3.	Kropki kwantowe - znakowanie celów molekularnych (ang. <i>targeting</i>) i bioobrazowanie (ang. <i>bioimaging</i>).....	40
4.	Inne zastosowania w medycynie.....	43
4.1.	Sztuczne selenoenzymy.....	43
4.1.1.	Fałdowanie białek <i>in vitro</i>	45
4.2.	Powłoki przeciwbakteryjne i przeciwzakrzepowe.....	47
II	Dodatkowe zastosowania.....	48
1.	Nadprzewodniki selenoorganiczne.....	48
1.1.	Historia nadprzewodników organicznych.....	48
1.2.	Nadprzewodniki 1D (sole Bechgaard'a) oraz nadprzewodniki 2D.....	50
2.	⁷⁷ Se NMR.....	52
	Cel pracy.....	54

Wyniki i dyskusja	56
I Nowa metoda selenylowania C-H kwasów. Reakcje diselenidu <i>bis(O,O</i> - <i>diizopropylfosforotioilu)</i> z C-nukleofilami.....	56
1. Reakcje z malonianem dietylu	57
1.1. Użycie etanolu jako rozpuszczalnika w reakcji selenylowania.....	57
1.1.1. Selenylowanie acetylooctanu etylu i acetyloacetonu.....	60
1.2. Użycie tetrahydrofuranu jako rozpuszczalnika w reakcji selenylowania	63
1.2.1. Nadmiar nukleofila.....	63
1.2.2. Wpływ powstającej w reakcji selenylowania soli (iPrO) ₂ P(S)Se ⁻ 47 ⁻ na wydajność reakcji.....	66
1.2.3. Wpływ procedury izolacyjnej na końcową wydajność reakcji selenylowania.....	67
1.2.4. Dodatek jodku metylu	71
1.2.5. Dodatek jodu.....	72
2. Reakcje z innymi C-H kwasami	74
2.1. Porównanie wydajności reakcji z użyciem jodu oraz bez jodu	74
2.2. Otrzymywanie selenylowanego octanu etylu 49l	76
2.3. Reakcje z użyciem DBU jako zasady	77
2.4. Zestawienie produktów reakcji selenylowania uzyskanych według dwóch różnych procedur.....	77
2.5. C-H kwasy, które nie ulegały reakcji selenylowania	80
II Badanie mechanizmu reakcji selenylowania	82
1. Łapacze rodników.....	82
2. Wpływ światła.....	84
III Badanie reaktywności wybranych produktów reakcji selenylowania.....	86
1. TBAF – źródło nukleofilowego anionu fluorkowego w reakcjach rozszczenia wiązania P-Se.....	86
1.1. Próby otrzymania diselenidu dimalonylowego	87
1.2. Reakcja z selenylowanym octanem etylu.....	93
1.3. Zastosowanie jodków alkilowych w reakcji rozszczepienia wiązania P-Se za pomocą TBAF	94
2. Aminy	97

3. Tiole	98
4. Jodki alkilowe.....	100
5. α,β -Nienasycone związki karbonylowe	101
IV Charakterystyka spektralna fosforoselenylowanych C-H kwasów	102
1. ^{31}P i ^{77}Se NMR	102
2. Krystaliczny (fosfortioselenylo)malonodibenzylamid.....	105
Podsumowanie.....	113
Część eksperymentalna	117
I Selenylowanie C-H kwasów	117
II Badanie mechanizmu selenylowania.....	128
III Reaktywność selenylowanego malonianu dietylu.....	130
1. Reakcje z TBAF	130
2. Reakcje z pozostałymi odczynnikami nukleofilowymi i elektrofilowymi	133
IV Synteza substancji pomocniczych	135
1. Reakcje z użyciem C-H kwasów	135
2. Synteza C-H kwasów.....	137
3. Syntezy pozostałych substancji	141
Literatura	144

SPIS STOSOWANYCH SKRÓTÓW

^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{77}Se NMR	- magnetyczny rezonans jądrowy odpowiednich jąder
$(\Delta E)_{1/2}$	- potencjał redoks
Ac	- acetyl
AIBN	- 2,2-azodi(izobutyronitryl)
Ar	- aryl
AcOH	- kwas octowy
BETS	- <i>bis</i> (etylenoditio)-tetraselenofulwalen
Bu	- butyl
DBU	- 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DCC	<i>N,N'</i> -dicykloheksylokarbodiimid
DCM	- dichlorometan, chlorek metylenu
DCNP	- 1,4-dicyjanonaftalen
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetyloamino)pirydyna
DMF	- dimetyloformamid
DMSO	- dimetylosulfotlenek
EPL	- (ang. <i>expressed protein ligation</i>) posttranslacyjna ligacja białek
eq	- ekwiwalent
EtOH	- etanol
EWG	- (ang. <i>electron withdrawing group</i>) grupa elektronoakceptorowa
GPx	- peroksydaza glutationowa
GSeH	- selenoglutation
GSeSeG	- forma utleniona selenoglutationu
GSH	- glutation
GSNO	- S-nitrozoglutation
GSSG	- forma utleniona glutationu
HER2	- (ang. <i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i>) receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HOMO	- najwyższy obsadzony orbital molekularny
HMPA	- heksametylofosforamid
HTSC	- (ang. <i>high temperature superconductor</i>) nadprzewodniki wysokotemperaturowe
LDA	- diizopropyloamidek litu
<i>m</i> CPBA	- kwas <i>m</i> -chloroperoksybenzoesowy

Me	- metyl
NSL	- (ang. <i>native chemical ligation</i>) natywna chemiczna ligacja
NEt ₃	- trietyloamina
NPSP	- N-(fenyloselenylo)ftalimid
OFB	- oksydacyjne fałdowanie (zwijanie) białek
PEG-400	- glikol polietylenowy
PET	- pozytonowa tomografia emisyjna
Ph	- fenyl
pK _a	- ujemny logarytm dziesiętny ze stałej dysocjacji kwasu
QD	- (ang. <i>quantum dots</i>) kropki kwantowe
R _f	- współczynnik retencji
ROS	- (ang. <i>reactive oxygen species</i>) reaktywne formy tlenu
SPPS	- (ang. <i>solid-phase peptide synthesis</i>) synteza peptydów na nośniku stałym
TBAF	- fluorek tetra- <i>n</i> -butyloamoniowy
T _c	- temperatura krytyczna nadprzewodnika
TCNQ	- tetracyjanochinodimetan
TEMPO	- 2,2,6,6-tetrametylo-1-piperidynyloksyl
Tf	- triflan
THF	- tetrahydrofuran
TLC	- cienkowsarstwowa chromatografia cieczowa
TMTSF	- tetrametylo-tetraselenofulwalen
TTF	- tetratiofulwalen

ZASTOSOWANIE ZWIĄZKÓW SELENU W SYNTEZIE ORGANICZNEJ

Związki selenoorganiczne mają znaczące zastosowanie w syntezie, zarówno organicznej jak i nieorganicznej. Za ich pomocą można m.in. wpływać na chemo-, regio- oraz stereoselektywność wprowadzania nowych grup funkcyjnych do cząsteczki związku chemicznego.

Nierzadko pewne właściwości związków organicznych selenu są zbliżone do ich lepiej znanych siarkowych analogów. Należy jednak zwrócić uwagę na to, iż samo wprowadzenie atomu selenu, prowadzące do otrzymania nowej cząsteczki, następnie przeprowadzenie dalszych przemian z jej udziałem, a także ostatecznie usunięcie grupy funkcyjnej zawierającej selen, zachodzą łatwiej oraz w mniej drastycznych warunkach niż te, które należy zastosować dla analogicznych związków siarkowych. Jest to spowodowane tym, że dla związków siarkowych i selenowych długości wiązań, a także ich moc różnią się. Ostatecznie prowadzi to do pewnych różnic w reaktywności pomiędzy analogami.

Związki selenoorganiczne ulegają zarówno reakcjom, w których posiadają charakter elektrofilowy jak i reakcjom gdzie są centrami nukleofilowymi. Dodatkowo biorą udział w procesach rodnikowych.

Selen został przypadkowo odkryty przez szwedzkiego chemika Jönsa Jakoba Berzeliusa w 1817 roku. Wraz z innym chemikiem, J. G. Gahnem został poproszony przez producenta kwasu siarkowego o zbadanie czerwonego osadu, który osadzał się na ścianach kotłów do wyprażania pirytów zawierających siarkę i posiadał przykry zapach zgniłych rzodkiewek. Wstępnie sądzono, że osad ten to tellur (od łac. *tellus* – Ziemia), który występował w niektórych złożach siarki. Berzelius stwierdził, że mimo iż badana przez niego substancja ma zbliżone właściwości do telluru, to jest zupełnie innym i nieodkrytym do tej pory pierwiastkiem. Nadał jej nazwę od imienia greckiej bogini księżycy Selene.¹

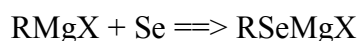
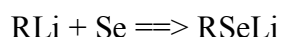
Pierwszy związek selenoorganiczny został otrzymany w 1847 roku, jednakże dopiero we wczesnych latach 70 XX wieku organiczne związki selenu znalazły szersze zastosowanie w syntezie organicznej.²

I Selenowe odczynniki nukleofilowe

1. Otrzymywanie nukleofilowych odczynników selenowych

1.1. Związki metaloorganiczne

Użyteczną metodą syntezy selenowych odczynników nukleofilowych jest insercja atomowego selenu do związków litoorganicznych oraz związków Grignarda:^{3,4,5,6}



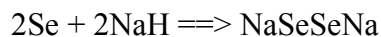
Gdzie: R = alkil, aryl; X = Cl, Br, I

Z otrzymanych soli po utlenieniu można otrzymywać diselenidy (RSe-SeR) bądź selenidy (R-Se-R')

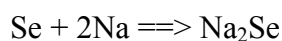
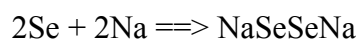
1.2. Redukcja chemiczna

1.2.1. Metale alkaliczne oraz ich wodorki

Ogrzewanie sproszkowanego selenu w DMF w temperaturze 70°C z dodatkiem niewielkiego nadmiaru wodorku sodu (NaH) prowadzi do otrzymania diselenku sodu (Na₂Se₂).⁷ Reakcję można prowadzić także w THF, ale nie jest ona tak wydajna jak w przypadku użycia DMF.



Selen daje się redukować do selenku (Se²⁻) bądź diselenku (Se₂²⁻) za pomocą metali alkalicznych (K lub Na) we wrzącym polarnym rozpuszczalniku aprotycznym (DMF, HMPA):⁸

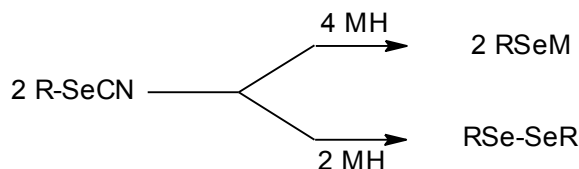


Tego typu reakcja nie zachodzi w mało polarnym rozpuszczalniku, takim jak THF nawet po 24-godzinnym ogrzewaniu. Jednakże użycie niewielkich ilości naftalenu (10% molowych w stosunku do metalu) w zawiesinie selenu w THF, powoduje, że po 3 godzinach ogrzewania do wrzenia następuje ilościowe przereagowanie substratów.⁹ Stosując równomolowe ilości selenu oraz metalu otrzymuje się diselenek o zabarwieniu czerwonym, natomiast używając 2-krotny nadmiar metalu – selenek barwy białej:



Poza redukcją wolnego selenu można przeprowadzić także redukcję diselenidów, co prowadzi do otrzymania selenolanów (RSe^-). I tutaj można użyć zarówno sodu metalicznego, jak i wodorków metali alkalicznych (LiH , NaH , KH).^{10,11,12} Reaktywność wodorków wzrasta w szeregu $\text{KH} > \text{NaH} > \text{LiH}$, a diselenidy diarylowe dużo łatwiej ulegają redukcji niż dialkylowe. Natomiast reakcje w DMF przebiegają szybciej niż w THF.

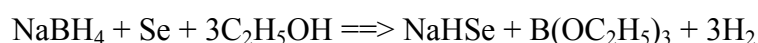
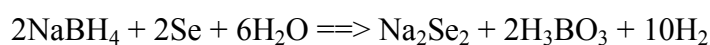
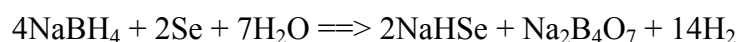
Wodorki metali alkalicznych redukują także selenocyjaniany. W zależności od stechiometrii reakcji można otrzymać selenolan, bądź diselenid.¹²



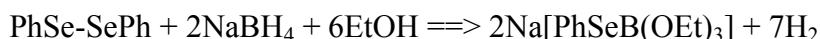
Rysunek 1. Produkty reakcji pomiędzy selenocyjanianami a wodorkami metali alkalicznych; gdzie: M = Li, Na, K

1.2.2. Borowodorek sodu

Sole selenkowe (HSe^-) oraz diselenkowe (Se_2^{2-}) można otrzymać w wyniku redukcji wolnego selenu borowodorkiem sodu (NaBH_4) w rozpuszczalniku protycznym (woda, alkohol):^{8,13,14}



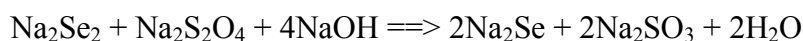
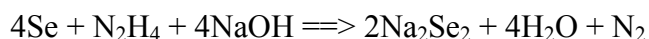
Borowodorki redukują także wiązanie Se-Se w diselenidach. Jednym z pionierów syntetycznego wykorzystania nukleofilowych odczynników selenowych był Sharpless. Jego praca z 1973 roku opierała się na reakcjach „otwierania” pierścieni epoksydowych, za pomocą zredukowanego diselenidu difenyłowego (z użyciem NaBH₄ w etanolu).¹⁵ Powstający anion selenolanowy jest mniej nukleofilowy, niż ten otrzymany w redukcji za pomocą wodoru sodu. Obniżenie nukleofilowości związane jest z tym, że w reakcji powstaje kompleks selenolan-trietoksyboran.¹⁶



1.2.3. Inne metody redukcji

Hydrazyna

Hydrazyna podobnie jak borowodorek sodu, w środowisku zasadowym redukuje selen do diselenku (Na₂Se₂),¹⁷ który następnie można przeprowadzić w selenek (Na₂Se) za pomocą podsiarczynu sodu:

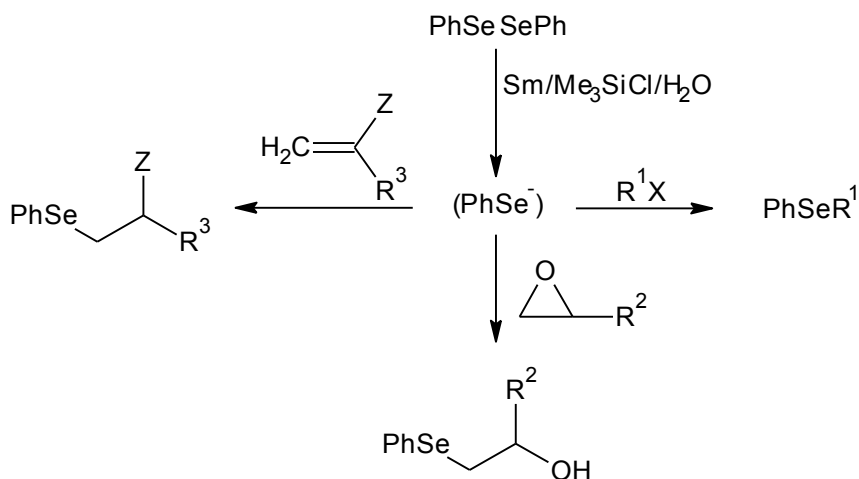


Za pomocą hydrazyny w środowisku zasadowym można także redukować diselenidy:¹⁸



Samar

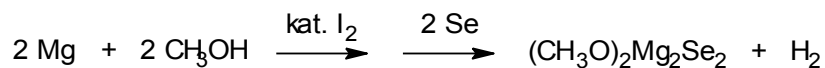
Redukcja diselenidu difenyłu w układzie Sm/Me₃SiCl/H₂O prowadzi do otrzymania fenyloselenolanu, który *in situ* może reagować z halogenkami organicznymi, epoksydami, α,β-nienasyconymi estrami (Rysunek 2) czy nityrami, dając niesymetryczne selenidy z wysokimi wydajnościami.¹⁹



Rysunek 2. Schemat reakcji z użyciem anionu fenylselenolanowego, otrzymanego w wyniku redukcji diselenidu fenylowego samarem

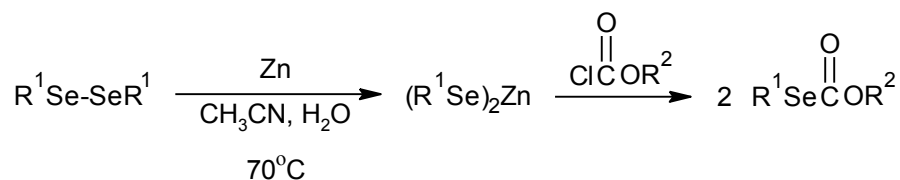
Magnez

Magnez aktywowany jodem na gorąco także redukuje selen. Zmieszanie obydwu pierwiastków w absolutnym metanolu prowadzi do otrzymania diselenku di(metoksymagnezowego):²⁰



Cynk

Nierzadko do redukcji wiązania Se-Se stosowany jest pył cynkowy z dodatkiem katalizatorów (np. halogenki indu (III)²³, chlorek cyrkonu (IV)²¹). Cynk został między innymi zastosowany w metodzie otrzymywania selenoestrów z chlorków acylowych, bezwodników kwasowych,^{21,22} oraz niesymetrycznych selenidów (R-SeR')²³.



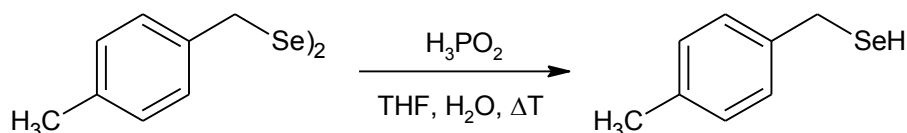
Rysunek 3. Schemat reakcji otrzymywania selenomrówczanów, poprzez użycie diselenidów zredukowanych za pomocą cynku²²

Wodorotlenek sodu wobec PEG-400 (katalizator przeniesienia międzyfazowego)

Ogrzewanie przez 6 godzin w temp. 70-80°C mieszaniny Se/NaOH w dwufazowym układzie H₂O/benzen, nie powoduje powstawania czerwonego zabarwienia, pochodzącego od anionu Se₂²⁻. Natomiast dodanie niewielkich ilości glikolu polietylenowego (PEG-400) powoduje, że warstwa wodna przybiera czerwone zabarwienie już po kilku minutach.²⁴

H₃PO₂

Redukcję diselenidów udaje się przeprowadzić nie tylko w warunkach zasadowych bądź obojętnych ale także w środowisku kwaśnym. Ogrzewanie w temp. 80°C diselenidu w 50% kwasie fosforowym (I), do momentu zaniku zabarwienia, prowadzi do otrzymania selenolu z wysoką wydajnością.²⁵



Rysunek 4. Redukcja diselenidu di(4-metylobenzylowego) za pomocą H₃PO₂²⁶

Otrzymywanie KSeCN oraz NaSeCN

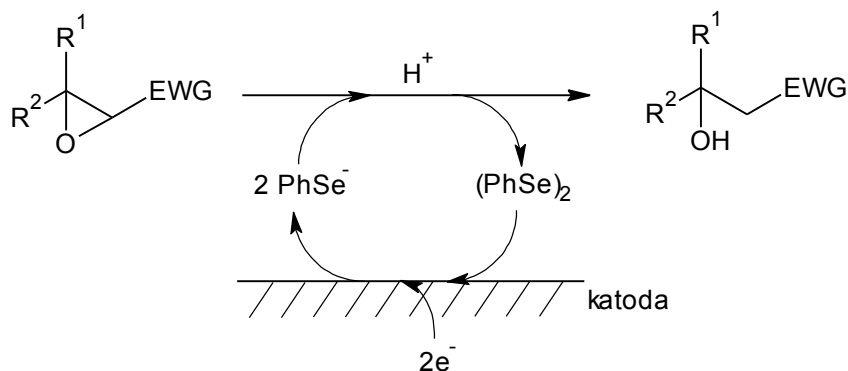
Poza wyżej wymienionymi selenolanami, selenolami, bądź solami nieorganicznymi selenu, jako reagenty w syntezie stosuje się także selenocyjanki. Otrzymuje się je poprzez stapianie selenu z cyjankiem potasu w temperaturze 150-160°C, bądź z cyjankiem sodu w temp. 240-260°C.²⁷

1.3. Redukcja elektrochemiczna

Redukcję wiązania Se-Se można przeprowadzić również z użyciem prądu elektrycznego. W trakcie przepuszczania ładunku elektrycznego przez roztwór metanolowy zawierający odpowiedni halogenek alkilowy, bądź epoksyd oraz diselenid difenylowy i czwartorzędową sól amoniową w temp. 3-4°C powstają z dużą wydajnością odpowiednie selenidy.²⁸

Podwyższenie temperatury (w niektórych przypadkach do 50°C) powoduje, że generowany *in situ* fenyloselenolan uczestniczy w reakcji redoks redukując związek α,β-epoksykarbonylowy do β-hydroksykarbonylowego w obecności donora protonu (malonian

dimetylu, kwas octowy). Użyty diselenid, można po zakończeniu procesu elektrochemicznego ilościowo regenerować.²⁹

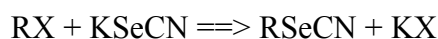
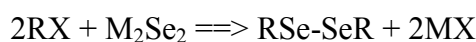
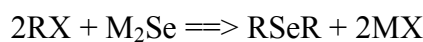
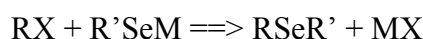


Rysunek 5. Schemat reakcji redukcji elektrochemicznej epoksydów z użyciem katalitycznych ilości (PhSe)₂; gdzie: EWG = COR, CO₂Me, CN

2. Reakcje z udziałem nukleofilowych odczynników selenowych

2.1. Halogenki alkilowe

Podstawową reakcją związków nukleofilowych, jest ich reakcja z halogenkami alkilowymi. Alkilowe i aryłowe selenolany w reakcji z halogenkami dają niesymetryczne selenidy (R-Se-R'). Natomiast selenki i diselenki metali dają w rezultacie symetryczne selenidy oraz diselenidy (RSe-SeR). Użycie selenocyjanku potasu prowadzi do otrzymania odpowiednich selenocyjanków alkilowych:

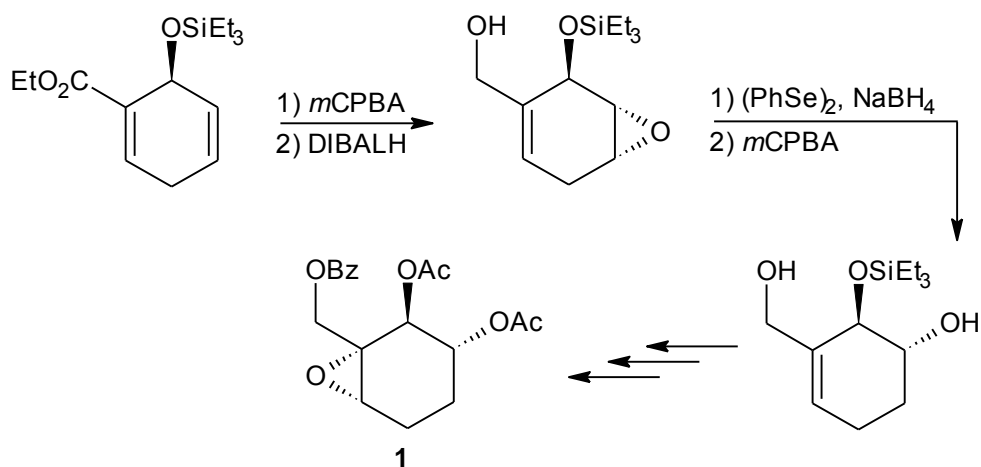


Gdzie : X = Cl, Br, I; M = Li, Na, K, inne

2.2. Otwieranie pierścieni epoksydowych

Otwieranie pierścieni epoksydowych zachodzi łatwo w reakcji z nukleofilowymi odczynnikami selenowymi. Po następczym utlenieniu grupy selenylowej zachodzi jej

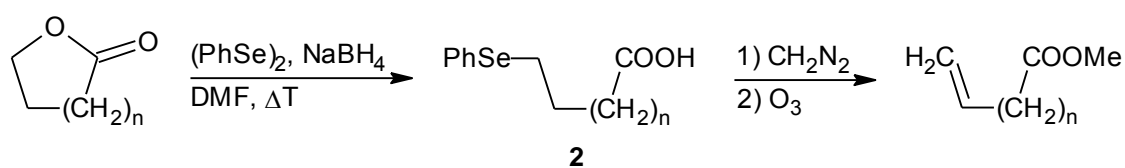
eliminacja z utworzeniem nienasyconego wiązania podwójnego. Metoda ta została zastosowana między innymi w syntezie naturalnego związku **1** o angielskiej nazwie *senepoxide* (Rysunek 6).³⁰



Rysunek 6. Schemat reakcji otrzymywania *senepoxide*

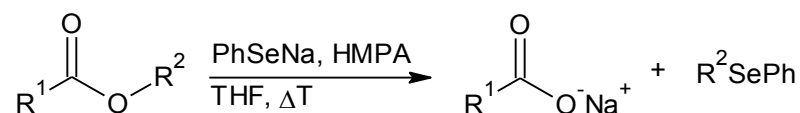
2.3. Estry i laktony

Selenolan otrzymany przez redukcję $(\text{PhSe})_2$ z użyciem NaBH_4 w etanolu nie jest wystarczająco reaktywny wobec estrów oraz laktonów. Zastosowanie bardziej drastycznych warunków (ogrzewanie w bezwodnym DMF w temp. 110-120°C) powoduje otworenie pierścienia laktonu, dając w rezultacie kwas ω -fenyloselenyloalkanowy **2** z wysoką wydajnością.



Rysunek 7. Schemat reakcji otwierania pierścieni laktonowych za pomocą fenyloselenolanu generowanego *in situ*

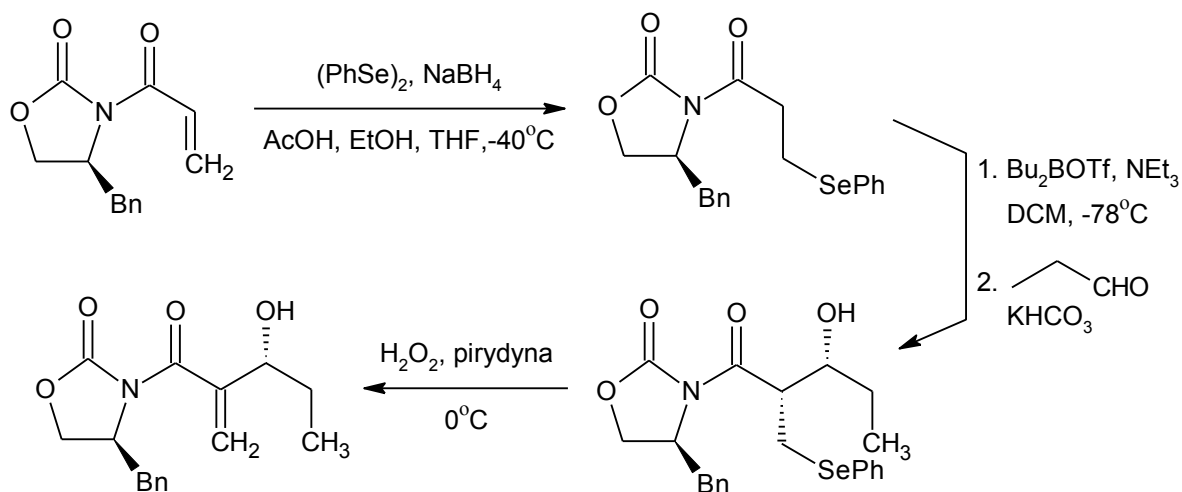
Okazało się, że nieskompleksowany, „goły” anion fenyloselenolanowy (otrzymany poprzez redukcję sodem diselenidu difenylowego we wrzącym THF) reaguje z laktonami w obecności HMPA w 67°C, bądź w obecności eteru koronowego 18-C-6 w 25°C. W podobnych warunkach następuje przemiana estrów w odpowiednie kwasy oraz selenidy.^{11,31}



Rysunek 8. O-Alkilowy rozpad estru przeprowadzony z użyciem fenylselenolanu

2.4. Addycja Michaela

Traktowanie α,β -nienasyconych związków karbonylowych selenolanami prowadzi poprzez addycję Michaela do otrzymania β -fenylseleniowych związków karbonylowych z dobrymi wydajnościami. Reakcja ta została zastosowana do ochrony α,β -nienasyconych laktonów,³² w syntezie feromonów agregacyjnych,³³ oraz ostatnio w stereoselektywnej syntezie fragmentów naturalnego związku *Tedanolide C* (Rysunek 9)³⁴.



Rysunek 9. Schemat użycia grupy fenylseleniowej do ochrony wiązania podwójnego C=C

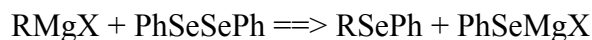
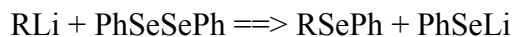
II Elektrofilowe odczynniki selenowe

1. Otrzymywanie elektrofilowych odczynników selenujących

1.1. Diselenid difenyłowy

Najczęściej stosowanym elektrofilowym odczynnikiem selenującym jest diselenid difenyłowy. Łatwy w operowaniu, bezwonny, lecz stosunkowo mało reaktywny gdyż reaguje

wyłącznie z silnymi odczynnikami nukleofilowymi. Reakcja diselenidu difenyłowego ze związkami metaloorganicznymi prowadzi do otrzymania odpowiednich selenidów:⁶

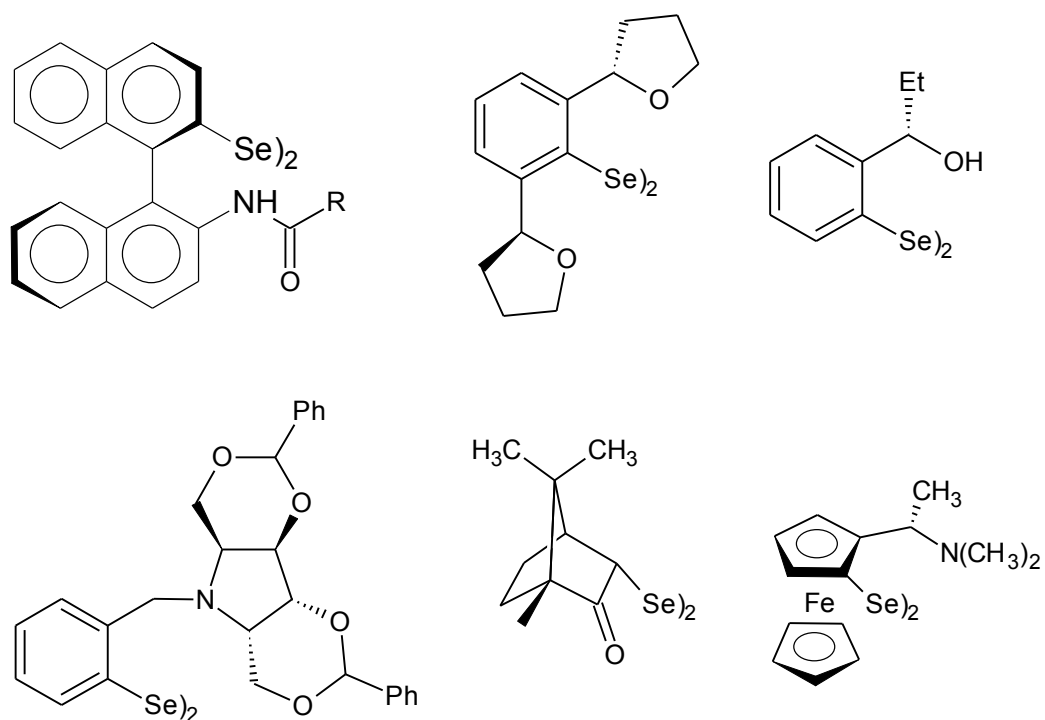


Należy dodać, iż w wypadku użycia diselenidu difenyłowego połowa selenu pozostaje niewykorzystana (grupą odchodzącą jest fenyloselenolan).

1.2. Diselenidy wykazujące czynność optyczną

Pewne reakcje z udziałem pochodnych diselenidu difenyłowego, mogą prowadzić do otrzymania mieszaniny produktów. Dlatego warto zastosować takie prekursory selenylujące, które będą wymuszać asymetryczną indukcję, prowadząc do powstania w znacznym nadmiarze pożądanego produktu. Można wśród nich wyróżnić takie, które posiadają różne grupy funkcyjne: eterowe, acetalowe, aminowe, amidowe, ketonowe, hydroksylowe, ferrocenyłowe.^{35,36,37}

Cechą charakterystyczną części z tych diselenidów jest to, że posiadają one blisko położony atom azotu bądź tlenu w stosunku do atomu selenu. Oddziaływanie pomiędzy tymi atomami powoduje utworzenie się chiralnego centrum o odpowiedniej strukturze (np. przesłaniając atom selenu z jednej ze stron, przez co atak nukleofilowy na selen, może zajść wyłącznie z drugiej strony). Taki układ atomów w przestrzeni wymusza indukcję asymetryczną.³⁸

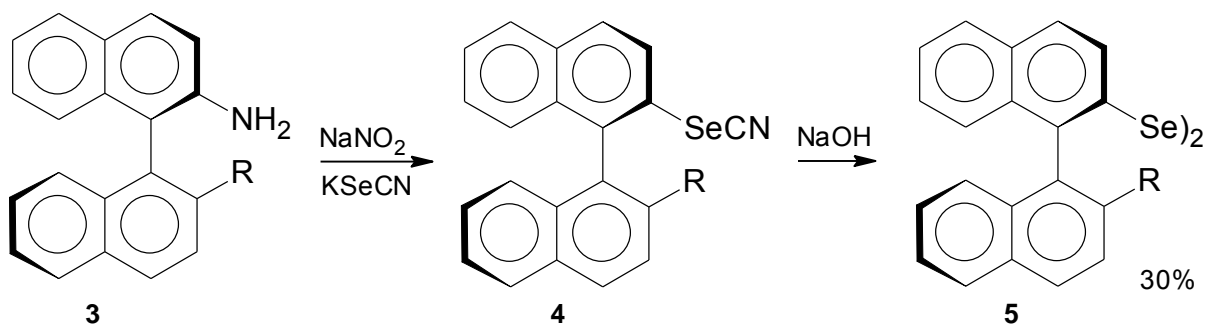


Rysunek 10. Diselenidy zawierające w swych cząsteczkach układy wpływające na stereochemię reakcji selenylowania

1.2.1. Otrzymywanie wybranych diselenidów chiralnych ³⁹

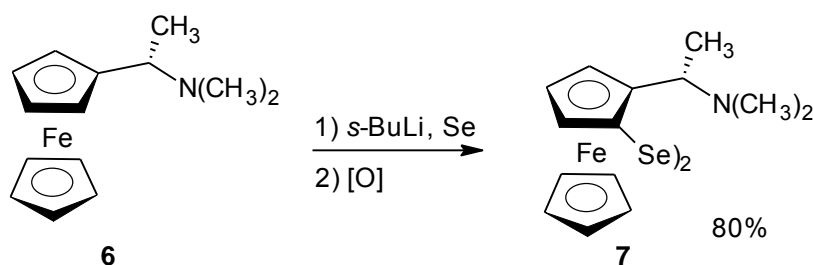
Aby zsyntetyzować chiralne diselenidy, niezbędne jest posiadanie chiralnych prekursorów, ponieważ najczęściej etap wprowadzania atomu selenu do cząsteczki jest ostatnim etapem i nie prowadzi do racemizacji produktu ostatecznego.

Wymianę grupy aminowej w chiralnej binaftyloaminie **3** na grupę selenocyjankową można przeprowadzić poprzez diazowanie. Potraktowanie otrzymanego binaftyloselenocyjanku **4** wodnym roztworem NaOH prowadzi do otrzymania chiralnego diselenidu binaftyłowego **5** z wydajnością całkowitą 30%.



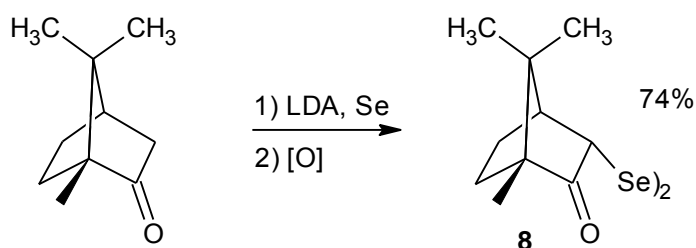
Rysunek 11. Schemat reakcji otrzymywania diselenidu binaftylowego **5**; gdzie $\text{R} = \text{H}, \text{NHAc}$

Potraktowanie aminowej pochodnej ferrocenu **6** *sec*-butylolitem i wolnym selenem, a następnie utlenienie na powietrzu, prowadzi do otrzymania produktu z 80% wydajnością.



Rysunek 12. Schemat reakcji otrzymywania diselenidu diferrocenyloвого **7**

Podobnie jak otrzymuje się diselenid diferrocenyloxy **7**, można otrzymać pochodną kamfory **8**. Po oderwaniu protonu za pomocą LDA, powstały enolan selenuje się, a następnie utlenia powietrzem otrzymując produkt z wydajnością 74%.

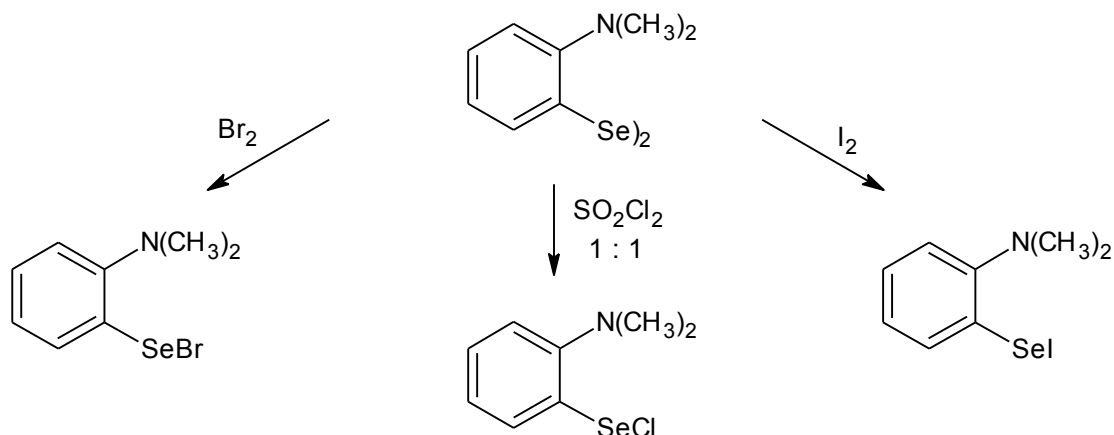


Rysunek 13. Schemat reakcji otrzymywania diselenidu z fragmentem kamfory **8**

1.3. Halogenki selenylowe

Całkowite wykorzystanie odczynnika selenylującego następuje, gdy użyje się odpowiedniego halogenku selenylowego (PhSeCl , PhSeBr , PhSeI). Związki te są bardziej reaktywne od samego diselenidu, a można je łatwo otrzymać w reakcji $(\text{PhSe})_2$ z bromem,

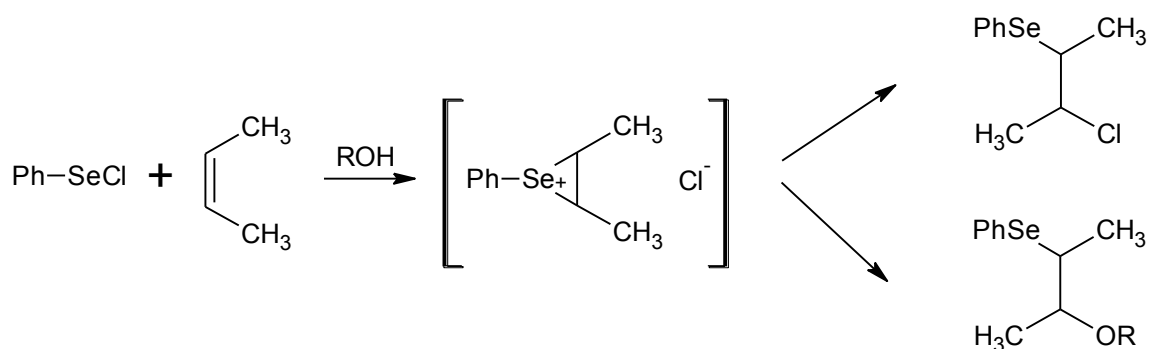
chlorem bądź chlorkiem selenyru (w stosunku 1:1) lub też jodem, a następnie od razu użyć do dalszych reakcji.



Rysunek 14. Schemat przedstawiający reakcje przekształcające diselenid w odpowiednie halogenki selenyowe ⁴⁰

1.4. Związki selenylujące z nienukleofilowymi przeciwjonami lub grupami odchodzącymi

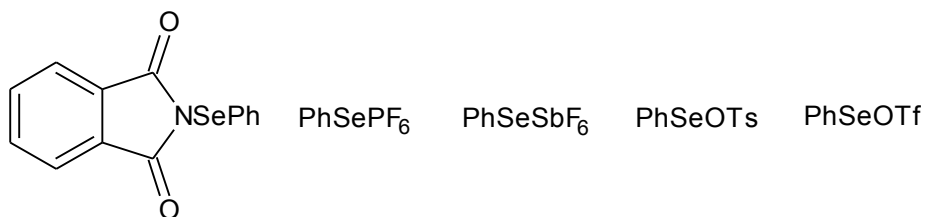
Niestety w niektórych reakcjach addycji elektrofilowej z użyciem ww. halogenków selenylowych może zachodzić niepożądana reakcja uboczna, polegająca na przyłączeniu się nukleofilowego przeciwjonu $\text{Cl}^-/\text{Br}^-/\text{I}^-$ do nowopowstałego kompleksu, powodując w rezultacie spadek wydajności oczekiwanego produktu.



Rysunek 15. Konkurencyjność pomiędzy dwoma nukleofilami (Cl^- , ROH) w tworzeniu produktu selenylowania alkeny

Dobrym rozwiązaniem tego problemu jest zastosowanie odczynników selenylujących zawierających nienukleofilowe grupy odchodzące, a jeszcze lepiej przeciwjony. Do związków tych zalicza się otrzymywany z PhSeCl : *N*-(fenyloselenylo)ftalimid (NPSP) oraz związki typu

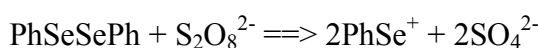
soli generowane *in situ* z użyciem: heksafluorofosforanu, heksafluoroantymonianu, tozylanu lub triflanu srebra.



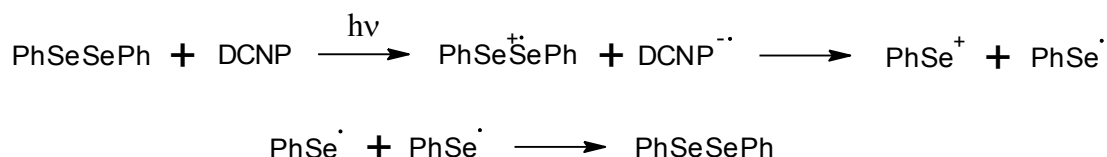
Rysunek 16. Elektrofilowe odczynniki fenyloselenylujące posiadające nienukleofilowe grupy odchodzące lub przeciwjony

1.5. Bezpośrednie utlenianie wiązania Se-Se

W innych przypadkach elektrofilowe reagenty selenylujące można otrzymywać także *in situ* poprzez utlenienie $(\text{PhSe})_2$. W reakcji diselenidu z nadsiarczanem amonu $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ powstaje siarczan fenyloselenylowy:^{41,42}



Kation fenyloselenylowy można również otrzymać w reakcji, indukowanej światłem, przeniesienia elektronu z diselenidu do 1,4-dicyjanonaftalenu (DCNP).⁴³



Rysunek 17. Utlenianie diselenidu za pomocą DCNP

2. Zastosowanie elektrofilowych odczynników selenylujących (przyłączanie do podwójnych wiązań C=C)

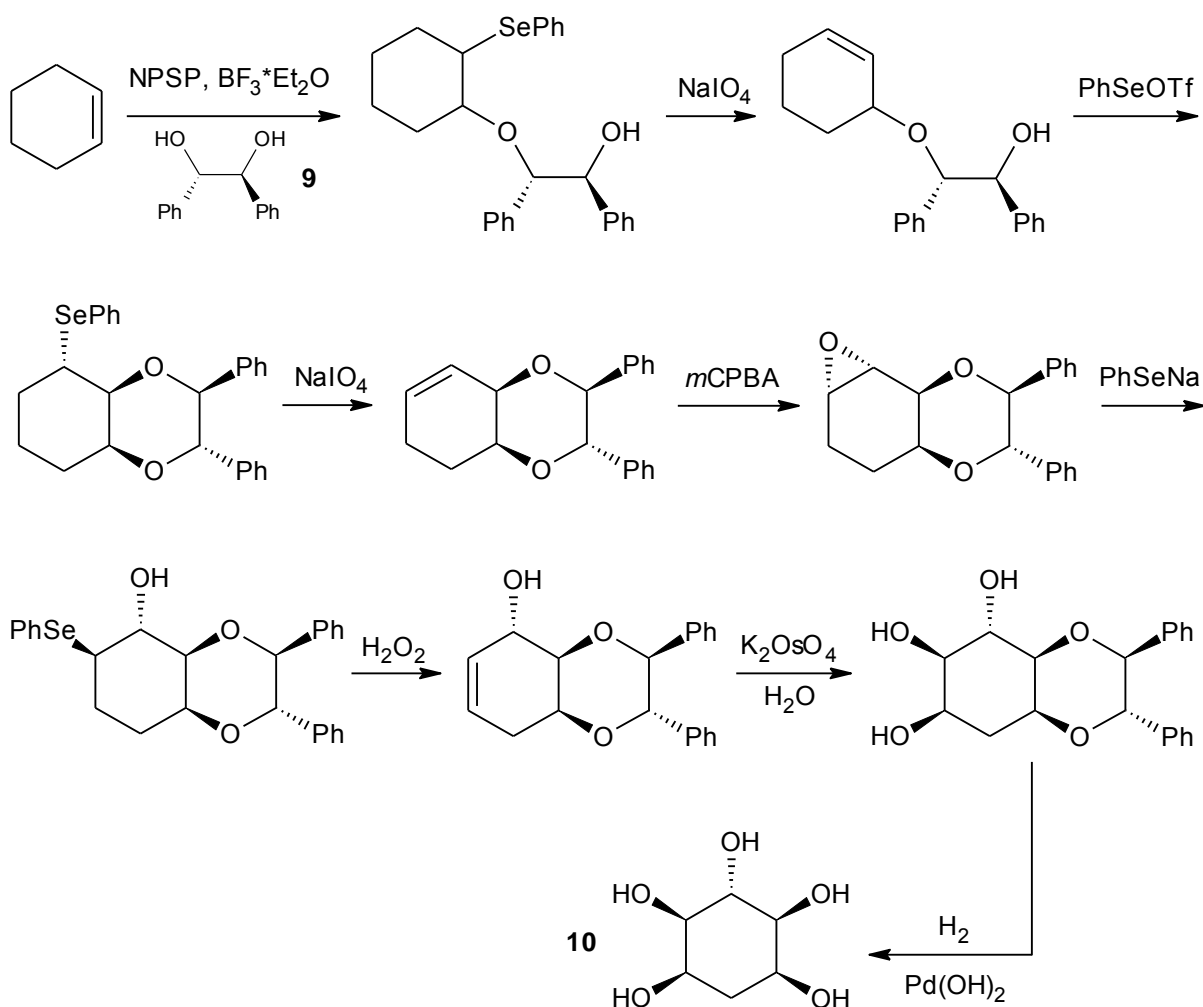
Bardzo często elektrofilowe pochodne diselenidów są wykorzystywane do funkcjonalizowania wiązań podwójnych węgiel-węgiel.

2.1. Oksyselenylowanie

2.1.1. Niestereospecyficzne

Interesującym zastosowaniem elektrofilowych odczynników selenylujących, jest cały zestaw reakcji, w wyniku których otrzymuje się naturalnie występujące związki o nazwie cyklitole.⁴⁴

Metoda ta opiera się na naprzemiennym stosowaniu odczynników selenylujących (elektrofilowych: NPSP, PhSeOTf i nukleofilowego PhSeNa) w obecności (*S,S*)-dihydrobenzoiny **9** (nukleofil) oraz utleniaczy, powodujących eliminację reszty fenylselenylowej z utworzeniem wiązania podwójnego C=C.

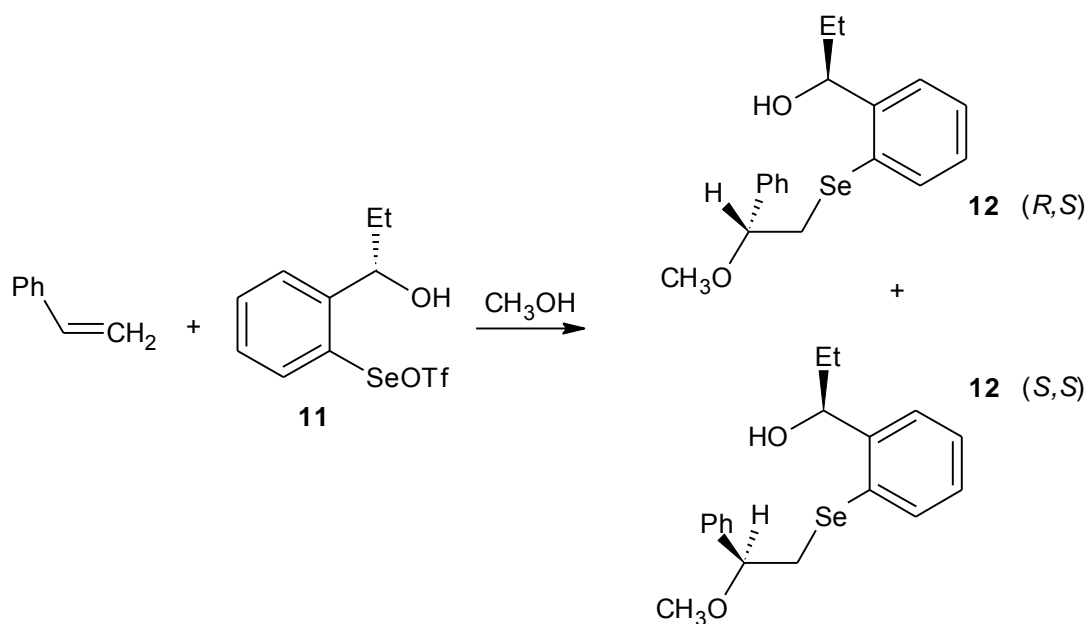


Rysunek 18. Schemat reakcji otrzymywania przykładowego cyklitolu **10**

Należy zwrócić uwagę iż w pierwszym etapie, przyłączania reszt PhSe^- oraz RO^- do cykloheksenu powstają dwa diastereoizomeryczne oksyselenidy (S,S) oraz (R,R) w stosunku 1:1. Tylko izomer (S,S) jest poddawany dalszym reakcjom.

2.1.2. Asymetryczne

Dobrym przykładem na odpowiednie wykorzystanie chiralnych diselenidów jest reakcja pochodnej jednego z nich **11** (o konfiguracji S) ze styrenem, prowadzona w metanolu.⁴⁵ Powstały produkt jest mieszaniną diastereoizomerów (R,S) i (S,S) β -metoskyselenidu **12** (Rysunek 19) w stosunku 96:4.

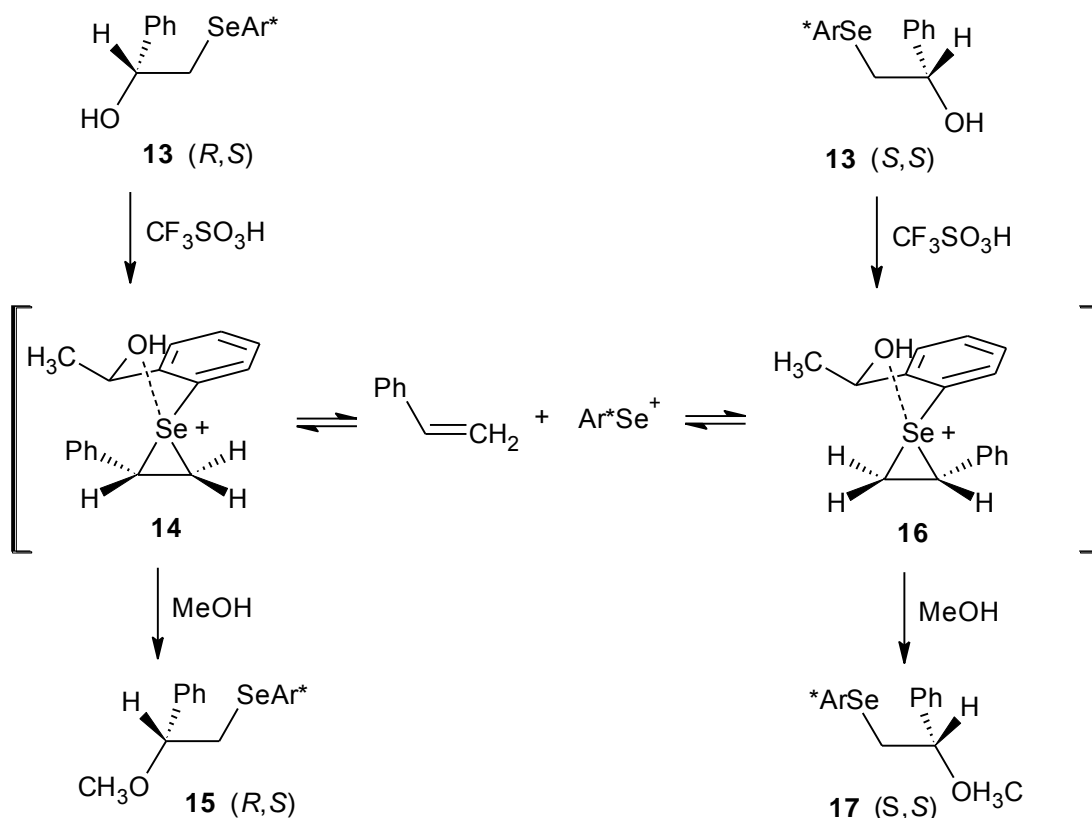


Rysunek 19. Schemat reakcji chiralnego odczynnika selenylującego **11** ze styrenem **12**

W celu wyjaśnienia takiej dystrybucji produktów wykonano następujący eksperyment, w którym użyto dwa diastereoizomery (R,S) i (S,S) β -hydroksyselenidu **13**. Każdy z nich potraktowano kwasem trifluorometanosulfonowym w metanolu, przeprowadzając substraty w β -metoskyselenidy **12**. Mieszanina z (R,S)- β -hydroksyselenidem **13**, po zakończonej reakcji zawierała (tak samo jak w reakcji wyżej) dwa diastereoizomery związku **12** (R,S) i (S,S) w stosunku 96:4. Natomiast mieszanina z (S,S)- β -hydroksyselenidem **13** - obydwa diastereoizomery (R,S) (S,S) w stosunku 1:3.

Fakt ten można tłumaczyć następująco. W reakcji obydwu β -hydroksyselenidów **13** z kwasem następuje eliminacja grupy $-\text{OH}$ z substratu. Tworzy się przejściowy związek, dający pierścieniowy układ wewnątrzcząsteczkowy, który może ulegać rozpadowi na cząsteczkę

styrenu oraz kation selenylowy, tworząc pewnego rodzaju stan równowagi. Z tego względu, że kation **14** (Rysunek 20) jest bardziej stabilny, związek **13** (*R,S*) jest prawie całkowicie przetwarzany w diastereoizomer **15** (*R,S*). Natomiast kation **16** jest mniej stabilny od wcześniej wspomnianego **14** i dlatego częściowo ulega przekształceniu w **14** zanim ulegnie podstawieniu cząsteczką metanolu.

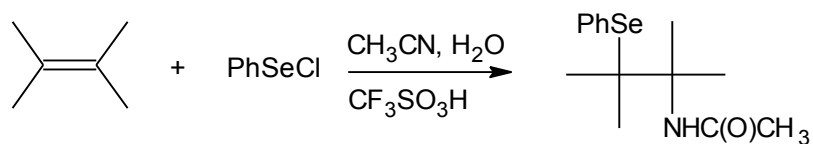


Rysunek 20. Schemat przedstawiający mechanizmu powstawania w przewodzie diastereoizomeru (*R,S*)

2.2. Aminosenylowanie

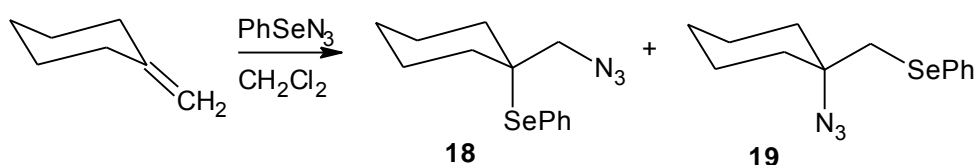
Ze względu na istotną rolę grup funkcyjnych zawierających azot, reakcja addycji elektrofilowego selenu oraz nukleofilowego azotu do wiązania podwójnego węgiel-węgiel ma szerokie zastosowanie w syntezie organicznej.

Duże znaczenie ma modyfikacja reakcji Rittera syntezy amidów. Polega ona na addycji do wiązania podwójnego C=C mono- oraz 1,2-dipodstawionych alkenów, grupy fenyloselenylowej oraz amidowej – alken traktuje się PhSeCl w mieszaninie wody i acetonitrylu w obecności kwasu trifluorometanosulfonowego.^{46,47}



Rysunek 21. Schemat reakcji tworzenia amidów zmodyfikowaną metodą Rittera

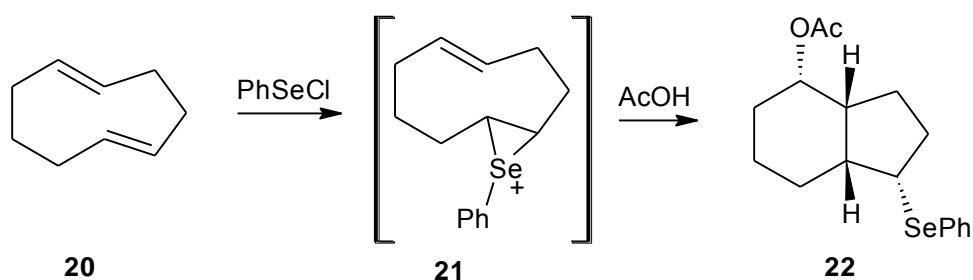
Przyłączenie grupy azydkowej, jest kolejną ważną reakcją z użyciem nukleofilowego azotu, ponieważ ugrupowanie to pozwala na zastosowanie kilku użytecznych transformacji. Reakcja egzocyklicznych alkenów z NPSP oraz azydotrimetylosilanem (Me_3SiN_3), prowadzona w chlorku metylenu, daje w rezultacie mieszaninę dwóch regioizomerów **18** i **19** (Rysunek 22) w stosunku 1:1. Użycie 0,1 ekwiwalenta *n*- Bu_4NF w mieszaninie reakcyjnej zmienia ten stosunek na 10:1.⁴⁸



Rysunek 22. Schemat reakcji addycji grupy selenylovej oraz azydkowej do alkenu

2.3. Nukleofile węglowe

Przykładem reakcji, w której funkcję nukleofila w reakcji z elektrofilowym odczynnikiem selenylującym spełnia atom węgla, jest reakcja z użyciem cyklicznego dienu **20** (Rysunek 23).⁴⁹ Powstający produkt przejściowy **21** reaguje z rozpuszczalnikiem (kw. octowy), dając w rezultacie bicykliczny produkt **22**.

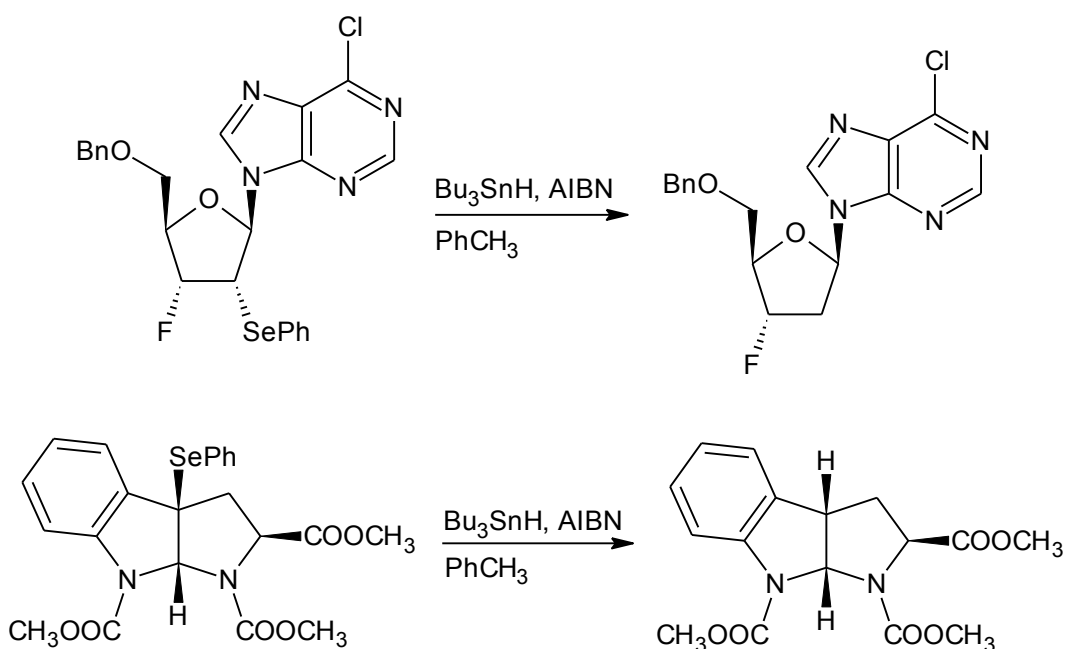


Rysunek 23. Tworzenie wiązania C-C z użyciem elektrofilowego odczynnika selenylującego

3. Usuwanie grupy selenylovej

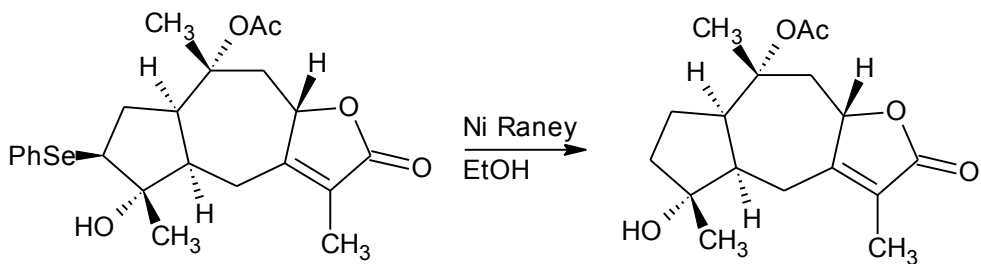
3.1. Redukcja

Podstawową metodą usuwania grupy selenylovej przyłączonej do atomu węgla jest rodnikowe rozszczepienie wiązania C-Se za pomocą tributylo- bądź trifenylocyny. Odczynnik ten działa selektywnie na grupę selenylovej wobec szerokiego spektrum innych grup funkcyjnych, a wydajności reakcji są wysokie.^{50,51}



Rysunek 24. Przykładowe reakcje z wykorzystaniem tributylocyny jako reduktora wiązania C-Se

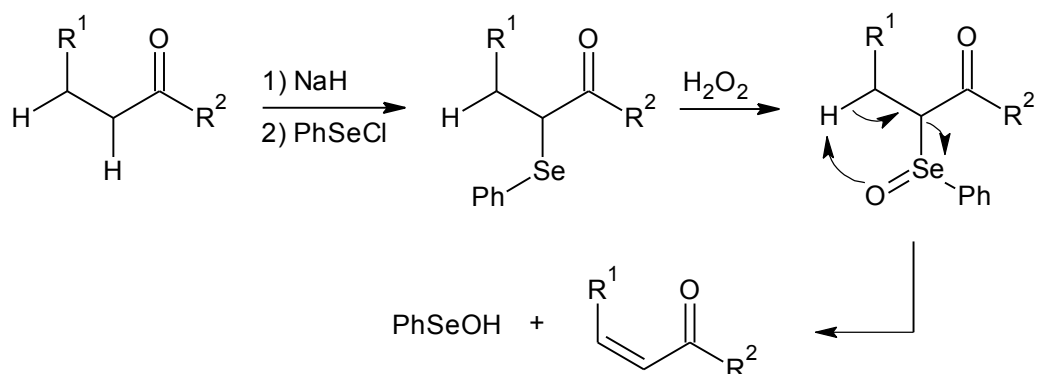
Do redukcji wiązania węgiel-selen używa się także niklu Raney'a. Redukcja selenidu prowadzona w etanolu w temperaturze pokojowej prowadzi do otrzymania produktu z wysoką wydajnością.⁵²



Rysunek 25. Schemat reakcji redukcji wiązania C-Se za pomocą niklu Raney'a

3.2. Utlenianie

Częściej niż redukcję jako efektywną metodę usuwania reszt fenyloselenylowych, stosuje się utlenianie do fenyloselenotlenku z następczą eliminacją kwasu fenyloselenenowego. Jako utleniaczy w tej metodzie używa się głównie H_2O_2 ⁵³, NaIO_4 oraz *m*CPBA.



Rysunek 26. Mechanizm wewnątrzcząsteczkowej reakcji eliminacji z udziałem selenotlenku

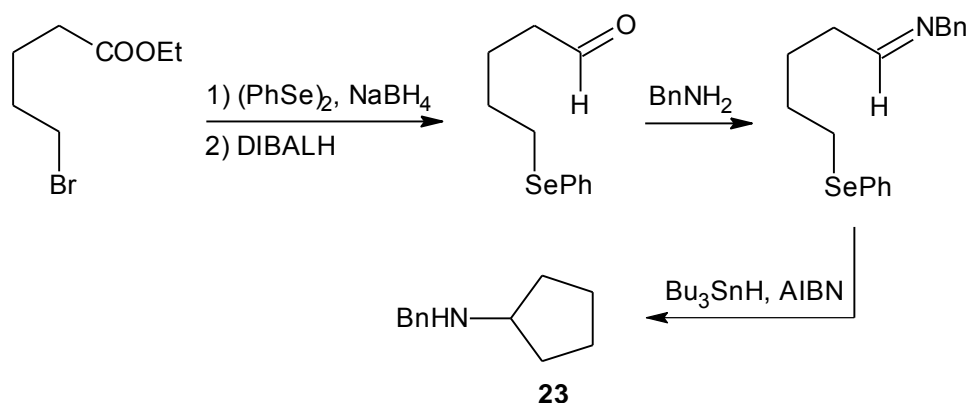
III Reakcje rodnikowe związków selenu

Reakcje z udziałem związków selenoorganicznych często mają charakter rodnikowy. Związane jest to m.in. z tym, że homolityczne rozerwanie wiązania węgiel-selen jak i selen-selen jest procesem łatwym, może być inicjowany termicznie, fotochemicznie bądź przez inne rodniki. Homoliza wiązania C-Se jest uprzywilejowana dzięki dużemu promieniowi walencyjnemu atomu selenu i identycznej elektroujemności atomów C i Se. Znaczna długość wiązania C-Se ($1,95\text{\AA}$) ułatwia jego homolizę, a trwałość rodnika selenylowego połączona z trwałością rodnika węglowego szczególnie promuje rozpad pod wpływem światła.

Jako substraty w reakcjach rodnikowych związków selenoorganicznych wykorzystuje się różne klasy związków, które można otrzymać z użyciem wyżej opisanych metod.

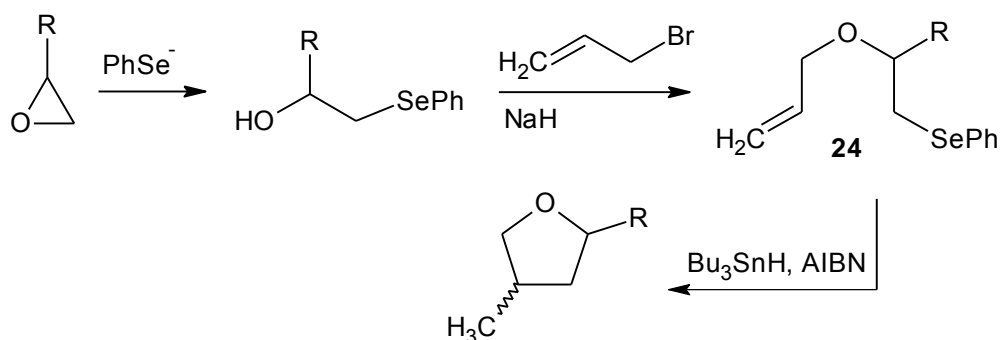
1. Prekursory nukleofilowe

Fenyloselenidy skutecznie zastępują reaktywne halogenki alkilowe w wewnątrzcząsteczkowych reakcjach cyklizacji rodnikowej wykorzystujących prekursorsy zawierające funkcję aminową lub iminową. Przykładem jest reakcja otrzymywania cyklopentyloaminy **23**.⁵⁴



Rysunek 27. Wykorzystanie PhSe^- w syntezie *N*-podstawionych cyklopentyloamin

Jednym z pierwszych zastosowań nukleofilowego fenyloselenolanu było otwieranie pierścieni epoksydowych.¹⁵ Inicjowana rodnikowo cyklizacja otrzymanego następnie eteru allilowo- β -fenyloselenyloetylowego **24** jest wygodną metodą syntezy pochodnych tetrahydrofuranu.⁵⁵

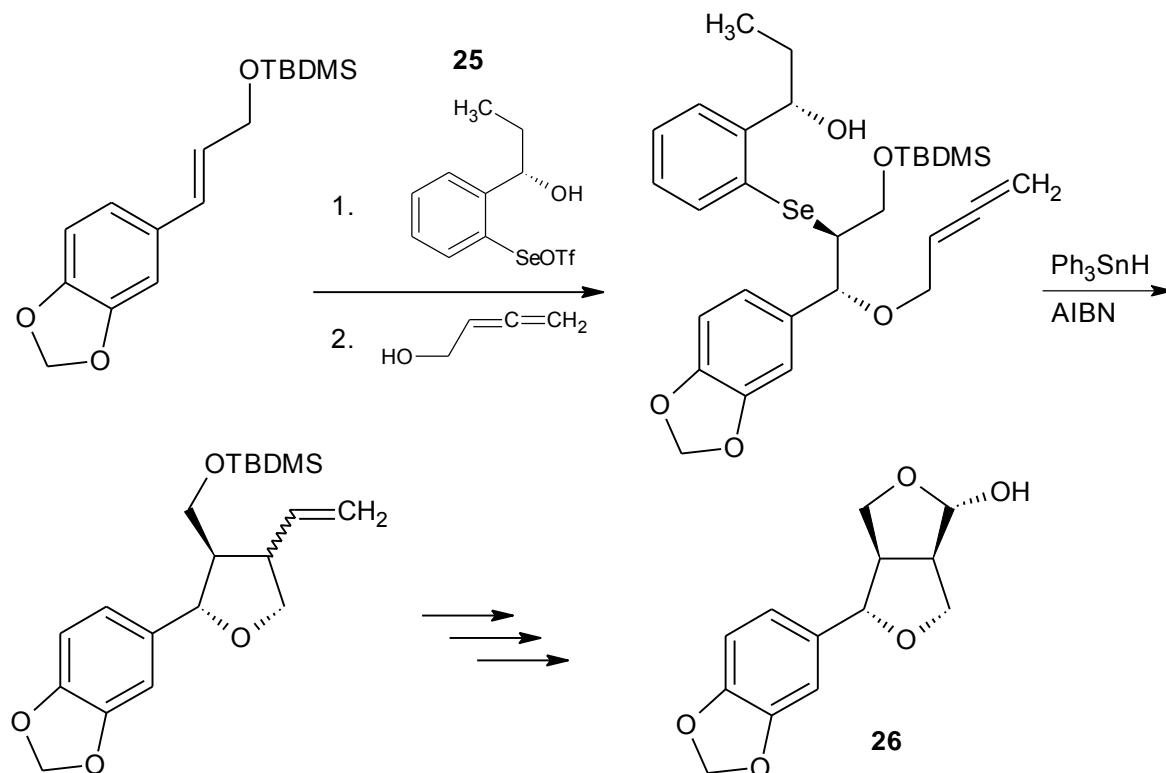


Rysunek 28. Przykład użycia PhSe^- w reakcji tworzenia pierścienia tetrahydrofuranowego

2. Prekursory elektrofilowe

Z wykorzystaniem chiralnego elektrofilowego odczynnika selenylującego **25** przeprowadzono wydajną syntezę występującego w oleju sezamowym związku **26**, o

angielskiej nazwie (+)-*samin*.⁵⁶ Związek ten jest prekursorem do otrzymywania lignanów – związków wykazujących m.in. właściwości przeciwrakowe.⁵⁷

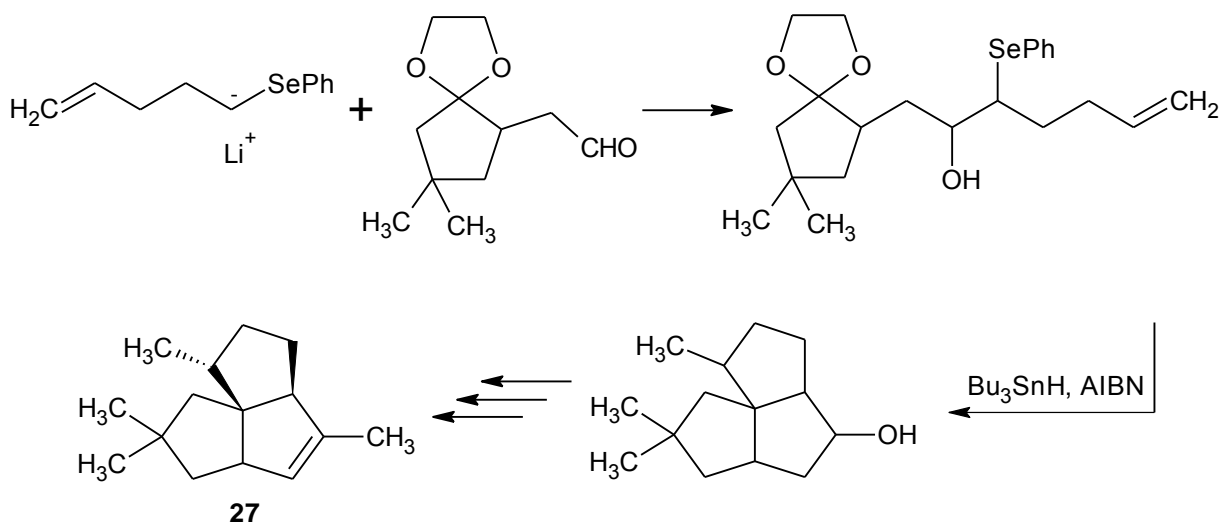


Rysunek 29. Zastosowanie chiralnego elektrofilowego triflanu 2-podstawionego benzenoselenolu **25** w syntezie (+)-*samin* **26**, której kluczowym etapem jest cyklizacja rodnikowa

3. Karboaniony stabilizowane grupą fenyloselenylową

Grupa selenylowa stabilizuje karboaniony. Dzięki temu udaje się za pomocą LDA lub butylolitu⁵⁸ otrzymać m.in. 1-selenopodstawione pochodne alkilolitu.

Sól litową fenyloselenylolitu wykorzystano m.in. w syntezie antybiotyku o angielskiej nazwie *pentalenene* **27**.⁵⁹

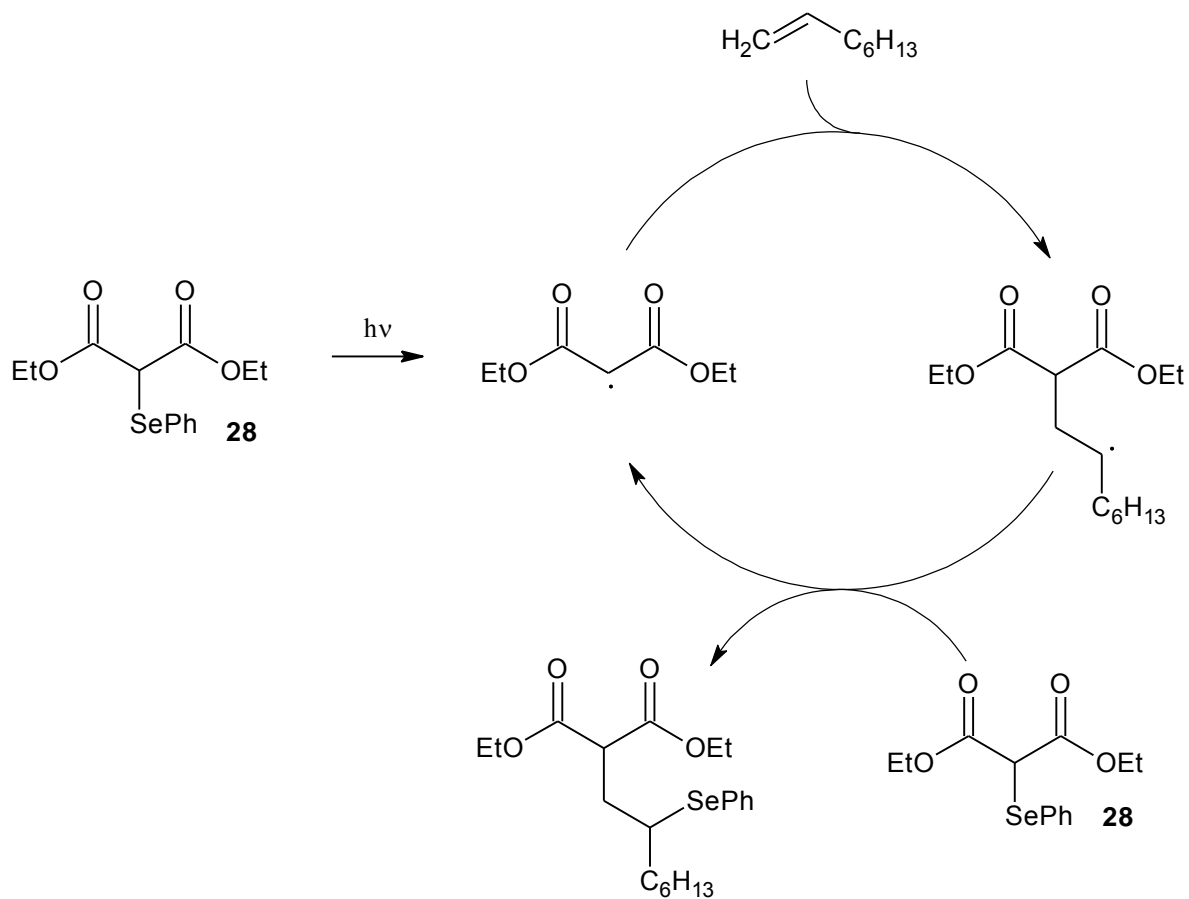


Rysunek 30. Przykład wieloetapowej syntezy, w której kluczowym etapem jest tworzenie pierścienia cyklopentanowego z użyciem 1-fenyloselenyloalkilolitu

4. Inicjacja światłem

Jak wspomniano wyżej, światło może powodować homolizę wiązania węgiel-selen związków selenoorganicznych, w których rodnik węglowy cechuje się szczególną trwałością..

Przykładem może być 2-fenyloselenylomalonian **28**, w którym już naświetlanie żarówką o mocy 275W prowadzi do rozszczepienia wiązania C-Se. Właściwość tę wykorzystał Byers. W opisanym przez niego procesie tworzący się w reakcji trwały rodnik malonylowy w obecności alkeny ulega addycji do podwójnego wiązania a nowopowstały rodnik węglowy odrywa grupę fenyloselenylową z kolejnej cząsteczki substratu tworząc nowy rodnik malonylowy. W wyniku tej reakcji łańcuchowej powstają produkty addycji 2-fenyloselenylomalonianu **28** do alkenów (bądź alkinów) z wysokimi wydajnościami.⁶⁰

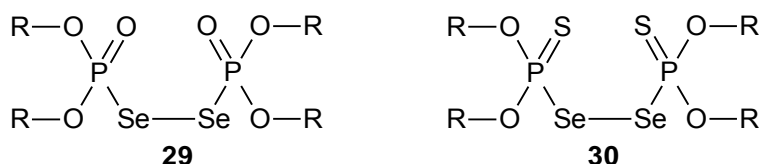


Rysunek 31. Mechanizm reakcji (inicjowanej światłem) addycji fenylselenylomalonianu 28 do wiązania podwójnego alkenu

IV Charakterystyka diselenidów difosforowych

1. Właściwości diselenidów difosforowych

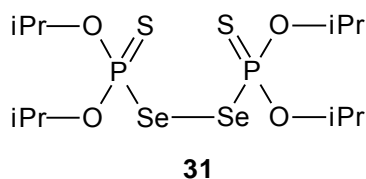
Diselenidy fosforu czterokoordynacyjnego **29**, **30** posiadają zbliżone właściwości do związków z mostkiem disulfidowym. Zwykle wykazują się mniejszą trwałością w stosunku do ich siarkowych analogów (tracą selen).⁶¹



Rysunek 32. Diselenidy: *bis(O,O-dialkilofosforowy)* **29** oraz *bis(O,O-dialkilofosforotiowy)* **30**

Diselenid *bis(O,O-dimetylofosforowy)* tworzy słomkowo-zielonkawe kryształy o niskiej temperaturze topnienia (3-4°C), związki z dłuższymi łańcuchami alkilowymi - analogicznie do disulfidów mają postać olejów. Rozpuszczalność w wodzie i rozpuszczalnikach organicznych jest podobna do rozpuszczalności analogów siarkowych. Oleje mają zieloną barwę z brunatnym odcieniem – rozcieńczone roztwory posiadają zabarwienie zielone. W nieobecności wilgoci w ciągu jednego-dwóch dni czyste związki tracą selen, co powoduje, że próbka przybiera czerwoną barwę.

Diselenid *bis(O,O-diizopropylofosforotioilu)* **31** podobnie do swojego analogu siarkowego, jest znacznie trwalszy od wyżej omawianych diselenidów difosforowych **29**.

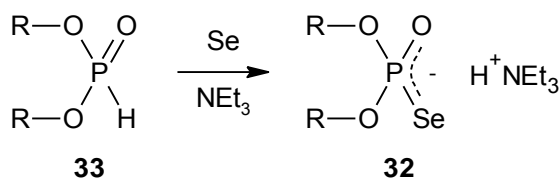


Rysunek 33. Diselenid *bis(O,O-diizopropylofosforotioilu)* **31**

Po krystalizacji z etanolu tworzy pomarańczowo-czerwone igielki o temperaturze topnienia $\sim 90^\circ\text{C}$. Podczas kilkumiesięcznego przechowywania w ciemnym naczyniu z zamknięciem, związek nie ulega rozkładowi. Jest rozpuszczalny w acetonitrylu, acetonie, izopropanolu oraz w pirydynie.⁶²

2. Otrzymywanie diselenidów disfosforowych

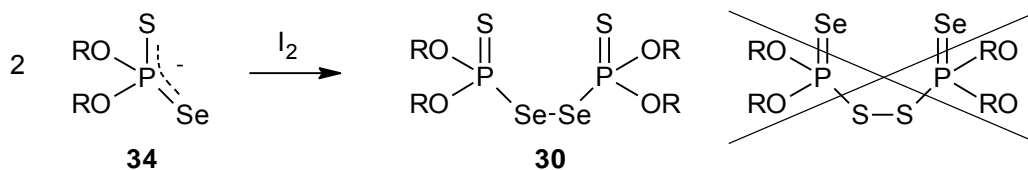
Prekursorem do syntezy diselenidu *bis*(*O,O*-dialkilofosforowego) **29** jest odpowiednia sól kwasu *O,O*-dialkilofosforoselenowego **32**. Otrzymuje się ją poprzez utlenianie fosforynu **33** selenem w obecności zasady (Rysunek 34).^{63,64} Należy pamiętać o tym, aby w trakcie utleniania soli w roztworze wodnym za pomocą jodu, środowisko reakcji nie miało odczynu zasadowego, ponieważ prowadziłoby to do utlenienia selenu (II) do selenu (IV).⁶¹



Rysunek 34.

Stwierdzono, iż sole trietyloamoniowe są trwalsze od analogicznych soli sodowych, dlatego dogodną metodą otrzymywania soli *O,O*-dialkilofosforoselenotioilowych **34** (Rysunek 35) jest utlenianie tiofosforynu elementarnym selenem, w obecności zasady (np. trietyloaminy).⁶³

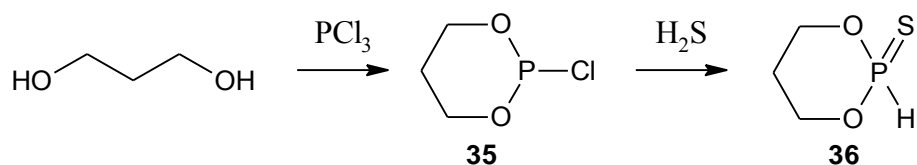
Utlenienie soli kwasu *O,O*-dialkilofosforoselenowego **34** za pomocą jodu jest łatwą i wydajną metodą otrzymywania diselenidu *bis*(*O,O*-dialkilofosforowego) **30**. Na podstawie zmierzonej wartości sprzężenia spinowego $^1J_{\text{PSe}}$ dla produktu utleniania, którego wartość wynosi $\sim 500\text{Hz}$ (dla wiązania $\text{P}=\text{Se}$ wartość ta jest równa $\sim 1000\text{Hz}$) stwierdzono, iż powstaje wyłącznie pochodna z mostkiem diselenidowym (mimo tego, iż sól **34** posiada dwie formy rezonansowe)⁶³:



Rysunek 35. Diselenid **30** jako produkt reakcji utleniania soli kwasu fosforoselenotioowego **25**

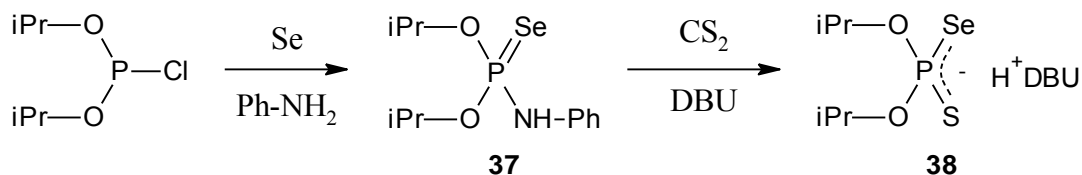
Oprócz jodu, do utleniania soli kwasów *O,O*-dialkilofosforoselenowych można stosować również chlorek siarczyny.⁶⁵

Cykliczne diselenidy difosforotiole otrzymuje się z PCl_3 i odpowiedniego diolu. Metoda ta polega na otrzymaniu odpowiedniego chlorku *O,O*-alkilofosfiny **35** z diolu i PCl_3 , a następnie jego reakcji z siarkowodorem,⁶⁶ selenowaniu i utlenieniu jodem.



Rysunek 36. Schemat reakcji otrzymywania tiofosforynu **36** - kluczowego substratu do otrzymywania diselenidu typu związku **30**

Dla diselenidu *bis(O,O*-diizopropylfosforotioilu) **31** Stec opracował oryginalną metodę otrzymywania, polegającą na utworzeniu odpowiedniego selenoamidu **37** i poddaniu go reakcji z disiarczkiem węgla:⁶²

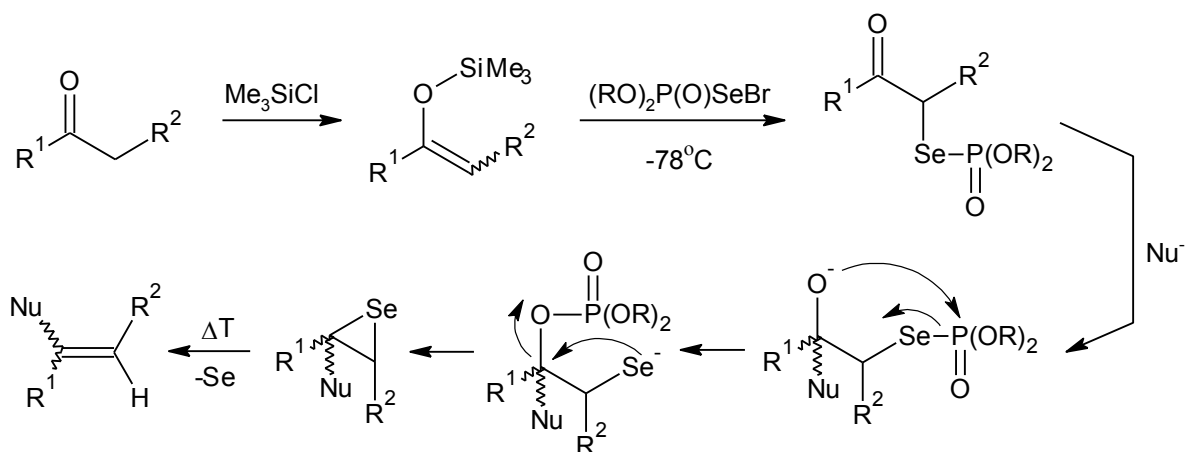


Rysunek 37. Schemat alternatywnej drogi syntezy soli kwasu *O,O*-diizopropylfosforoselenotioowego **38** polecaniej przez Steca

3. Zastosowanie diselenidów difosforowych

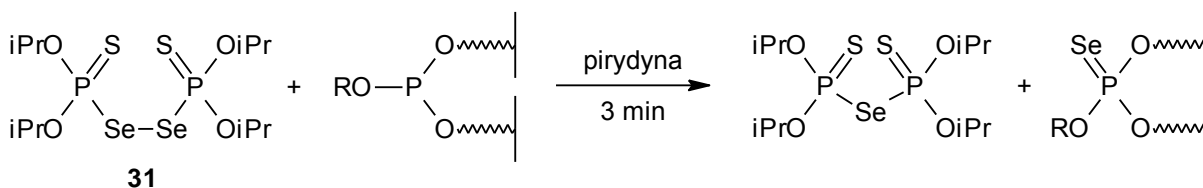
Aplikacje diselenidów fosforoorganicznych nie różnią się zasadniczo od sposobów wykorzystania ich analogów siarkowych. Jak dotychczas ich zastosowanie jest jednak bardzo ograniczone.

Wykorzystywane są głównie w porównawczych badaniach strukturalnych (NMR,⁶⁷ analiza rentgenostrukturalna^{68,69}) jako selenowe analogi odpowiednich disulfidów. W reakcji z bromem bądź chlorem tworzą odpowiednie halogenki selenylowe, które jak dotąd wykorzystywane były jedynie do konwersji ketonów w alkeny (Rysunek 38).^{70,71}



Rysunek 38. Reakcja fosfoselenylowania ketonów prowadząca po aktywacji nukleofilem do następczej defosforylacji z utworzeniem labilnego seleniranu

Diselenid *bis*(*O,O*-diizopropylfosforotioilu) **31**, obok selenu, selenocyjanku potasu (KSeCN) oraz *3H*-1,2-benzotiaselenol-3-onu znalazł jedyne jak dotąd zastosowanie jako źródło elektrofilowego selenu do selenowania estrów fosforu trójkoordynacyjnego nuklozydów.⁶²



Rysunek 39. Pierwsze zastosowanie diselenidu **31** w syntezie

Ostatnie doniesienia wskazują także na wykorzystanie diselenidów fosforoorganicznych w chemii supramolekularnej, jako układu „koła i oś” (ang. *Wheel-and-Axle*) występujących w takich strukturach jak rotaksany.⁷²

ZASTOSOWANIE SELENU W INNYCH DZIEDZINACH

I Znaczenie w biologii i medycynie

1. Selen jako mikroelement

Jeszcze na kilkaset lat przed jego odkryciem selen był uważany za pierwiastek wyłącznie toksyczny. Pierwsze wzmianki o jego negatywnych skutkach na zdrowie zwierząt pojawiły się w opisach podróży jakie na przełomie XIII-XIV wieku odbył Marco Polo na terenach Chin. Podczas jednej z wypraw w górskie rejony, stwierdził iż zwierzęta juczne zapadały na chorobę, która objawiała się rozwarstwianiem i odpadaniem części kopyt oraz utratą włosów. Jak zauważył Polo, było to spowodowane tym, iż owe zwierzęta pasły się na terenach z roślinnością występującą wyłącznie na tym obszarze. Dziś wiadomo, iż rośliny te zalicza się do tzw. akumulatorów selenu, które koncentrują w sobie selen do poziomu trującego.¹

Jednakże sytuacja uległa zmianie w 1957 roku. Wtedy to niemiecki chemik Klaus Schwartz prowadzący eksperymenty z drożdżami jako źródłem protein przypadkowo wykazał, iż szczury laboratoryjne karmione jednym z rodzajów drożdży zapadały na marskość wątroby, nie działo się to natomiast w przypadku szczurów karmionych innym rodzajem drożdży. Po przeprowadzeniu badań i wyizolowaniu substancji odpowiedzialnej za zdrowie drugiej grupy zwierząt stwierdził, iż substancja ta zawiera selen. Od tamtej pory selen uważany jest za niezbędny mikroelement w diecie zwierząt i ludzi.⁷³

W organizmach zwierzęcych i w niektórych bakteriach selen występuje pod postacią selenocysteiny - 21. aminokwasu. Najlepiej poznanym białkiem, w którego skład wchodzi selenocysteina jest peroksydaza glutationowa (GPx). Jest to enzym redukujący nadtlenki powstające w organizmie w wyniku stresu oksydacyjnego (ROS, ang. *reactive oxygen species*)^{74,75} do alkoholi (w przypadku H₂O₂ do wody). Jego dzienne zapotrzebowanie w Polsce określono na: 55 µg dla kobiet oraz 70 µg dla mężczyzn.⁷⁶ Niedobór selenu w organizmie wiąże się z takimi schorzeniami jak:^{77,78}

- ogólne osłabienie,

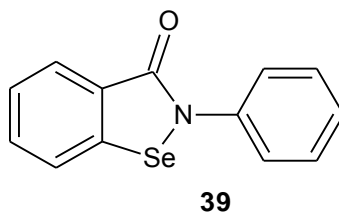
- dolegliwości mięśniowe (objawiające się np. zespołem niespokojnych nóg)⁷⁹ i stawowe,
- zaburzenia czynności serca,
- podatność na zakażenia,
- częste przeziębienia,
- większa podatność na zapadanie na choroby nowotworowe,
- pogarszanie jakości spermy,
- złe samopoczucie, depresja.

Chroniczny nadmiar selenu (dawka 600-700 µg, dziennie) w organizmie także ma swoje negatywne skutki i wywołuje selenozę. Objawami tej choroby są:

- zapach czosnku z ust,
- łamliwość włosów i łysienie,
- uszkodzenia skóry i paznokci,
- nadwrażliwość,
- problemy z wątrobą (nudności i wymioty).

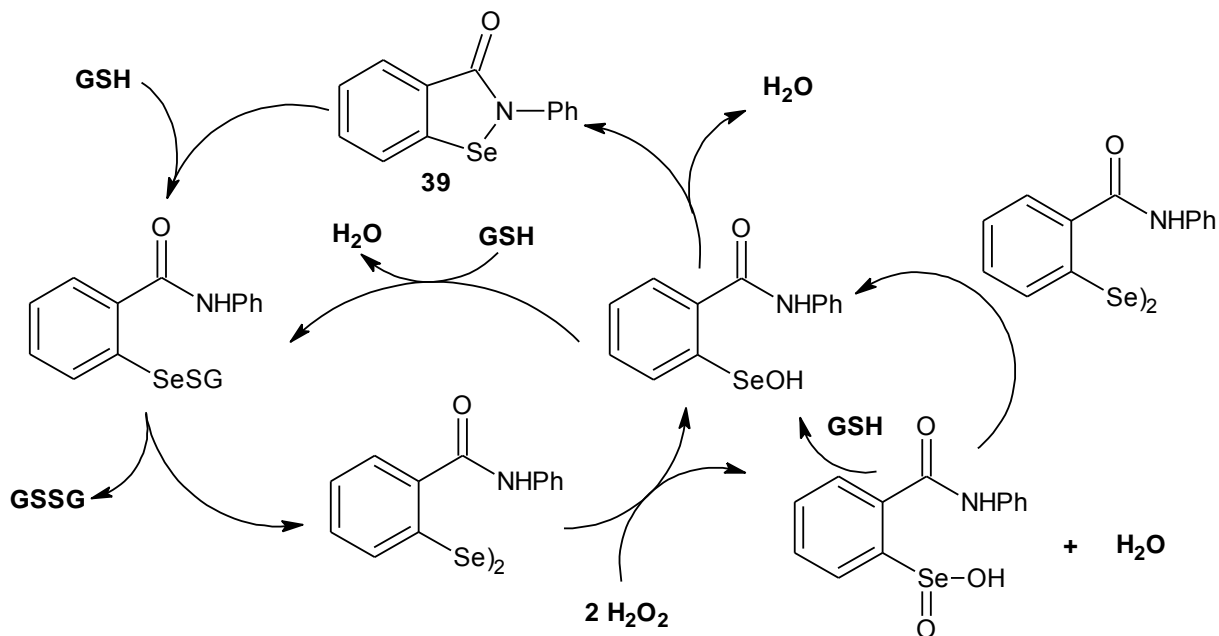
2. Substancje o potencjalnym działaniu farmakologicznym

Najbardziej znanym związkiem testowanym w ramach jego pozytywnego oddziaływania na zdrowie jest ebselen **39**. Obecnie przeszedł on III fazę badań klinicznych i wkrótce ma zostać pierwszym selenoorganicznym farmaceutykiem dostępnym na rynku.⁸⁰



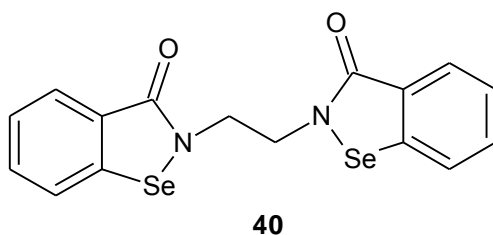
Rysunek 40. Struktura 2-fenylo-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-onu **39**, nazwa zwyczajowa: ebselen

Jest to substancja o działaniu przeciwzapalnym, neuroochronnym oraz przeciwutleniającym, która jest inhibitorem apoptozy indukowanej rodnikami. W żywym organizmie naśladuje działanie peroksydazy glutationowej.



Rysunek 41. Postulowany mechanizm rozkładu nadtlenu wodoru przez ebselen; gdzie GSH = glutation⁸¹

Pochodna z rodziny 1,2-benzisoselenazol-3(2*H*)-onów o nazwie „etaselen” (BBSKE) **40** znajduje się obecnie w I fazie badań klinicznych w Chinach.⁸² Zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo* wykazuje niską toksyczność przy znaczącej aktywności przeciwnowotworowej.⁸³

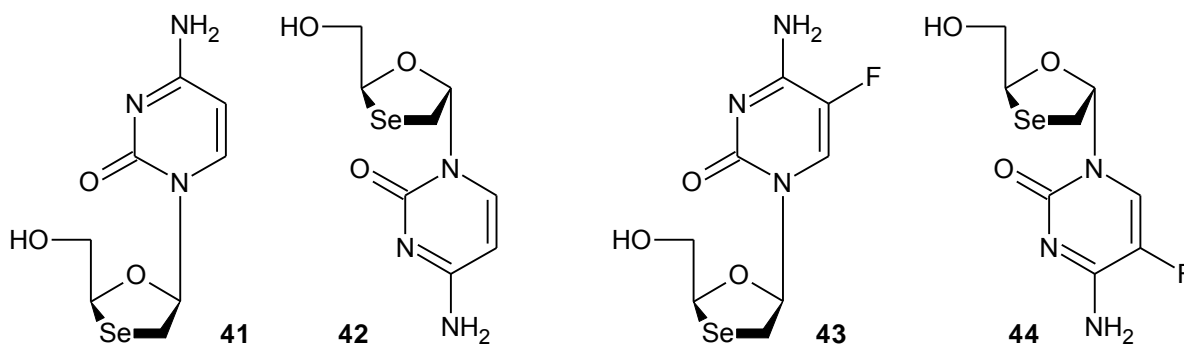


Rysunek 42. Etaselen

Również szeroko stosowany w syntezie diselenid difenyłowy posiada właściwości antyutleniające, przeciwzapalne, neuroochronne⁸⁴ jak również chroniące nerki i wątrobę

przed wpływem toksycznych substancji.⁸⁵ Uważa się, że (PhSe)₂ podobnie jak ebselen **39** mimikuje działanie peroksydazy glutationowej.⁸⁶

Jako substancje o działaniu przeciwwirusowym bada się m.in. pochodne cytozyny (**41** i **42**, Rysunek 43), 5-fluorocytozyny (**43** i **44**, Rysunek 43), guaniny, tyminy, adeniny czy uracylu.



Rysunek 43.

W badaniach *in vitro* wykazano wpływ selenowych analogów nukleotydów na wirusy HIV-1 oraz zapalenia wątroby typu B (HBV, ang. *hepatitis B virus*) – Tabela 1. Nie stwierdzono toksyczności tych związków wobec badanych linii komórkowych poniżej stężenia 100 μM.⁸⁷

Tabela 1. Przeciwwirusowa aktywność związków w warunkach *in vitro*

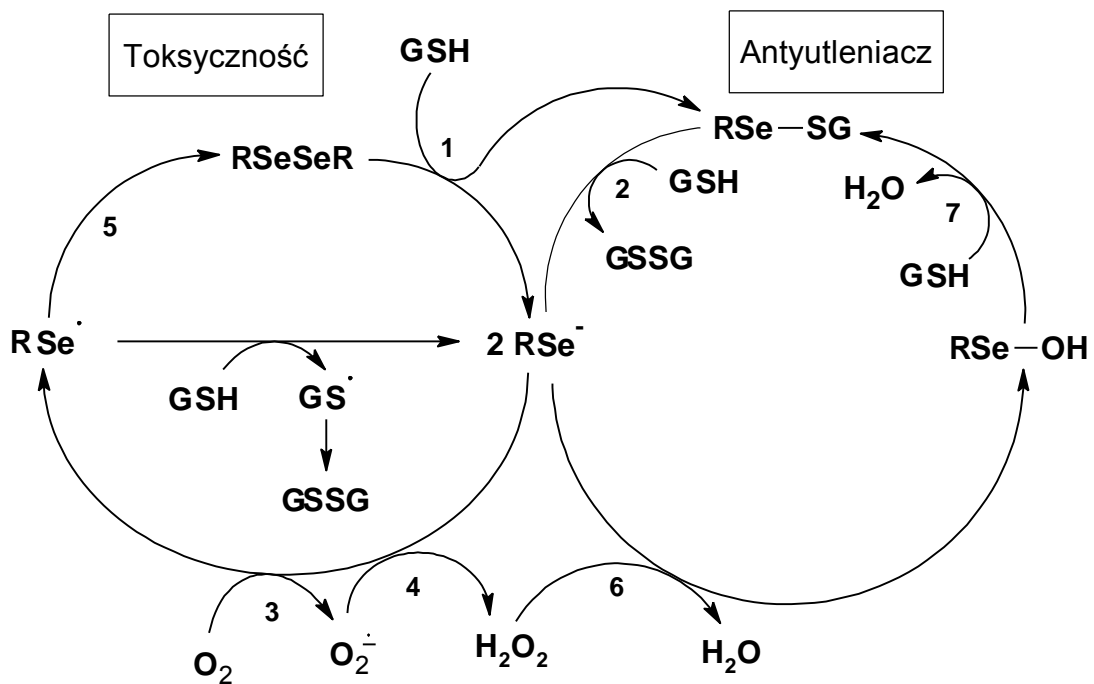
EC ₅₀	41, 42	43, 44
HIV-1	2,69 μM	5,55 μM
HBV	1,2 μM	1,2 μM

Warto w tym miejscu również wspomnieć o cytotoksyczności związków selenu. Narażenie na zbyt duże dawki selenu prowadzi jak wiadomo do selenozy. Ostra bądź przewlekła toksyczność związków selenu, zarówno organicznych jak i nieorganicznych, objawia się gdy stres oksydacyjny wywołany przez te związki przewyższy ich ochronę przeciwutleniającą (Rysunek 45).



Rysunek 44. Utrata włosów w przeciągu jednego miesiąca spowodowana selenozą⁸⁸

Diselenidy organiczne są w stanie utleniać glutation do disulfidu w obecności tlenu w obojętnym pH. Pierwszym etapem procesu jest utworzenie mieszanego selenosulfidu w reakcji GSH z diselenidem (krok 1, Rysunek 45). Następnie selenosulfid w reakcji z kolejną cząsteczką glutationu daje w sumie dwa aniony selenolanowe (krok 2). W tym miejscu w zależności od stężenia wspomnianych anionów mogą one pełnić funkcje ochronne bądź szkodliwe. Przy odpowiednio dużym stężeniu wchodzi w reakcje z tlenem cząsteczkowym obecnym w komórce przeprowadzając go w reaktywny rodnik ponadtlenkowy (krok 3), a następnie w nadtlenek wodoru, samemu utleniając się do rodnika selenylowego. Część rodników selenylowych w obecności GSH powraca do formy anionowej, a reszta odtwarza diselenid (krok 5).⁸⁹



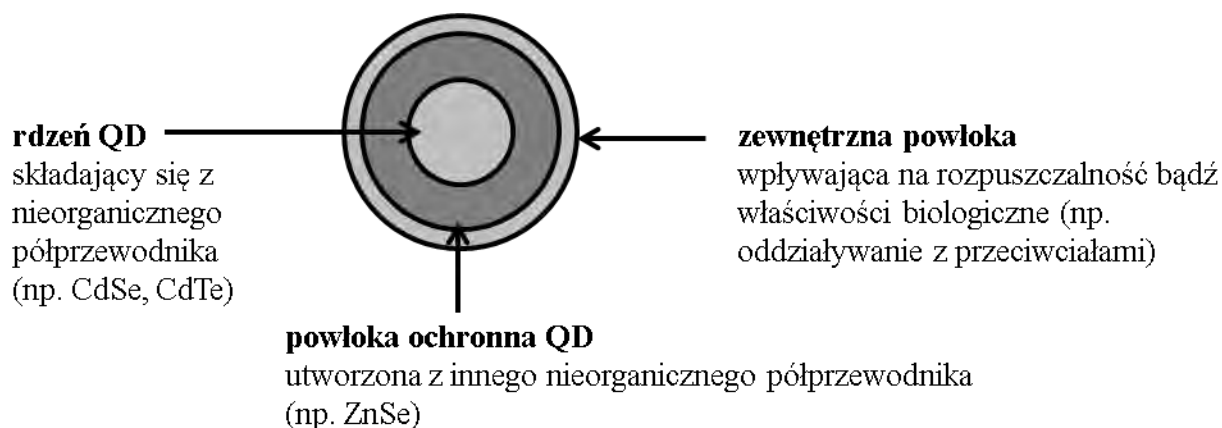
Rysunek 45. Podwójna rola utleniania tioli przez diselenidy; gdzie GSH = glutation

Selen nieorganiczny zostaje w organizmie zredukowany do selenowodoru i spożytkowany do biosyntezy selenoprotein. Przy znacznie zwiększonej jego podaży następuje nagromadzenie selenowodoru, który nie może zostać już usunięty wraz z wydychanym powietrzem czy też z moczem. Prowadzi to w konsekwencji do powstawania nadtlenków i innych reaktywnych form tlenu.⁹⁰

3. Kropki kwantowe - znakowanie celów molekularnych (ang. *targeting*) i bioobrazowanie (ang. *bioimaging*)

Nanokrystaliczne kropki kwantowe (QD - od ang. *quantum dots*) są rodzajem półprzewodników, których elektrony i dziury elektronowe są zamknięte w niewielkiej przestrzeni (w przeciwieństwie do standardowych półprzewodników). Ich średnica jest niewielka i wynosi 2-10 nm (co odpowiada 10-50 atomom). Półprzewodniki to materiały które mogą przewodzić prąd, jednakże potrzebują do tego zewnętrznego stymulanta (np. napięcie elektryczne, czy światło widzialne). Stymulant dostarcza energii elektronom znajdującym się w stanie podstawowym (podstawowy/stacjonarny poziom energetyczny – w którym półprzewodnik zachowuje się jak izolator) dzięki czemu przechodzą one na poziom przewodzenia, w którym półprzewodnik staje się przewodnikiem.

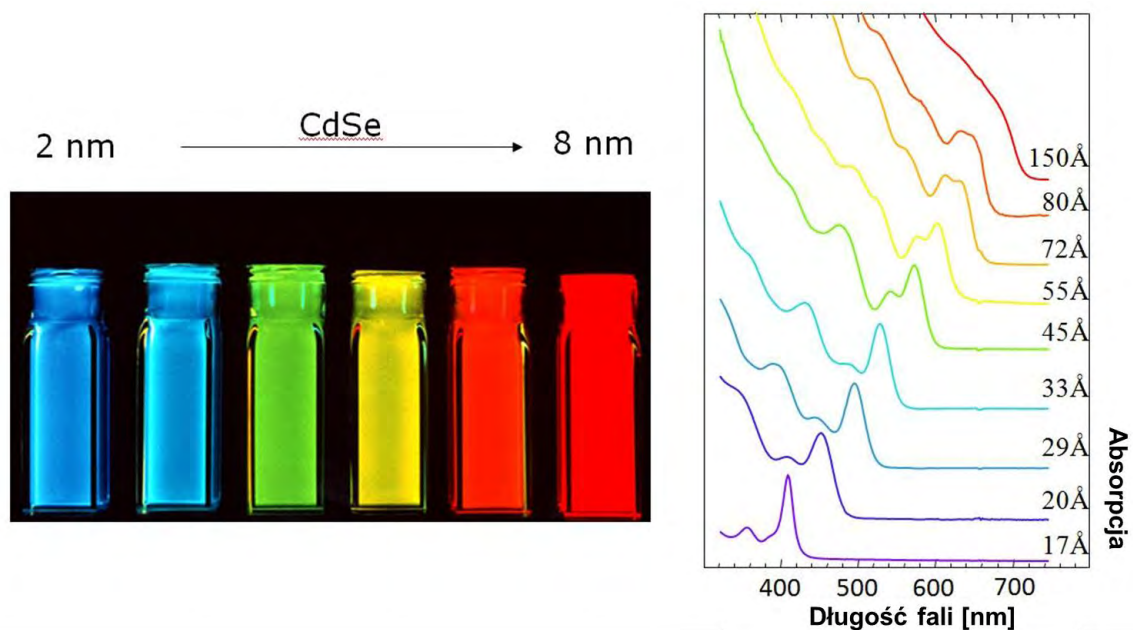
Właściwości optyczne QD są zależne od ich budowy. Półprzewodnikowy rdzeń może składać się z selenku kadmu, selenku ołowiu, arsenidku indu oraz innych soli. Jest on zamknięty w ochraniającej powłoce utworzonej z innego półprzewodnika (Rysunek 46). Wewnętrzny materiał charakteryzuje się wąskim energetycznym pasmem wzbronionym (ang. *band gap*, jest to minimalna ilość energii niezbędna do przeniesienia elektronu z pasma podstawowego na wyższy poziom energetyczny). Powłokę ochraniającą dobiera się w taki sposób, aby jej *band gap* posiadał wyższą wartość. Taki rodzaj budowy, rdzeń-powłoka, nie tylko ogranicza pochłanianie fotonu i jego emisję do samego rdzenia ale również zwiększa wydajność fotoluminescencji oraz chroni rdzeń przed fotowysbieleniem.



Rysunek 46. Schemat przedstawiający ogólną budowę kropki kwantowej (QD) wykorzystywanej w badaniach biologicznych⁹¹

Regulując czas, temperaturę i zmieniając ligandy użyte w trakcie syntezy można sterować rozmiarem oraz kształtem otrzymanych nanocząstek QD. Takie możliwości pozwalają na uzyskanie kropek kwantowych o ustalonych właściwościach absorpcyjno-emisyjnych (Rysunek 47). Ich właściwości użytkowe przewyższają znacznie te charakteryzujące typowe barwniki, które używane są w mikroskopii fluoroscencyjnej lub konfokalnej.^{92,93} QD posiadają:

- szersze spektrum absorbcyjne,
- wąskie pasmo widma fluoroscencyjnego,
- 20-krotnie większa jasność (daje to możliwość użycia mniejszych ilości barwnika oraz zaobserwowania pojedynczych nanocząstek w badaniach immunocytoologicznych),
- 100-krotnie wyższa trwałość (pozwala to na dłuższą ekspozycję podczas wykonywania zdjęcia, które dzięki temu jest bardziej wyraźne – bardzo przydatne przy wykonywaniu obrazu 3D).



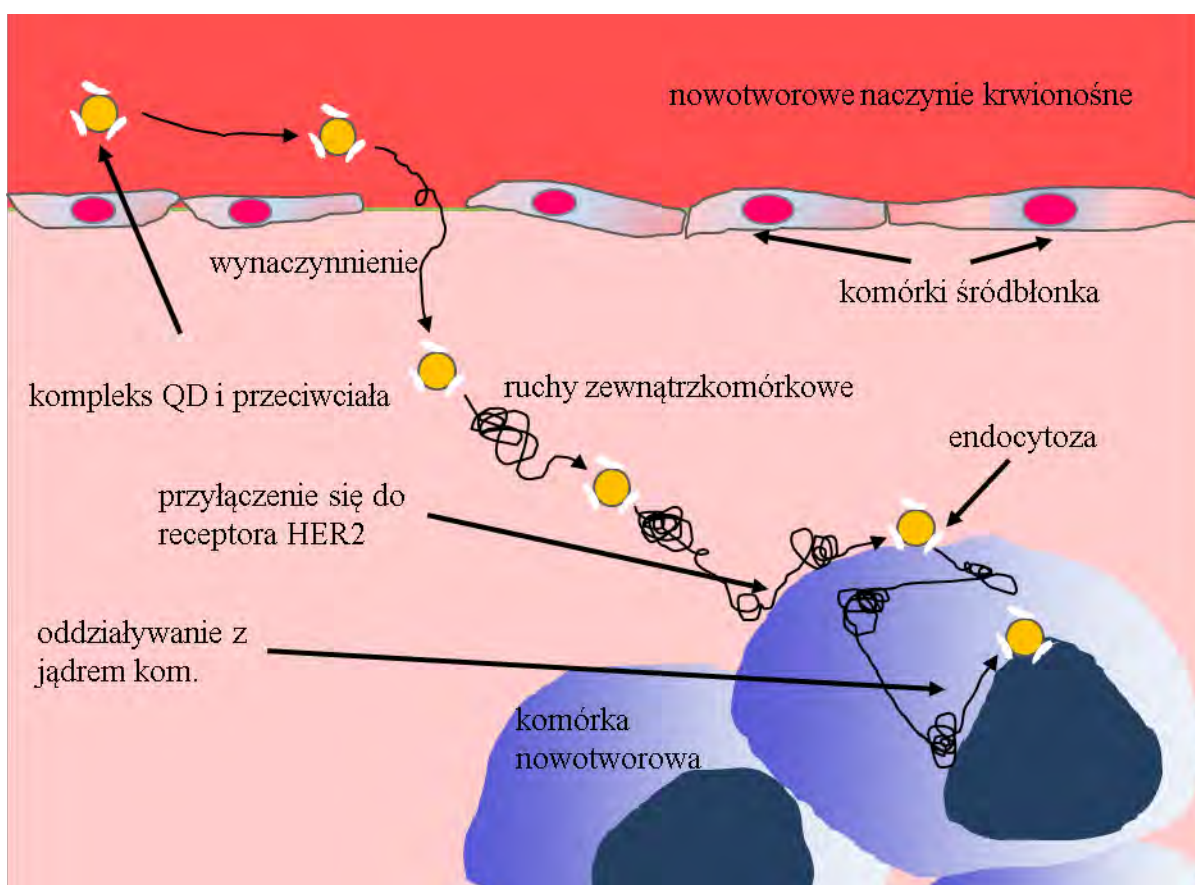
Rysunek 47. Po lewej: fluorescencja nanocząstek CdSe w zależności od ich rozmiaru; po prawej: widmo absorpcji jako funkcji rozmiaru nanocząstek⁹⁴

Powierzchnię opisywanych nanocząstek można funkcjonalizować tak, aby były one w stanie łączyć się z DNA, przeciwciałami czy proteinami. Dzięki temu można oznaczać różne cele molekularne zarówno w żywych organizmach jak i *in vitro*.^{95,96,97}

Schroeder zademonstrował, że za pomocą QD zbudowanych na bazie CdSe można znakować określone receptory *in vivo*. Nanocząstki zamknięte w fosfolipidowe micelle połączono z kwasem foliowym (folacyna), który jest bardzo ważnym składnikiem pokarmowym, niezbędnym dla szybkiego wzrostu i podziału komórek. Te koniugaty po dwóch godzinach inkubacji po wstrzyknięciu myszom, łączyły się specyficznie z receptorami kwasu foliowego znajdującymi się w mysich komórkach chłonnaika. Z tego względu że kwas foliowy jest bardzo ważny dla wzrostu komórek, jego receptory mają wyższy poziom ekspresji w komórkach nowotworowych niż w normalnych. W związku z tym połączenia QD folacyna mogą okazać się dobrymi narzędziami diagnostycznymi do wykrywania komórek rakowych.⁹⁶

Wysoka fotostabilność nanocząstek półprzewodnikowych pozwoliła na ich wykorzystanie do obrazowania *in vivo* w czasie rzeczywistym. Kropki kwantowe z selenku kadmu były wykrywalne po czasie od jednej godziny do siedmiu dni od momentu ich wstrzyknięcia do ciała transgenicznej myszy. Pozwoliło to m.in. na zobrazowanie reakcji komórek glejowych i nerwowych na obecność nanocząstek.⁹⁸

Kompleks QD z monoklonalnymi przeciwciałami anti-HER2, został użyty w celu wyjaśnienia mechanizmu dostarczania leków do komórek rakowych w żywych organizmach. W badaniach wykorzystano linię komórkową, w której następowała nadekspresja HER2 (ang. *Human Epidermal growth factor Receptor 2* - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) zlokalizowanego na błonie komórkowej. Jest to białko powiązane z wysoką złośliwością nowotworów płuc. Uzyskane wyniki okazały się być punktem przełomowym w badaniach nad zrozumieniem ruchów zewnątrz- i wewnątrzkomórkowych oraz dostarczania cząsteczek leków do odpowiednich miejsc w komórce (Rysunek 48).



Rysunek 48. Schemat przedstawiający sposób poruszania się kompleksu QD-przeciwciała w przestrzeni zewnątrz- oraz wewnątrzkomórkowej⁹⁹

4. Inne zastosowania w medycynie

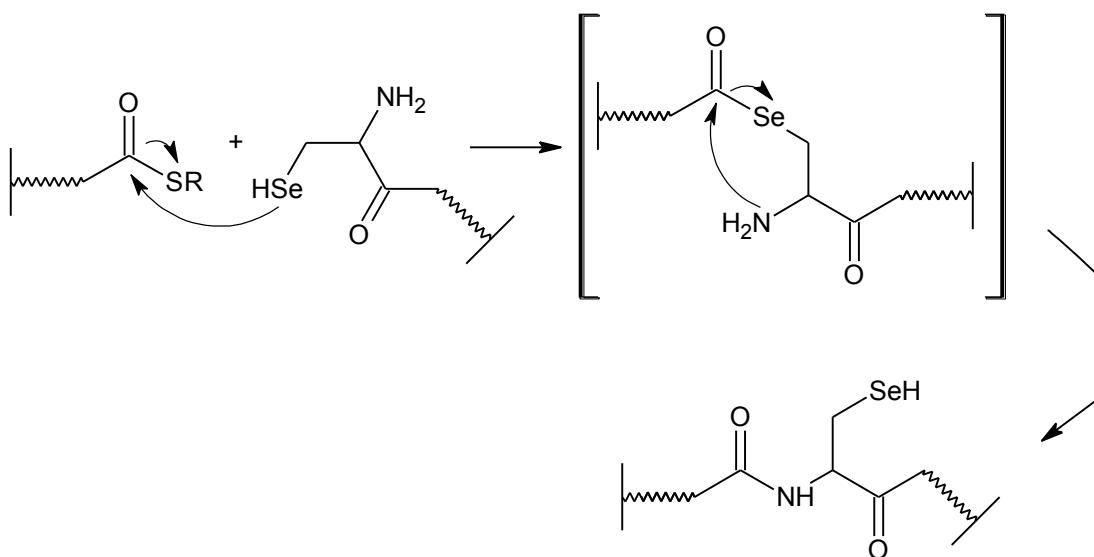
4.1. Sztuczne selenoenzymy

Selenoenzymy są wykorzystywane w różnorodnych badaniach biotechnologicznych, w których istotną rolę odgrywają.¹⁰⁰

- znakowanie izotopem promieniotwórczym ^{75}Se ,
- pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z izotopem ^{73}Se ,
- analiza rentgenostrukturalna,
- ^{77}Se NMR,
- fałdowanie białek,
- badania kinetyczne działania enzymów,
- sprzężanie (koniugacja) peptydów.

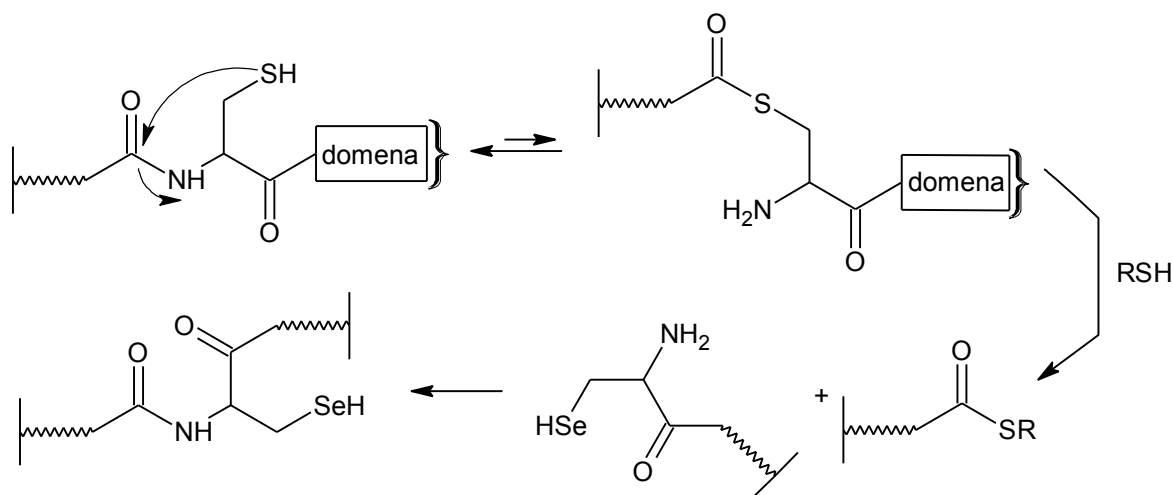
Można je otrzymać poprzez: bezpośrednią biosyntezę z wykorzystaniem metod klonowania biologii molekularnej,^{101,102,103} gdzie już na poziomie komórkowym w trakcie syntezy rekombinowanego białka z wykorzystaniem matrycy RNA (translacja) następuje wprowadzenie selenocysteiny do odpowiedniego miejsca w łańcuchu polipeptydowym, bądź drogą chemiczną poprzez: syntezę peptydów na nośniku stałym (ang. *solid-phase peptide synthesis*, SPPS),¹⁰⁴ natywną chemiczną ligację (ang. *native chemical ligation*, NCL) oraz posttranslacyjną ligację białek (ang. *expressed protein ligation*, EPL).

Chemiczna ligacja (NCL) to sprzężanie dwóch peptydów, gdzie pierwszy na C-końcu posiada ugrupowanie tioestrowe, natomiast drugi na N-końcu posiada niechronioną cysteinę. Po ich zmieszaniu następuje podstawienie reszty tiolu cysteiną z powstaniem selenoestru, który następnie ulega przegrupowaniu do termodynamicznie trwałego amidu (Rysunek 49).



Rysunek 49. Chemiczna ligacja z użyciem dwóch peptydów

EPL jest związane z chemiczną ligacją białek uzyskanych w wyniku nadekspresji w komórkach *E. coli*. Lizat komórkowy zawierający wyprodukowane białko jest oczyszczany z pozostałych składników komórkowych poprzez chromatografię powinowactwa (białko na C-końcu posiada domenę specyficznie łączącą się z wypełnieniem kolumny). Następnie białko jest odczepiane od wypełnienia poprzez reakcję trans-tioestryfikacji. Dodanie do peptydu syntetycznego peptydu z niechronioną cysteiną na N-końcu prowadzi do otrzymania rekombinowanego selenobiałka (Rysunek 50).¹⁰⁵



Rysunek 50. Schematyczne przedstawienie metody EPL

Jeden z przykładów zastosowania sztucznych selenoenzymów jest przedstawiony poniżej.

4.1.1. Fałdowanie białek *in vitro*

Wiązania disulfidowe w pozakomórkowych białkach są istotne dla ich aktywności biologicznej. Wiązanie to powoduje zmniejszenie entropii niezwiniętego (niesfałdowanego) białka co znacząco wpływa na jego trwałość i stabilizuje drugo- oraz trzeciorzędową strukturę niezbędną do uzyskania przez białko struktury natywnej. Wiązanie disulfidowe poprzez stabilizację pośrednio również chroni białko przed jego uszkodzeniem i zniszczeniem wydłużając w ten sposób czas połowicznego rozpadu.¹⁰⁶

Szereg białek zawierających wiązania disulfidowe, takich jak: insulina, ludzki hormon wzrostu czy erytropoetyna są stosowane w codziennym życiu jako leki. Wspomniane enzymy są biosyntezywane z wykorzystaniem bakterii. Najważniejszym enzymem jest insulina, która jest produkowana z udziałem *Escherichi. Coli*. Białko to jest wytwarzane przez bakterie

wydajnie lecz niestety w formie nieaktywnej (niesfałdowanej), m.in. ze względu na brak wiązań disulfidowych. Dlatego po izolacji zostaje ono poddane dodatkowemu procesowi powodującemu utlenienie reszt tiolowych (pochodzących od cysteiny) do mostków disulfidowych.¹⁰⁷ Jednoczesny proces tworzenia, reorganizowania oraz rozrywania wiązań disulfidowych jest nazywany oksydacyjnym zwijaniem (fałdowaniem) białek (OFB, skrót własny).

Ze względu na to, iż spontaniczne utlenianie grup tiolowych cysteiny do ugrupowania disulfidowego jest procesem powolnym i niespecyficznym, musi być przeprowadzane z użyciem dodatkowych reagentów. Bufory redoks służące do przeprowadzenia OFB składają się głównie z glutationu i jego utlenionej disulfidowej formy (GSH oraz GSSG).^{108,109} Niestety mieszanina GSH oraz GSSG musi być używana w znacznym nadmiarze w stosunku do ilości fałdowanego białka.¹¹⁰

Użycie małowartościowych diselenidów (np. GSeSeG, selenowy analog GSSG) w miejsce buforu GSH i GSSG okazało się być lepszym rozwiązaniem, ponieważ do przeprowadzenia OFB wystarczą mniejsze ilości diselenidów niż w wypadku buforu tiolo-disulfidowego.¹¹⁰ Diselenidy w porównaniu z disulfidami są bardziej trwałe termodynamicznie, jednakże są bardziej reaktywne względem tioli ze względu na wyższą polaryzowalność selenu niż siarki, wyższa kwasowość selenoli w porównaniu z tiolami (różnica w pK_a wynosi około 3), a także (co najważniejsze) szybko ulegają utlenieniu tlenem atmosferycznym do diselenidów, dzięki temu do OFB mogą być stosowane w ilościach katalitycznych.¹¹¹

Jedna z nowszych prac Woycechowsky'ego wskazuje na różnice w szybkości tworzenia formy natywnej białka należącego do konotoksyn (substancji przeciwbólowych wytwarzanych przez ślimaki). Porównał on białko naturalne (posiadające wyłącznie reszty tiolowe) z jego selenowym analogiem (gdzie dwa atomy siarki zostały zastąpione dwoma atomami selenu). Obydwa zredukowane białka umieścił w oddzielnych buforach TRIS bez dodatku jakichkolwiek utleniaczy. Szybkość tworzenia formy natywnej selenobiałka była o kilkadziesiąt razy szybsza. W ten sposób wykazał, iż wprowadzenie mostka diselenidowego do białka może znacząco zwiększyć szybkość tworzenia formy natywnej (w obecności tlenu atmosferycznego), ponieważ białko katalizuje autofałdowanie.¹¹²

4.2. Powłoki przeciwbakteryjne i przeciwzakrzepowe

Rany osób które odniosły powierzchowne obrażenia w wyniku: cukrzycy, ran pourazowych, poparzeń czy ran chirurgicznych mogą być zasiedlane przez czynniki chorobotwórcze. Dwa często spotykane patogeny to bakterie: *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*. Infekcje te mogą prowadzić do powikłań bądź nawet zejść śmiertelnych (w wypadku pierwszego patogenu śmiertelność wynosi 19-38%, natomiast w wypadku drugiego 26-55%). Stąd też stosowanie opatrunków zawierających antybiotyki, cząstki srebra czy chitozan wydaje się być dobrym krokiem w kierunku przeciwdziałania zakażeniom. Jednakże wspomniane bakterie są odporne względem wielu antybiotyków. Natomiast stosowe związki srebra ulegają wypłukaniu z opatrunku, będąc tym samym toksycznymi wobec ludzkich fibroblastów.

Organiczne związki selenu można kowalencyjnie przyłączyć do podłoża stałego, np. celulozowej gazy znajdującej się w opatrunkach. Jak już wcześniej wspomniano (Rysunek 45) związki selenu katalizują powstawanie reaktywnego rodnika ponadtlenkowego, który to zapobiega przyłączaniu się patogenów w postaci warstw (filmów) do powierzchni opatrunku. Wykazano, iż zawartość 0,2% wagowych selenu w opatrunku powstrzymuje namnażanie się patogenicznych bakterii w jego obrębie, a ilość selenu jaka uległa wypłukaniu nie była cytotoksyczna wobec komórek ssaczy.¹¹³

Podobne wykorzystanie związków selenu zaproponowano do funkcjonalizowania powierzchni cewników dożylnych oraz cewników do hemodializy.¹¹⁴

Stosowanie w medycynie zastawek sercowych, stentów, przeszczepów naczyniowych czy bajpasów z całą pewnością zmniejszyło procent śmiertelności wśród pacjentów z niewydolnością sercowo-naczyniową. Niestety podczas kontaktu wspomnianych urządzeń z krwią pacjenta od razu następuje adsorpcja białek osocza na ich powierzchni. W rezultacie taki stan może doprowadzić do tworzenia się zakrzepów. Dlatego też stosuje się powłoki polimerowe, które minimalizują adsorpcję białek.

Niedawne badania wykazały, iż lokalnie generowany tlenek azotu (II) z polimerowych powierzchni przeciwdziała tworzeniu zakrzepów. Dotychczasowe rozwiązanie polegające na implantacji do struktury polimeru związków generujących NO było nie najlepszym sposobem, ponieważ z czasem ilość generowanego tlenu malała.

W krwi ludzkiej obecny jest S-nitrozoglutation (GSNO), który to w obecności grup selenolowych ulega rozpadowi generując NO. Mechanizm tej reakcji można przedstawić następująco. Diselenid związany kowalencyjnie z powłoką polimerową pokrywającą np. zastawkę sercową ulega reakcji z glutationem (GSH, naturalnie obecnym w ludzkiej krwi), w wyniku czego powstaje selenolan oraz mieszany selenosulfid, który w reakcji z kolejną cząsteczką glutationu prowadzi do utworzenia utlenionej formy glutationu (GSSG) oraz drugiej cząsteczki selenolanu. Selenolan natomiast reaguje z GSNO prowadząc do powstania cząsteczki mieszanego selenosulfidu oraz generowania NO (Rysunek 51).¹¹⁵



Rysunek 51.

Okazało się, że zastosowanie ebselenu kowalencyjnie związanego z powierzchnią polimeru pozwala na uzyskanie powłoki o właściwościach zarówno przeciwzakrzepowych (generowanie NO) jak i antybakteryjnych (generowanie $\text{O}_2^{\cdot-}$).¹¹⁶

II Dodatkowe zastosowania

1. Nadprzewodniki selenoorganiczne

1.1. Historia nadprzewodników organicznych

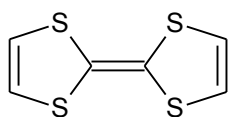
W roku 1937 London, jako pierwszy, zaproponował możliwość występowania nadprzewodnictwa w substancjach innych niż metale. Sugerował on, iż związki aromatyczne (naftalen, antracen itp.) znajdujące się w polu magnetycznym mogą wykazywać prąd nadprzewodnikowy płynący wzdłuż aromatycznego systemu pierścienia cząsteczki.¹¹⁷

Pierwsza udana próba otrzymania substancji organicznej o przewodnikowych właściwościach metali została przeprowadzona w 1954 roku. Eksperyment polegał na otrzymaniu kompleksu CT perylenu z bromem. Jednakże finalny produkt okazał się być

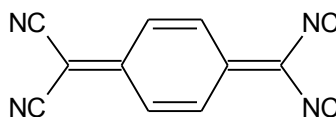
niestabilny i już po jednym dniu znacznie zmniejszały się jego zdolności do przewodzenia prądu - zachodziła reakcja elektrofilowego bromowania pierścieni aromatycznych.¹¹⁸

W latach 60-tych XX-ego wieku nadprzewodniki były powoli wprowadzane do praktycznego użytku. W tym okresie powstała teoria Little'a. Bazowała ona na tym, iż użycie długich łańcuchów polimerowych ze sprzężonymi wiązaniami podwójnymi (np. poliacetylen) posiadających przyłączone polaryzowalne grupy boczne doprowadzi do otrzymania związków posiadających właściwości nadprzewodzące w temperaturze pokojowej. Idea Little'a spowodowała, że badacze skierowali swoje wysiłki w kierunku otrzymania nadprzewodników wysokotemperaturowych (HTSC, ang. *high temperature superconductor*).¹¹⁷

Pierwszym „organicznym metalem”, odkrytym w 1973 roku¹¹⁹ była sól TTF-TCNQ (ang. *tetrathiafulvalene-tetracyanoquinodimethane*). Otrzymuje się ją poprzez zmieszanie TTF (będącego donorem elektronu i zarazem stającego się przewodnikiem, Rysunek 52) oraz TCNQ (będącego akceptorem elektronu) w acetonitrylu – następuje przeniesienie elektronu i powstanie kompleksu kationorodnika z anionorodnikiem.



TTF



TCNQ

Rysunek 52. Substraty w reakcji tworzenia soli TTF-TCNQ

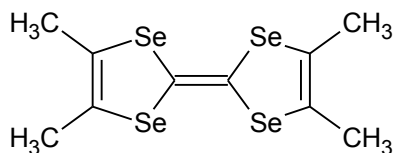
Pochodne TTF są nadal szeroko stosowane do otrzymywania molekularnych przewodników prądu elektrycznego¹²⁰, ponieważ:

- są dobrymi donorami elektronów, które tworzą trwałe cząstki z niezapełnionymi powłokami walencyjnymi poprzez przeniesienie jednego π -elektronu z orbitalu HOMO,¹²¹
- dzięki wysokiemu stopniowi symetrii cząsteczki występuje delokalizacja ładunku zmniejszająca odpychanie kulombowskie,
- dzięki oddziaływaniu typu π - π *stacking* (płaski układ aromatyczny) mogą układać się w stosy jedna nad drugą.

1.2. Nadprzewodniki 1D (sole Bechgaard'a) oraz nadprzewodniki 2D

Sole Bechgaard'a są to związki o ogólnym wzorze chemicznym $(\text{TMTSF})_2\text{X}$, gdzie X jest nieorganicznym anionem o różnej budowie przestrzennej (symetrii): sferycznej (PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , TaF_6^-), tetraedrycznej (BF_4^- , ClO_4^- , ReO_4^-) lub trójkątnej (NO_3^-).¹¹⁷ Wykazują nadprzewodnictwo w zależności od zastosowanego ciśnienia oraz temperatury ($<10\text{K}$). Spośród nich jedynie sól azotanowa nie posiada właściwości nadprzewodzących.¹²²

Pierwszym organicznym nadprzewodnikiem, odkrytym w 1979 roku, była sól $(\text{TMTSF})_2\text{PF}_6$. – TMTSF (tetrametylotetraselenafulwalen, Rysunek 53), która jest analogiem selenowym TTF.^{117,123,124}

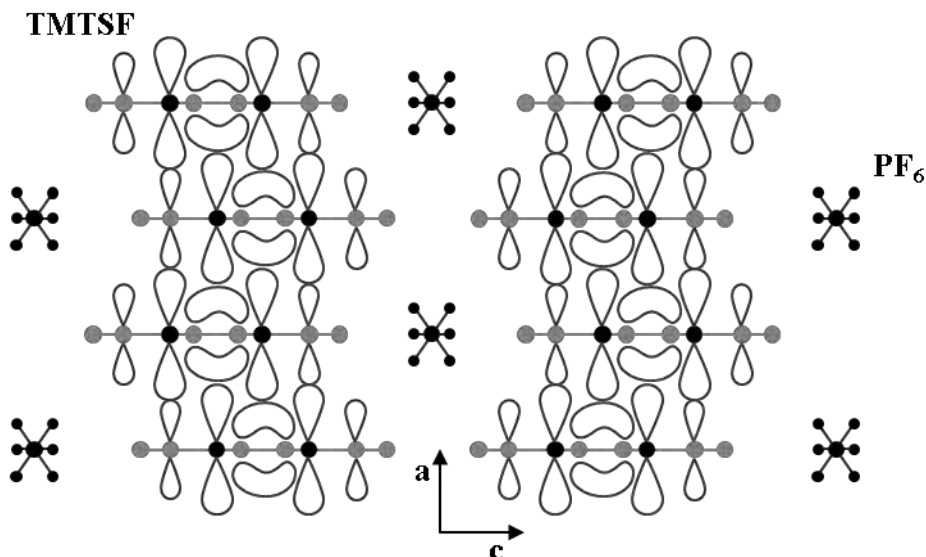


Rysunek 53. Struktura cząsteczki TMTSF

Związek ten charakteryzuje się wyżej wymienionymi cechami pochodnych TTF – jego właściwości nadprzewodzące objawiają się w temperaturze poniżej $T_c=0,9\text{ K}$ oraz przy ciśnieniu 12 kbar. Ponadto elektrony walencyjne atomu selenu znajdują się na „wyższym poziomie energetycznym” (znajdują się dalej od jądra atomu) niż w przypadku atomu siarki, dzięki temu pochodne selenowe łatwiej przeprowadzić w nadprzewodzący kationorodnik (potencjały redox $(\Delta E)_{1/2}$ dla dwóch analogów, siarkowego oraz selenowego, wynoszą: dla TTF – 0,37 eV, dla TSeF – 0,32 eV)^{117,120}. Selenowe pochodne wykazują się również lepszym przewodnictwem właściwym (dla TTF-TCNQ, to $\sim 500 (\Omega \cdot \text{cm})^{-1}$, natomiast dla TSeF-TCNQ – $\sim 800 (\Omega \cdot \text{cm})^{-1}$).¹²⁵

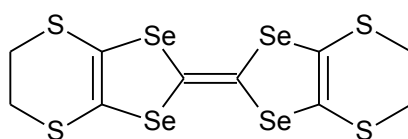
Cząsteczki TMTSF są również płaskie, a w kryształach układają się w stosy (kolumny), jedna nad drugą, natomiast aniony PF_6^- tworzą łańcuchy układające się pomiędzy poszczególnymi stosami. Cząstki organiczne są odpowiedzialne za przewodnictwo, a nieorganiczne aniony są tylko przeciwnonami nie biorącymi udziału w przepływie prądu elektrycznego. Przepływ elektronów najłatwiej zachodzi wzdłuż osi „a” (stąd wzięło się określenie 1D) z tego względu, iż odległość między atomami Se-Se różnych cząsteczek jest mała, co w rezultacie prowadzi do silnego nakładania się orbitali (Rysunek 54). Odległości pomiędzy Se-Se wzdłuż osi „b” (prostopadła do płaszczyzny kartki) są zbliżone, jednakże

całki nakładania są znacznie mniejsze z powodu ułożenia atomów selenu (cząsteczek sąsiednich) jeden obok drugiego. Natomiast wzdłuż osi „c” aniony PF_6^- oddzielają od siebie kolumny. Całki nakładania wzdłuż osi a:b:c mają się do siebie w przybliżeniu 300:30:1.¹²⁶



Rysunek 54. Schemat przedstawiający ułożenie cząsteczek $(\text{TMTSF})_2\text{PF}_6$ w kryształce, z zaznaczeniem orbitali π wiązań podwójnych oraz orbitali p atomów selenu¹²⁷

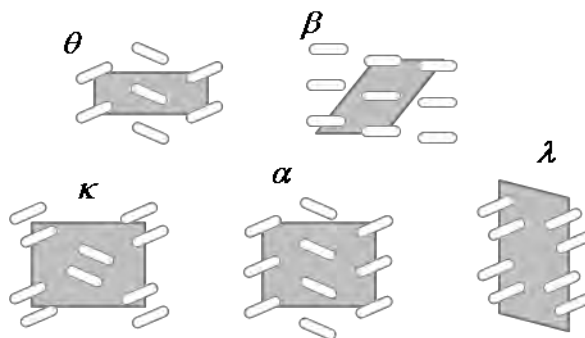
Inną klasą organicznych nadprzewodników są sole oparte na strukturze BETS [bis(etylenoditio)tetraselanafulwalen, Rysunek 55). Podobnie jak sole Bechgaard’a tworzą one struktury o wzorze sumarycznym $(\text{BETS})_2\text{X}$, gdzie X to nieorganiczne¹²⁸ bądź organiczne¹²⁹ aniony.



Rysunek 55. Struktura cząsteczki BETS

Pochodne $(\text{BETS})_2\text{X}$ wykazują się wyższymi wartościami T_c w porównaniu do $(\text{TMTSF})_2\text{X}$. Poza tym BETS w odróżnieniu od TMTSF nie posiada planarnej budowy – grupy CH_2 wystają poza płaszczyznę głównej części cząsteczki. Ponadto, ułożenie stosów cząstek BETS tworzy przewodzące warstwy oddzielone od siebie nieprzewodzącymi warstwami anionów. W odróżnieniu od soli Bechgaard’a, które wykazują quasi-jedno-wymiarowy (1D) transport elektronów, elektronowa struktura pochodnych BETS posiada quasi-dwu-wymiarową (2D) naturę. Dodanie atomów węgla i siarki na końcach szkieletu cząsteczki TMTSF,

spowodowało powiększenie systemu elektronów π . Powstałe w ten sposób efekty steryczne nie pozwalają na to, aby cząsteczki BETS układały się dokładnie jedna nad drugą (co ma miejsce w wypadku TMTSF). Konsekwencją tego jest silniejsze nakładanie się orbitali π sąsiadujących (jedna obok drugiej) cząstek BETS, czasami porównywalne do nakładania się orbitali w przypadku ułożenia cząstek jedna nad drugą.¹²⁶



Rysunek 56. Schemat ukazujący różnorodne przestrzenne ułożenia pochodnych BETS, elipsy reprezentują molekuły BETS¹²⁸

2. ⁷⁷Se NMR

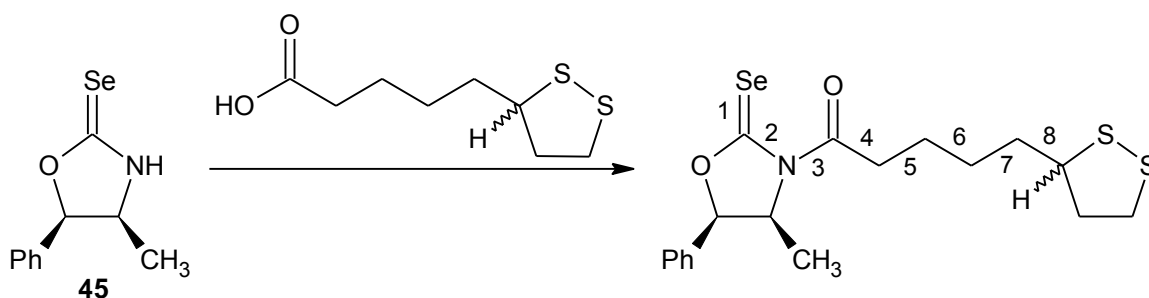
Związki selenu mogą być badane za pomocą ⁷⁷Se NMR (spin jądrowy 1/2, rozpowszechnienie izotopu 8%). Wartości przesunięcia chemicznego są zależne od stosowanego rozpuszczalnika.^{130,131} Jako wzorzec zewnętrzny stosowany bywa roztwór selenidu dimetylowego w CDCl₃ o umownej wartości przesunięcia chemicznego $\delta_{77\text{Se}} = 0$ ppm, jednakże ze względu na lotność i nieprzyjemny zapach częściej stosuje się roztwór (PhSe)₂ w CDCl₃, dla którego $\delta_{77\text{Se}} = 463$ ppm.

Do zalet techniki ⁷⁷Se NMR można zaliczyć:

- szeroki zakres wartości przesunięć chemicznych wynoszący ok. 3300 ppm (od -900 ppm dla kompleksów wolframu do 2400 ppm dla selenoaldehydów), dzięki temu istnieje małe prawdopodobieństwo nakładania się sygnałów,
- diagnostyczne stałe sprzężenia z jądrami ¹H, ¹³C i ³¹P, wynoszące zwykle: dla ¹J_{Se-H} 38-65 Hz, dla ²J_{Se-H} 4-16 Hz, dla ¹J_{Se-C} 45-100 Hz (dla węgla sp³), dla ¹J_{Se-P} 800-1200 (dla wiązania podwójnego P=Se), dla ¹J_{Se-P} 200-620 (dla wiązania pojedynczego P-Se),¹³²

- czułość techniki ^{77}Se NMR jest porównywalna z czułością techniki ^{13}C NMR i nie wymagane jest wzbogacenie izotopowe próbek,
- technika ^{77}Se NMR pozwala na badania konformacyjne związków selenoorganicznych w znacznie wyższych temperaturach (wyższe temperatury koalescencji) niż spektroskopia ^1H i ^{13}C NMR.¹³³

Niewielkie fluktuacje gęstości elektronowej wokół jądra selenu powodują znaczne zmiany przesunięcia chemicznego. Wykorzystano to do oznaczania diastereoizomerów stosując np. jako odczynnik derywatyzujący (4*S*,5*R*)-(-)-4-metylo-5-fenylsazolidyno-2-selon **45** (Rysunek 57). Z użyciem wspomnianej substancji jest możliwe rozróżnienie centrów chiralności nawet w odległości do ośmiu wiązań od atomu selenu (różnice przesunięć chemicznych dla diastereoizomerów wynoszą odpowiednio: $\delta_{^{77}\text{Se}}$ do 6,1 ppm; $\delta_{^1\text{H}}$ poniżej 0,2 ppm oraz $\delta_{^{13}\text{C}}$ poniżej 1 ppm).¹³⁴



Rysunek 57. Przykład wykorzystania selenowego odczynnika derywatyzującego **45** do rozróżniania enancjomerów za pomocą ^{77}Se NMR: $\Delta\delta_{^{77}\text{Se}} = 5,3 \text{ Hz}$ ¹³⁴

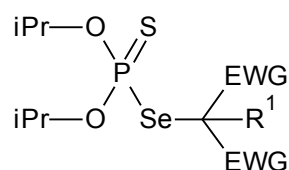
Wspomniany substrat w połączeniu z techniką ^{77}Se NMR został wykorzystany także w badaniach nad stereoselektywnością reakcji aldolowej^{135,136} oraz reakcji Mitsunobu¹³⁷. Również selenoorganiczne pochodne kwasów i alkoholi zostały wykorzystane do rozróżniania enancjomerów: amin,^{138,139} kwasów karboksylowych¹⁴⁰ oraz alkoholi¹³⁹.

Technika ^{77}Se NMR jest szeroko wykorzystywana w badaniach biologicznych i biochemicznych. Za jej pomocą udało się wyjaśnić mechanizm działania związków mimikujących peroksydazę glutationową, takich jak ebselen.^{81,141} Zastosowano ją do badań nad fałdowaniem białek posiadających mostki disulfidowe. Zamiana mostka disulfidowego na diselenidowy pozwoliła ustalić trójwymiatrową strukturę białka κ -ACTX-Hv1c (toksyna pająka).¹⁴²

CEL PRACY

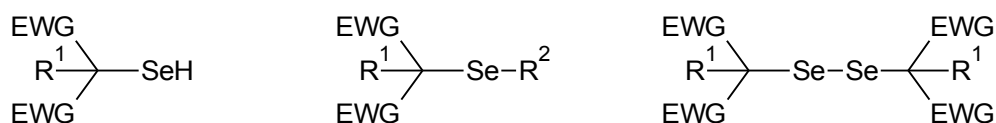
W ramach mojej pracy doktorskiej, którą realizowałem w Katedrze Chemii Organicznej Politechniki Gdańskiej pod kierunkiem dr hab. inż. Witolda Przychodzeń, otrzymałem następujące zadania:

1. Dokonanie przeglądu literaturowego w zakresie otrzymywania, reaktywności i nowoczesnych zastosowań związków selenoorganicznych, w tym selenofosforoorganicznych.
2. Opracowanie prostej i zarazem wydajnej metody syntezy nowych związków zawierających układ wiązań P-Se-C (Rysunek 58) w reakcji diselenidu *bis*(*O,O*-diizopropylfosfortioilu) **31** z solami enolanowymi C-H kwasów (głównie malonianów).



Rysunek 58. Ogólna struktura nowych związków posiadających wiązanie P-Se-C; gdzie: R¹=H, alkil, fenyl, EWG = COOR, CONR₂, CSNR₂, P(O)(OEt)₂, fenyl

3. Dokonanie charakterystyki spektroskopowej uzyskanych połączeń (³¹P, ⁷⁷Se NMR).
4. Zbadanie reaktywności wyżej otrzymanych pochodnych wobec substancji o charakterze nukleofilowym (tiole, aminy) oraz substancji o charakterze elektrofilowym (odczynniki alkilujące, α,β-nienasycone związki karbonylowe).
5. Opracowanie optymalnych warunków heterolizy wiązania P-Se w celu otrzymania selenoli, niesymetrycznych selenidów oraz diselenidów dialkilowych (Rysunek 59).



Rysunek 59. Struktury nowych selenoli, selenidów oraz diselenidów; gdzie R¹=H, alkil, fenyl, R²=alkil

6. Otrzymanie monokryształu modelowego fosforoselenylomalonianu i przeprowadzenie analizy rentgenostrukturalnej, celem skonfrontowania właściwości fizykochemicznych nowych substancji z ich strukturą.

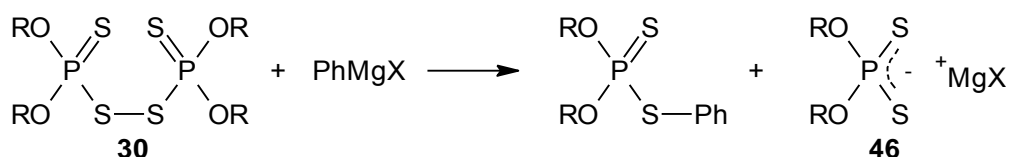
WYNIKI I Dyskusja

I Nowa metoda selenylowania C-H kwasów.* Reakcje diselenidu *bis(O,O-diizopropylfosfortioilu)* z C-nukleofilami

Diselenid *bis(O,O-diizopropylfosfortioilu)* **31** został wprowadzony do syntezy organicznej przez Steca, jako odczynnik do selenowania (wprowadzania atomu selenu) związków trikoordynacyjnego fosforu.⁶²

Mostek diselenidowy w układzie P-Se-Se-P, podobnie jak disulfidowy, jest układem o znaczną reaktywność^{70,143} i jako miękkie centrum elektrofilowe (wg teorii twardych i miękkich kwasów i zasad Pearsona) powinien preferencyjnie reagować z miękkimi zasadami. Natomiast soł C-H kwasów, będące miękkimi centrami nukleofilowymi nie powinny tworzyć połączeń z twardymi centrami elektrofilowymi, jakimi są atomy fosforu.

W 1964 roku Bernard Miller przeprowadził eksperymenty, które jednoznacznie potwierdziły powyższą teorię. Badał on reakcje disulfidów difosfortioilu **30** z odczynnikami Grignarda, w których (poza sołą kwasu ditiofosforowego **46**) powstawały jedynie produkty ataku C-nukleofila na atom siarki.¹⁴⁴



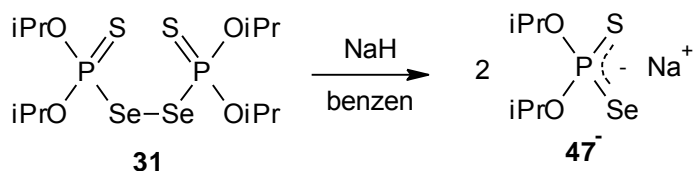
Rysunek 60. Schemat reakcji disulfidów **30**, posiadających miękkie oraz twarde centra elektrofilowe z odczynnikami Grignarda; gdzie R = alkil, X = halogenek.

* C-H kwasy, które tworzyły oczekiwane produkty selenylowania **49a-49t** jeśli są wspomniane w dalszej części tekstu, posiadają oznaczenia **48a-48t** nawet jeśli ich struktury nie pojawiają się na rysunkach.

1. Reakcje z malonianem dietylu

Początkowo badania nad reaktywnością diselenidu *bis*(*O,O*-diizopropylfosforotioilu) **31** wobec anionów C-H kwasów oparłem na wynikach opublikowanych przez Khaskina. Przeprowadził on reakcje pomiędzy anionami enolanowymi malonianu dietylu, acetylooctanu etylu oraz acetyloacetonu a disulfidami *bis*(fosforotioilowymi) w benzenie. W ten sposób otrzymał jedynie C-sulfenylowane pochodne jako produkty alkilowania siarki mostkowej z wydajnościami 58-93%.¹⁴⁵

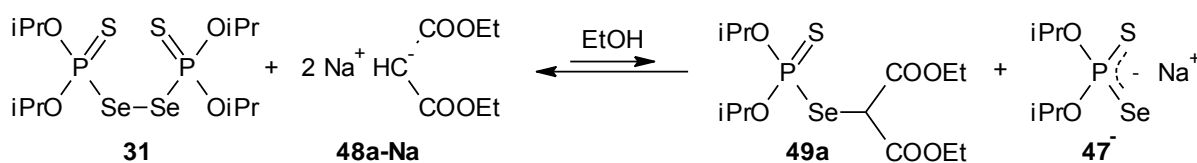
Jednakże po wstępnych eksperymentach zrezygnowałem ze stosowania tego rozpuszczalnika, gdyż w trakcie generowania anionu malonianu dietylu za pomocą wodoru sodu mieszanina przybierała formę żelu, prowadziło do niecałkowitego przereagowania zasady i do następczej redukcji diselenidu **31** (Rysunek 61).



Rysunek 61.

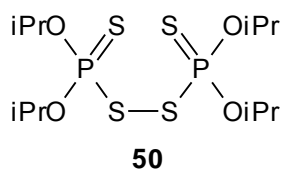
1.1. Użycie etanolu jako rozpuszczalnika w reakcji selenylowania

Ze względu na milimolową skalę przeprowadzanych eksperymentów oraz łatwość operowania, do generowania etanolanu sodu używałem wodoru sodu zamiast standardowo wykorzystywanego do tego celu sodu. Do tak otrzymanej mieszaniny soli sodowej malonianu dietylu **48a-Na** w temperaturze 0°C dodawałem w jednej porcji diselenid **31**. Następnie mieszałem zawartość przez 3h. Postęp reakcji monitorowałem za pomocą TLC. Po tym czasie ilość powstałego produktu **49a** była niewielka. Podwyższenie temperatury (temperatura pokojowa) jak i wydłużenie czasu prowadzenia reakcji do jednej doby nie wpływało na zwiększenie stopnia przereagowania - w mieszaninie znajdowała się nadal znaczna ilość osadu diselenidu **31**. Według mnie wydajność tej reakcji nie zależała od niskiej rozpuszczalności diselenidu **31** w etanolu, a wręcz przeciwnie - powinna była przesunąć równowagę reakcji w kierunku tworzenia produktów.



Rysunek 62. Schemat przedstawiający prawdopodobny stan równowagi dla reakcji przebiegającej w temperaturze 0°C jak i w temp. pokojowej.

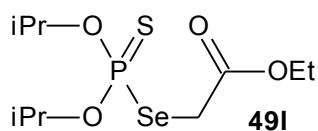
Należy dodać iż równoległe przeprowadzone eksperymenty z udziałem odpowiedniego disulfidu **50** (Rysunek 75) w tych samych warunkach doprowadziły do ilościowego otrzymania sulfenylowanego malonianu utwierdziły mnie w przekonaniu, że za niską wydajność reakcji selenylowania nie odpowiada zła rozpuszczalność diselenidu.



Rysunek 63.

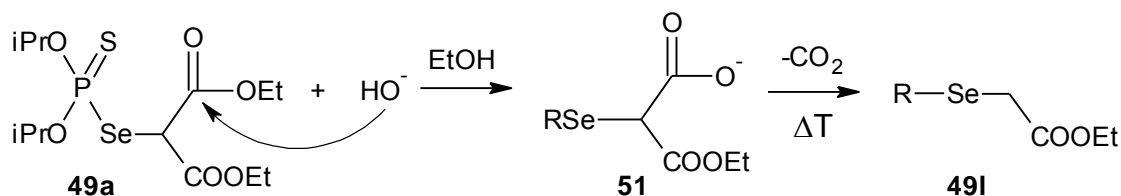
Podwyższenie temperatury reakcji do temperatury wrzenia etanolu spowodowało, że już po 1h prowadzenia reakcji diselenid **31** całkowicie przereagował. Roztwory diselenidu **31** w rozpuszczalnikach organicznych posiadają zabarwienie pomarańczowe, natomiast mieszanina po zakończeniu reakcji była bezbarwna. Po izolacji produktu wykonano widma techniką NMR.

Wynik był zaskakujący gdyż widmo ^1H NMR zawierało sygnały tylko jednej grupy etoksylowej. Otrzymany związek nie był więc pochodną malonianu dietylu **48a**, lecz octanu etylu. Pozostałe parametry spektralne potwierdziły strukturę produktu. Stała sprzężenia dla atomu węgla α w widmie ^{13}C NMR, wynosiła 4,5 Hz, co odpowiada stałej sprzężenia fosfor-węgiel przez dwa wiązania (lit. $^2J_{\text{P-C}} = 4 \text{ Hz}$)¹⁴⁶. Przesunięcie chemiczne w widmie ^{31}P NMR wynoszące $\delta = 88,5 \text{ ppm}$ zbliżone jest do wartości otrzymanej dla związku o podobnej strukturze $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{S})\text{-Se-R}$ $\delta = 84 \text{ ppm}$; $^1J_{\text{P-Se}} = 431 \text{ Hz}$.¹⁴⁷ Ponadto, stała sprzężenia fosfor-selen w widmie fosforowym wynosząca $^1J_{\text{P-Se}} = 453 \text{ Hz}$ świadczy o obecności mostkowego atomu selenu. Przedstawione wyniki sugerują, że powstał produkt **49i** ataku C-nukleofila na mostkowy atom selenu w diselenidzie **31**.



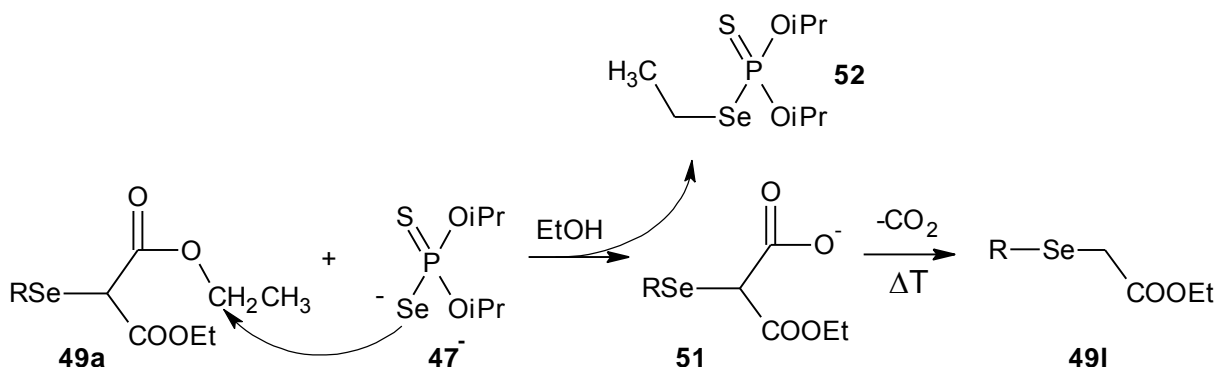
Rysunek 64. Produkt reakcji anionu malonianu dietylu $48a^-$ z diselenidem *bis*(*O,O*-diizopropylfosforotioilu) **31** we wrzącym etanolu

Powstanie selenenylowanego octanu etylu **49I** było najprawdopodobniej spowodowane dekarboksylacją tworzącego się w pierwszym etapie reakcji selenenylowanego malonianu **49a** (Rysunek 65). Jedna z grup estrowych tego związku w obecności wody (użyty etanol był rektyfikatem) w zasadowym środowisku oraz w podwyższonej temperaturze uległa hydrolizie, a następnie dekarboksylacji.



Rysunek 65. Schemat przedstawiający prawdopodobny mechanizm reakcji hydroliz i dekarboksylacji selenenylowanego malonianu dietylu **49a**; gdzie: $R = (iPrO)_2P(S)$

Założony przeze mnie alternatywny mechanizm dla tej reakcji zakłada atak nukleofilowej soli kwasu *O,O*-diizopropylfosforoselenotioowego **47** na atom węgla grupy etylowej estru (rozpad alkil-tlen).^{11,31} W rezultacie powinien powstać, podobnie jak powyżej, monoester kwasu malonowego **51** (Rysunek 66), który w podwyższonej temperaturze ulega następczej dekarboksylacji. Mechanizm ten opiera się na reakcji dekarboksylacji Krapcho.¹⁴⁸



Rysunek 66. Schemat przedstawiający prawdopodobny mechanizm reakcji powstawania selenenylowanego octanu etylu **49I** przebiegający poprzez transestryfikację oraz dekarboksylację; gdzie: $R = (iPrO)_2P(S)$

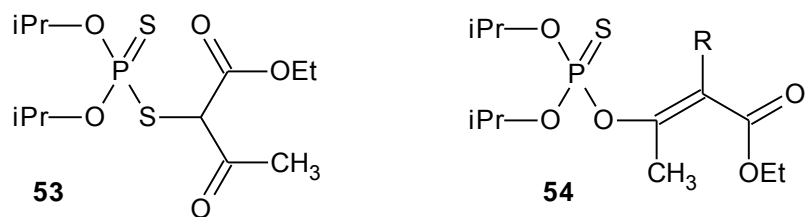
Fakt, iż w mieszaninie po zakończeniu reakcji nie stwierdziłem obecności estru **52**, natomiast były obecne znaczne ilości soli sodowej kwasu *O,O*-diizopropylfosforoselenotowego **47-Na** oraz inny dowód, opisany na stronie 76, wskazują na to iż selenenyłowany octan etylu **49I** mógł powstać jedynie według mechanizmu hydrolizy-dekarboksylacji (Rysunek 65).

1.1.1. Selenylowanie acetylooctanu etylu i acetyloacetonu

Reakcję selenylowania przeprowadziłem również z dwoma powszechnie stosowanymi w syntezie organicznej C-H kwasami: acetyloacetonem¹⁴⁹ oraz acetylooctanem etylu¹⁵⁰.

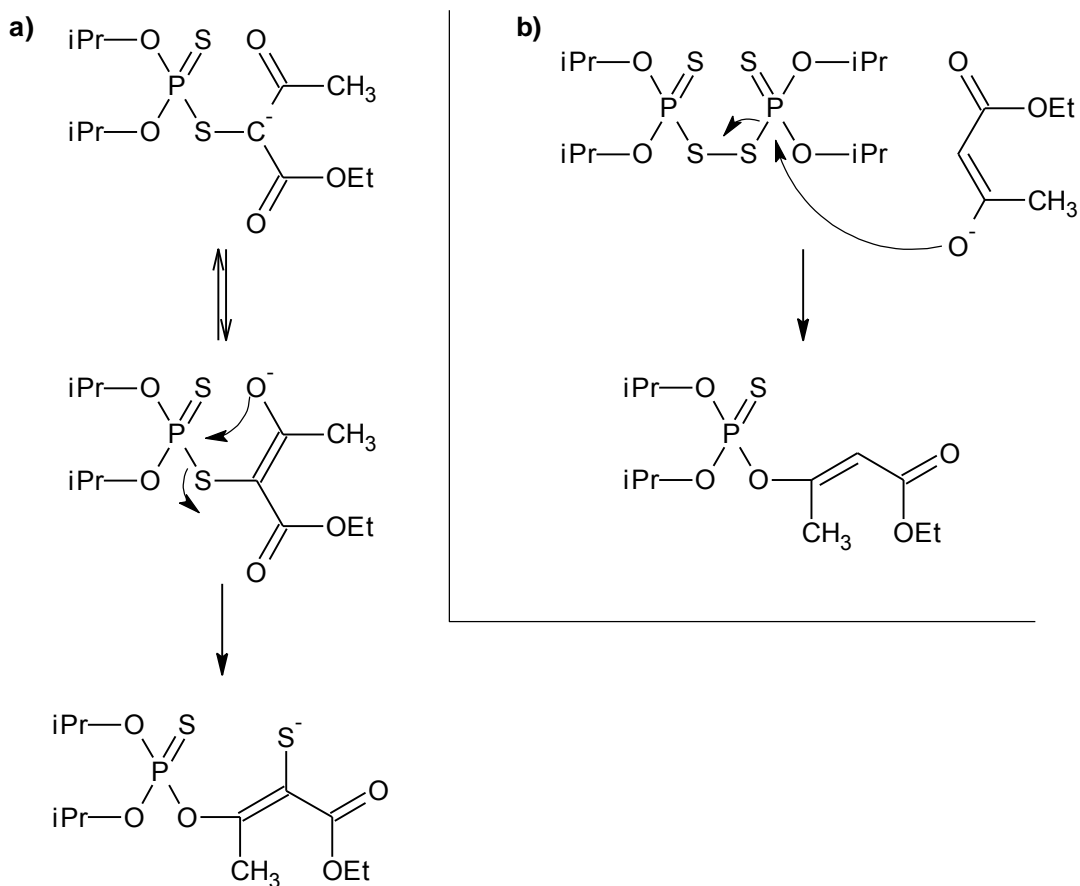
Obraz TLC po zakończeniu reakcji wskazywał na obecność kilku produktów reakcji. Główne produkty (największa intensywność plamy na płytce TLC) próbowałem izolować chromatograficznie na żelu krzemionkowym. Niestety w przypadku obydwu reakcji otrzymane substancje ulegały rozkładowi. Zaobserwowałem, że frakcja z reakcji z acetylooctanem etylu ulegała rozkładowi w rurce NMR z wydzieleniem selenu. Natomiast główny produkt reakcji selenylowania acetyloacetonu uległ całkowitemu rozkładowi z wydzieleniem selenu jeszcze przed poddaniem jej analizie NMR. Obniżenie temperatury reakcji nie miało wpływu na szybkość procesu rozkładu produktów.

Podobne reakcje przeprowadziłem z użyciem disulfidu *bis(O,O*-diizopropylfosforotioilu) **50** (Rysunek 63). Mieszaninę reakcyjną, w której substratem był acetylooctan etylu, po odmyciu soli poddałem analizie ³¹P NMR. Na widmie były widoczne dwa sygnały: 90,6 ppm oraz 59,3 ppm o stosunku intensywności 7:5. Żaden z sygnałów nie pochodził o disulfidu ($\delta_{31P} = 82,7$ ppm)¹⁵¹. W związku z tym, że jego sól enolanowa jest anionem ambidentnym może ona reagować z disulfidem dając dwa produkty zawierające wiązania C-S jak i P-O. Z uzyskanych wartości przesunięć chemicznych ³¹P NMR można wnioskować, że powstały obydwa produkty. Substancja **53** o $\delta = 90,6$ ppm jest analogiem związku **55** powstałego w reakcji disulfidu z malonianem dietylu **48a** (Rysunek 75). Natomiast substancja **54** o $\delta_{31P} = 59,3$ ppm to odpowiedni ester kwasu tiofosforowego (przesunięcia chemiczne ³¹P NMR tego typu związków oscylują wokół wartości 60 ppm¹⁵²).



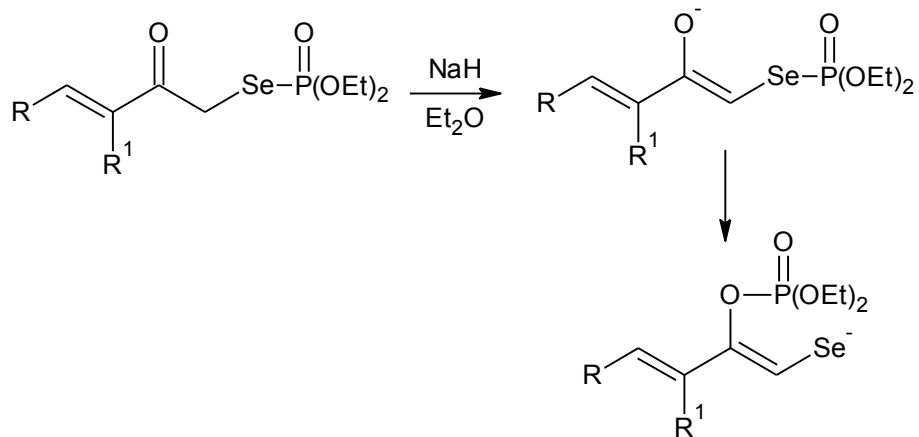
Rysunek 67. Prawdopodobne produkty reakcji disulfidu *bis*(*O,O*-diizopropylfosfortioilu) **50** z solą sodową acetylooctanu etylu; gdzie R = -H, -SH

Następnie przeprowadziłem reakcję z acetyloacetonem. Po odmyciu soli z mieszaniny reakcyjnej poddałem ją analizie ^{31}P NMR. Uzyskane widmo zawierało pięć sygnałów: 92,8 ppm, 60,8 ppm, 59,5 ppm, 59,4 ppm oraz 59,2 ppm o względnych intensywnościach 131:36:10:71:11. Wartości przesunięć chemicznych są zbliżone do tych jakie wykazały substancje **53** i **54**. Powstanie produktu S-alkilowania wydaje się być oczywiste. Natomiast powstawanie produktów O-fosforylacji może zachodzić na drodze dwóch alternatywnych mechanizmów. Według pierwszego mechanizmu produkt S-alkilowania mógł ulec następnej reakcji wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia grupy fosfortioilowej z atomu siarki na tlen grupy karbonylowej (Rysunek 68a). Drugi mechanizm opiera się bezpośrednim ataku anionu enolanowego przez tlen na atom fosforu w disulfidzie (Rysunek 68b).



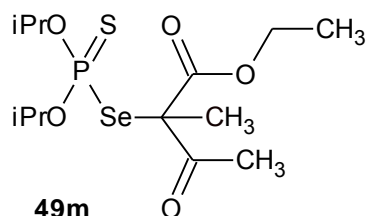
Rysunek 68.

Podobny mechanizm wewnątrzcząsteczkowej reakcji (Rysunek 68a) został zaproponowany przez Skowrońską i współpracowników dla reakcji otrzymywania związków nienasyconych^{153,154} oraz funkcjonalizowanych alkoholi winylowych¹⁵⁵ z wykorzystaniem α -fosforosulfenyloowanych i α -fosforoselenenyloowanych ketonów (Rysunek 69).



Rysunek 69. Reakcja wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia grupy fosforowej

Problem niekorzystnej następczej reakcji wewnątrzcząsteczkowej prowadzącej do przegrupowania udało mi się zwalczyć poprzez zastąpienie jednego z kwaśnych protonów acetylooctanu etylu grupą metylową. Zsyntezowany 2-acetylopropionian **48m** etylu w reakcji selenenylowania dawał produkt **49m** z wysoką wydajnością, który nie „gubił” seleniu i wykazywał zbliżoną trwałość do selenenylowanego malonianu dietylu **49a**.



Rysunek 70. Produkt reakcji soli sodowej 2-acetylopropionianu etylu **48m** z diselenidem *bis*(*O,O*-diizopropylfosforotioilu) **31**; wg procedury opisanej na str. 72

Związek o takiej strukturze nie może utworzyć odpowiedniej formy enolowej, a co za tym idzie, nie nastąpi w nim reakcja przeniesienia reszty tiofosforylowej na atom tlenu.

1.2. Użycie tetrahydrofuranu jako rozpuszczalnika w reakcji selenylowania

W reakcjach soli sodowej malonianu dietylu **48a-Na** z diselenidem *bis*(*O,O*-diizopropylfosforotioilu) **31** jako rozpuszczalnika używałem również tetrahydrofuranu mając na uwadze jego:

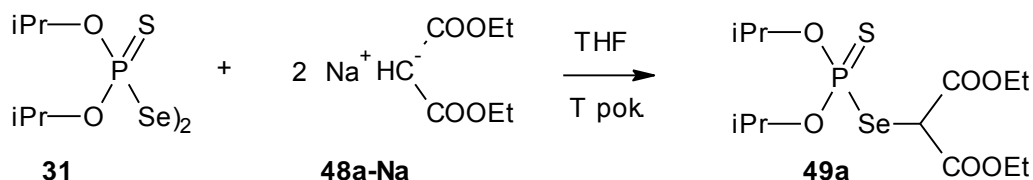
- łatwość oczyszczania i osuszania,
- inertność chemiczną wobec używanych reagentów,
- zdolność rozpuszczania reagentów jak i powstających produktów badanej reakcji,
- niską temperaturę wrzenia oraz bardzo dobrą rozpuszczalność w wodzie (cechy ważne na etapie oczyszczania mieszaniny poreakcyjnej).

1.2.1. Nadmiar nukleofila

W celu otrzymania selenenylowej pochodnej malonianu dietylu **49a** zmieniałem warunki reakcji: rozpuszczalnik (etanol, benzen, THF, chlorek metylenu), czas trwania reakcji i temperaturę, a także stosowałem dodatkowe naświetlanie mieszaniny reakcyjnej. Jednakże

dla żadnego z tych eksperymentów nie stwierdziłem istotnych różnic ilościowych czy jakościowych (na podstawie analizy TLC).

W reakcji 2 ekwiwalentów soli sodowej malonianu dietylu **48a-Na** z diselenidem **31** prowadzonej w temperaturze pokojowej w warunkach bezwodnych i beztlenowych, udało mi się uzyskać pochodną malonianu **49a** z wydajnością nie przekraczającą 45%.

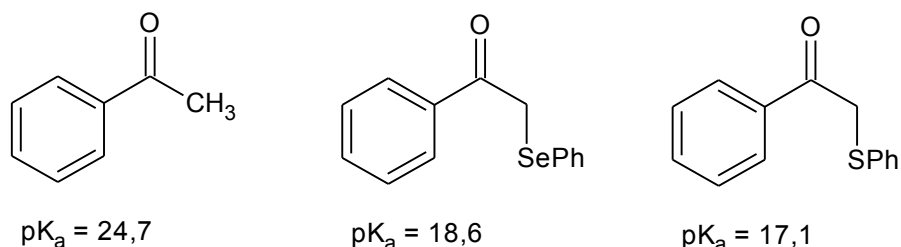


Rysunek 71. Schemat reakcji diselenidu **31** oraz soli sodowej malonianu dietylu **48a-Na**, prowadzonej w temp. pokojowej w THF

Procedura reakcji w THF nie różniła się znacząco od procedury z użyciem etanolu. Należało jedynie bezwzględnie uważać, aby nie dodawać diselenidu **31** do mieszaniny gdy był w niej obecny nieprzereagowany NaH. Stwierdziłem, iż wodorek sodu w THF skutecznie redukuje diselenidy. Proces ten znacząco obniża wydajność reakcji wskutek:

- zmniejszenia ilości diselenidu,
- niecałkowitego wygenerowanie anionu malonianu dietylu.

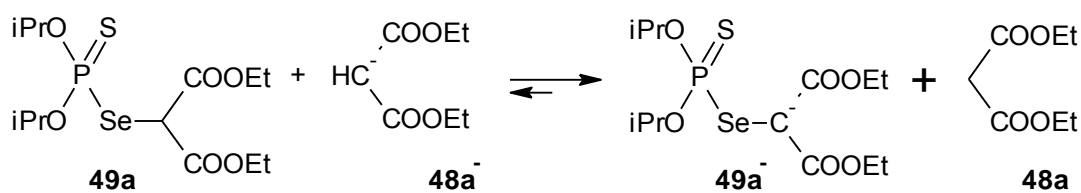
Powszechnie wiadomo, iż obecność heteroatomu przy atomie węgla α dla związków karbonylowych podwyższa kwasowość α -wodoru.



Rysunek 72. Wartości pK_a (w DMSO) dla acetofenonu i jego pochodnych¹⁵⁶

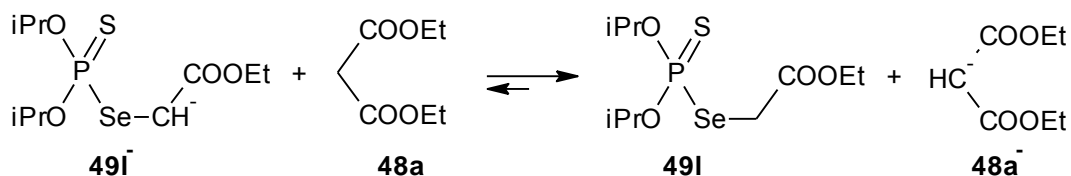
Dlatego założyłem, że w wypadku reakcji diselenidu **31** z solą malonianu dietylu **48a⁻** ma miejsce równowaga kwasowo-zasadowa pomiędzy substratem (sól malonianu **48a-Na**) i produktem **49a**. W jej wyniku związek **49a** jako silniejszy C-H kwas protonuje sól malonianu

przeprowadzając ją w nieaktywną formę. W związku z tym reakcja „zatrzymuje się” po osiągnięciu stanu równowagi gdy stężenia substratów i produktów osiągną pewien określony poziom (Rysunek 73).



Rysunek 73. Schemat prawdopodobnej równowagi kwasowo-zasadowej pomiędzy solą malonianu **48a** oraz selenylovanym malonianem **49a**

Postulowana równowaga tłumaczy zarazem dlaczego w reakcji soli malonianu z diselenidem prowadzonej w temperaturze pokojowej w etanolu wydajność produktu **49a** była niska, natomiast podwyższenie temperatury (wrzący etanol) spowodowało powstawanie **49I** z dużo większą wydajnością (Rysunek 65). Powstający w wyniku dekarboksylacji **49a** selenylowany octan etylu **49I** jest słabszym kwasem niż malonian dietylu **48a**, w związku z tym stan równowagi kwasowo-zasadowej dla układu **49I** – malonian dietylu **48a**, jest przesunięty w prawą stronę (Rysunek 74).



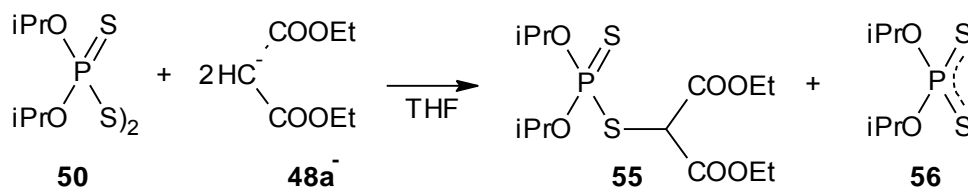
Rysunek 74. Schemat równowagi kwasowo-zasadowej pomiędzy powstającym produktem reakcji „hydroliz-dekarboksylacji” **49I** a malonianem dietylu **48a** dla reakcji selenenylovania malonianu dietylu we wrzącym etanolu, str. 59

W związku z powyższym postanowiłem zwiększyć 2-krtonie (do 4 eq) ilość soli malonianu w mieszaninie reakcyjnej (temperatura pokojowa) mając nadzieję, że przesunie to stan równowagi i zwiększy wydajność produktu **49a**.

Niestety analiza TLC dwóch równolegle prowadzonych reakcji (z 2eq oraz 4eq soli malonianu w temp. pokojowej, w THF) wykazała brak wpływu dodatkowego nadmiaru nukleofila na wydajność powstającego produktu.

1.2.2. Wpływ powstającej w reakcji selenylowania soli (iPrO)₂P(S)Se⁻ 47⁻ na wydajność reakcji

Niepowodzenia związane z uzyskiwaniem niskiej wydajności produktu **49a** selenylowania malonianu dietylu skłoniły mnie do ponownego przetestowania reakcji sulfenylowania z użyciem disulfidu *bis*(*O,O*-diizopropylfosforotiolu) **50**. Warunki reakcji były identyczne jak w przypadku reakcji selenylowania.



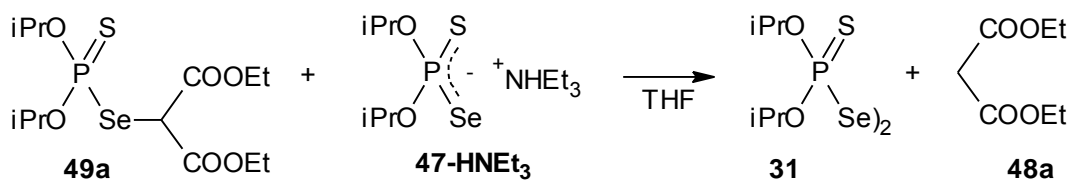
Rysunek 75. Schemat reakcji pomiędzy disulfidem *bis*(*O,O*-diizopropylfosforotiolu) **50** a solą sodową malonianu **48a⁻** dietylu w THF

Analiza TLC mieszaniny reakcyjnej już po kilku minutach wykazała prawie całkowity zanik disulfidu **50**. Po izolacji produkt sulfenylowania malonianu dietylu **55** powstał z wydajnością 89%.

Różnica w reaktywności diselenidów oraz disulfidów obrazuje praca Fossa. Wyzначył on standardowe potencjały redoks dla układów disulfid/sól oraz diselenid/sól. Dla każdej pary potencjałów odnoszących się do disulfidu oraz diselenidu o takiej samej budowie, wartość standardowego potencjału redoks dla disulfidu jest większa o 0,19V.⁶¹ Oznacza to, iż diselenidy tworzą się łatwiej niż disulfidy.

Te informacje skłoniły mnie do postawienia tezy, że to obecność soli kwasu *O,O*-diizopropylfosforoselenotowego **47⁻** powstającego w reakcji selenylowania ma wpływ na niską wydajność.

Aby ustalić niezależnie wpływ soli na przebieg reakcji wykonałem test analityczny. Do roztworu soli **47-HNEt₃** (Rysunek 76) w THF dodałem niewielką ilość wcześniej wyizolowanego związku **49a**. Próbką natychmiast przybrała żółte zabarwienie, a przeprowadzona analiza TLC wobec wzorców wykazała brak selenylowanego malonianu **49a** a jedynie diselenid **31** i malonian dietylu **48a**. Wynik tej próby jednoznacznie świadczy o tym, że reakcja selenylowania malonianu jest reakcją odwracalną, ze względu na obecność generującej się w reakcji soli **47⁻**. Należy dodać, że znane są podobne reakcje dla fenyloselenolanów.^{157,158}



Rysunek 76.

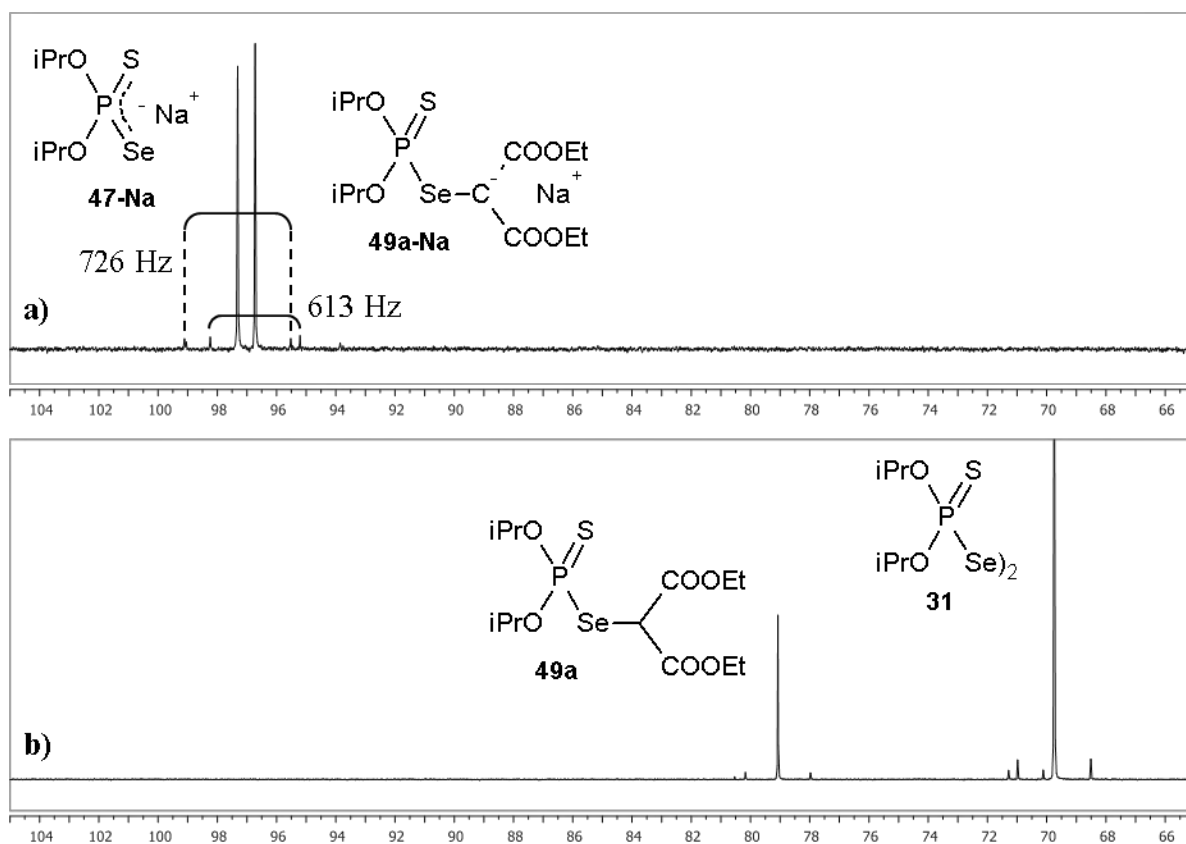
1.2.3. Wpływ procedury izolacyjnej na końcową wydajność reakcji selenylowania

Do precyzyjnego określenia składu mieszaniny reakcyjnej wykorzystałem analizę techniką ^{31}P NMR. Było to konieczne ze względu na to, iż po dodaniu diselenidu **31** do roztworu soli sodowej malonianu dietylu **48a-Na** (w nadmiarze) w THF zawsze obserwowałem całkowite natychmiastowe odbarwienie mieszaniny. Wskazywało to na całkowite przereagowanie diselenidu **31**, podobnie jak w wypadku reakcji prowadzonej we wrzącym etanolu (str. 58). Dlatego wydawało się niezrozumiałym, iż zawsze poza produktem **49a** oraz malonianem dietylu **48a** izolowałem znaczne ilości diselenidu **31**.

Eksperyment prowadziłem w rurce NMR (spodziewałem się uzyskać widmo zawierające jedynie dwa sygnały: jeden przy wartości przesunięcia chemicznego 79 ppm dla produktu **49a**, a drugi przy ~ 100 ppm i $^1J_{\text{P-Se}} \approx 750$ Hz dla soli **47**). Do roztworu 2,5 eq soli malonianu dietylu **48a⁻** znajdującego się w rurce dodałem 1 eq diselenidu **31** po czym nastąpiło odbarwienie. Następnie zarejestrowane zostały dwa widma ^{31}P NMR: po 5min oraz po 2h. W obydwu wypadkach widma były identycznie (Rysunek 77a). Na widmie znajdowały się dwa sygnały o zbliżonych wartościach przesunięcia chemicznego (~ 97 ppm), lecz o dwóch różnych stałych sprzężenia $^1J_{\text{P-Se}}$: 726 oraz 613 Hz. Sygnał przy $\delta_{31\text{P}} = 97,3$ ppm odnosił się do soli sodowej kwasu *O,O*-diizopropylfosforoselenotowego **47-Na**.

Skoro widmo ^{31}P NMR zawierało tylko dwa sygnały – jeden z nich to sól powstająca w reakcji (dla przypomnienia analiza TLC po reakcji wskazywała na obecność: soli **47-Na**, diselenidu **31**, selenenylowanego malonianu **49a** oraz malonianu **48a**) to niezidentyfikowany sygnał musiał pochodzić od soli **49a⁻**. W celu wygenerowania wzorca soli sodowej **49a-Na** przygotowałem roztwór związku **49a** w THF w rurce NMR i dodałem 1 eq wodoru sodu. Po zakończeniu wydzielania się pęcherzyków wodoru zarejestrowano widmo ^{31}P NMR, które zawierało dwa sygnały: jeden o małej ($\sim 10\%$) intensywności pochodzący od nieprzereagowanego związku **49a** oraz drugi o dużej intensywności ($\sim 90\%$) i parametrach

spektralnych ($\delta_{31\text{P}} = 96,7$ ppm, $^1J_{\text{P-Se}} = 613$ Hz) identycznych jak nieznana substancja z poprzedniego eksperymentu.

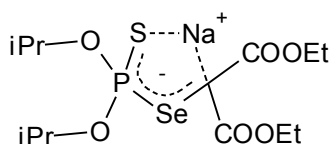


Rysunek 77. Widma ^{31}P NMR przedstawiające: a) mieszaninę reakcyjną soli sodowej malonianu dietylu **48a-Na** oraz diselenidu **31**, w stosunku 2,5:1; b) mieszaninę diselenidu **31** oraz selenylowanego malonianu dietylu **49a**

Ffakt iż w mieszaninie reakcyjnej jest obecna forma zdeprotonowana związku **49a** nie jest niczym zadziwiającym. Spadek wartości pK_a selenylowanego malonianu dietylu w stosunku do malonianu dietylu wynika z obecności heteroatomu (selenu) w pozycji α do zdeprotonowanego atomu węgla **49a**.¹⁵⁶ Jednakże zaskakująca jest nadzwyczajna zbieżność wartości przesunięcia chemicznego soli **49a-Na** oraz soli **47**. Otoczenie chemiczne atomu fosforu w soli **49a-Na** jest bowiem bardziej zbliżone do tego w związku **49a** niż w soli **47-Na**, co sugeruje, iż przesunięcie chemiczne oraz wartość stałej sprzężenia soli **49a-Na** powinny być podobne do tych, które charakteryzują związek **49a**. Dla porównania parametry spektralne ^{31}P NMR dla selenylowanego malonianu dietylu znacznie się różnią i wynoszą $\delta_{31\text{P}} = 79,36$ ppm i $^1J_{\text{P-Se}} = 443\text{Hz}$ (Rysunek 77b).

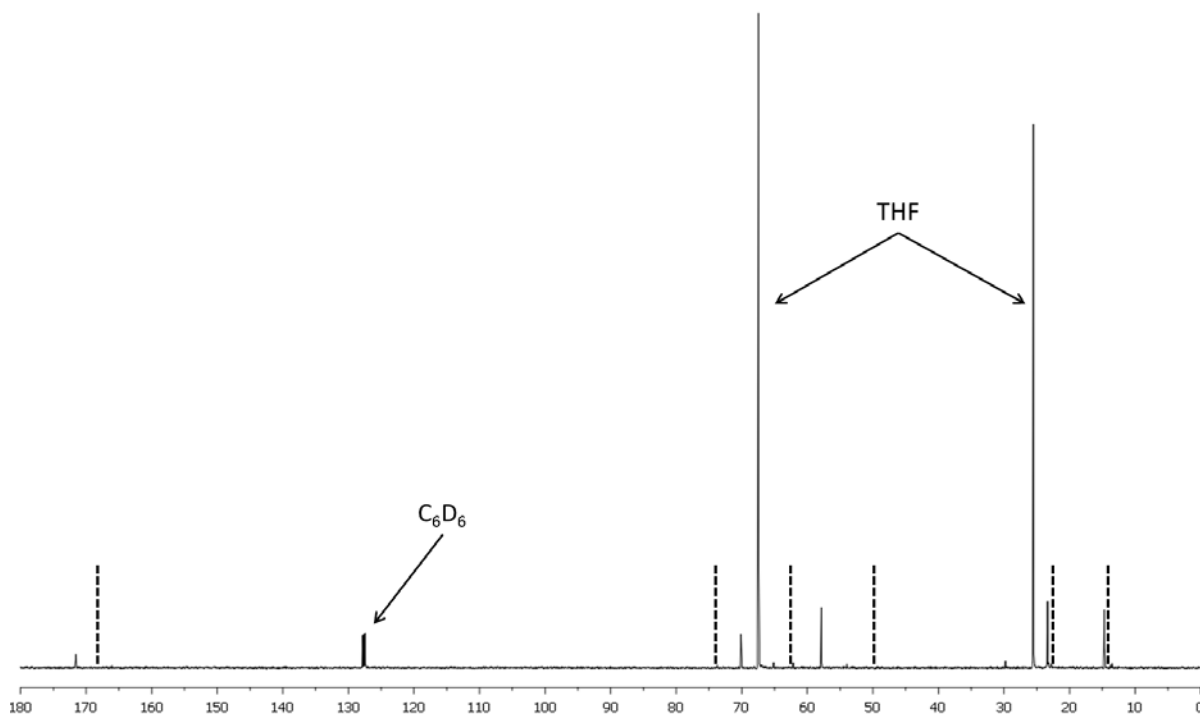
Dla związków z wiązaniem pojedynczym P-Se wartość stałej sprzężenia spinowo-spinowego $^1J_{\text{P-Se}}$ jest zwykle mniejsza od ~ 500 Hz, natomiast ta sama stała dla wiązania

podwójnego P=Se oscyluje w pobliżu 1000 Hz. Wobec tego, istnieje odwrotnie proporcjonalna zależność pomiędzy długością wiązania (bądź wprost proporcjonalna do jego krotności) a wartością stałej sprzężenia spinowo-spinowego. Przykładem jest choćby sama sól kwasu fosforoselenotowego **47-Na**, dla której $^1J_{\text{P-Se}} = 726$ Hz, a rząd wiązania wynosi $\sim 1,5$. Murai podał matematyczną zależność wartości stałej sprzężenia $^1J_{\text{P-Se}}$ od długości wiązania P-Se w angstromach.^{178,184} W wypadku soli fosfortioselenylomalonianu dietylu **49a-Na** otrzymane wartości przesunięcia chemicznego ^{31}P NMR oraz stała sprzężenia $^1J_{\text{P-Se}}$ (Rysunek 77a) sugerują iż nastąpiło skrócenie wiązania P-Se, a co za tym idzie wydłużenie wiązania P-S. Zakładam, że struktura **49a-Na** ze względu na odpowiednie zbliżenie atomów przyjmuje formę chelatu (Rysunek 78).



Rysunek 78. Postulowana struktura **49a-Na**

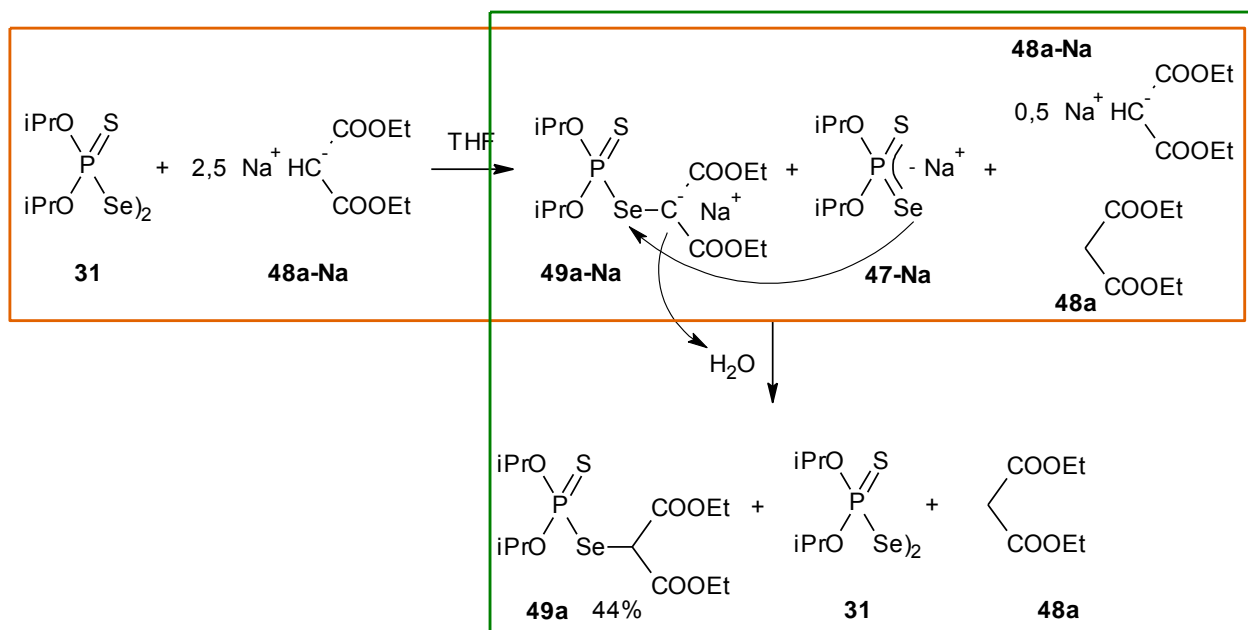
Gęstość elektronowa w **49a-Na** jest skupiona na atomie węgla C-2, gdyż wykonane widmo ^{13}C NMR wskazuje iż nie ma on hybrydyzacji sp^2 (Rysunek 79). Z pewnością nie ma miejsca nakładanie się wolnej pary elektronowej na atomie węgla karboanionu z orbitalem antywiązącym $\sigma^*(\text{P-Se})$, gdyż prowadziłoby to do znacznego wydłużenia a nie skrócenia wiązania P-Se. W tym miejscu, na podstawie uzyskanych danych spektroskopowych, należy podkreślić że **49a-Na** nie ma struktury typowej dla α -selenyloanych karboanionów/yolidów.



Rysunek 79. Widmo ^{13}C NMR soli **49a-Na** z nałożonymi sygnałami pochodzącymi od **49a** (linie przerywane); rozpuszczalnikiem był THF

Obraz widma ^{31}P NMR mieszaniny reakcyjnej (Rysunek 77a) dowodzi, iż reakcja pomiędzy solą sodową malonianu dietylu oraz diselenidem zachodzi z wydajnością ilościową. Dzięki temu, że powstający w reakcji produkt **49a** posiada bardziej kwaśny proton niż malonian dietylu, jest on deprotonowany przez sól **48a-Na** będącą w nadmiarze. Powstająca sól **49a-Na** jest podatna na atak soli **47-Na** (ze względu na odpychanie kulombowskie), w związku z tym równowaga reakcji jest całkowicie przesunięta w kierunku tworzenia produktu.

Na etapie ekstrakcji sól **49a-Na** ulega hydrolizie (woda użyta w trakcie ekstrakcji substancji polarnych z mieszaniny reakcyjnej na etapie oczyszczania) dając **49a**, który staje się podatny na nukleofilowy atak soli **47-Na** obniżając tym samym końcową wydajność produktu reakcji (Rysunek 80).



Rysunek 80. Schemat wyjaśniający przyczyny niskiej wydajności (44%) reakcji selenylowania malonianu dietylu **48a**; pomarańczowy – mieszanina reakcyjna, produkt **49a-Na** powstaje ze 100% wydajności; zielony – produkt **49a-Na** ulega sprotonowaniu podczas ekstrakcji wodą

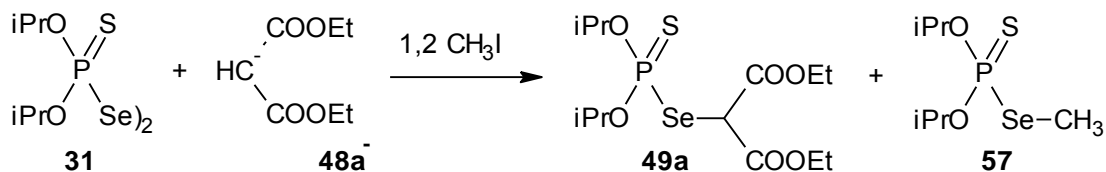
1.2.4. Dodatek jodku metylu

Skoro obecność soli **47** w mieszaninie reakcyjnej okazała się być niepożądana, należało znaleźć sposób na jej usuwanie w miarę postępu reakcji tworzenia wiązania C-Se.

Stwierdziłem, że zakwaszenie mieszaniny reakcyjnej na końcowym etapie reakcji nie było dobrym rozwiązaniem, prawdopodobnie dlatego, że kwas **47** również wykazuje silne właściwości nukleofilowe.¹⁵⁹ W następnym etapie badań zdecydowałem się wobec tego na zastosowanie odczynnika alkilującego. Alkilowanie powinno całkowicie zlikwidować nukleofilowość soli. I tak, dodanie jodku metylu do mieszaniny spowodowało dwukrotny wzrost wydajności produktu **49a** selenylowania malonianu dietylu.

Po rozdzieleniu mieszaniny preakcyjnej za pomocą chromatografii kolumnowej na dwie frakcje zostały one poddane analizie za pomocą ³¹P NMR. Dla frakcji, w której spodziewałem się obecności produktu **49a** wykonano widmo z użyciem wzorca – wynik był pozytywny (produkt **49a** powstał z wydajnością 88%). Natomiast w drugiej frakcji poza głównym produktem **57** (Rysunek 81) o przesunięciu chemicznym $\delta_{31P} = 82,06$ ppm ($^1J_{P-Se} = 471$ Hz) znajdowała się niewielka ilość diselenidu **31**. Z tego względu, że obie substancje

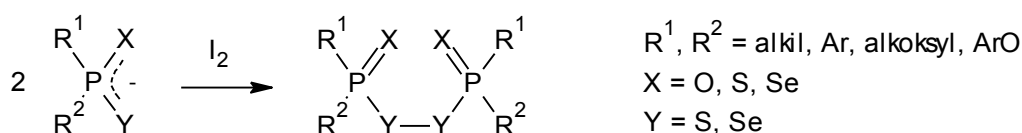
charakteryzowały się zbliżonymi współczynnikami R_f , nie udało się ich rozdzielić, a ich wydajności wyznaczyłem z widma ^{31}P NMR (odpowiednio 94% i 6%).



Rysunek 81. Wykorzystanie jodku metylu, jako odczynnika wychwytyjącego sól kwasu *O,O*-diizopropylfosforoselenotowego 47^-

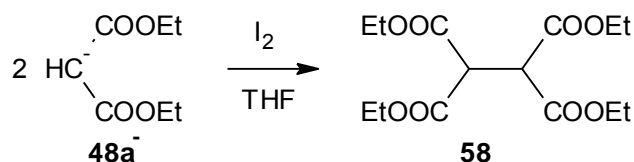
1.2.5. Dodatek jodu

Innym obiecującym rozwiązaniem na neutralizację soli 47-Na mogło być użycie jodu, który jest stosowany powszechnie jako utleniacz w syntezie diselenidów i disulfidów z odpowiednich soli (Rysunek 82). Jod powodowałby usuwanie niepożądanego soli z mieszaniny reakcyjnej, a dodatkowo, dawałby możliwość „odtworzenia” diselenidu 31 . Takie rozwiązanie powinno zwiększyć 2-krotnie ogólną wydajność reakcji do 200% względem reakcji wyżej opisanych – w przypadku reakcji diselenidu 31 z solą malonianu $48a^-$ (bez obecności jodu) jedynie połowa cząsteczki diselenidu 31 brała udział w tworzeniu nowego związku, natomiast druga połowa była tracona w postaci soli 47^- bądź estru 57 (w reakcji z użyciem jodku metylu).



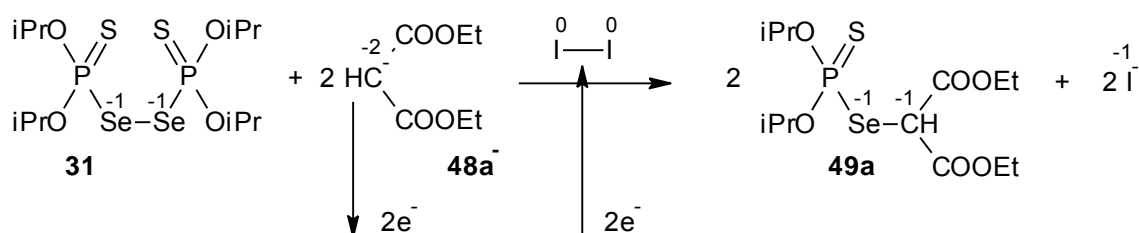
Rysunek 82. Ogólny schemat otrzymywania disulfidów oraz diselenidów fosforoorganicznych za pomocą jodu

Jednakże z drugiej strony, należy pamiętać, że w mieszaninie reakcyjnej obecna jest także sól sodowa malonianu dietylu $48a^-$, która pod wpływem utleniacza, m.in. bromu czy jodu, łatwo ulega dimeryzacji do etanotetrakarboksylan tetraetylu 58 .¹⁶⁰ Mogłaby to być reakcja uboczna, która skutecznie obniżałaby wydajność głównego produktu $49a$ lub nawet całkowicie eliminowała proces tworzenia wiązania C-Se (zależnie od różnicy szybkości obu procesów).



Rysunek 83. Reakcja utleniania malonianu dietylu do etanotetrakarboksyłanu tetraetylu **58** za pomocą jodu¹⁶⁰

W celu sprawdzenia użyteczności jodu w badanej reakcji postanowiłem wykonać odpowiedni eksperyment. Do roztworu 4 eq soli malonianu dietylu **48a⁻** w THF dodałem 1 eq diselenidu **31**. Po rozтворzeniu diselenidu zacząłem wkraplać roztwór jodu w THF. W trakcie dodawania jod ulegał odbarwieniu i dodawałem tak długo, aż mieszanina przybrała trwałe ciemno-brązowe zabarwienie (niewielki nadmiar nieprzereagowanego jodu). Analiza TLC (Rysunek 85) po zakończeniu reakcji wskazywała na powstanie produktu **49a** z dużą wydajnością i brak nieprzereagowanego diselenidu **31**. Na podstawie wyników kilku eksperymentów określiłem, że aby reakcja została zakończona należy dodać minimum 1eq jodu w stosunku do 1 eq użytego diselenidu **31**, bądź 2 eq soli malonianu **48a⁻**. Wynik ten odzwierciedla prawdopodobną rolę jodu jako czynnika utleniającego.



Rysunek 84. Schemat reakcji selenenyłowania z użyciem jodu, przedstawiony jako reakcja redoks; liczby znajdujące się nad symbolami pierwiastków określają ich stopień utlenienia

Również bardzo korzystne jest dodanie jodu w nadmiarze, który utlenia sól malonianu **48a⁻** do etanotetrakarboksyłanu tetraetylu **58**, a ten w przeciwieństwie do malonianu łatwiej jest oddzielić od produktu reakcji. Wyzaczyłem też optymalną ilość (2,5 eq) soli malonianu dietylu **48a⁻** jaka jest wymagana aby reakcja przebiegła z dużą wydajnością, ponieważ zbyt duży nadmiar malonianu **48a** utrudnia prowadzenie rozdzału chromatograficznego mieszaniny poreakcyjnej. Po wyizolowaniu produktu **49a** z użyciem chromatografii kolumnowej z wydajnością 91%, wykonano widma ¹H, ¹³C oraz ³¹P NMR, które jednoznacznie potwierdziły jego strukturę.



Górny szereg plamek to diselenid **31**, dolny szereg to malonian dietylu **48a**, natomiast środkowy szereg to powstający produkt **49a**.

Wykonałem także dodatkowe doświadczenie, w którym utleniacz dodałem w jednej porcji – obraz TLC nie różnił się od przedstawionego obok rysunku. (pozycja 5). Świadczy to o tym, że obie kluczowe dla procesu reakcje, ta między solą malonianu dietylu oraz diselenidem i reakcja utleniania soli **47-Na** jodem do diselenidu **31** są znacznie szybsze od reakcji utleniania malonianu **48a** do etanotetrakarboksyłanu tetraetylu **58**.

Rysunek 85. Płytkę TLC przedstawiającą postępowanie reakcji pomiędzy diselenidem **31** oraz solą malonianu dietylu **48a** z dodatkami jodu; wywoływacz: jod, układ rozwijający heksan-octan etylu (7-1)

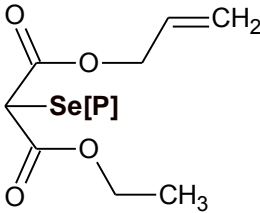
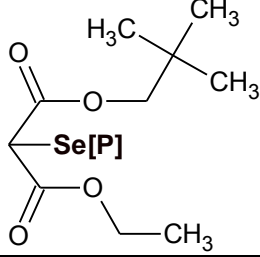
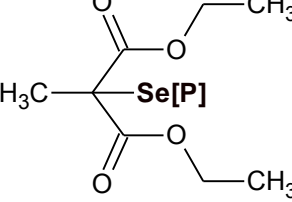
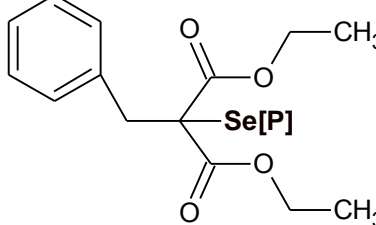
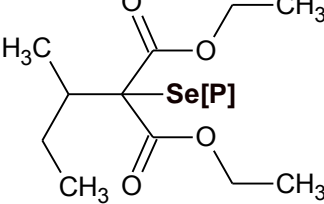
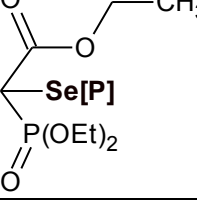
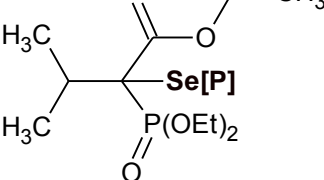
2. Reakcje z innymi C-H kwasami

2.1. Porównanie wydajności reakcji z użyciem jodu oraz bez jodu

Dla pełnego wykazania różnic w wydajnościach reakcji selenenyłowania przeprowadziłem dodatkowe serie reakcji, z udziałem wybranych malonianów, 2-alkylmalonianów oraz fosfonoctanów. Pełne zestawienie wydajności reakcji z użyciem jodu jak i reakcji bez jest zawarte w poniższej tabeli (Tabela 2).

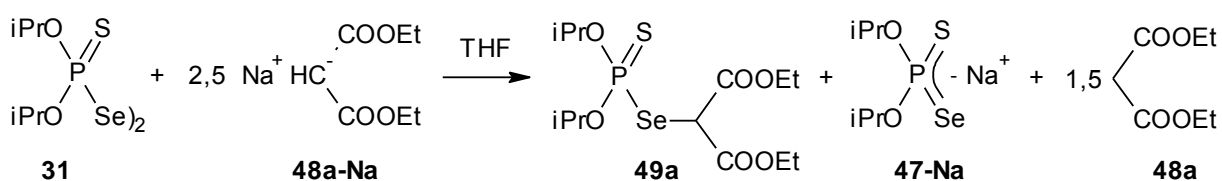
Tabela 2. Wydajności reakcji selenenyłowania kilku wybranych C-H kwasów z dodatkiem oraz bez dodatku jodu; gdzie $-\text{Se}[\text{P}] = -\text{Se}-\text{P}(\text{S})(\text{OiPr})_2$

Lp.	Symbol związku	Struktura produktu	Wydajność reakcji [%] *	
			bez I ₂	z I ₂
1	49a		22	91

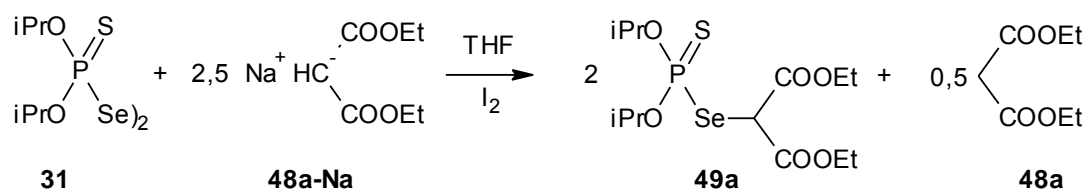
Lp.	Symbol związku	Struktura produktu	Wydajność reakcji [%] *	
			bez I ₂	z I ₂
2	49b		24	87
3	49c		25	80
4	49d		48	87
5	49g		35	69
6	49h		32	63
7	49o		31	81
8	49p		6	36

* Wydajności dla reakcji „bez jodu” obliczono na jeden ekwiwalent diselenidu **31**, toteż są one dwukrotnie niższe niż wskazuje na to stechiometria reakcji (Rysunek 86).

a) reakcja "bez jodu"



b) reakcja "z jodem"



Rysunek 86.

Przedstawione wyniki jasno pokazują bezwzględną przewagę metody z dodatkiem jodu. Metoda ta pozwala na 2-4 krotne podwyższenie wydajności reakcji selenenyłowania. Dzięki jej zastosowaniu nie jest tracony drugi ekwiwalent soli $(\text{iPrO})_2(\text{S})\text{PSe}^-$ **47** a ekonomiczne wykorzystanie atomów selenu (*ang.* atom economy, atom efficiency)^{161,162} tej reakcji wzrosło, ponieważ jedynym produktem ubocznym tej reakcji jest jodek sodu.

2.2. Otrzymywanie selenyłowanego octanu etylu **49I**

Wracając do reakcji diselenidu **31** z solą sodową malonianu dietylu **48a-Na** we wrzącym etanolu (str. 57), postanowiłem sprawdzić czy zastosowanie metody z dodatkiem jodu da produkt z wyższą wydajnością.

Reakcja polegała na powolnym wkraplaniu roztworu 0,9 eq jodu do wrzącego etanolowego roztworu, zawierającego 1 eq diselenidu **31** oraz 2,5 eq soli sodowej malonianu dietylu **48a-Na**. Uzyskany wynik był zadawalający: po zakończeniu reakcji i oczyszczeniu produktu **49I** jego wydajność wyniosła 71%, gdzie dla reakcji bez dodatku jodu wydajność wyniosła 29% (przy zastosowaniu tej samej metody do obliczania wydajności z tabeli na str. 74).

Znaczne zwiększenie wydajności powstawania selenyłowanego octanu etylu **49I** powyżej wartości 50% potwierdza jednoznacznie moją tezę (str. 60), iż sól **47** nie bierze udziału w reakcji dekarboksylacji.

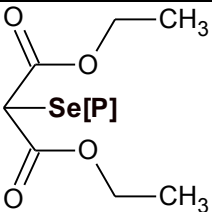
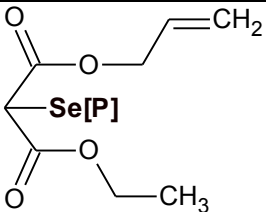
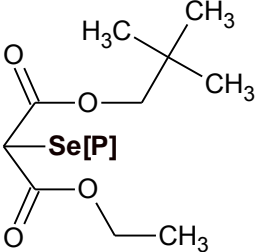
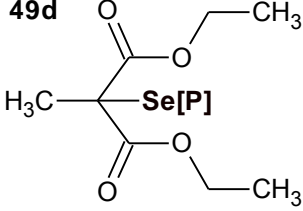
2.3. Reakcje z użyciem DBU jako zasady

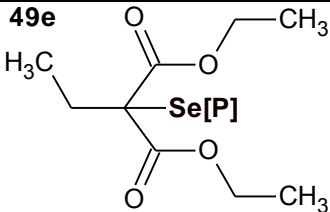
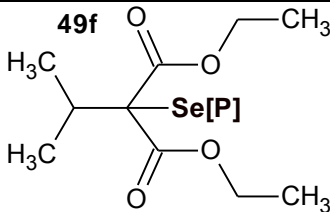
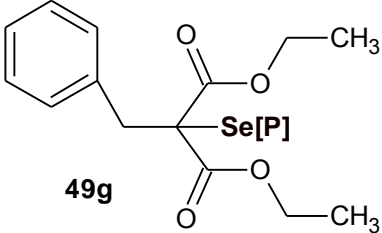
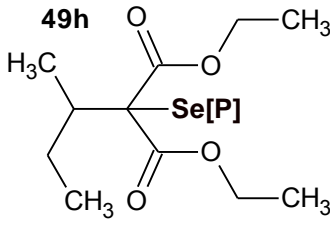
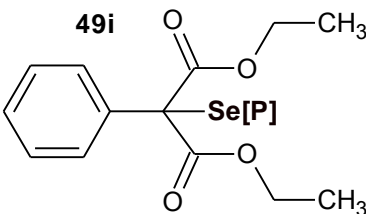
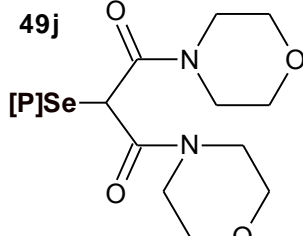
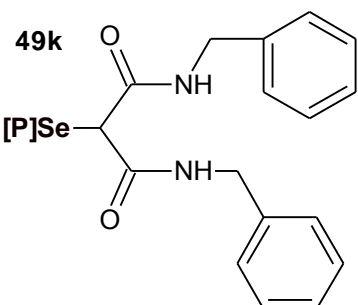
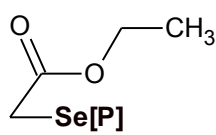
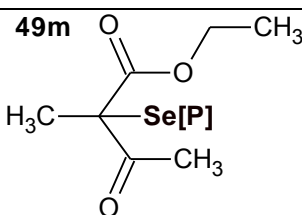
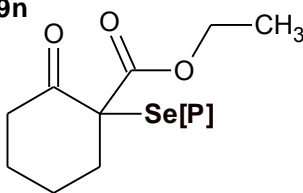
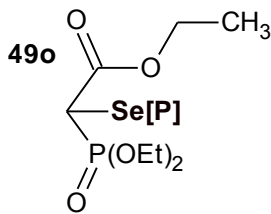
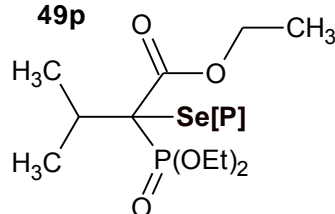
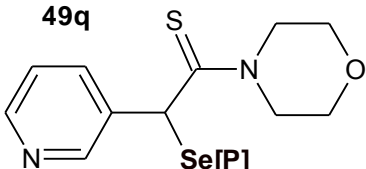
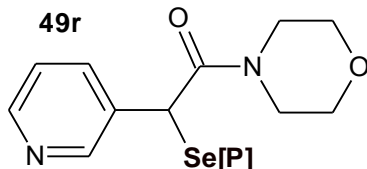
Poza reakcjami z pochodnymi estrów kwasu malonowego i fosfonooctowego, postanowiłem przeprowadzić również reakcje selenylowania na innych C-H kwasach, takich jak np. amidy kwasu malonowego, estry kwasu (3-pirydylo)octowego i fenylloctowego. W tym wypadku okazało się, że wodorek sodu nie nadaje się do generowania soli ponieważ jest to proces zbyt powolny i często prowadzi do powstawania produktów kondensacji Claisena. Natomiast zastosowanie tertbutanolanu potasu mogło prowadzić do reakcji ubocznych, takich jak transestryfikacja. Wybrałem DBU. Schemat przeprowadzenia reakcji był następujący:

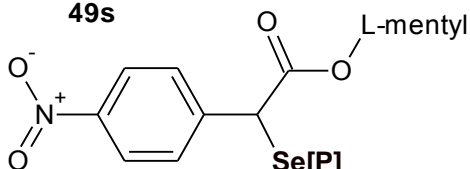
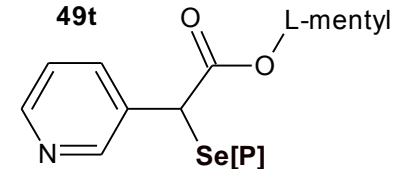
- dla reakcji z amidami - do mieszaniny 2,5 eq amidu z 1 eq diselenidu w THF wkraplałem 4 eq DBU, następnie powoli dodawałem roztwór jodu do trwałego zabarwienia; reakcja była prowadzona w temperaturze pokojowej,
- dla reakcji z estrami - procedura jak wyżej. Z uwagi na możliwość kondensacji estrów reakcję prowadzono w 0 st C.

2.4. Zestawienie produktów reakcji selenylowania uzyskanych według dwóch różnych procedur

Tabela 3. Tabela przedstawiająca struktury produktów oraz ich wydajności w reakcji z dodatkiem jodu; przy każdej strukturze jest umieszczona informacja o tym, jaka zasada została użyta w reakcji; gdzie [P]Se = (iPrO)₂P(S)Se

Wzór produktu	Wyd. [%]	Wzór produktu	Wyd. [%]
49a 	91 NaH	49b 	87 NaH
49c 	80 NaH	49d 	87 NaH

Wzór produktu	Wyd. [%]	Wzór produktu	Wyd. [%]
49e 	80 NaH	49f 	60* NaH
49g 	69* NaH	49h 	63* NaH
49i 	54* NaH	49j 	64 DBU
49k 	66 DBU	49l 	71 NaH
49m 	72 NaH	49n 	62 NaH
49o 	81 NaH	49p 	36 NaH
49q 	65 DBU	49r 	31 DBU

Wzór produktu	Wyd. [%]	Wzór produktu	Wyd. [%]
<p>49s</p> 	82 DBU	<p>49t</p> 	38 DBU

* - frakcje produktów zanieczyszczone substratami bądź produktami ubocznymi, wydajności ustalone za pomocą NMR

W przypadku związków **49f**, **49g**, **49h** i **49i** nie było możliwe uzyskanie czystych frakcji. Zanieczyszczenia powstałe w trakcie reakcji selenenyłowania bądź substraty miały taki sam lub zbliżony R_f , w związku z tym wydajności tych produktów były określane na podstawie uzyskanych widm ^1H NMR.

Warto zauważyć, że w reakcji soli sodowej malonianu dietylu **48a-Na** z diselenidem **31** nie obserwowałem obecności produktu podwójnego selenenyłowania C-H kwasu. Natomiast Byers⁶⁰ w trakcie prób otrzymania fenyloselenylomalonian dietylu $(\text{PhSe})\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$, zmuszony był zastosować 10-krotny nadmiar soli malonianu aby ograniczyć znacząco powstawanie w tej reakcji produktu di(fenyloselenilo)malonianu dietylu.

Aby się upewnić, że rzeczywiście taka reakcja w moim przypadku nie zachodzi przeprowadziłem eksperyment, w którym zmieszałem diselenid **31** z solą sodową związku **49a** w THF. Nie zaobserwowałem odbarwienia mieszaniny reakcyjnej, ani również dodatkowego produktu na TLC. Prawdopodobnie brak produktu diselenyłowania malonianu dietylu **48a** spowodowany jest większą zawadą steryczną zarówno **49a** jak i diselenidu **31**.

Ponadto uzyskane wydajności produktów (Tabela 3) wskazują także na wpływ wielkości podstawnika oraz kwasowości C-H. Porównując wydajności związków **49a** z **49j** i **49k** oraz kolejno **49s**, **49t** i **49r** łatwo zauważyć odwrotnieproporcjonalną zależność pomiędzy wartością pK_a a wydajnością tworzenia produktów. Natomiast porównując kolejno wydajność powstawania związków **49d**, **49e**, **49g**, **49f** i **49i** łatwo zauważyć, że maleją one wraz ze wzrostem objętości zawady sterycznej.

Szczególnym przypadkiem jest otrzymanie związku **49p**. W trakcie obróbki wodnej mieszaniny reakcyjnej pojawiał się czerwony osad selenu atomowego oraz był wyczuwalny zapach selenowodoru, a produkt izolowałem z niską wydajnością.

2.5. C-H kwasy, które nie ulegały reakcji selenylowania

W poniższej tabeli (Tabela 4) znajdują się struktury substancji, które poddałem reakcji z diselenidem **31** w obecności jodu, a które nie tworzyły produktu selenylowania.

Ketony **59a-59f** (Tabela 4) bardzo powoli reagują z wodorkiem sodu w temperaturze pokojowej. Acetofenon **59a** i cykloheksanon **59b** ulega autokondensacji w trakcie reakcji z NaH (roztwory ketonów w THF ulegały powolnemu ciemnieniu).

Estry **59g-59j** są zbyt słabymi kwasami, co nie pozwalało na wygenerowanie formy anionowej za pomocą NaH czy DBU. W wypadku fenylooctanu L-mentylu **59g** uzyskałem produkt selenylowania z wydajnością jedynie 2%.

Związki **59k-59m** są natomiast zbyt kwaśne i prawdopodobnie przez zmniejszoną nukleofilowość ich sole były niereaktywne względem diselenidu **31**.

Amidy **48u**, **59o** i **59p** w obecności DBU prowadziły do rozkładu diselenidu **31** prawdopodobnie poprzez atak acyloamidkowego atomu azotu na atom fosforu diselenidu **31**.

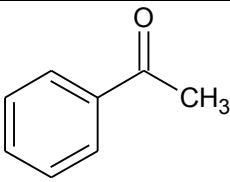
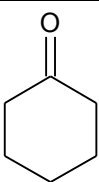
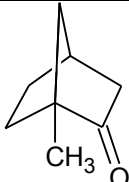
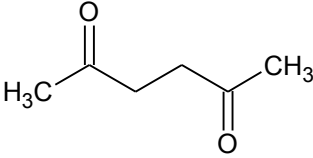
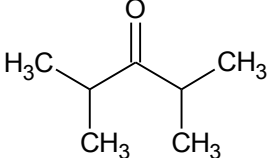
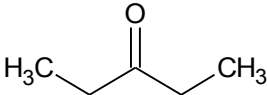
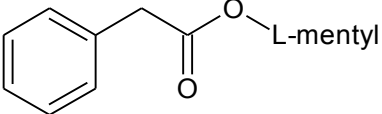
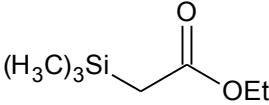
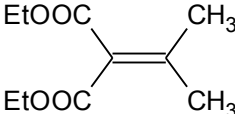
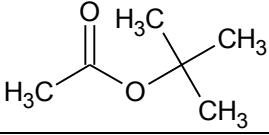
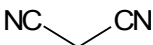
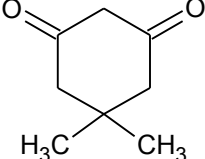
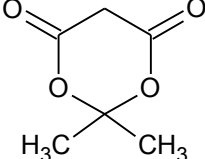
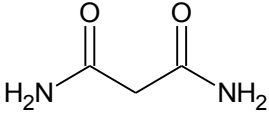
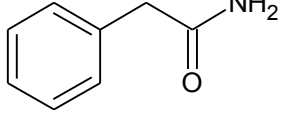
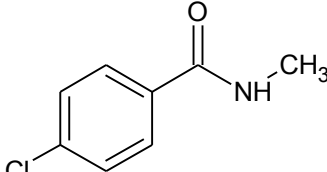
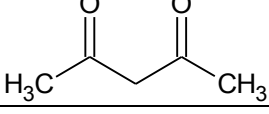
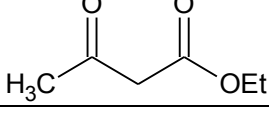
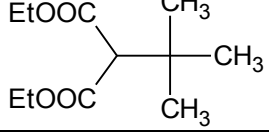
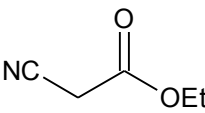
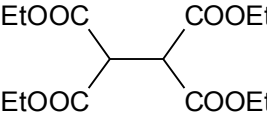
Acetyloaceton **59q** i acetylooctan etylu **59r** co prawda reagowały z diselenidem, jednakże następcza reakcja wewnątrzcząsteczkowa prowadziła do rozkładu produktu reakcji selenylowania (Rysunek 68).

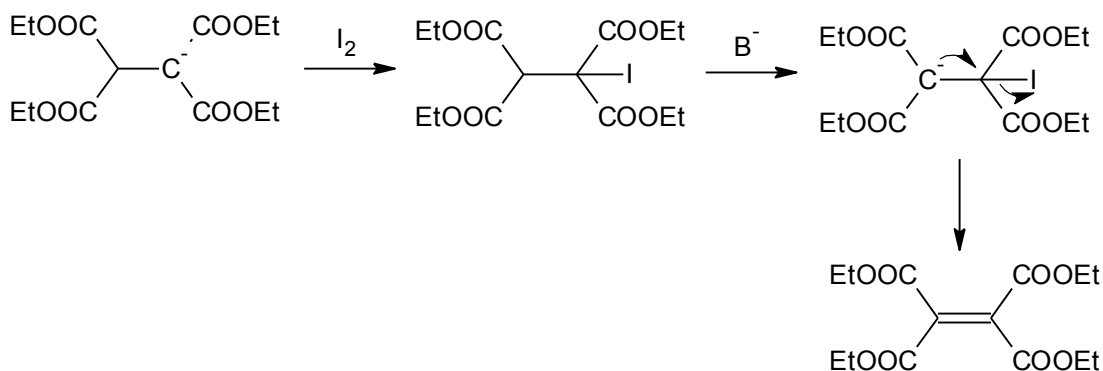
Cyjanooctan etylu **59t** dawał produkt reakcji selenylowania, jednakże ulegał on rozkładowi na żelu krzemionkowym w trakcie oczyszczania.

Związek **58** nie reagował z diselenidem prawdopodobnie ze względu na zawadę steryczną, poza tym jego forma zdeprotonowana w obecności jodu dawała produkt dehydrogenacji z wiązaniem podwójnym C=C (Rysunek 87).

Tert-butylomalonian dietylu **59s** nie ulegał deprotonacji w THF w temperaturze pokojowej.

Tabela 4. Zestawienie substancji, które nie reagowały w reakcji selenylowania diselenidem 31

		
59a	59b	59c
		
59d	59e	59f
		
59g	59h	59i
		
59j		
		
59k	59l	59m
		
48u	59o	59p
		
59q	59r	
		
59s	59t	58



Rysunek 87. Proponowany mechanizm przemiany etanotetrakarboksylanu tetraetylu **58** w pochodną etenu w warunkach reakcji selenylowania wobec jodu

II Badanie mechanizmu reakcji selenylowania

Reakcja tworzenia wiązania C-Se między solą sodową malonianu dietylu **48a-Na** a diselenidem **31** może mieć charakter zarówno jonowy jak i rodnikowy.

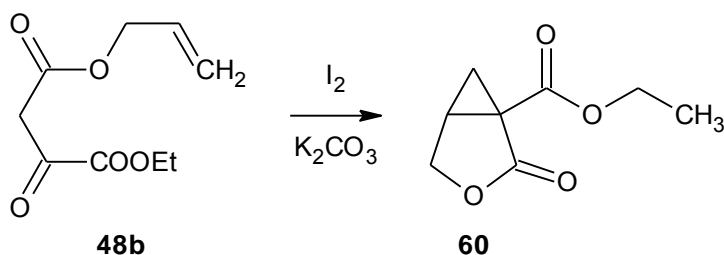
Z jednej strony wiadomo, że związki selenoorganiczne łatwo ulegają reakcjom rodnikowym w wyniku homolizy wiązania węgiel-selen,⁶⁰ selen-selen,¹⁶³ bądź selen-fosfor¹⁶⁴ pod wpływem promieniowania świetlnego dając rodniki selenylowe, w których niesparowany elektron jest zlokalizowany na atomie selenu.

Natomiast nie można wykluczyć sytuacji, iż reakcja przebiega według mechanizmu jonowego S_N2. Sól sodowa malonianu dietylu, jest miękkim C-nukleofilem, a atomy selenu w mostku diselenidowym Se-Se są miękkimi akceptorami elektronów. Poza tym, powstający w postulowanym mechanizmie anion **47⁻** jest dobrą grupą odchodzącą, co stanowi dodatkowy fakt przemawiający za mechanizmem dwucząsteczkowego podstawienia nukleofilowego.

1. Łapacze rodników

Jednym z pierwszych eksperymentów, który wykonałem w celu potwierdzenia bądź wykluczenia udziału rodników w badanej reakcji było poddanie reakcji soli sodowej

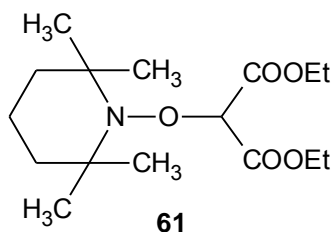
malonianu alliloetylu **48b-Na** z diselenidem **31** w obecności jodu. Wiadomo, że rodniki elektrofilowe (w tym rodniki selenylove i malonylove) chętnie reagują z wiązaniami wielokrotnymi węgiel-węgiel. Allilowa reszta niesymetrycznego diestru kwasu malonowego **48b** posiada wiązanie podwójne, dlatego gdyby reakcja przebiegała według mechanizmu rodnikowego, powinienem uzyskać produkt przyłączenia grupy fosfoselenylovej do tego wiązania (udział rodnika $>PSSe^{\cdot}$), bądź produkt **60** wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji malonianu - udział rodnika $(EtO_2C)_2CH^{\cdot}$.



Rysunek 88. Produkt reakcji wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji malonianu alliloetylowego **48b**, gdzie intermedialem jest rodnik malonylowy¹⁶⁵

Jednakże po przeprowadzeniu reakcji z mieszaniny reakcyjnej wyizolowałem z wysoką wydajnością jedynie produkt fosfoselenylowania **49b**.

Negatywny wynik przeprowadzonego eksperymentu z udziałem malonianu allilowego **48b** nie stanowi jednak wystarczającego dowodu na wykluczenie mechanizmu rodnikowego tej reakcji. Dlatego postanowiłem powtórzyć reakcję soli sodowej malonianu dietylu **48a-Na** z diselenidem **31** w obecności jodu i bez dodatku jodu wobec 1eq TEMPO (w stosunku do malonianu). TEMPO to powszechnie stosowany „zmiatacz” rodników, który łatwo reaguje z rodnikiem malonylowym tworząc pochodną **61**.¹⁶⁶



Rysunek 89. Struktura oczekiwanego produktu reakcji TEMPO z rodnikiem malonylowym

Po wykonaniu równolegle obydwu reakcji przeprowadziłem analizę TLC, która wykazała obecność nieprzereagowanego aminoksyli, a rozkład pozostałych plamek na płytce TLC był taki sam jak w reakcji bez użycia TEMPO. Po wyizolowaniu głównego produktu z

mieszaniny i wykonaniu widma ^{31}P NMR z użyciem wzorca potwierdziłem, że jedynym produktem reakcji jest selenylowany malonian **49a**.

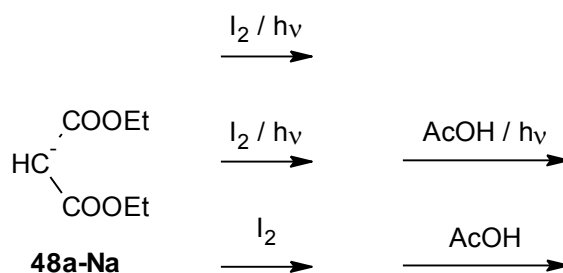
W dodatkowo przeprowadzonym eksperymencie z udziałem soli malonianu dietylu **48a-Na**, TEMPO oraz jodu, stwierdziłem na podstawie analizy TLC obecność TEMPO oraz etanotetrakarboksylanu tetraetylu **58** (porównanie z wzorcem). Oba powyższe rezultaty wykluczają ostatecznie udział TEMPO w badanych reakcjach.

2. Wpływ światła

Zwykle do inicjacji reakcji rodnikowej niezbędne jest promieniowanie elektromagnetyczne (najczęściej w zakresie długości fal światła UV). Dlatego też poza wyżej opisanymi eksperymentami, wykonałem kilka dodatkowych, próbując ustalić jaki wpływ na badaną reakcję ma światło.

Pierwszy eksperyment polegał na prowadzeniu równolegle dwóch takich samych reakcji, jednej prowadzonej w świetle dziennym, a drugiej w ciemności. Do kolbek z wygenerowaną solą sodową malonianu dietylu **48a-Na** (2,5 eq) w THF, wkropliłem roztwór 1 eq diselenidu **31**, a następnie roztwór 1,05 eq jodu – reakcje były prowadzone w atmosferze gazu obojętnego. Po 5 min wkropliłem także 5,5 eq kwasu octowego w celu zatrzymania reakcji na określonym stopniu przereagowania. Następnie pobrałem próbki mieszanin do analizy TLC. Okazało się, że rozkłady plamek na płytce TLC dla obu mieszanin były takie same, lecz różne niż w przypadku zwykłej reakcji otrzymywania związku **49a** (bez użycia AcOH).

Fakt ten wskazywał jednoznacznie na powstawanie produktów ubocznych w reakcjach z udziałem kwasu octowego, więc w kolejnych eksperymentach nie mogłem używać go do zatrzymania reakcji, musiałem znaleźć inny sposób na to, aby wykazać ewentualne różnice w składzie produktów reakcji prowadzonej z dostępem oraz bez dostępu światła. W związku z tym przeprowadziłem równolegle trzy reakcje wg. poniższego schematu (Rysunek 90).



Rysunek 90. Schemat eksperymentów wykonanych w celu wykazania wpływu światła oraz kwasu octowego na wydajność reakcji soli malonianu **48a-Na** z jodem

Celem przeprowadzonych eksperymentów bez udziału diselenidu **31** było sprawdzenie czy na reakcję utleniania soli malonianu dietylu **48a-Na** do etanotetrakarboksylanu tetraetylu **58** ma wpływ światło. Również w tym wypadku kwas octowy został dodany, aby zubożyć anion malonylowy (w nieaktywny malonian dietylu). Reakcja druga została wykonana po to, aby ocenić, czy kwas octowy ma wpływ na reagenty oraz produkty w mieszaninie reakcyjnej (tak jak to miało miejsce w reakcji powyżej z użyciem diselenidu **31**). Następnie dla wszystkich próbek wykonano rutynowe widma ^1H NMR w celu określenia wydajności powstałego etanotetrakarboksylanu tetraetylu.

Okazało się, że w każdym wypadku wydajność reakcji tworzenia związku **58** była prawie taka sama, co świadczyło o tym, że światło nie ma wpływu na reakcję utleniania soli malonianu.

Opierając się na uzyskanych wynikach wykonałem kolejne doświadczenie. Polegało ono na równoległym przeprowadzeniu dwóch reakcji pomiędzy 2,5 eq soli malonianu dietylu **48a-Na** i 1eq diselenidu **31** w obecności jodu. Jedna z reakcji była prowadzona z dostępem światła, a druga w ciemności. Gdyby światło miało wpływ na powstawanie selenylowanego malonianu **49a** to w mieszaninie reakcyjnej odizolowanej od dostępu światła powinien powstać etanotetrakarboksylan tetraetylu. Po 5 min od dodania jodu, pobrałem próbki na TLC. Okazało się, że obie mieszaniny poreakcyjne nie różnią się jakościowo i w żadnej z nich nie stwierdziłem obecności związku **58**. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, iż obecność światła dziennego bądź jej brak nie ma wpływu na przebieg reakcji selenylowania.

Na podstawie powyższych wyników stwierdziłem, iż reakcja selenylowania ma charakter jonowy.

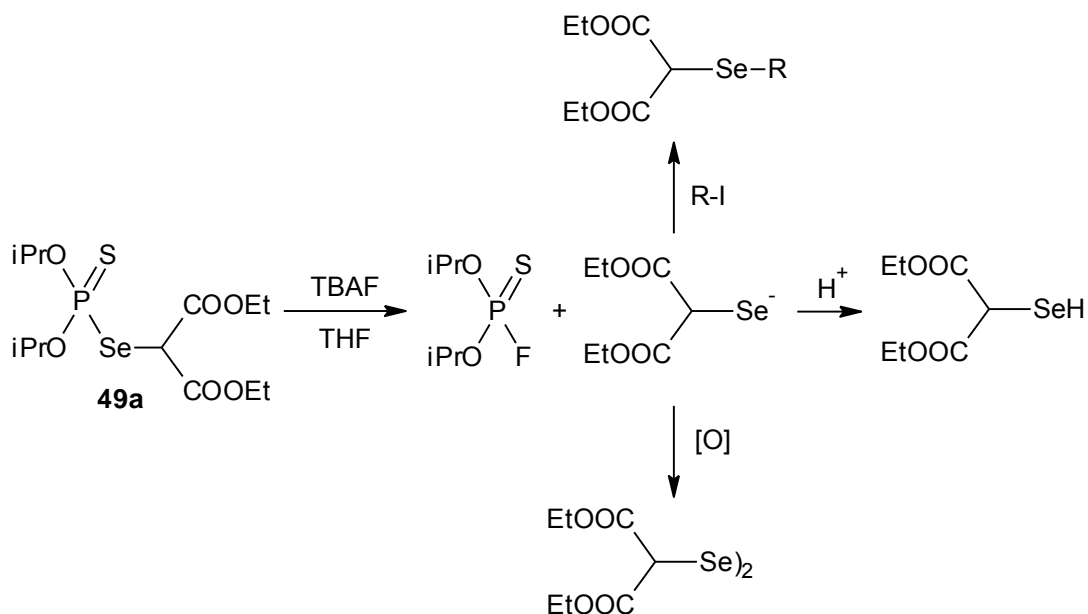
III Badanie reaktywności wybranych produktów reakcji selenylowania

1. TBAF - źródło nukleofilowego anionu fluorkowego w reakcjach rozszczepiania wiązania P-Se

Fluorek tetra-*n*-butyloamoniowy (TBAF) łatwo rozszczepia etery sililowe¹⁶⁷, jak i estry fosforowe¹⁶⁸ dzięki tworzeniu bardzo silnych wiązań Si-F i P-F. Inne odczynniki, które stosuje się powszechnie w reakcjach tworzenia wiązania P-F to: TEA (trifluorowodorek trietyloamoniowy),¹⁶⁹ fluorek potasu,¹⁷⁰ fluorek srebra¹⁷¹ czy żywica jonowymienna Amberlyst A-26 [F⁻]¹⁷².

Do heterolizy wiązania P-Se używano również trifluorooctanu rtęci.¹⁷³

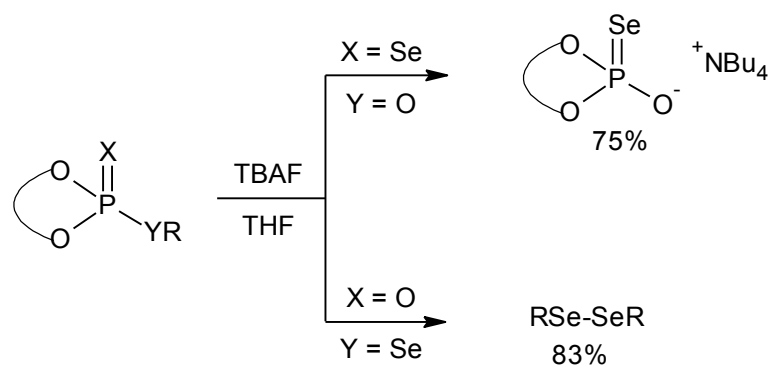
Z wykorzystaniem TBAF miałem przeprowadzić serię reakcji usuwania ochronnej grupy O,O-diizopropylfosfortioilowej ze związków **49**. Produktami tych reakcji miały być odpowiednie selenolany, które następnie mogłyby być przekształcone w: niesymetryczne selenidy oraz symetryczne diselenidy i inne użyteczne w syntezie pochodne.



Rysunek 91. Schemat reakcji przedstawiającej przykład wykorzystania TBAF do otrzymania selenolanów, a z nich selenoli, niesymetrycznych selenidów oraz symetrycznych diselenidów

1.1. Próby otrzymania diselenidu dimalonylowego

Murai przy okazji otrzymania optycznie czynnych amoniowych soli binaftylofosforoselenowych zsyntezował również optycznie czynne diselenidy dialkylowe.¹⁷⁴ Do tego celu użył TBAF, który powodował lizę wiązania P-O (dla otrzymania wspomnianych soli, Rysunek 92) lub wiązania P-Se (dla otrzymania diselenidów).

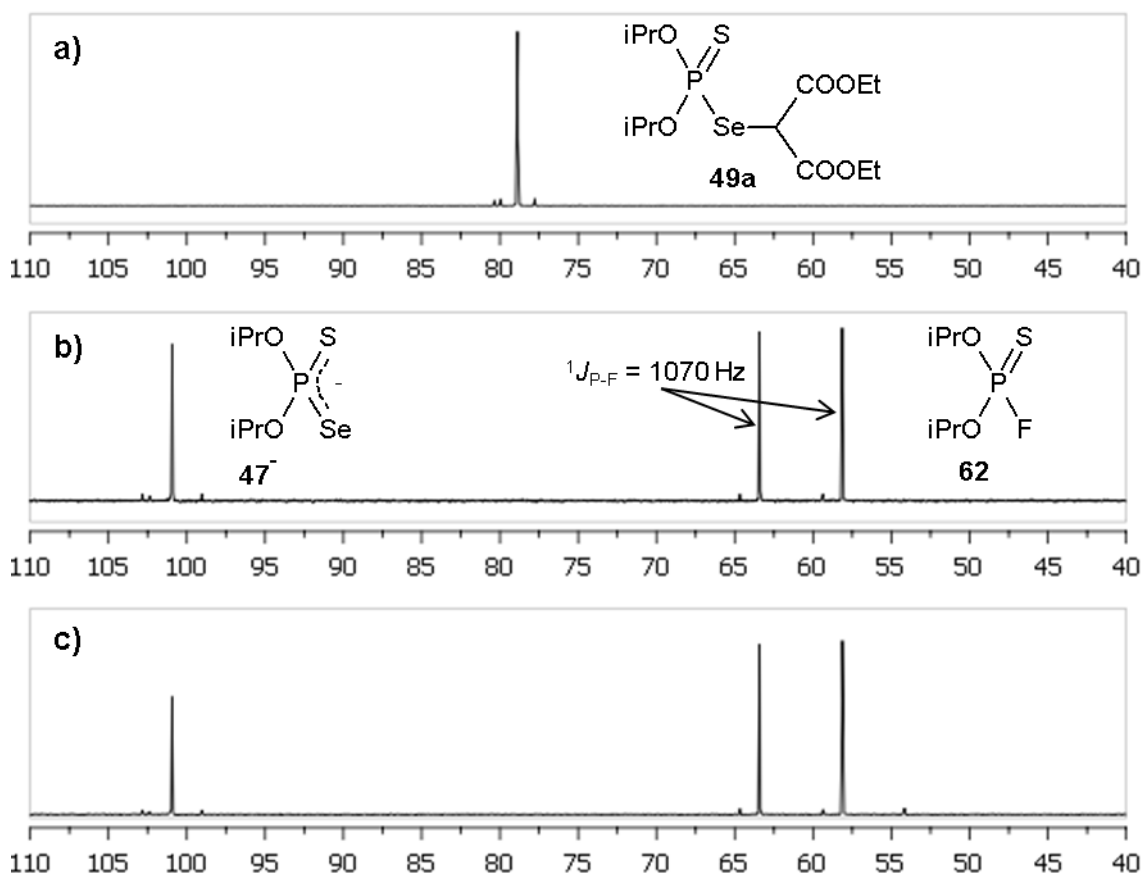


Rysunek 92.

Postanowiłem wykorzystać procedurę Murai'a wobec związków **49** w celu otrzymania odpowiednich symetrycznych diselenidów.

Stwierdziłem, że w reakcji **49a** z 1,5 eq TBAF (1M roztwór w THF) w roztworze THF w temperaturze 0° C nie powstaje żądany produkt. Monitorowanie przebiegu reakcji za pomocą TLC wskazywało na niewielki rozkład substratu **49a** w kierunku malonianu dietylu **48a** oraz prawdopodobnie diselenidu **31**. Natomiast po 2-3 h prowadzenia reakcji w mieszaninie zaczął już pojawiać się czarny osad selenu pierwiastkowego.

Analiza widma ^{31}P NMR wykazała, że skład mieszaniny reakcyjnej po 5 min od dodania TBAF i po 2 h był taki sam. Mieszanina zawierała spośród związków zawierających fosfor jedynie sól **47** oraz fluorek fosfortioilu **62** (Rysunek 93).

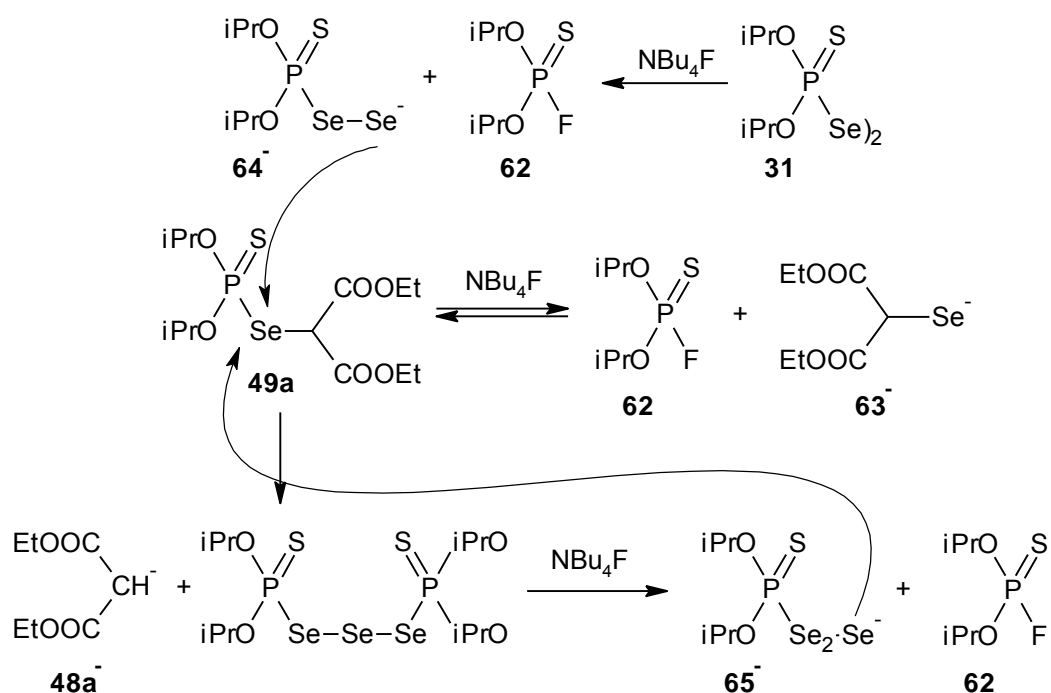


Rysunek 93. Widma ^{31}P NMR mieszaniny reakcyjnej powstałej po dodaniu TBAF do związku **49a**: a) przed dodaniem TBAF; b) 5 min po dodaniu TBAF; c) 2 h od momentu dodania TBAF

Od razu po dodaniu TBAF do roztworu **49a** w THF bezbarwna mieszanina stała się jasno-żółta, a następnie powoli ciemniała aż do wytrącenia się czarnego osadu selenu. Wobec tego założyłem, iż w mieszaninie reakcyjnej istnieje stan równowagi z udziałem nowopowstałego α -selenylomalonianem dietylu **63⁻**, fluorku fosfortioilowego **62**, związkiem **49a** i TBAF (Rysunek 94). Z tego powodu związek **49a** może reagować błyskawicznie z solą **64⁻**, co prowadzi do powstania malonianu dietylu **48a** oraz soli kwasu fosfortiopolselenowego posiadającej więcej niż dwa atomy selenu jak np. **65⁻**, która reaguje ponownie z **49a**.

Zaobserwowałem, że diselenid **31** zawsze towarzyszy związkowi **49a**, ponieważ stwierdziłem, że pod wpływem światła następuje jego rozkład do diselenidu **31**.

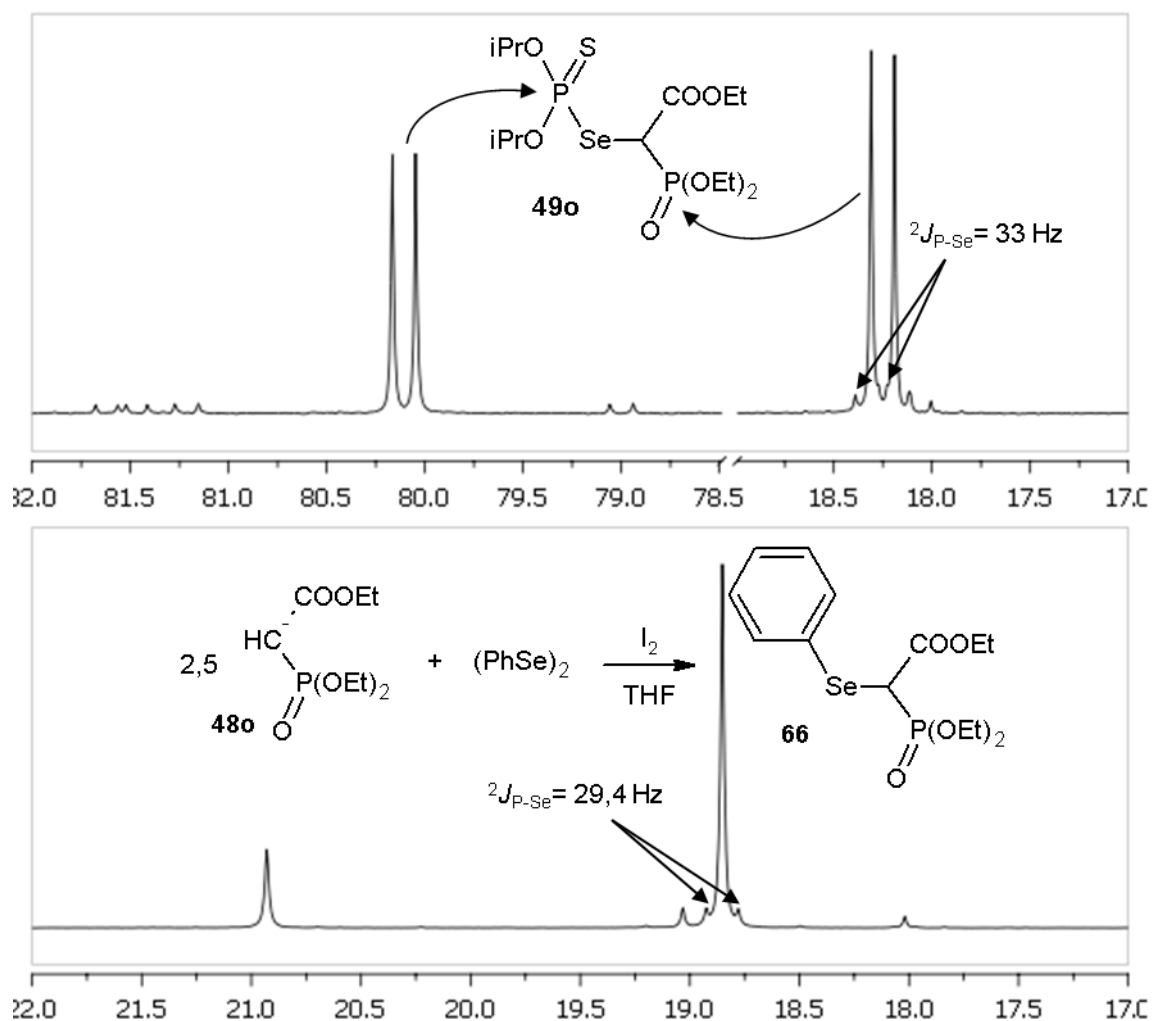
Zakładam również istnienie alternatywnego mechanizmu reakcji z udziałem TBAF, w której sól **64⁻** traci atom selenu przechodząc w sól **47⁻**, która następnie reaguje ze związkiem **49a** odtwarzając diselenid **31**.



Rysunek 94.

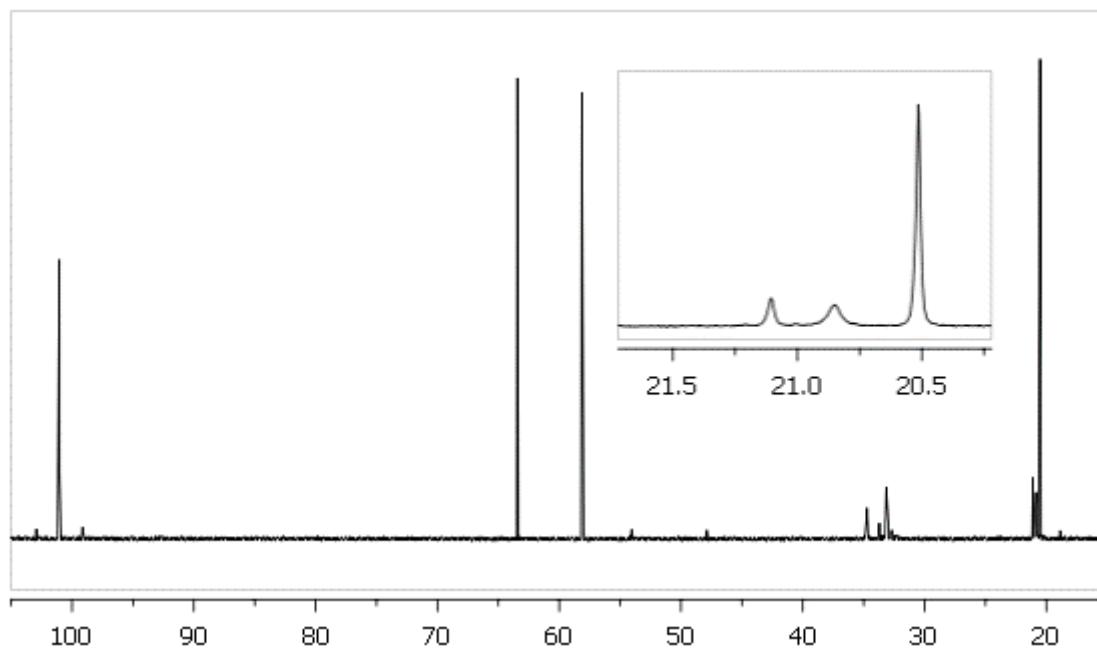
Ze względu na skomplikowany przebieg reakcji i niekorzystny stan jej równowagi, postanowiłem użyć jodu jako utleniacza selenolanu **63⁻**. Niestety dodanie jodu do mieszaniny również nie prowadziło do powstawaniażądanego produktu (na podstawie anlizy TLC). Z dwóch powodów wynik eksperymentu z jodem nie wyklucza jednak obecności związku **63⁻** w mieszaninie reakcyjnej. Po pierwsze, widma b) i c) (Rysunek 93) wskazywały wprawdzie na obecność związków fosforu, tj. soli **47⁻** oraz fluorku **62** w stosunku molowym 1:1 (ustalono to niezależnie na podstawie widma wzorcowego, Rysunek 99b), jednakże nie dawały odpowiedzi czy pozostała część selenu jest związana z resztą organiczną. Drugi powód, to eksperyment z dodatkiem jodku metylu zamiast jodu, który doprowadził do powstania i otrzymania α -metylo- α -(metyloselenylo)malonianu dietylu (str. 95)

Zastosowanie ⁷⁷Se NMR mogłoby potwierdzić obecność związku **63⁻** w mieszaninie jednak technika ta cechuje się niską czułością. W związku z tym postanowiłem w badaniach rozszczepienia wiązania P-Se zastąpić związek **49a** na **49o** (zawierający resztę fosfonooctanową), co dałoby możliwość badania przebiegu reakcji z wykorzystaniem ³¹P NMR. I tak dla związku **49o** oraz dla przeprowadzonej dodatkowo reakcji fenyloselenylowania fosfonooctanu trietylu na widmach ³¹P NMR obserwowałem wyraźne pasma satelitarne będące wynikiem sprzężenia spinowo-spinowego P-Se (Rysunek 95).



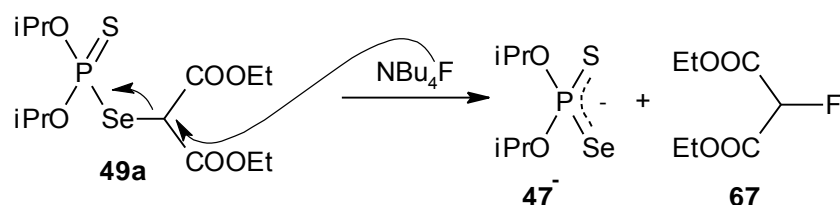
Rysunek 95. Widma ^{31}P NMR obrazujące poprzez obecność satelit sprzężenia spinowo-spinowe $^2J_{\text{P-Se}}$

Wobec tego wykonałem eksperyment w rurce NMR, gdzie do roztworu 1 eq związku **49o** w THF dodałem 1,2 eq TBAF. Po 5 minutach zostało zarejestrowane widmo ^{31}P NMR, które niestety nie potwierdziło obecności selenu w strukturze produktu (brak pasm satelitarnych, Rysunek 96).



Rysunek 96. Widmo ^{31}P NMR mieszaniny reakcyjnej **49a** z TBAF; sygnał przy $\delta(^{31}\text{P}) = 20,5$ ppm wskazuje na brak obecności selenu w cząsteczce produktu

Rozważałem również możliwość nukleofilowego ataku anionu fluorkowego na atom węgla α związku **49a** co mogłoby prowadzić do powstania fluoromalonianu **67**.

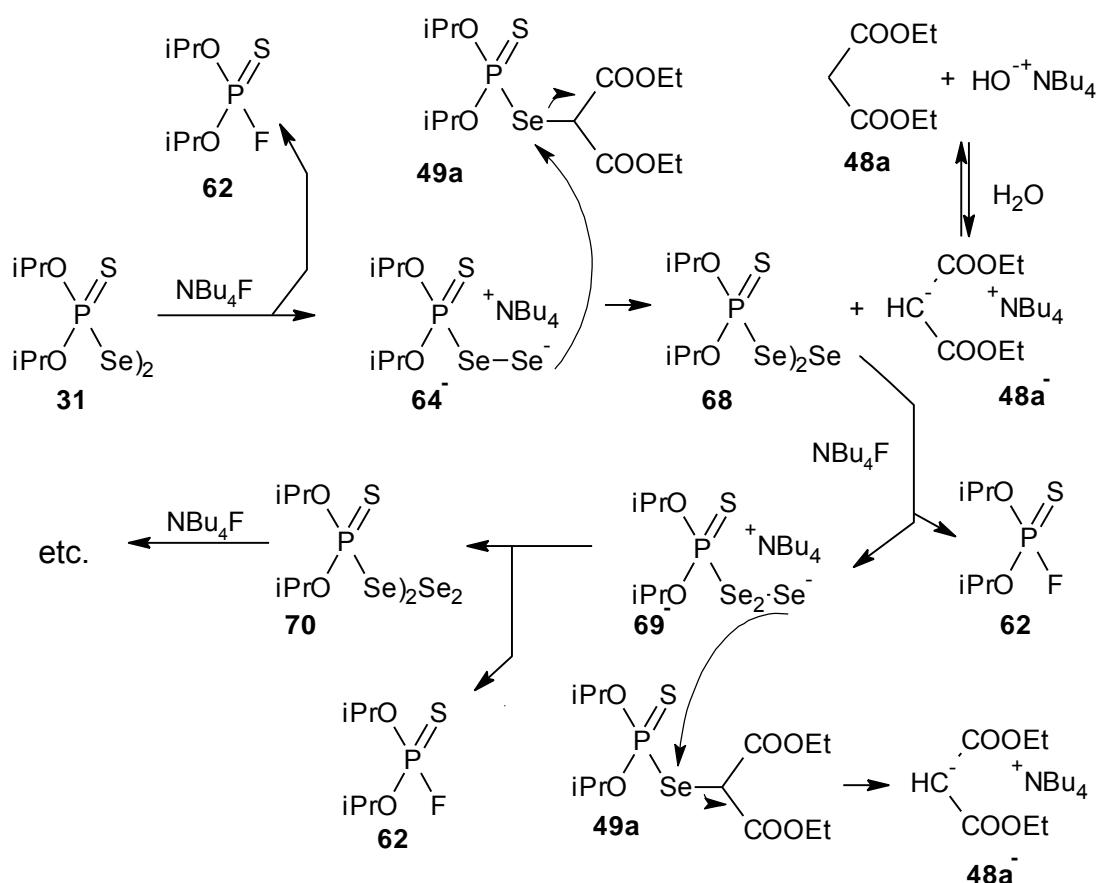


Rysunek 97. Inny hipotetyczny przebieg reakcji pomiędzy **49a** i TBAF

Po przeprowadzeniu reakcji pomiędzy związkiem **49a** oraz TBAF w THF, rozdzieliłem chromatograficznie produkty. W żadnej z frakcji nie stwierdziłem obecności fluoromalonianu (na podstawie analizy ^1H NMR, brak sprzężeń $^1J_{\text{H-F}}$).

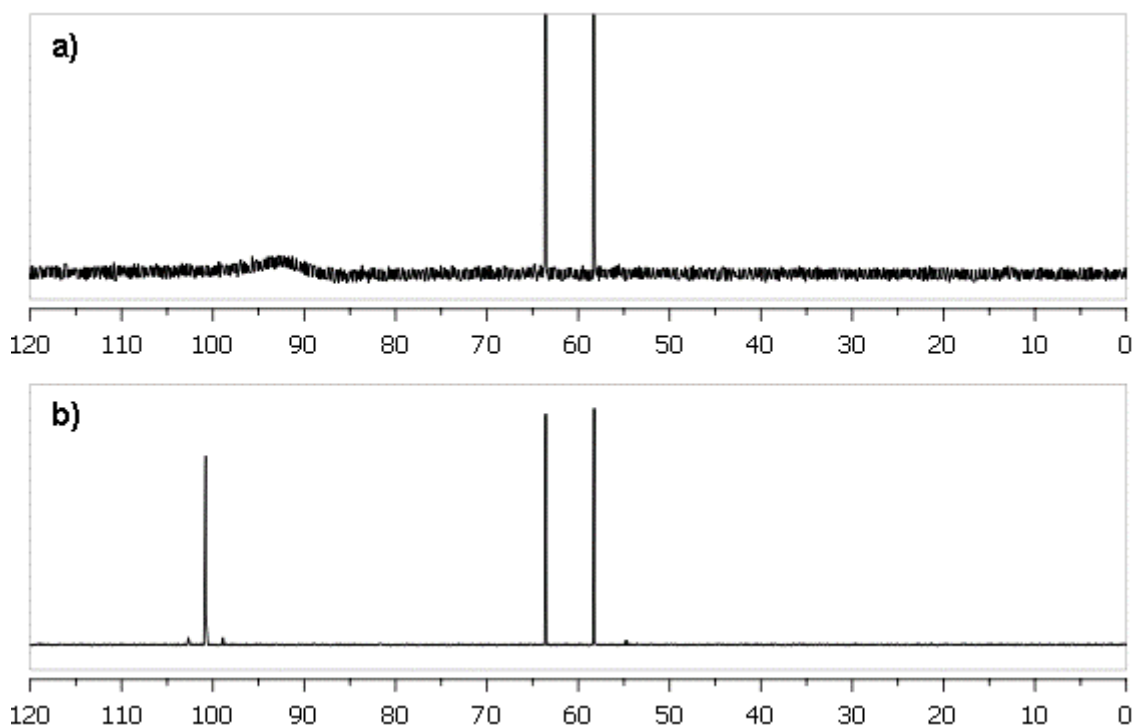
Po przeprowadzeniu szeregu eksperymentów z TBAF na związkach **49a** i **49d** nie udało mi się wyizolować ani nawet stwierdzić obecności nowego diselenidu $(\text{RSe})_2$ w mieszaninach reakcyjnych. Wyniki uzyskane na podstawie wyżej opisanych eksperymentów doprowadziły mnie do zaproponowania mechanizmu tej reakcji (Rysunek 98). Diselenid **31** w reakcji z TBAF daje fluorek fosfortioilu **62** oraz sól **64**. Sól **64** reaguje ze związkiem **49a** w

wyniku czego powstaje symetryczny triselenid **68** oraz sól malonianu dietylu **48a⁻**. Z tego względu, iż handlowy 1M roztwór TBAF w THF zawiera 5% wagowych wody (co odpowiada 2-3 cząsteczkom wody na 1 cząsteczkę TBAF), sól malonianu **48a⁻** znajduje się w równowadze kwasowo-zasadowej z wodą. Związek **68** dalej reaguje z TBAF dając w rezultacie fluorek **62** oraz sól **69⁻**. Ponownie sól reaguje ze związkiem **49a** prowadząc do soli malonianu dietylu **48a⁻** oraz symetrycznego tetraselenidu **70**, który reaguje z TBAF, itd.



Rysunek 98.

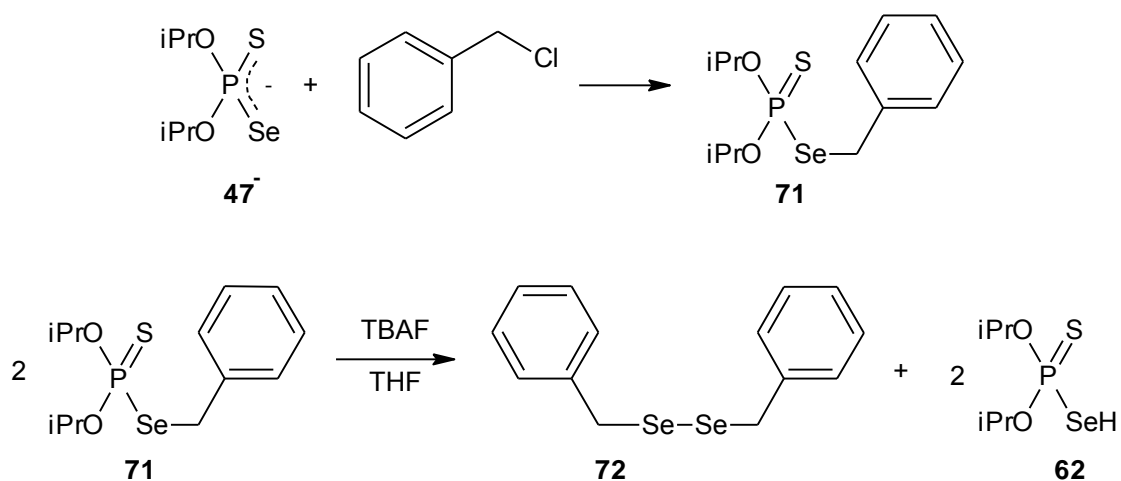
Częściowe potwierdzenie zaproponowanego mechanizmu znalazłem analizując widmo ^{31}P NMR mieszaniny diselenidu **31** oraz TBAF w THF, gdzie w pierwszym stadium reakcji można zaobserwować obecność szerokiego sygnału z centrum znajdującym się przy 92 ppm, który najprawdopodobniej pochodzi od mieszaniny produktów typu soli kwasu fosfortiopoliselenowych $(iPrO)_2P(S)(Se)_nSe^-$ gdzie $n=1, 2, 3$, itd. (Rysunek 99a). Popewnym czasie sole fosfortiopoliselenowe tracą atomy selenu przechodząc w sól **47** (Rysunek 99b).



Rysunek 99. Widmo ^{31}P NMR mieszaniny reakcyjnej 1 eq diselenidu 31 oraz 1 eq TBAF w THF; a) po 5 min od zmieszania reagentów; b) po 3 h od momentu zmieszania reagentów

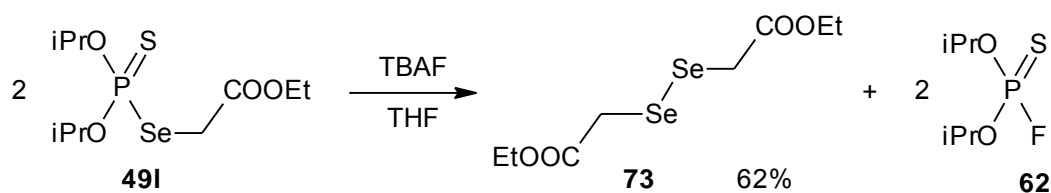
1.2. Reakcja z selenylovanym octanem etylu

Aby przekonać się, czy nieobecność diselenidów RSe-SeR jako produktów w reakcjach **49a** bądź **49d** z TBAF jest wynikiem nieodpowiednio dobranych warunków reakcji, przeprowadziłem dodatkowy eksperyment. Zdecydowałem się wykorzystać prosty ester kwasu fosfortioselenylowego. W reakcji soli **47** oraz chlorku benzylu otrzymałem odpowiedni selenoester benzylowy **71**. Następnie przeprowadziłem próbę rozszczepienia wiązania P-Se przy użyciu TBAF w THF (Rysunek 100). Analiza TLC wykazała, że w reakcji powstawał diselenid dibenzylowy **72**.



Rysunek 100. Udana próba rozszczepienia wiązania P-Se w związku modelowym 71

Następnie wykonałem próbę rozszczepienia wiązania P-Se na α -fosforoselenylovanym octanie etylu **49I**. Także tutaj reakcja przebiegała pomyślnie i w jej wyniku uzyskałem żądany diselenid **73** (Rysunek 101).



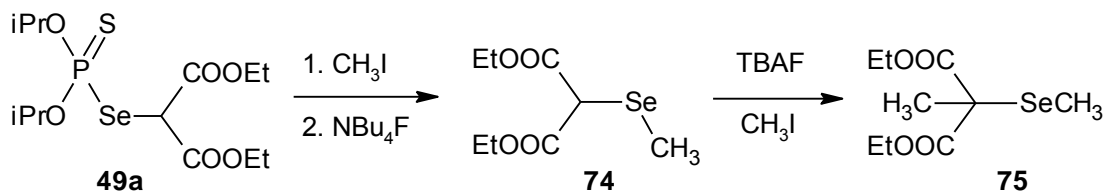
Rysunek 101.

1.3. Zastosowanie jodków alkilowych w reakcji rozszczepienia wiązania P-Se za pomocą TBAF

W reakcjach związków **49** z TBAF jako pierwotne produkty powstają selenolany, które potencjalnie można przekształcić w symetryczne diselenidy jak i w selenidy (Rysunek 91). Skoro reakcja związku **49a** z TBAF zachodzi błyskawicznie, postanowiłem dodać odczynnik alkilujący (jodek metylu) do roztworu **49a** jeszcze przed dodaniem TBAF. Taki zabieg miał przede wszystkim doprowadzić do alkilowania soli **64⁻** $(\text{iPrO})_2\text{P}(\text{S})\text{SeSe}^-$ (Rysunek 98) przeprowadzając ją w niereaktywny niesymetryczny diselenid.

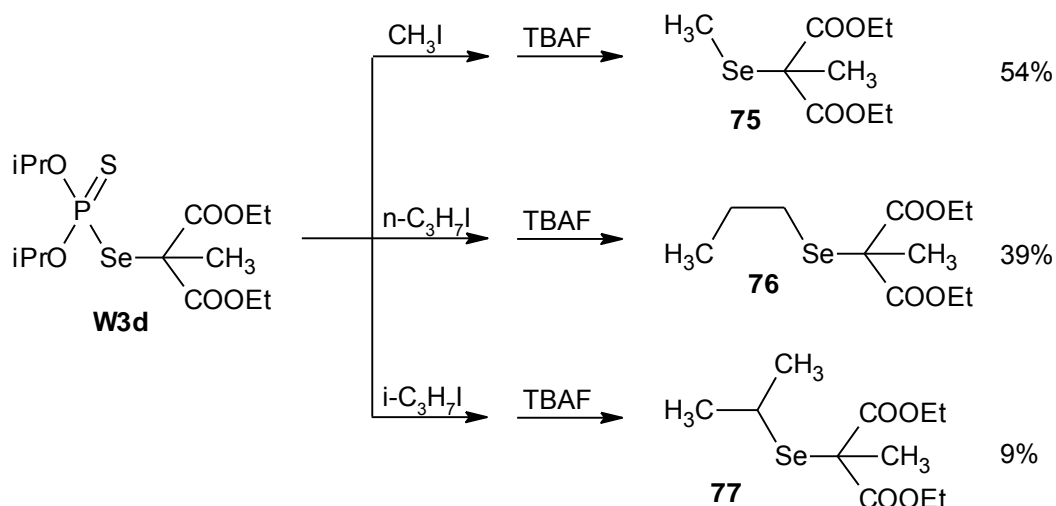
Na podstawie wyników kilku eksperymentów ustaliłem, iż do 1 eq **49a** powinienem dodawać 4,2 eq jodku metylu oraz 3,3 eq TBAF. Z mieszaniny reakcyjnej wyizolowałem frakcję zawierającą mieszaninę dwóch produktów. Na podstawie analizy ^1H NMR ustaliłem, że są to: α -metylosenylomalonianu dietylu **74** oraz α -metylo- α -(metylosenylo)malonianu

dietylu **75**. Najprawdopodobniej związek **75** powstały w wyniku następczego metylowania związku **74** (Rysunek 102).



Rysunek 102.

Aby wykluczyć reakcję następczego alkilowania produktu reakcji do następnych reakcji zamiast **49a** zdecydowałem się używać związku **49d** nie zawierającego kwaśnego wodoru alfa. W ten sposób przeprowadziłem reakcje rozszczepienia wiązania P-Se z udziałem trzech różnych jodków alkilowych: jodkiem metylu, jodkiem *n*-propylu oraz jodkiem izopropylu (Rysunek 103).

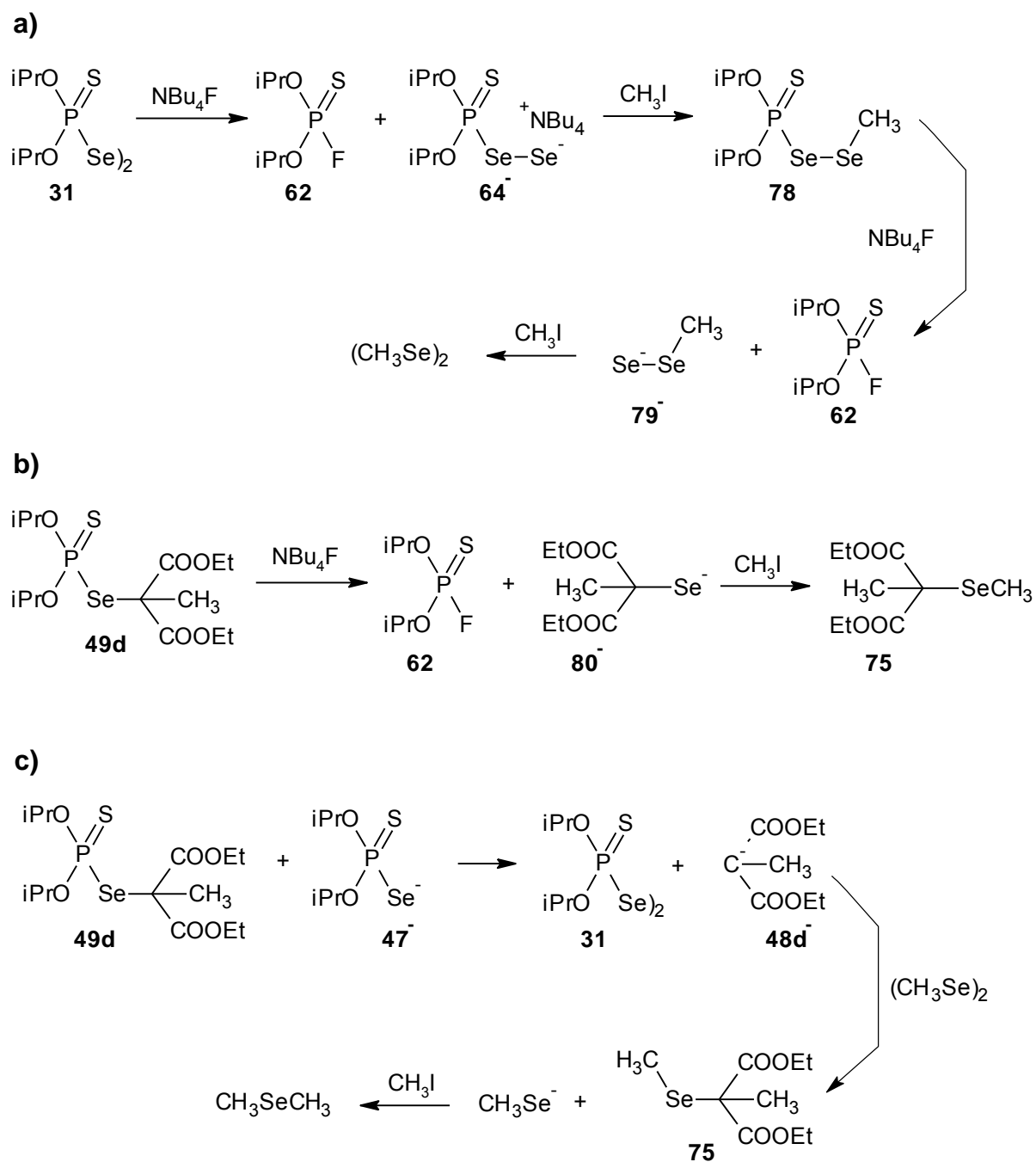


Rysunek 103.

Wyniki przedstawione powyżej skłoniły mnie do zaproponowania mechanizmu reakcji, który prowadzi do otrzymania mieszanych selenidów (Rysunek 104).

Obeność w mieszaninie reakcyjnej jodku metylu w znacznym nadmiarze (8 eq w stosunku do **49d**) powoduje, iż sól **64** zostaje zdezaktywowana i przeprowadzona w mieszany diselenid **78**. Diselenid **78** w reakcji z TBAF daje kolejną cząsteczkę fluorku **62** oraz selenolan **79**, który następnie reaguje z jodkiem metylu dając diselenid dimetylowy (Rysunek 104a). Przy

czym istnieje możliwość, iż sól **64⁻** może również reagować z **49d** prowadząc do jego częściowego rozkładu (Rysunek 98).



Rysunek 104.

Gdy już w mieszaninie nie znajdują się sole **64⁻** oraz **47⁻** związek **49d** reaguje z TBAF dając w rezultacie fluorek **62** oraz selenolan **80⁻**. Ostatecznie metylowany selenolan daje mieszaną selenid **75** (Rysunek 104b).

Istnieje jeszcze druga droga polegająca na tym, iż obecne w mieszaninie cząsteczki soli **47**, które jeszcze nie uległy reakcji z jodkiem metylu, powodują częściowy rozkład **49d** dając diselenid **31** oraz anion **48d⁻**. Anion malonylowy **48d⁻** może reagować z powstałym w pkt. a), diselenidem dimetylowym dając selenid **75** oraz metyloselenolan, który reguje z nadmiarem jodku metylu prowadząc do powstawania selenidu dimetylowego (Rysunek 104c).

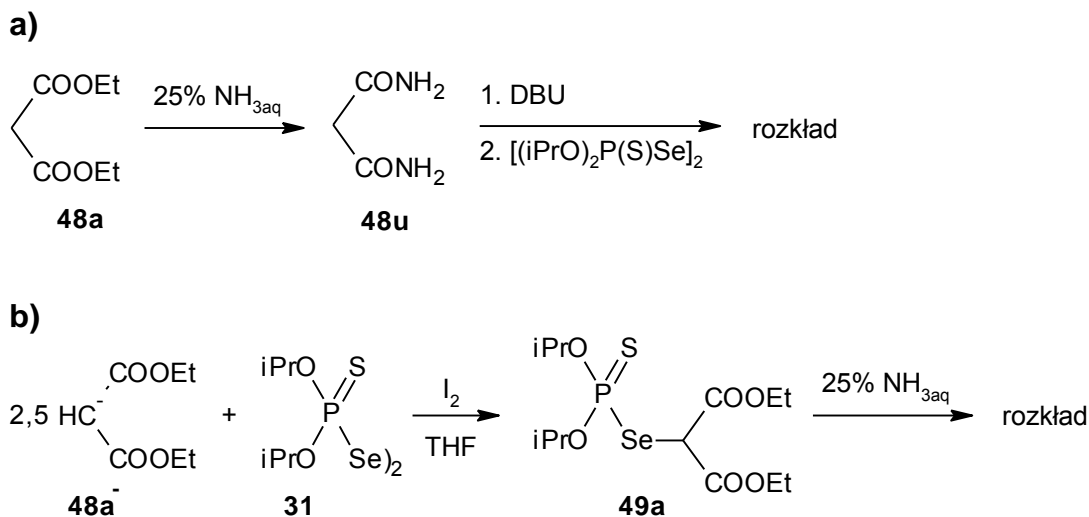
Potwierdzeniem tego, iż w mieszaninie reakcyjnej tworzył się diselenid dimetylowy bądź selenid dimetylowy był przykry zapach, który musiał pochodzić od lotnych związków selenu.

2. Aminy

Węgiel α w podstawowym selenylovanym malonianie **49a** powinien odznaczać się podwyższoną kwasowością. Wykorzystując ten fakt miałem zamiar otrzymać krystaliczną sól w reakcji **49a** z (*S*)-(-)-1-fenyletyloaminą. Sól ta mogłaby być wykorzystana do rentgenostrukturalnych badań porównawczych, których celem miało być głównie wyznaczenie długości wiązań S=P-Se-C występujących w soli **49a-Na**. Dane te zamierzałem skonfrontować z interpretacją nietypowych parametrów widma ^{31}P NMR dla soli **49a-Na** ($\delta_{31\text{P}} = 96,7$ ppm, $^1J_{\text{P-Se}} = 613$ Hz; str. 67).

Niestety stwierdziłem, że po zmieszaniu aminy z **49a** w eterze dietylowym nie wytrąca się krystaliczna sól, a **49a** ulega powolnemu rozkładowi do diselenidu **31** (monitorowanie za pomocą TLC).

W reakcjach selenylowania jako jednego z C-H kwasów użyłem malonodiamidu **48u**, będąc przekonany iż otrzymany związek będzie krystaliczny (ze względu na obecność międzycząsteczkowych wiązań wodorowych). Niestety reakcja prowadziła wyłącznie do produktów rozkładu (Rysunek 105a). Dlatego postanowiłem zmienić kolejność reakcji: na początku przeprowadzić reakcję selenylowania soli malonianu **48a⁻**, a następnie za pomocą wody amoniakalnej 175 wprowadzić grupy aminowe w miejsce etoksylowych. Niestety po zmieszaniu **49a** z amoniakiem następował powolny rozkład z wydzieleniem selenu (Rysunek 105b).

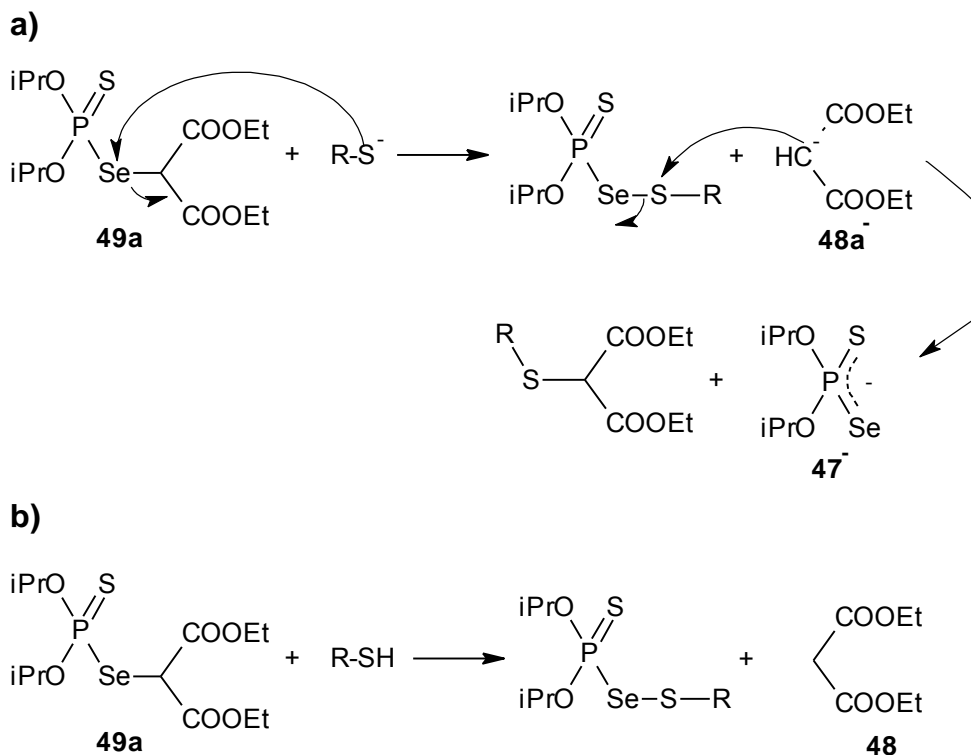


Rysunek 105. Dwie potencjalne drogi syntezy fosforoselenylowanego malonodiamidu 49u

3. Tiole

Mając świadomość, iż wiązanie Se-C w fosforoselenylowanych C-H kwasach jest wrażliwe na działanie miękkich odczynników nukleofilowych (odwracalność reakcji selenylowania w obecności soli **47**, str. 66) postanowiłem sprawdzić, czy jest możliwe otrzymanie nowych fosforoselenosulfidów (analogów mieszanych disulfidów¹⁷⁶). W reakcji np. związku **49a** z odpowiednim tiolem grupą odchodzącą byłaby reszta malonylowa.

Użycie w tej reakcji zdeprotonowanej formy tiolu prowadziłoby do otrzymania anionu malonylowego **48a⁻** jako produktu ubocznego, który mógłby dalej reagować z powstałym selenosulfidem, prowadząc w rezultacie do jego rozkładu (Rysunek 106a). Dlatego też, zamiast tiofanów użyłem tioli, których działanie prowadzi do utworzenia malonianu dietylu **48a** (Rysunek 106b).



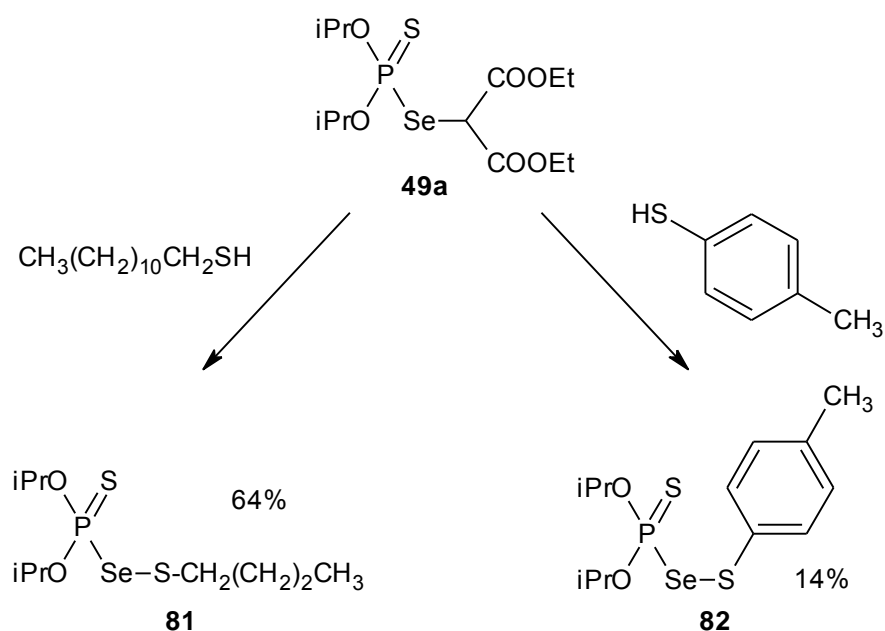
Rysunek 106

Na początku eksperymenty z tiolami prowadziłem w THF, co jednak skutkowało szybkim rozkładem produktów. Dlatego zdecydowałem się na zastosowanie acetonu, w którym reakcja biegła wolniej i nie obserwowałem widocznego rozkładu.

Przeprowadziłem reakcje z dodekanotiolem oraz p-toluenotiolem. Rozdział chromatograficzny produktów **81** i **82** był utrudniony, ponieważ mieszane selenosulfidy ulegają łatwo dysproporcjonowaniu do odpowiednich disulfidów oraz diselenidu **31**, a wszystkie składniki powstałej mieszaniny mają zbliżoną polarność.

Dla otrzymanych substancji zostały wykonane widma ^1H NMR. Wyizolowane czyste mieszane selenosulfidy **81** i **82** uległy częściowej przemianie do diselenidu i disulfidów w trakcie rejestrowania widma NMR.

Uważam, iż mała trwałość uzyskanych selenosulfidów jest spowodowana tym, że reszta $(\text{iPrO})_2\text{P}(\text{S})\text{Se}$ jest zbyt dobrą grupą odchodzącą. Istnieje duże prawdopodobieństwo, iż wykorzystanie w opisywanej reakcji innych selenylowych pochodnych malonianu dietylu, jak np. fenyloselenylomalonianu dietylu **28** (Rysunek 31), prowadziłyby do otrzymania trwalszych selenosulfidów.



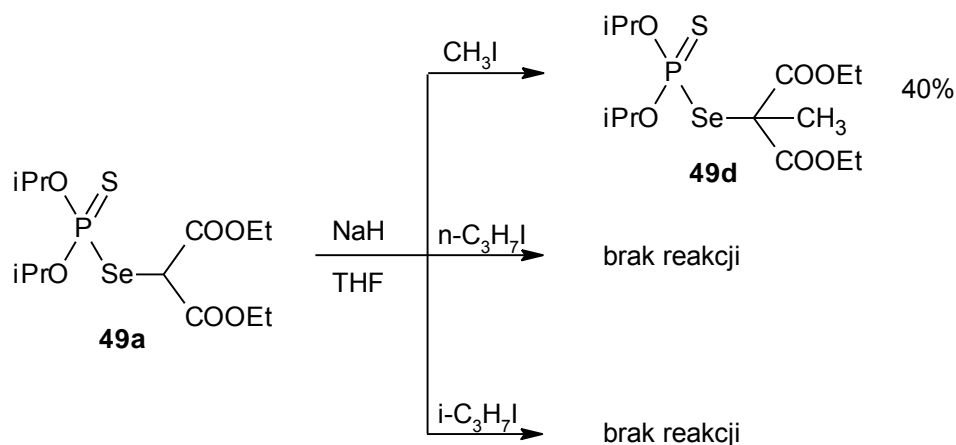
Rysunek 107. Produkty otrzymane w reakcji tioli z W3a w THF

Wykorzystanie reakcji selenylowania malonianu dietylu z użyciem jodu, stawia malonian na pozycji taniego i trwałego nośnika grup selenylowych w reakcji otrzymywania selenosulfidów.

4. Jodki alkilowe

W kolejnych eksperymentach próbowałem wykazać reaktywność związku **49a** względem elektrofilowych jodków alkilowych. Do wykonania eksperymentów wybrałem trzy jodki: metylu, *n*-propylu oraz izopropylu. W ten sposób chciałem wykazać wpływ rzędowości oraz wielkości odczynnika alkilującego na wydajność reakcji. Reakcje polegały na zdeprotonowaniu **49a** w THF, a następnie dodaniu odczynnika alkilującego.

Otrzymane wyniki były zaskakujące. Reakcje z jodkami *n*-propylu oraz izopropylu nie prowadziły do powstawania jakiegokolwiek produktu alkilowania po 24 h (stwierdziłem jedynie częściowy rozkład **49a**). Natomiast w reakcji z jodkiem metylu, co prawda otrzymałem produkt **49d**, jednakże z niską wydajnością 40% (Rysunek 108). Potwierdziłem, iż struktura otrzymanego związku odpowiada strukturze produktu selenylowania metylomalonianu dietylu **48d**. Prawdopodobnie zawada steryczna jest odpowiedzialna za tak małą reaktywność **49a**.

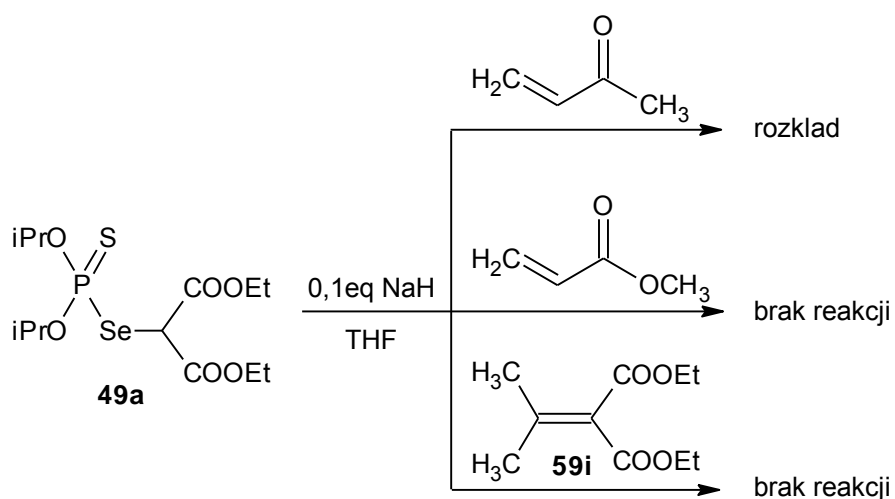


Rysunek 108. Schemat reakcji pomiędzy solą W3a^- oraz jodkami alkilowymi

5. α,β -Nienasycone związki karbonylowe

Kolejną grupą związków, wobec której miałem zbadać reaktywność fosforoselenyłowangomalonianu dietylu były aktywowane alkeny (akceptory Michaela). Do eksperymentów wybrałem trzy związki: metylowinyloketon, akrylan metylu oraz izopropylidenomalonian dietylu.

Reakcje polegały na zmieszaniu 1 eq **49a** z 0,1 eq NaH w THF, a następnie dodaniu do roztworu soli 1 eq akceptora Michaela. Niestety żadna z reakcji nie prowadziła do powstania spodziewanego produktu (Rysunek 109).



Rysunek 109.

W przypadku akrylanu metylu oraz izopropylidenomalonianu dietylu nie zaobserwowałem jakiegokolwiek reakcji nawet po dobie prowadzenia reakcji (monitorowanie za pomocą TLC). Natomiast w przypadku metylowinyloketonu nastąpił całkowity rozkład **49a**. Prawdopodobnie zamiast reakcji addycji **49a** do wiązania podwójnego C=C ketonu zachodziła kondensacja aldolowa bądź reakcja addycji Michaela pomiędzy cząsteczkami ketonu.

Dziwnym jest fakt, iż nawet akrylan metylu nie reagował z **49a**, ponieważ akrylan w reakcji z solą sodową malonianu prowadzi do produktu z wydajnością 89%¹⁷⁷.

Za brak reaktywności **49a** względem akceptorów Michaela, poza oczywistym obniżeniem nukleofilowości, odpowiada i tym razem (podobnie jak dla odpowiednich reakcji z jodkami alkilowymi, str. 100) jego znaczna zawada steryczna.

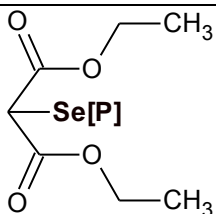
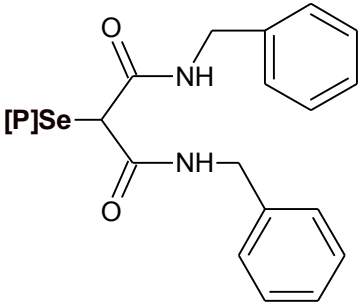
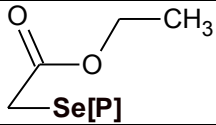
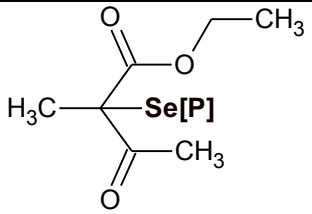
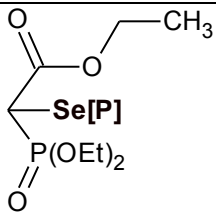
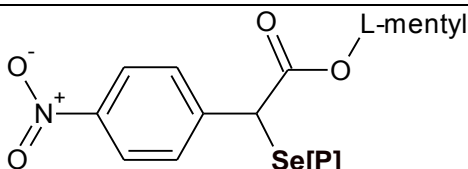
IV Charakterystyka spektralna fosforoselenyloowanych C-H kwasów

1. ³¹P i ⁷⁷Se NMR

Fosforowy i selenowy jądrowy rezonans magnetyczny są technikami przydatnymi przy określaniu i potwierdzaniu budowy związków fosforoselenoorganicznych. Przesunięcia chemiczne i stałe sprzężenia ³¹P i ⁷⁷Se NMR zawierają informacje na temat otoczenia chemicznego i odległości (ilość i krotność wiązań).

Parametry spektralne dla wybranych fosforoselenylo pochodnych C-H kwasów zawarte są poniżej (Tabela 5).

Tabela 5. Zestawienie parametrów spektralnych ^{31}P oraz ^{77}Se NMR dla wybranych związków 49; gdzie: $\text{Se}[\text{P}] = \text{Se-P(S)(OiPr)}_2$

Symbol	Struktura	^{31}P NMR		^{77}Se NMR	
		δ [ppm]	$^1J_{\text{P-Se}}$ [Hz]	δ [ppm]	$^1J_{\text{P-Se}}$ [Hz]
49a		79,4	443	427	444
49k		83,1	442	500	431
49l		80,2	453	324	455
49m		75,1	494	502	493
49o		80,1	448	400	448
49s		79,5	448	501	448
		79,6	448	495	448

Wyznaczono zależności: pierwsza - pomiędzy przesunięciem chemicznym $\delta_{77\text{Se}}$ oraz długością wiązania P-Se (wraz ze wzrostem długość wiązania powinna wzrastać wartość przesunięcia chemicznego) i druga – pomiędzy stałą sprzężenia spinowo-spinowego $^1J_{\text{P-Se}}$ a długością wiązania P-Se (wraz ze skracaniem długość wiązania powinna wzrastać wartość stałej sprzężenia). Nie istnieje natomiast liniowa zależność pomiędzy przesunięciem chemicznym $\delta_{31\text{P}}$ a długością wiązania P-Se.

Równania matematyczne opisujące te zależności dla związków o podobnej strukturze do związków **49** są następujące (gdzie: L_{P-Se} to długość wiązania P-Se w Å):^{178,184}

$$\delta_{77Se} = 2350 * L_{P-Se} - 5255 \quad (1)$$

$${}^1J_{P-Se} = -2277 * L_{P-Se} + 5558 \quad (2)$$

$${}^1J_{P-Se} = -2830 * L_{P-Se} + 6710 \quad (3)$$

Po przekształceniu równań i podstawieniu do nich wartości zmierzonych δ_{77Se} oraz ${}^1J_{P-Se}$ dla związków **49** obliczyłem długości wiązań (Tabela 6 Tabela 5):

Tabela 6. Obliczone długości wiązań P-Se w Å

Symbol związku	Wg. wzoru (1)	Wg. wzoru (2)	Wg. wzoru (3)	Znalezione
49a	2,418	2,246	2,214	
49k	2,449	2,251	2,219	2,222
49l	2,374	2,241	2,210	
49m	2,450	2,224	2,197	
49o	2,406	2,244	2,213	
49s	2,450	2,244	2,213	
	2,447	2,244	2,213	

Długości wiązań wyznaczone za pomocą wzoru (1) odbiegają znacznie od wartości literaturowych.^{178,184} W niektórych wypadkach zanika również zależność pomiędzy długością wiązania a parametrami spektralnymi. Np. porównując związki **49l** oraz **49m**: długość wiązania wg. wzoru (1) rośnie, natomiast wg. wzoru (2) maleje – podobnie sytuacja wygląda w przypadku związków **49l** i **49s**. Poza tym długość wiązania P-Se dla związku **49k** wyznaczona dla monokryształu wynosi 2,222 Å (Tabela 8) również odbiega od tej obliczonej ze wzoru (1).

Natomiast długość wiązania P-Se w **49k** jest bardzo bliska wartości 2,219 Å obliczonej ze wzoru (3). Różnica w tych wartościach nie przekracza 1%, co świadczy o tym iż opis matematyczny zależności stałej sprzężenia ${}^1J_{P-Se}$ od długości wiązania P-Se zawarty we wzorze (3) mógłby być z powodzeniem wykorzystany do wyznaczenia długości wiązań w związkach **49**.

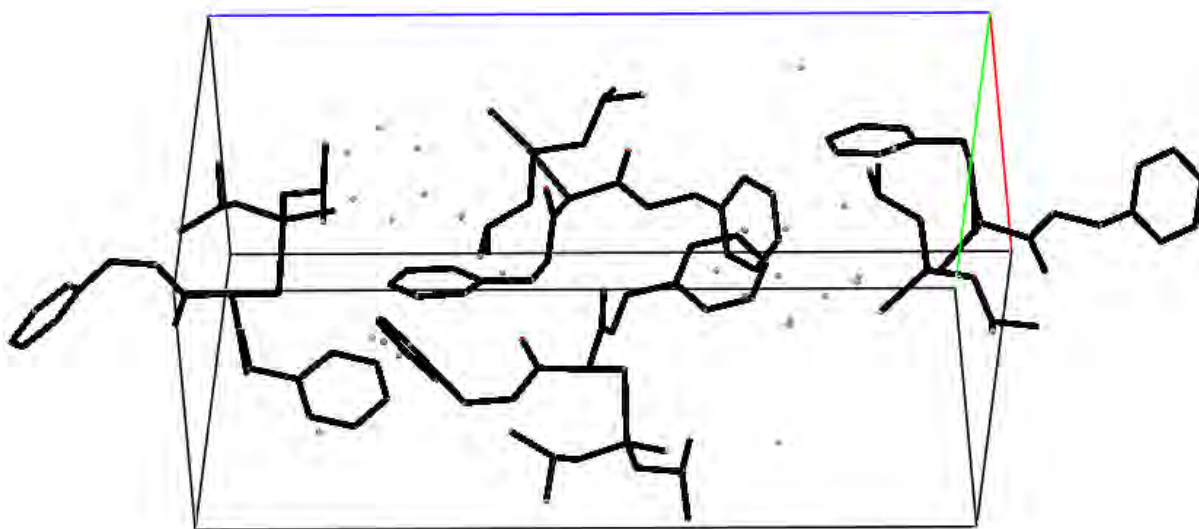
Można by stwierdzić, iż związki posiadające dłuższe wiązania P-Se powinny łatwo ulegać reakcji rozszczepienia za pomocą TBAF (str. 86). Jednakże wyznaczone w ten sposób długości wiązań nie odzwierciedlają danych eksperymentalnych dotyczących rozszczepiania wiązania P-Se. Porównując obliczone długości wiązań dla: **49a**, **49l** oraz **49o** wynoszące odpowiednio: 2,214; 2,210; 2,213 Å nasuwa się wniosek, iż łatwiej reakcji rozszczepienia powinny ulegać związki **49a** i **49o**. Jednakże we wcześniej przeprowadzonej reakcji **49o** z TBAF w obecności jodku metylu nie udało mi się otrzymać (metyloselenylo)fosfonooctanu trietylu. Stąd wnioskuję, iż wpływ na przebieg reakcji fluorolizy wiązania P-Se ma nie tylko długość tego wiązania ale i również inne czynniki, jak np. kwasowość C-H kwasu.

2. Krystaliczny (fosfortioselenylo)malonodibenzylamid

Tabela 7. Dane dotyczące pomiarów oraz metod obliczeniowych w analizie rentgenostrukturalnej 49k

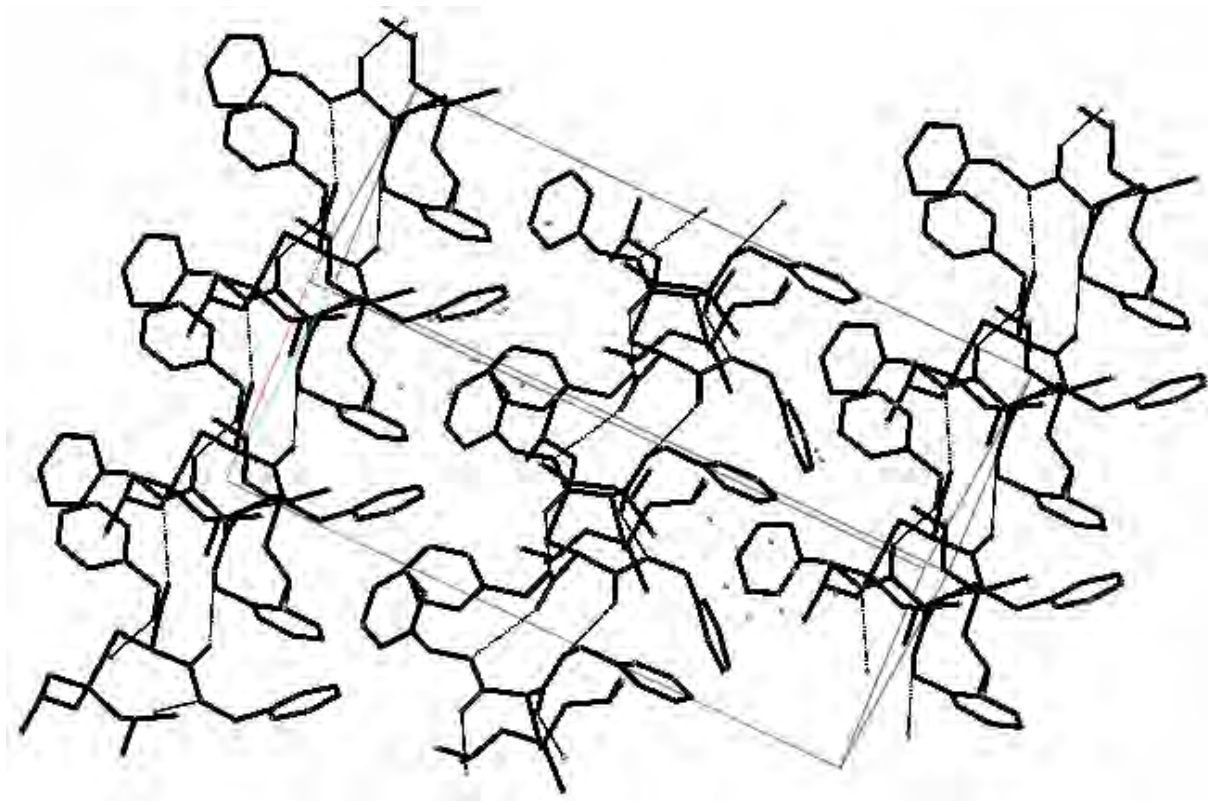
Dane kryształu	
wzór sumaryczny i masa cząsteczkowa	C ₂₃ H ₃₁ N ₂ O ₄ PSSe M = 541,49 g/mol
numer depozycyjny w CSD	CCDC 888468
rozmiar i forma kryształu	0,42 x 0,05 x 0,04 mm bezbarwne igły
Dane przyrządu	
dyfraktometr	czterokołowy KM4CCD firmy Agilent Technologies
promieniowanie	Mo K α ($\lambda = 0,71073$ Å)
monochromator	grafitowy
Dane komórki elementarnej	
układ krystalograficzny	rombowy
grupa przestrzenna	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
stałe sieciowe (Å)	<i>a</i> = 9,1202(9) <i>b</i> = 13,0310(14) <i>c</i> = 23,311(2)
objętość <i>V</i>	2770,4(5) Å ³
<i>F</i> (000)	1120
<i>Z</i>	4
gęstość teoretyczna <i>D_x</i>	1,298 g cm ⁻³
temperatura pomiaru	293 K
współczynnik absorpcji μ (Mo K α)	1,52 mm ⁻¹
Dane pomiaru i analizy natężeń refleksów	
liczba refleksów zmierzonych	9396
liczba użytych refleksów <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)	4836
technika pomiaru	ω -scan, $\theta_{\max} = 25,1^\circ$
<i>R</i> _{int}	0,062
korekcja absorpcji	multi scan – program <i>CrysAlis PRO</i> , Agilent Technologies, wersja 1.171.35.15

	(VIII 2011)
zakresy indeksów h, k, l	h = -10→10; k = -10→15; l = -10→27
Rozwiązanie struktury (obliczenia)	
metody bezpośrednie	program <i>CrysAlis PRO</i>
Udokładnianie i wskaźnik rozbieżności	
Liczba użytych refleksów i udokładnionych parametrów	4836; 330
$R_I = 0,059$	program <i>SHELXL-97</i> (Sheldrick, 2008)
Graficzne przedstawienie wyników	program <i>MERCURY 1.3</i>



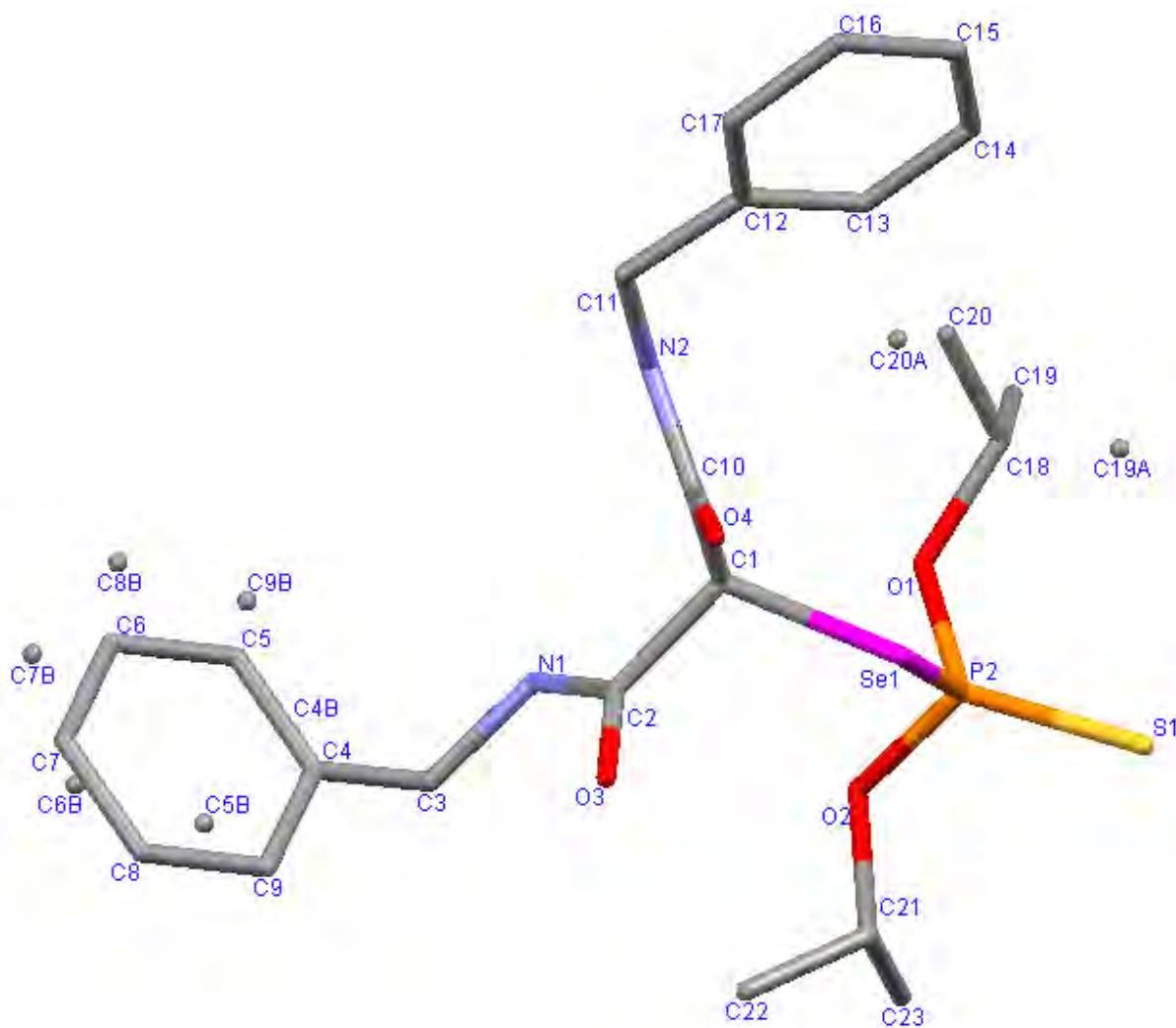
Rysunek 110. Zawartość komórki elementarnej monokryształu **49k**

Niestety żaden z otrzymanych selenyloowanych estrów kwasu malonowego nie utworzył w naszych warunkach form krystalicznych. Z pewnością jest to wynikiem dużego zatłoczenia sterycznego wokół centralnego atomu węgla, ale także znacznej swobody konformacyjnej związku. Tak więc zarówno selenylowany malonian p-nitrobenzylowy, odpowiednia pochodna fenylomanionu dietylu jak i t-butylofenylotiofosfinoselenylomalonian dietylu okazały się być olejami o dużej lepkości. Wobec problemów z otrzymaniem krystalicznej selenylowej pochodnej malonianu zdecydowałem się zsyntezować odpowiedni diamid licząc na to, że obecność silnych wiązań wodorowych ułatwi organizację cząsteczek w kryształ. Tak też stało się w istocie. 2-(*O,O*-Diizopropylfosfortioselenylo)dibenzylmalonoamid **49k** okazał się być krystaliczny, co dało możliwość wyhodowania jego monokryształu i wykonania pomiarów rentgenograficznych.



Rysunek 111. Diagramy upakowania cząsteczek 49k w komórce elementarnej

Awaria przystawki niskotemperaturowej w aparacie pracowni rentgenograficznej Katedry Chemii Nieorganicznej PG spowodowała, że pomiary musiano wykonać w temperaturze pokojowej. Wobec tego wskutek drgań termicznych niektóre atomy węgla (w dwóch grupach metylowych jednej z reszt izopropylowych oraz jednego z pierścieni fenylowych) są nieuporządkowane i z różnym prawdopodobieństwem (odpowiednio: 63/37 i 68/32) mogą znajdować się w dwóch pozycjach (Rysunek 112).



Rysunek 112. Numeracja atomów cząsteczki **49k**

Szczegółową analizę struktury krystalicznej przeprowadziłem w oparciu o wyniki i strukturę otrzymaną przez dr hab inż. Jarosława Chojnackiego porównując ją z parametrami strukturalnymi opisanego w literaturze N,N'-dimetylomalonoamidu¹⁷⁹ oraz jedyne jak dotąd opisanego związku z ugrupowaniem >P(S)SeC (stan wg aktualnej bazy CSD *Cambridge Structural Database* z maja 2012 roku).¹⁸⁰

Okazało się, iż w monokryształe **49k** rdzeń malonoamidu przybiera prawie idealny kształt litery W (kąt pomiędzy płaszczyznami obu grup karbonylowych $\angle = 5,9^\circ$). Jest to cecha nietypowa dla opisanych w literaturze malonoamidów (np. dla N,N'-dimetylomalonoamidu grupy karbonylowe są skrzyścone w stosunku do siebie aż o kąt $83,4^\circ$). Obliczono, że wzajemne skrzyśnienie obu grup karbonylowych w wypadku malonoamidów jest korzystne energetycznie – zmniejsza odpychanie typu dipol-dipol, a także inicjuje niezerowy wypadkowy moment dipolowy z udziałem grup amidowych.¹⁸¹ Z drugiej strony przybieranie kształtu litery U w

kryształ jest charakterystyczną właściwością estrów kwasu malonowego. Tak więc nasz selenylozony malonodiamid strukturalnie bliższy jest estrom kwasu malonowego.

Cząsteczki selenylomalonoamidu powiązane są one ze sobą międzycząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi. Każda cząsteczka z każdej ze stron jest podwójnym donorem DD i jednocześnie podwójnym akceptorem AA co daje kształt prawie płaskiej taśmy z naprzemiennie ułożonymi podstawnikami fosforotioselenyłowymi. Opisane w literaturze struktury malonodiamidu $\text{CH}_2(\text{CONH}_2)_2$ ¹⁸² oraz *N,N'*-dimetylo-¹⁷⁹, *N,N'*-dipropylomalonoamidu¹⁸³ łączą się międzycząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi powstającymi w wyniku oddziaływania z każdej strony danej cząsteczki mieszanych układów D-A (m.in. wskutek opisanego wyżej skręcenia obu płaszczyzn wiązań amidowych) a każdy atom tlenu jest podwójnym akceptorem typu $\text{NH}\cdots\text{O}\cdots\text{HN}$ dla dwóch międzycząsteczkowych wiązań wodorowych (bifurkacja).

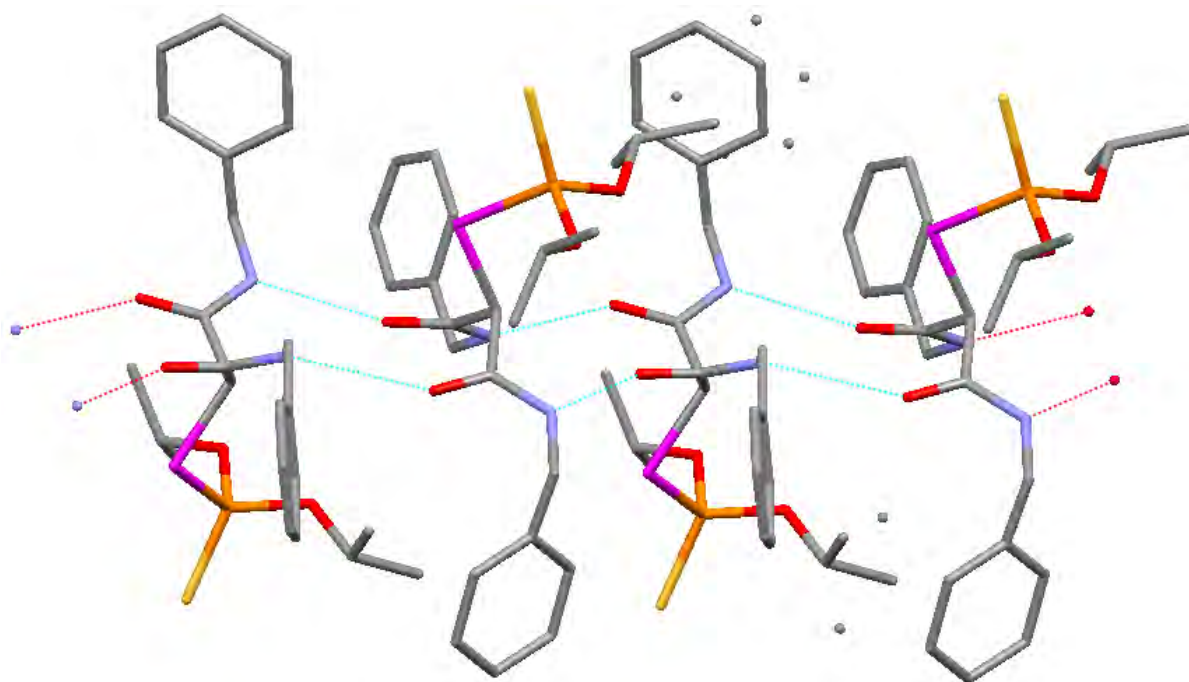
Parametry wiązań wodorowych w kryształach **49k** są następujące (w porównaniu do referencyjnego *N,N'*-dimetylomalonoamidu):

- odległość $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ będąca miarą mocy wiązania wodorowego 2,08-2,17 Å (2,25 Å)
- kąt wiązania $\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ 127-142° (105°)
- odległość $\text{N}\cdots\text{O}$ 2,80-2,86 Å (3,06)

Uzyskane parametry wiązań wodorowych, ich typ (powszechnie wiadomo, że układy DD-AA są trwalsze od układów DA-AD)¹⁸¹ oraz możliwość udziału dodatkowych, poprzecznych wzmacniających wiązań wodorowych II-rzędu ($l_{\text{N}\cdots\text{O}} = 3,16\text{Å}$; kąt $_{\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}} = 119^\circ$) wskazują na to, iż nasz selenylozony malonoamid tworzy silniejsze międzycząsteczkowe wiązania wodorowe niż niepodstawione referencyjne *N,N'*-dialkilomalonoamidy.

Zaobserwowaliśmy również interesujące rozmieszczenie reszt *N*-benzylowych selenylomalonoamidu w poszczególnych cząsteczkach. Układają się one tak, że jedna leży w płaszczyźnie taśmy a druga prostopadle do niej. Natomiast odpowiednie płaszczyzny pierścieni fenylowych grup benzylowych raz są równoległe do płaszczyzny taśmy a raz do niej prostopadle. Efektem tego jest naprzemiennie, w ciągu wiązań międzycząsteczkowych, ułożenie pierścieni fenylowych (kąt międzypłaszczyznowy wynosi 50,6°). Ze względu na znaczne oddalenie ich płaszczyzn (odległość centroidów 5,87 Å) nie mogą występować

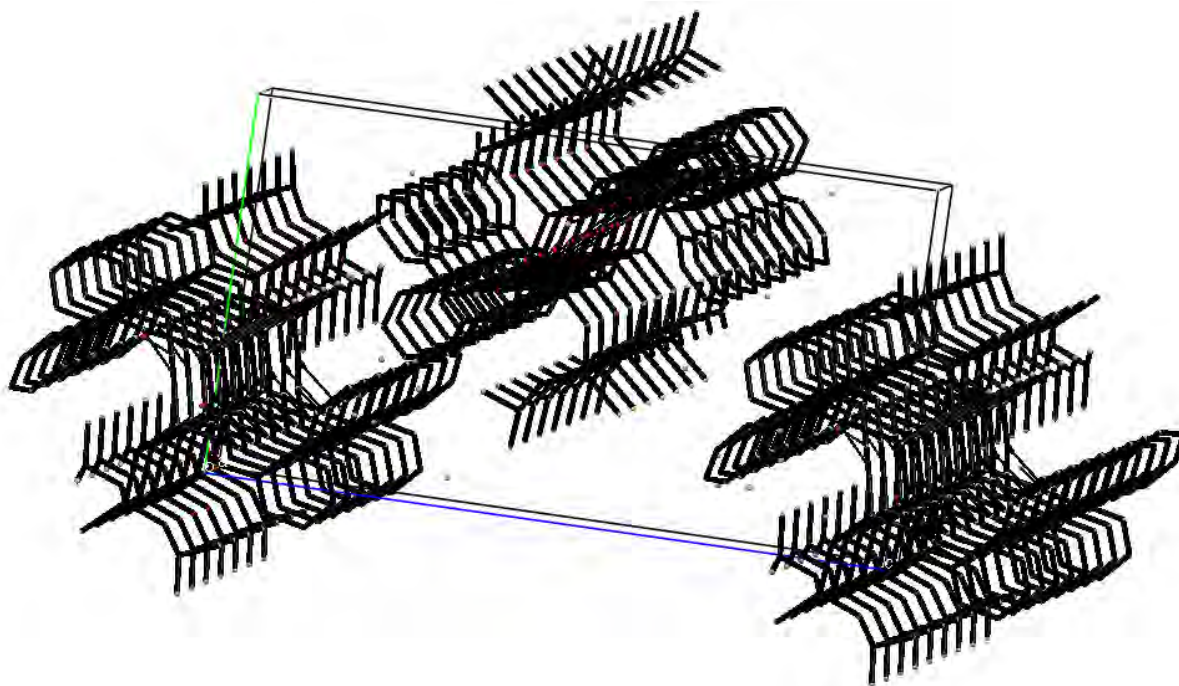
między nimi oddziaływania przyciągające typu π - π a zaobserwowane ułożenie pierścieni aromatycznych gwarantuje jedynie maksymalne upakowanie w kryształach.



Rysunek 113. Sieć wiązań wodorowych selenoalanonu malonowego **49k** tworząca kształt taśmy

Wobec braku innych międzycząsteczkowych oddziaływań międzycząsteczkowych w badanym kryształach można przypuszczać, iż upakowanie cząsteczek w monokryształach determinuje wyłącznie sieć silnych wiązań wodorowych i minimalizacja oddziaływań odpychających.

Reasumując, dla **49k** płaskie taśmy połączonych wiązaniami wodorowymi rdzeni malonodiamidowych otoczone dookoła naprzemiennie rozmieszczonymi pierścieniami fenylowymi oraz resztami diizopropoksytiofosforoselenylowymi tworzą architekturę równoległych prętów (Rysunek 114).



Rysunek 114. Diagram upakowania cząsteczek 49k; widoczne są taśmy i pręty

Porównując parametry wiązań P-S oraz Se-C dla związku **49k** uznałem, iż ich długości nie odbiegają znacząco od odpowiednich długości wiązań dla znanego *Se*-estru kwasu fosfortioselenowego a ich wartość jest bliska literaturowym średnim długościom wiązań P=S (1,960 Å) oraz P-Se (2,224 Å).¹ Wartości te są również zbliżone do wartości obliczonych dla modelowego związku H₂P(S)SeCH₃ (odpowiednio: 1,955 Å oraz 2,241 Å¹⁸⁴). Kąt wiązania P-Se-C jest nieco bardziej rozwarty niż we wzorcu.

¹ wyznaczono z histogramów wygenerowanych z danych struktur zdeponowanych w bazie CSD

Tabela 8. Porównanie wybranych kątów torsyjnych ($^{\circ}$), kątów wiązań ($^{\circ}$), długości wiązań (\AA) oraz geometrii wiązań wodorowych dla 49k, *N,N'*-malonoamidu oraz 1-fosfortioselenylo-2,3,4-tri-*O*-acetylo- β -*D*-ksylozy.

	49k	MalNHMe	>P(S)SeC(OR)C<
kąty torsyjne			
N-C-C-C	108,2 / 112,8	46,9	-
O-C-C-C	73,1	39,5	-
CNCO	3,0 / 0,2	1,0 / 2,2	-
kąty wiązań			
Se-C-C	112,2 106,2	-	-
C-C-C	109,9	112,4	-
P-Se-C	100,0	-	95,9
O-C-C	120,8 118,8	122,5 119,4	-
N-C-C	117,4 115,6	118,1 113,5	-
O-C-N	123,9 123,6	123,7 122,4	-
długości wiązań			
O-C1	1,242 1,222	1,208 1,199	-
N-C	1,336	1,36	-
C1-C2	1,523	1,52	-
P-Se	2,222	-	2,232
P-S	1,909	-	1,922
Se-C2	1,944	-	1,928
P-O	1,571 1,558	-	1,578
geometria wiązań wodorowych			
odległość NH \cdots O=C	2,08 2,17	2,25	-
odległość N \cdots O	2,80 2,86	3,057	-
kąt H \cdots O=C	127,4 141,7	104,6	-

PODSUMOWANIE

Głównym celem niniejszej pracy było opracowanie prostej i wydajnej metody selenylowania soli enolanowych malonianów z użyciem diselenidu *bis*(*O,O*-diizopropylfosfortioilu) [(iPrO)₂P(S)Se]₂ **31**. Nieoczekiwanie reakcja z użyciem soli sodowej malonianu dietylu biegła z niewielką wydajnością rzędu 22%. Dodatkowe eksperymenty wykazały, iż za niską wydajność odpowiedzialna jest powstająca sól kwasu *O,O*-diizopropylfosforoselenotioowego (iPrO)₂PSSeNa **47-Na**. Użycie przez mnie odczynnika pułapkującego ww. sól spowodowało podwojenie wydajności tworzenia produktu, jednak połowa grup fosforoselenylowych była w ten sposób tracona pod postacią estru (iPrO)₂P(S)SeMe, nie będąc wykorzystana do tworzenia fosforoselenylowanego malonianu. Zamiana jodku metylu na jod pozwoliła na czterokrotne zwiększenie wydajności reakcji selenylowania (do 90% w przypadku malonianu dietylu). Jak ustaliłem, jod nie tylko był skuteczniejszym czynnikiem usuwającym sól (iPrO)₂PSSeNa, ale również powodował odtwarzanie diselenidu w mieszaninie reakcyjnej (jod utlenia sól fosforoselenotioilową do diselenidu). Najistotniejsze, że jod w warunkach prowadzonej reakcji nie powodował utleniania soli malonianu.

Przeprowadziłem serie reakcji selenylowania alkilomalonianów, fosfonoocetanów, acetyloocetanów, (3-pirydylo)ocetanów, amidów kwasu malonowego oraz (3-pirydylo)acetamidów. Wydajności reakcji mieściły się w zakresie 35–90%, lecz w większości wypadków wynosiły powyżej 60%. Dodatkowymi zaletami opracowanej metody selenylowania (poza wysoką wydajnością) są również: łagodne warunki jej prowadzenia (temperatura pokojowa), brak konieczności stosowania warunków bezwodnych i beztlenowych, szybki przebieg reakcji (w zależności od użytej zasady: dla wodoru sodu 5-10 min, dla DBU mniej niż 20 min) oraz łatwość jej monitorowania (trwałe zabarwienie pochodzące od jodu świadczy o zakończeniu procesu).

Przeprowadzone przez mnie eksperymenty określiły też zakres stosowalności nowej metody selenylowania. I tak, produkty selenylowania nie powstają w reakcjach z ketonami (zbyt wolne generowanie formy zdeprotonowanej za pomocą NaH). Ustaliłem, iż powodzenie reakcji jest ściśle zależne od kwasowości użytych C-H kwasów. Reakcja zachodzi z cyjanooocetanem etylu (niestety produkt ulega rozkładowi podczas izolacji), natomiast nie zachodzi w wypadku użycia bardziej kwaśnego malononitrylu. Tak samo zbyt wysokie pK_a

C-H kwasu było przeszkodą. Reakcja z (3-pirydylo)octanem L-mentylu zachodzi z wydajnością 38%, natomiast z fenylooctanem L-mentylu - 2%, a w wypadku octanu tert-butylu nie stwierdziłem powstawania produktu.

Pierwotnie zakładałem dwojaki (rodnikowy bądź jonowy) mechanizm reakcji selenylowania. Przeprowadzone eksperymenty jednak wykluczyły mechanizm rodnikowy. Po pierwsze: reakcja selenylowania malonianu alliloetylu, który jest wewnątrzcząsteczkową pułapką rodników, nie prowadziła do tworzenia się produktu cyklizacji malonianu. Po drugie: prowadzenie reakcji selenylowania malonianu dietylu wobec TEMPO nie powodowało zatrzymania reakcji ani powstawania dodatkowego produktu reakcji TEMPO z malonianem. Po trzecie: nie stwierdziłem wpływu światła na wydajność reakcji selenylowania.

Powszechnie wiadomo, iż TBAF w reakcjach z selenoestrami kwasów fosforowych powoduje usunięcie grupy fosforowej, co prowadzi do otrzymania odpowiednich alkilowych diselenidów. Natomiast przeprowadzone przeze mnie reakcje fosforoselenylowanego malonianu dietylu z TBAF, w których wyniku miało nastąpić usunięcie grupy fosforotioilowej z atomu selenu wykazały, że otrzymane selenylowane C-H kwasy zachowują się odmiennie. I tak, fosforoselenylomalonian dietylu ulega powolnemu rozkładowi z wydzieleniem selenu. Próby zniwelowania silnej zasadowości anionu fluorkowego poprzez zbuforowanie kwasem octowym podobnie jak przekształcenie selenolanu $(\text{EtOOC})_2\text{HC-Se}^-$ w diselenid za pomocą jodu nie dawały pozytywnych wyników.

Dobre rezultaty lizy wiązania P-Se uzyskałem przeprowadzając reakcję na (fosforoselenylo)metylomalonianie z dodatkiem jodku metylu, co prowadziło do otrzymania (metyloselenylo)metylomalonianu dietylu z wydajnością 52%. Natomiast dodatek jodku n-propylu oraz izopropylu daje produkty w postaci mieszanych selenidów z niższymi wydajnościami odpowiednio: 39% i 9%.

Porównując wydajności dla jodku metylu oraz jodku n-propylu łatwo zauważyć, iż zawada steryczna w selenolanie ma istotny wpływ i może być przyczyną tego, że diselenid dimalonylowy nie może powstać. Jedyne symetryczny diselenid jaki otrzymałem powstał w reakcji fosforoselenylowanego octanu etylu $(\text{iPrO})_2\text{P(S)Se-CH}_2\text{-COOEt}$ z TBAF (wydajność 62%).

Eksperymenty z udziałem odczynników elektrofilowych (jodków alkilowych i akceptorów Michaela) wykazały prawie całkowitą inertność soli sodowej **49a-Na**. Jedyne jodek metylu dawał produkt alkilowania z wydajnością 40%. W wypadku użycia akceptorów Michaela sól ta nie reagowała nawet z akrylanem metylu. Za niską reaktywność **49a-Na** odpowiada znaczne zatłoczenie przestrzenne oraz obniżona nukleofilowość spowodowana rozproszeniem ładunku ujemnego (co potwierdziło nietypowe przesunięcie chemiczne ^{31}P NMR oraz stała sprzężenia $^1J_{\text{P-Se}}$). Wyniki te tłumaczą brak obecności produktu difosforoselenylowania malonianu dietylu w warunkach reakcji z dodatkiem jodu (anionowi fosforoselenylowanego malonianu dietylu towarzyszy odtwarzający się diselenid **31**).

Natomiast użycie tioli prowadzi do otrzymania nowych niesymetrycznych selenosulfidów, które izolowałem z dość niską wydajnością ponieważ ulegały one powolnemu lecz ciągłemu dysproporcjonowaniu do diselenidu *bis*(*O,O*-diizopropylfosforotioilu) **31** oraz odpowiednich disulfidów. Testy próbówkowe wykazały, że użycie (fosforoselenylo)metylomalonianu dietylu daje wyższe wydajności odpowiednich selenosulfidów. Stwierdziłem, że aminy powodują rozkład fosforoselenylowanego malonianu z wydzieleniem selenu.

Zsyntezowałem szereg fosforoselenylomalonianów, które z założenia powinny występować w formie krystalicznej lecz mimo podjętych wielu prób krystalizacji nie udało mi się wyhodować monokryształu. Dlatego zdecydowałem się na otrzymanie (fosforoselenylo)malonodibenzyloamidu, który dzięki obecności silnych wiązań wodorowych okazał się być krystaliczny. Wyniki analizy rentgenostrukturalnej, potwierdziły obecność międzycząsteczkowych wiązań wodorowych i znaczną labilność konformacyjną grup izopropylowych w otoczeniu atomu fosforu i jednej reszty fenylovej w ugrupowaniu amidowym.

Połączenie wyników uzyskanych z dwóch technik spektroskopowych, tj. ^{77}Se NMR oraz spektroskopii rentgenowskiej, dla krystalicznego selenylowanego malonodiamidu, pozwoliło na potwierdzenie istnienia zależności pomiędzy długością wiązania P-Se a stałą sprzężenia spinowo spinowego $^1J_{\text{P-Se}}$ dla szeregu nowo otrzymanych fosforoselenylo pochodnych C-H kwasów. Natomiast jedno z podanych literaturze równań opisujących tę zależność pozwala na obliczenie długości wiązania P-Se we wspomnianych pochodnych z bardzo dobrą dokładnością.

PRACA ZOSTAŁA PO CZĘŚCI SFINANSOWANA W RAMACH:

Grant promotorski MNiSW, nr N N204 372040

PUBLIKACJE I WYSTĄPIENIA KONFERENCYJNE:

1. A. Majewski, W. Przychodzeń, J. Rachoń; „Efficient Selenenylation of Malonates Using Bis(phosphorothioyl) Diselenide”; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*; **186**, 1483-1490 (2011).
2. A. Majewski, W. Przychodzeń, J. Rachoń; „Efektywna metoda selenenyłowania z użyciem diselenidu O,O-diizopropylfosforotioilowego”; *53 Zjazd PTChem – SITPChem*, Gliwice, 14-18.IX.2010.

CZEŚĆ EKSPERYMENTALNA

Płytki TLC były rozwijane w układzie heksan-octan etylu 7:2. Do izolacji produktów za pomocą chromatografii kolumnowej wykorzystałem żel krzemionkowy 0,04-0,063 mm firmy Merck.

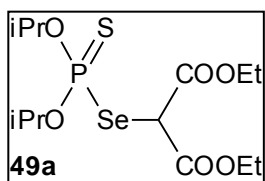
Widma NMR zostały wykonane w Międzyuczelnianym Laboratorium NMR, znajdującym się na terenie Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej, na aparacie Varian Unity 500 Plus (500MHz) oraz Varian Gemini 200 (200MHz).

Widma HRMS ESI zostały wykonane na aparatach: Mariner oraz LCT (TOF).

Rozpuszczalniki osuszane były wg standardowych procedur opisanych w literaturze.

I Selenylowanie C-H kwasów

Reakcja diselenidu *bis*(*O,O*-diizopropylfosforotioilu) **31 z solą sodową malonianu dietylu **48a**-Na w THF; synteza 2-(*O,O*-diizopropylfosfortioselenylo)malonianu dietylu **49a****



Do mieszanej magnetycznie zawiesiny 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,054 g; 1,35 mmol) w 5 ml THF wkropliłem malonian dietylu **48a** (0,20 g; 1,25 mmol) w atmosferze azotu. Po zakończeniu wydzielania się wodoru (~0,5 h) dodałem w jednej porcji diselenid *bis*(*O,O*-diizopropylfosforotioilu) **31** (0,26 g; 0,5 mmol). Po 30 min całość wylałem na 30 ml wody i ekstrahowałem 3 x 15 ml chlorku metylenu. Połączone fazy organiczne przemywałem następnie 3 x 15 ml H₂O, solanką i suszyłem nad MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej z wykorzystaniem układu heksan-octan etylu (14:1) jako fazy ruchomej. Otrzymałem 102 mg (wyd. 44%) produktu pod postacią słomkowego oleju.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, CH₃-CH₂-O, 6H); 1,37 (d, *J* = 6,2 Hz, CH₃-CH-CH₃, 6H); 1,39 (d, *J* = 6,2 Hz, CH₃-CH-CH₃, 6H); 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, CH₃-CH₂-O, 4H); 4,65 (d, ³*J*_{P-H} = 14,6 Hz, Se-CH, 1H); 4,87 (heptet, *J* = 6,2 Hz, CH₃-CH-CH₃, 2H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 14,4 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 23,8 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 24,2 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 49,8 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 3,6$ Hz, Se-CH , 1C); 63,0 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 74,6 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6,7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 167,2 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,6$ Hz, C=O , 2C).

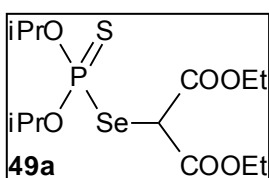
^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 79,4 ($^1J_{\text{P-Se}} = 443$ Hz).

^{77}Se NMR (95 MHz, CDCl_3) δ : 427 ($^1J_{\text{P-Se}} = 444$ Hz).

HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{NaPSSe}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 443,01669; znaleziono: 443,01565.

Wg powyższego opisu zostały również otrzymane związki: **49b** (wyd. 48%), **49c** (wyd. 50%), **49d** (wyd. 96%), **49g** (wyd.* 70%), **49h** (wyd.* 64%), **49o** (wyd. 62%), **49p** (wyd. 11%).

Otrzymanie związku **49a** w reakcji soli sodowej malonianu dietylu **48a-Na** z diselenidem **31** z dodatkiem jodu; synteza 2-(*O,O*-diizopropylfosfortioselenylo)malonianu dietylu **49a**

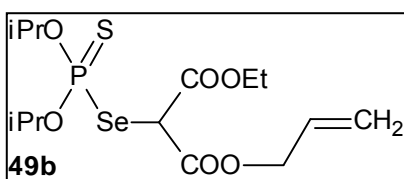


Do mieszanej magnetycznie zawiesiny 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,02 g; 0,5 mmol) w 3 ml THF wkropiłem malonian dietylu **48a** (0,073 g; 0,455 mmol). Po zakończeniu wydzielania się wodoru (~0,5 h) dodałem w jednej porcji diselenid *bis*(*O,O*-diizopropylfosfortioilu) **31** (0,095 g; 0,182 mmol). Gdy diselenid uległ rozpuszczeniu, do mieszaniny zacząłem wkraplać roztwór jodu w THF, do trwałego brązowego zabarwienia. Mieszanie kontynuowałem jeszcze przez 10 min. Następnie całość wylałem na 30 ml wody i ekstrahowałem 3 x 15 ml chlorku metylenu. Połączone fazy organiczne przemywałem następnie 3 x 15 ml H_2O , 5% roztworem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solanką i suszyłem nad MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej z wykorzystaniem układu heksan-octan etylu (14:1) jako fazy ruchomej. Otrzymałem 139 mg (wyd. 91%) produktu pod postacią słomkowego oleju. Struktura produktu została potwierdzona za pomocą techniki NMR i TLC (wobec wzorca).

Według powyższego opisu zostały również otrzymane związki: **49b** (wyd. 87%), **49c** (wyd. 80%), **49d** (wyd. 87%), **49e** (wyd. 80%), **49f** (wyd.* 60%), **49g** (wyd.* 69%), **49h** (wyd.* 63%), **49i** (wyd.* 54%), **49m** (wyd. 72%), **49n** (wyd. 62%), **49o** (wyd. 81%), **49p** (wyd. 36%).

* frakcje produktów zanieczyszczone substratami bądź produktami ubocznymi, wydajności ustalone za pomocą NMR

2-(*O,O*-diizopropylfosforotioselenylo)malonian alliloetylu 49b



49b

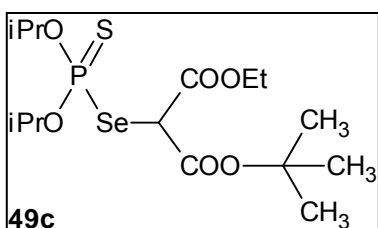
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,32 (t, $J = 7,0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 3H); 1,39 (q, $J = 6,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 12H); 4,28 (q, $J = 7,0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2H); 4,69-4,98 (m, $\text{O-CH}_2\text{-CH=CH}_2$, 2H; Se-CH , 1H; $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2H); 5,27-5,44 (m, $\text{O-CH}_2\text{-CH=CH}_2$, 2H); 5,85-6,01 (m, $\text{O-CH}_2\text{-CH=CH}_2$, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 14,4 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 1C); 23,8 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 24,2 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 49,7 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 3,5$ Hz, Se-CH , 1C); 63,1 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 1C); 67,4 (s, $\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$, 1C); 74,7 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6,8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 119,4 (s, $\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$, 1C); 131,6 (s, $\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$, 1C); 167,0 (s, $\text{-C(O)-O-CH}_2\text{-CH}_3$, 1C); 191,1 (s, $\text{-C(O)-O-CH}_2\text{-CH=CH}_2$, 1C).

$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ : 79,3 ($^1J_{\text{P-Se}} = 442$ Hz).

HRMS (ESI) dla $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{NaPSSe}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: obliczone 455,01669, znalezienie 455,01517.

2-(*O,O*-diizopropylfosforotioselenylo)malonian *t*-butyloetylu 49c



49c

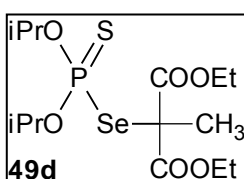
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 3H); 1,34-1,37 (m, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 12H); 1,46 (s, $(t\text{-Bu})\text{CH}_3$, 9H); 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2H); 4,57 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 14,6$ Hz, Se-CH , 1H); 4,84 (m, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ : 14,2 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 1C); 23,6 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 23,9 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 3,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 28,0 (s, $(t\text{-Bu})\text{CH}_3$, 3C); 51,0 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 3,5$ Hz, Se-CH , 1C); 62,6 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 1C); 74,3 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 83,61 (s, $(t\text{-butyl})\text{C}$, 1C); 165,7 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,9$ Hz, $\text{-C(O)-O-}t\text{-Bu}$, 1C); 167,3 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 3,9$ Hz, $\text{-C(O)-O-CH}_2\text{-CH}_3$).

$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ : 79,7 ($^1J_{\text{P-Se}} = 446$ Hz).

HRMS (ESI) dla $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{NaPSSe}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: obliczone 471,04799, znalezienie 471,04887.

2-metylo-2-(*O,O*-diizopropylfosforotioselenylo)malonian dietylu 49d



49d

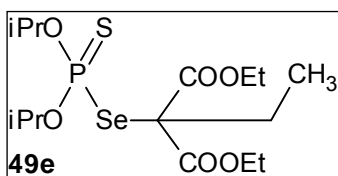
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 6H); 1,37 (d, $J = 5,8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 6H); 1,38 (d, $J = 5,8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 6H); 2,08 (s, -C-CH_3 , 3H); 4,21-4,29 (m, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 4H); 4,91 (heptet, $J = 6,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ : 14,2 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 23,6 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 23,9 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 1,5$ Hz, C-CH_3 , 1C); 24,0 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 57,4 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6,1$ Hz, Se-C , 1C); 62,8 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 74,3 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 7,6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 169,1 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,3$ Hz, C=O , 2C).

$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ : 75,9 ($^1J_{\text{P-Se}} = 497$ Hz).

HRMS (ESI) dla $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{NaPSSe}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: obliczone 457,03234, znalezienie 457,03361.

2-etylo-2-(*O,O*-diizopropylfosfortioselenylo)malonian dietylu 49e



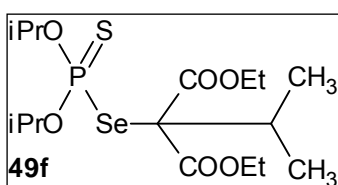
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}$, 3H); 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 6H); 1,32 (d, $J = 6,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 6H); 1,33 (d, $J = 6,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 6H); 2,39 (q, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}$, 2H); 4,16-4,29 (m, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 4H); 4,87 (heptet, $J = 6,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ : 10,2 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}$, 1C); 14,2 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 23,6 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C), 24,0 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 28,0 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}$, 1C); 62,5 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 64,8 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 5,0$ Hz, Se-C , 1C); 74,2 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 8,4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 168,3 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,5$ Hz, C=O , 2C).

$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ : 75,5 ($^1J_{\text{P-Se}} = 495$ Hz).

HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{NaPSSe}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 471,0486; znalezione: 471,0492.

2-izopropyl-2-(*O,O*-diizopropylfosfortioselenylo)malonian dietylu 49f



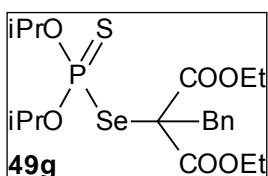
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,98-0,99 (zanieczyszczenie); 1,14 (d, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH(C)-CH}_3$, 6H); 1,24-1,27 (zanieczyszczenie); 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 6H); 1,33 (d, $J = 5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH(O)-CH}_3$, 6H); 1,34 (d, $J = 5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH(O)-CH}_3$, 6H); 2,34-2,41 (zanieczyszczenie); 2,88 (heptet, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH(C)-CH}_3$, 1H); 3,08-3,10 (zanieczyszczenie); 4,16-4,30 (m, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ + zanieczyszczenie, 4H); 4,89 (heptet, $J = 6,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ : 14,2 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 14,3 (zanieczyszczenie); 19,7 (s, $\text{CH}_3\text{-CH(C)-CH}_3$, 2C); 20,6 (zanieczyszczenie); 23,6 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH(O)-CH}_3$, 2C); 24,0 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH(O)-CH}_3$, 2C); 28,9 (zanieczyszczenie); 33,1 (s, $\text{CH}_3\text{-CH(C)-CH}_3$, 1C); 59,3 (zanieczyszczenie); 61,3 (zanieczyszczenie); 62,2 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 68,9 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6,0$ Hz, Se-C , 1C); 74,2 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 8,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH(O)-CH}_3$, 2C); 167,6 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,9$ Hz, C=O , 2C); 169,1 (zanieczyszczenie).

$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ : 75,40 ($^1J_{\text{P-Se}} = 508$ Hz).

HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{NaPSSe}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 485,0642; znalezione: 485,0634.

2-benzyl-2-(*O,O*-diizopropylfosfortioselenylo)malonian dietylu 49g



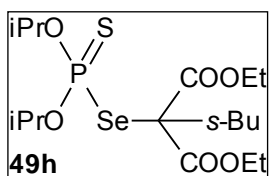
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,85-0,92 (zanieczyszczenie); 1,21-1,29 (zanieczyszczenie); 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 6H); 1,40 (d, $J = 5,9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 6H); 1,41 (d, $J = 5,8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 6H); 2,06 (zanieczyszczenie); 3,23-3,25 (zanieczyszczenie); 3,80 (s; $\text{Ph-CH}_2\text{-}$, 2H); 4,12-4,28 (m, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ + zanieczyszczenie, 4H); 4,98 (heptet, $J = 6,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2H); 7,22-7,36 (m, Ph + zanieczyszczenie, 5H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ : 14,1 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 14,3 i 14,5 (zanieczyszczenie); 23,8 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C), 24,1 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 34,9 (zanieczyszczenie); 40,1 (s, $\text{Ph-CH}_2\text{-}$, 1C); 54,1 (zanieczyszczenie); 61,7 (zanieczyszczenie); 62,7 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 63,8 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 4,9$ Hz, Se-C , 1C); 74,4 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 8,4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 127,0 128,7 i 129,1 (zanieczyszczenie); 127,5 128,2 131,0 i 135,8 (4 x s, Ph- , 6C); 167,9 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,8$ Hz, C=O , 2C); 169,1 (zanieczyszczenie).

$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ : 75,62 ($^1J_{\text{P-Se}} = 491$ Hz).

HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{NaPSSe}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 533,06364; znalezione: 533,06140.

2-s-butylo-2-(*O,O*-diizopropylfosfortioselenylo)malonian dietylu 49h



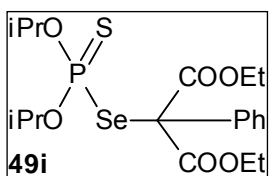
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0,89-0,92 (zanieczyszczenie); 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2\text{-CH(C)-CH}_3$, 3H); 0,97-0,98 (zanieczyszczenie); 1,06-1,11 (zanieczyszczenie); 1,13 (d, $J = 6,7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH(C)-}\underline{\text{CH}}_3$, 3H); 1,24-1,29 ($\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 6H, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-CH(C)-CH}_3$, 2H); 1,34 (d, $J = 5,5$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH-}\underline{\text{CH}}_3$, 6H); 1,35 (d, $J = 6,0$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH-}\underline{\text{CH}}_3$, 6H); 1,43-1,51 1,88-1,95 i 2,13-2,21 (zanieczyszczenie); 2,54-2,60 (m, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}(\text{C})\text{-CH}_3$, 1H); 3,22-3,23 (zanieczyszczenie); 4,16-4,30 (m, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-O}$ + zanieczyszczenie, 4H); 4,86-4,94 (m, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}}\text{-CH}_3$, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 11,5 (zanieczyszczenie); 13,1 (s, $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2\text{-CH(C)-CH}_3$, 1C); 14,19 i 14,22 (2 x s, $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 14,33 i 14,35 (zanieczyszczenie); 15,9 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH(C)-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 1C); 16,7 (zanieczyszczenie); 23,60 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,7$ Hz) i 23,65 (t, d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,7$ Hz) ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 2C); 24,02 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,2$ Hz) i 24,05 (t, d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,2$ Hz) ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 2C); 26,7 (s, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH(C)-CH}_3$, 1C); 27,3 (zanieczyszczenie); 35,1 (zanieczyszczenie); 39,7 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H(C)-CH}_3$, 1C); 57,7 (zanieczyszczenie); 61,27 i 61,32 (zanieczyszczenie); 62,15 i 62,23 (2 x s, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$, 2C); 69,4 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6,1$ Hz, $\text{Se-}\underline{\text{C}}$, 1C); 74,2 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 8,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_3$, 2C); 167,65 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,1$ Hz, $\underline{\text{C}}=\text{O}$, 1C); 167,78 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,5$ Hz, $\underline{\text{C}}=\text{O}$, 2C); 169,07 i 169,25 (zanieczyszczenie).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ: 75,52 ($^1J_{\text{P-Se}} = 512$ Hz).

HRMS (ESI): m/z obliczone dla C₁₇H₃₃O₆NaPSSe [M + Na]⁺: 499,07929; znalezione: 499,07886.

2-fenyl-2-(*O,O*-diizopropylfosfortioselenylo)malonian dietylu 49i



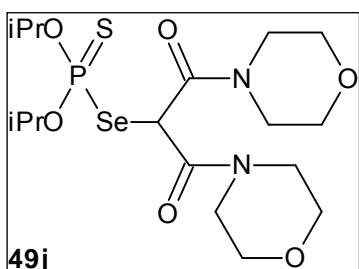
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,15 (d, $J = 6,2$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH-}\underline{\text{CH}}_3$, 6H); 1,22 (d, $J = 6,2$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH-}\underline{\text{CH}}_3$, 6H); 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 6H); 4,17-4,24 (zanieczyszczenie); 4,25-4,32 (m, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$, 4H); 4,60 (zanieczyszczenie); 4,78 (heptet, $J = 6,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_3$, 2H); 7,25-7,40 i 7,68-7,69 (m, Ph + zanieczyszczenie, 5H);

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 14,1 (s, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 14,2 (zanieczyszczenie); 23,3 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,4$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 2C); 23,8 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,5$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 2C); 58,2 (zanieczyszczenie); 62,0 (zanieczyszczenie); 65,8 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6,1$ Hz, $\text{Se-}\underline{\text{C}}$, 1C); 74,1 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 8,0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_3$, 2C); 128,2 128,3 129,4 i 135,8 (4 x s, Ph, 6C); 128,4 128,8 129,5 i 133,0 (zanieczyszczenie); 167,6 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,3$ Hz, $\underline{\text{C}}=\text{O}$, 2C); 168,4 (zanieczyszczenie).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ: 74,89 ($^1J_{\text{P-Se}} = 501$ Hz).

HRMS (ESI): m/z obliczone dla C₁₉H₂₉O₆NaPSSe [M + Na]⁺: 519,0485; znalezione: 519,0500.

Otrzymanie związku 49j w reakcji malonodimorfolamidu 48j z diselenidem 31 z dodatkiem jodu, w obecności DBU; synteza 2-(*O,O*-diizopropylfosfortioselenylo)malonodimorfolamidu 49j



Do mieszanego magnetycznie roztworu amidu **48j** (0,119 g; 0,493 mmol) i diselenidu **31** (0,102 g; 0,197 mmol) w 3 ml THF wkrapiłem DBU (0,120 g; 0,788 mmol). Następnie powoli wkrapiłem roztwór jodu w THF do trwałego brązowego zabarwienia. Po 10 min całość wylałem na 30 ml wody i

ekstrahowałem 3 x 15 ml chlorku metylenu. Połączone fazy organiczne przemywałem następnie 3 x 15 ml H₂O, 5% Na₂S₂O₃, solanką, i suszyłem nad MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej z wykorzystaniem układu heksan-octan etylu (gradient 1:1-1:2) jako fazy ruchomej. Otrzymałem 127 mg (wyd. 64%) produktu pod postacią gęstego jasno-słomkowego oleju

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,30 (d, *J* = 6,2 Hz, CH₃-CH-CH₃, 6H); 1,32 (d, *J* = 6,1 Hz, CH₃-CH-CH₃, 6H); 3,64 (s, N-CH₂-CH₂-O, 16H); 4,77 (heptet, *J* = 6,1 Hz, CH₃-CH-CH₃, 2H); 5,14 (d, ³*J*_{P-H} = 15,1 Hz, Se-CH, 1H).

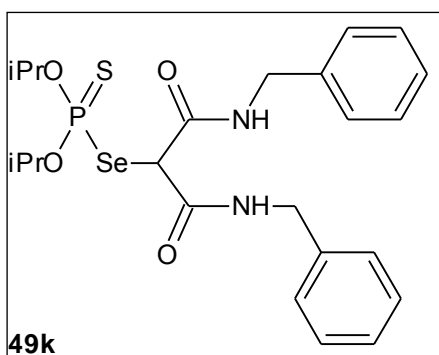
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 23,6 (d, ³*J*_{P-C} = 5,5 Hz, CH₃-CH-CH₃, 2C); 23,9 (d, ³*J*_{P-C} = 4,1 Hz, CH₃-CH-CH₃, 2C); 43,6 (s, N-CH₂-CH₂-O, 4C); 47,5 (s, N-CH₂-CH₂-O, 4C); 66,9 (d, ²*J*_{P-C} = 17,8 Hz, Se-C, 1C); 74,6 (d, ²*J*_{P-C} = 7,2 Hz, CH₃-CH-CH₃, 2C); 165,0 (d, ³*J*_{P-C} = 4,2 Hz, C=O, 2C).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ: 64,64 (¹*J*_{P-Se} = 442 Hz).

HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₇H₃₁N₂O₆NaPSSe [M + Na]⁺: 525,0703 ; znalezione: 525,0710 .

Według powyższego opisu zostały również otrzymane związki: **49k** (wyd. 66%), **49q** (wyd. 65%), **49r** (wyd. 31%), **49s**[#] (wyd. 82%), **49t**[#] (wyd. 38%).

2-(*O,O*-diizopropylfosfortioselenylo)malonodibenzylamid 49k



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,31 (d, *J* = 6,0 Hz, CH₃-CH-CH₃, 6H); 1,34 (d, *J* = 6,0 Hz, CH₃-CH-CH₃, 6H); 4,40-4,51 (m, NH-CH₂-Ph, 6H); 4,74-4,82 (m, CH₃-CH-CH₃, 2H); 7,27-7,34 i 7,82 (m, Ph, 10H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 23,7 (d, ³*J*_{P-C} = 5,4 Hz, CH₃-CH-CH₃, 2C); 23,9 (d, ³*J*_{P-C} = 4,1 Hz, CH₃-CH-CH₃, 2C); 44,1 (s, NH-CH₂-Ph, 2C); 48,7 (d, ²*J*_{P-C} = 3,0 Hz, Se-C, 1C); 75,0 (d, ²*J*_{P-C} = 6,8 Hz, CH₃-CH-CH₃, 2C); 127,7 127,9 128,9 i 137,7 (4 x s, Ph, 12C);

168,3 (d, ³*J*_{P-C} = 4,0 Hz, C=O, 2C).

[#] syntezy były prowadzone w temperaturze 0°C

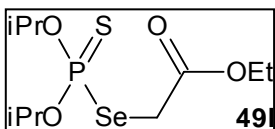
^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 83,08 ($^1J_{\text{P-Se}} = 442$ Hz).

^{77}Se NMR (95 MHz, CDCl_3) δ : 500 (431 Hz).

HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{NaPSSe}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 565,0805; znalezione: 565,0822.

temp. topn. = 114-117°C (octan etylu/benzen)

Otrzymanie związku 49I w reakcji soli sodowej malonianu dietylu 48a-Na z diselenidem 31 we wrzącym etanolu; synteza 2-(O,O-diizopropylfosfortioselenylo)malonianu dietylu 49a



Do 20 ml etanolu dodałem 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,100 g; 2,5 mmol), a następnie wkropliłem malonian dietylu **48a** (0,334 g; 2,08 mmol). Po zakończeniu wydzielania się wodoru (~0,5 h)

dodałem w jednej porcji diselenid *bis*(O,O-diizopropylfosfortioilu) **31** (0,542 g; 1,04 mmol) i ogrzewałem do wrzenia przez 1 h. W trakcie reakcji mieszanina prawie całkowicie odbarwiła się, co świadczyło o przereagowaniu diselenidu. Po ostudzeniu całość wylałem na 30 ml wody i ekstrahowałem 3 x 15 ml chlorku metylenu. Połączone fazy organiczne przemywałem następnie 3 x 15 ml H_2O , solanką i suszyłem nad MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej z wykorzystaniem układu heksan-octan etylu (14:1) jako fazy ruchomej. Otrzymałem 244 mg (wyd. 56%) słomkowego oleju.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$, 3H); 1,34 (t, $J = 6,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 12H); 3,57 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 13,7$ Hz, $\text{C(O)-CH}_2\text{-Se}$, 2H) 4,15 (q, $J = 7,0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$, 2H); 4,80-4,86 (m, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2H).

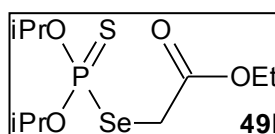
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 14,3 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$, 1C); 23,5 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 23,9 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 29,3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4,5$ Hz, Se-CH_2 , 1C); 61,9 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$, 1C); 73,9 i 73,9 (2 x s, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 169,7 (s, C=O , 1C).

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 80,2 ($^1J_{\text{P-Se}} = 453$ Hz).

^{77}Se NMR (95 MHz, CDCl_3) δ : 324 ($^1J_{\text{P-Se}} = 455$ Hz).

HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{NaPSSe}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 370,9961; znalezione: 370,9974.

Otrzymanie związku 49I w reakcji soli sodowej malonianu dietylu 48a-Na z diselenidem 31 we wrzącym etanolu, z dodatkiem jodu; synteza 2-(O,O-diizopropylfosfortioselenylo)malonianu dietylu 49a

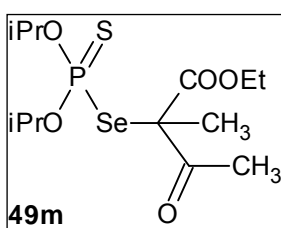


Do 20 ml etanolu dodałem 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,100 g; 2,5 mmol), a następnie wkropliłem malonian dietylu **48a** (0,334 g; 2,08 mmol). Po zakończeniu wydzielania się wodoru (~0,5 h)

dodałem w jednej porcji diselenid *bis*(O,O-diizopropylfosfortioilu) **31** (0,542 g; 1,04

mmol) i ogrzewałem do wrzenia. Po 5 min od rozpoczęcia wrzenia zacząłem powoli wkraplać przez septum roztworu jodu w etanolu (0,264 g; 1,04 mmol). Łącznie ogrzewanie prowadziłem przez 1 h. Po ostudzeniu całość wylałem na 30 ml wody i ekstrahowałem 3 x 15 ml chlorku metylenu. Połączone fazy organiczne przemywałem następnie 3 x 15 ml H₂O, 5% Na₂S₂O₃, solanką i suszyłem nad MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej z wykorzystaniem układu heksan-octan etylu (14:1) jako fazy ruchomej. Otrzymałem 723 mg produktu (wyd. 72%). Struktura produktu została potwierdzona za pomocą techniki NMR i TLC (wobec wzorca).

2-acetylo-2-(*O,O*-diizopropylfosforotioselenylo)propionian etylu 49m



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, CH₃-CH₂-O, 3H); 1,30-1,35 (m, CH₃-CH-CH₃, 12H); 1,96 (s, CH₃-C-Se, 3H); 2,36 (s, CH₃-C(O), 3H); 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, CH₃-CH₂-O, 2H); 4,85 (heptet, *J* = 6,1 Hz, CH₃-CH-CH₃, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 14,1 (s, CH₃-CH₂-O, 1C); 22,6 (s, CH₃-C-Se, 1C); 23,4 (d, ³*J*_{P-C} = 5,2 Hz) 23,7 (d, ³*J*_{P-C} = 5,0 Hz) i 24,0 (d, ³*J*_{P-C} = 4,6 Hz) (CH₃-CH-CH₃, 4C); 26,5 (s, CH₃-C(O), 1C); 63,0 (s, CH₃-CH₂-O, 1C); 64,6 (d, ²*J*_{P-C} = 5,3 Hz,

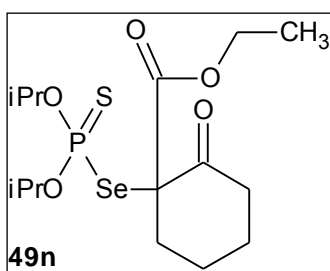
Se-C, 1C); 74,4 (d, ²*J*_{P-C} = 8,9 Hz) i 74,5 (d, ²*J*_{P-C} = 7,9 Hz) (CH₃-CH-CH₃, 2C); 169,6 (d, ³*J*_{P-C} = 7,6 Hz, C=O, 1C); 199,2 (s, CH₃-C(O), 1C).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ: 75,07 (¹*J*_{P-Se} = 494 Hz).

⁷⁷Se NMR (95 MHz, CDCl₃) δ: 502 (¹*J*_{P-Se} = 493 Hz)

HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₃H₂₅O₅NaPSSe [M + Na]⁺: 427,0223; znalezione: 427,0209.

2-acetylo-2-(*O,O*-diizopropylfosforotioselenylo)cycloheksanon 49n



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, CH₃-CH₂-O, 3H); 1,33-1,35 (m, CH₃-CH-CH₃, 12H); 1,71-3,21 (m, cycloheksanon, 8H); 4,19-4,31 (m, CH₃-CH₂-O, 2H); 4,85-4,93 (m, CH₃-CH-CH₃, 2H).

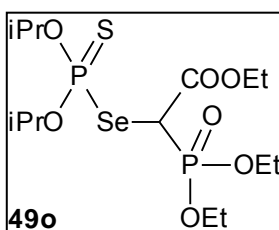
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 14,2 (s, CH₃-CH₂-O, 1C); 23,7 (d, ³*J*_{P-C} = 5,5 Hz) 24,0 (d, ³*J*_{P-C} = 5,8 Hz) i 24,1 (d, ³*J*_{P-C} = 4,4 Hz) (CH₃-CH-CH₃, 4C); 23,9 27,3 38,8 i 41,0 (4 x s, cycloheksanon, 4C); 62,4 (s, CH₃-CH₂-O, 1C); 67,2 (d,

²*J*_{P-C} = 4,9 Hz, Se-C, 1C); 74,2 (d, ²*J*_{P-C} = 8,4 Hz) i 74,3 (d, ²*J*_{P-C} = 8,1 Hz) (CH₃-CH-CH₃, 2C); 167,9 (s, C(O)-O, 1C); 202,9 (d, ³*J*_{P-C} = 6,9 Hz, C=O, 1C).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ: 76,07 (¹*J*_{P-Se} = 496 Hz).

HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₅H₂₇O₅NaPSSe [M + Na]⁺: 453,0380; znalezione: 453,0366.

2-(*O,O*-diizopropylfosforotioselenylo)fosfonooctan trietylu 49o



49o

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C(O)}$, 3H); 1,31-1,35 (m, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 12H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P(O)}$, 6H); 4,14-4,28 (m, Se-CH_2 , 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C(O)}$, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P(O)}$, 2H); 4,75-4,88 (m, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2H).

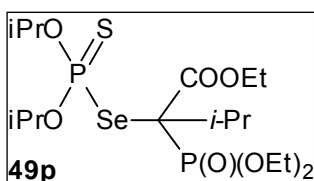
$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ : 14,2 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C(O)}$, 1C); 16,5 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,2$ Hz) i 16,6 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,2$ Hz) ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P(O)}$, 2C); 23,5 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,3$ Hz) 23,89 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 3,5$ Hz) i 23,92 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 3,7$ Hz) ($\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 4C); 42,0 (dd, $^1J_{\text{P-C}} = 137,5$ Hz; $^2J_{\text{P-C}} = 4,2$ Hz, Se-CH , 1C); 62,6 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C(O)}$, 1C); 64,0 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6,6$ Hz) i 64,3 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6,4$ Hz) ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P(O)}$, 2C); 74,4 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6,8$ Hz) i 74,5 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6,8$ Hz) ($\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 167,8 (s, C=O , 1C).

$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ : 18,25 (d, $^3J_{\text{P-P}} = 24,1$ Hz, P=O); 80,11 (d, $^3J_{\text{P-P}} = 24,0$ Hz, P=S ; $^1J_{\text{P-Se}} = 448$ Hz).

$^{77}\text{Se NMR}$ (95 MHz, CDCl_3) δ : 400 (448 Hz)

HRMS (ESI) dla $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{NaP}_2\text{SSe}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: obliczone 507,02449, znalezione 507,02589.

2-izopropyl-2-(*O,O*-diizopropylfosforotioselenylo)fosfonooctan trietylu 49p



49p

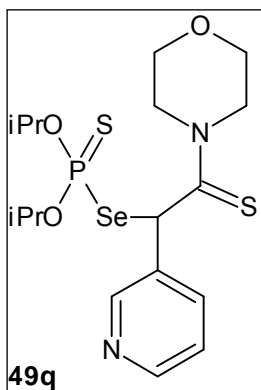
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,22 (d, $J = 6,8$ Hz) i 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz) ($\text{CH}_3\text{-CH(C)-CH}_3$, 6H); 1,30-1,40 (m; $\text{CH}_3\text{-CH(O)-CH}_3$, 12H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C(O)}$, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P(O)}$, 6H); 2,85 (m, $\text{CH}_3\text{-CH(C)-CH}_3$, 1H); 4,18-4,32 (m, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C(O)}$, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P(O)}$, 6H); 4,92 (m, $\text{CH}_3\text{-CH(O)-CH}_3$, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ : 14,1 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C(O)}$, 1C); 16,6 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 6,3$ Hz) i 16,7 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,8$ Hz) ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P(O)}$, 2C); 20,5 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 3,1$ Hz) i 20,76 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,5$ Hz) ($\text{CH}_3\text{-CH(C)-CH}_3$, 2C); 23,5 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,4$ Hz) 23,7 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,4$ Hz) 24,06 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 2,7$ Hz) 24,09 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 3,3$ Hz) ($\text{CH}_3\text{-CH(O)-CH}_3$, 4C); 34,7 (s, $\text{CH}_3\text{-CH(C)-CH}_3$, 1C); 62,3 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C(O)}$, 1C); 63,5 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 7,7$ Hz) i 64,2 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 7,0$ Hz) ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P(O)}$, 2C); 74,3 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6,9$ Hz) i 74,4 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 7,6$ Hz) ($\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 80,2 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6,3$ Hz, Se-C , 1C); 167,8 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,3$ Hz, C=O , 1C).

$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ : 20,01 (d; $^3J_{\text{P-P}} = 20,8$ Hz; P=O); 74,97 (d; $^3J_{\text{P-P}} = 19,7$ Hz; P=S ; $^1J_{\text{P-Se}} = 529$ Hz).

HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{NaP}_2\text{SSe}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 549,07144; znalezione: 549,07012

2-(3-pirydylo)-2-(*O,O*-diizopropylfosforotioselenylo)tioacetylmorfolinoamid 49q



49q

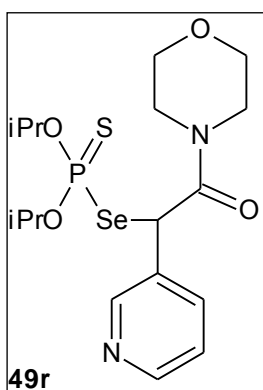
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,95 (d, $J = 6,1$ Hz) 0,99 (d, $J = 6,1$ Hz) 1,19 (d, $J = 6,2$ Hz) i 1,28 (d, $J = 6,1$ Hz) ($\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 12H); 3,30-4,30 (m, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, 8H); 4,38 (heptet, $J = 6,1$ Hz) i 4,76 (heptet, $J = 6,2$ Hz) ($\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2H); 6,00 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 10,0$ Hz, Se-CH , 1H); 7,25 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 4,8$ Hz) 8,23 (d, $J = 7,9$ Hz) 8,47 (d, $J = 4,7$ Hz) i 8,81 (s) (3-pirydył, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ : 23,44 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,6$ Hz) 23,48 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 6,0$ Hz) 23,66 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 5,1$ Hz) i 24,0 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4,0$ Hz) ($\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 4C); 51,3 (s, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 66,4 (s, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 74,0 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 8,9$ Hz) i 74,2 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 7,0$ Hz) ($\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 74,7 ($^2J_{\text{P-C}} = 6,9$ Hz, Se-CH , 1C); 123,9 135,9 136,6 149,1 i 149,5 (5 x s, 3-pirydył, 5C); 198,0 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 8,5$ Hz, C=S , 1C).

$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ : 66,69 ($^1J_{\text{P-Se}} = 468$ Hz).

HRMS (ESI): m/z obliczone dla $C_{17}H_{27}N_2O_3PS_2SeH$ $[M + H]^+$: 483,0444; znalezienie: 483,0428.

2-(3-pirydylo)-2-(*O,O*-diizopropylfosforotioselenylo)acetylmorfolinoamid 49r



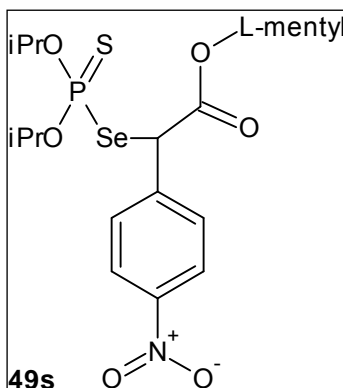
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz) 1,06 (d, $J = 6,5$ Hz) 1,24 (d, $J = 6,2$ Hz) i 1,34 (d, $J = 6,2$ Hz) ($CH_3-CH-CH_3$, 12H); 3,46-3,75 (m, $N-CH_2-CH_2-O$, 8H); 4,47 (heptet, $J = 6,2$ Hz) i 4,80 (heptet, $J = 6,2$ Hz) ($CH_3-CH-CH_3$, 2H); 5,50 (d, $^3J_{P-H} = 12,8$ Hz, $Se-CH$, 1H); 7,31 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 4,9$ Hz) 8,01 (d, $J = 7,9$ Hz) 8,52 (d, $J = 4,5$ Hz) i 8,72 (s) (3-pirydył, 4H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 23,4-23,6 (m) i 24,0 (d, $^3J_{P-C} = 4,3$ Hz) ($CH_3-CH-CH_3$, 4C); 43,2 (s, $N-CH_2-CH_2-O$, 2C); 47,2 (s, $N-CH_2-CH_2-O$, 2C); 66,7 ($^2J_{P-C} = 21,9$ Hz, $Se-CH$, 1C); 74,3 (d, $^2J_{P-C} = 8,3$ Hz) i 74,6 (d, $^2J_{P-C} = 7,1$ Hz) ($CH_3-CH-CH_3$, 2C); 124,0 135,0 137,4 i 149,1 (4 x s, 3-pirydył, 5C); 167,7 (d, $^3J_{P-C} = 8,2$ Hz, $C=O$, 1C).

^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ : 82,24 ($^1J_{P-Se} = 444$ Hz).

HRMS (ESI): m/z obliczone dla $C_{17}H_{27}N_2O_4NaPSSe$ $[M + Na]^+$: 489,0492; znalezienie: 489,0496.

2-(*p*-nitrofenylo)-2-(*O,O*-diizopropylfosforotioselenylo)octan *L*-mentylu 49s



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,58 (d, $J = 7,0$ Hz) 0,71 (d, $J = 6,9$ Hz) 0,75 (d, $J = 7,0$ Hz) 0,81-1,06 (m) 1,33-1,67 (m) 1,82-1,88 (m) 1,95-1,99 (m) (mentyl, 18H); 1,14 (d, $J = 4,0$ Hz) 1,16 (d, $J = 4,0$ Hz) 1,18 (d, $J = 6,2$ Hz) 1,21 (d, $J = 6,2$ Hz) 1,30 (d, $J = 2,6$ Hz) i 1,31 (d, $J = 2,5$ Hz) ($CH_3-CH-CH_3$, 12H); 4,57-4,72 (m, $CH_3-CH-CH_3$, 1H, $O-CH<$, 1H); 4,76-4,84 (m, $CH_3-CH-CH_3$, 1H); 5,10 (d, $J = 3,4$ Hz) i 5,13 (d, $J = 3,6$ Hz) ($Se-CH$, 1H); 7,68 (d, $J = 8,7$ Hz) i 8,16 (d, $J = 8,8$ Hz) (*p*-nitrofenyl, 4H).

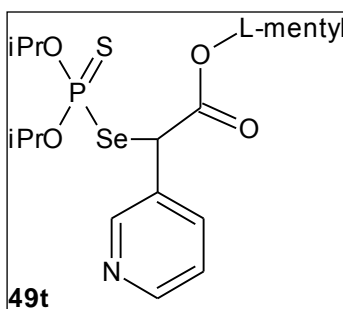
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 15,97 (s) 16,01 (s) 20,51 (s) i 20,68 (s) ($CH_3-CH(CH)-CH_3$, 2C); 21,87 (s) i 21,89 (s) ($CH_3-CH<$, 1C); 23,0-23,2 (m, $CH_3-CH-CH_2-CH_2-CH-CH(CH_3)_2$, 1C); 23,5 (d, $^3J_{P-C} = 4,0$ Hz) 23,6 (d, $^3J_{P-C} = 2,7$ Hz) i 23,7 (d, $^3J_{P-C} = 2,8$ Hz) ($CH_3-CH(O)-CH_3$, 4C); 25,94 (s) i 25,97 (s) ($CH_3-CH(CH)-CH_3$, 1C); 31,29 (s) i 31,30 (s) ($CH_3-CH<$, 1C); 33,96 (s) i 34,00 (s) ($CH_3-CH-CH_2-CH_2-CH-CH(CH_3)_2$, 1C); 40,2 (s) i 40,3 (s) ($O-CH-CH_2-CH$, 1C); 46,9 (s, $O-CH-CH-CH(CH_3)_2$, 1C); 50,8 (s) i 50,9 (s) ($O-CH-CH-CH(CH_3)_2$, 1C); 73,9 (d, $^2J_{P-C} = 7,0$ Hz) i 74,1 (d, $^2J_{P-C} = 6,7$ Hz) ($CH_3-CH-CH_3$, 2C); 76,8 (d, $^2J_{P-C} = 19,6$ Hz, $Se-CH$, 1C); 123,51 (s) 123,54 (s) 129,73 (s) 129,84 (s) 144,8 (d, $^3J_{P-C} = 17,3$ Hz) i 147,4 (s) (*p*-nitrofenyl, 6C); 168,8 (d, $^3J_{P-C} = 7,6$ Hz) i 168,8 (d, $^3J_{P-C} = 7,7$ Hz) ($C=O$, 1C).

^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ : 79,45 ($^1J_{P-Se} = 448$ Hz); 79,61 ($^1J_{P-Se} = 448$ Hz).

^{77}Se NMR (95 MHz, $CDCl_3$) δ : 495 ($^1J_{P-Se} = 448$ Hz); 501 ($^1J_{P-Se} = 448$ Hz).

HRMS (ESI): m/z obliczone dla $C_{24}H_{38}NO_6NaPSSe$ $[M + Na]^+$: 602,1220; znalezienie: 602,1237.

2-(3-pirydylo)-2-(*O,O*-diizopropylfosforotioselenylo)octan L-mentylu **49t**



$J = 2,1$ Hz) (3-pirydył, 8H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 16,20 (s) 16,26 (s) 20,83 (s) i 20,96 (s) ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}(\text{CH})\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 2C); 22,15 (s) i 22,17 (s) ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}$ <, 1C); 23,2-23,4 (m, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$, 1C); 23,8 (d, $^3J_{\text{P,C}} = 4,0$ Hz) 23,9 (d, $^3J_{\text{P,C}} = 2,5$ Hz) i 24,0 (d, $^3J_{\text{P,C}} = 2,7$ Hz) ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}(\text{O})\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 4C); 26,19 (s) i 26,21 (s) ($\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH})\text{-CH}_3$, 1C); 31,57 (s) i 31,58 (s) ($\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}$ <, 1C); 34,26 (s) i 34,30 (s) ($\text{CH}_3\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$, 1C); 40,5 (s) i 40,6 (s) (O- $\underline{\text{C}}\text{H-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}$, 1C); 47,2 (s, O- $\underline{\text{C}}\text{H-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$, 1C); 48,9 (s) i 49,0 (s) (O- $\underline{\text{C}}\text{H-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}(\text{CH}_3)_2$, 1C); 74,1 (d, $^2J_{\text{P,C}} = 7,0$ Hz) i 74,3 (d, $^2J_{\text{P,C}} = 6,8$ Hz) ($\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_3$, 2C); 76,9 (d, $^2J_{\text{P,C}} = 20,9$ Hz, Se- $\underline{\text{C}}\text{H}$, 1C); 123,6 (s) 133,9 (s) 136,9 (s) i 149,2 (s) (3-pirydył, 5C); 169,3 (d, $^3J_{\text{P,C}} = 7,7$ Hz, $\underline{\text{C}}=\text{O}$, 1C).

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 79,31 ($^1J_{\text{P,Se}} = 454$ Hz); 79,41 ($^1J_{\text{P,Se}} = 454$ Hz).

HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NO}_4\text{NaPSSe}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 558,1322; znalezienie: 558,1311.

Widmo ^{31}P NMR mieszaniny reakcyjnej soli **48a-Na** i diselenidu **31** w THF

Do mieszanej magnetycznie zawiesiny 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,015 g; 0,375 mmol) w 1 ml THF wkropiłem malonianu dietylu **48a** (0,0545 g; 0,341 mmol). Po wygenerowaniu soli dodałem diselenid **31**. Następnie zostały wykonane widma ^{31}P NMR: po 5 min i po 2 h. Obydwa widma były identycznie (Rysunek 77a).

^{31}P NMR (202 MHz, THF/ C_6D_6) δ : 96,73 ($^1J_{\text{P,Se}} = 613$ Hz; **49a-Na**); 97,32 ($^1J_{\text{P,Se}} = 726$ Hz; **47-Na**).

Widmo ^{13}C soli **49a-Na** w THF

W 0,6 ml THF rozpuściłem 0,115 g (0,275 mmol) związku **49a**, a następnie dodałem 12 mg 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,012 g; 0,303 mmol). Po przereagowaniu substratów zostały wykonane widma: ^{13}C (Rysunek 79) i ^{31}P NMR.

^{13}C NMR (126 MHz, THF/ C_6D_6) δ : 14,7 (s, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 23,3 i 23,4 (2 x s, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 4C); 25,5 (THF); 57,9 (s, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$, 2C); 67, 4 (THF); 70,1 i 70,2 (2 x s, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_3$, 2C); 171,5 (s, $\underline{\text{C}}=\text{O}$, 2C).

^{31}P NMR (202 MHz, THF/ C_6D_6) δ : 78,94 (**49a**); 97,21 ($^1J_{\text{P,Se}} = 609$ Hz; **49a-Na**).

II Badanie mechanizmu selenylowania

Reakcja diselenidu *bis*(*O,O*-diizopropylfosforotioilu) **31 z solą sodową malonianu dietylu **48a**-Na wobec TEMPO, bez dodatku jodu**

Do mieszanej magnetycznie zawiesiny 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,0108 g; 0,27 mmol) w 1 ml THF wkropliłem malonian dietylu **48a** (0,039 g; 0,25 mmol) w atmosferze azotu. Po zakończeniu wydzielania się wodoru (~0,5 h) dodałem TEMPO (0,038 g; 0,25 mmol) i po 1 min wkropliłem roztwór diselenidu **31** (0,051 g; 0,098 mmol) w 0,7 ml THF. Po 5 min pobrałem próbkę na TLC, które wykazało obecność: TEMPO, niewielkich ilości produktu C-selenylowania **49a** oraz diselenid **31** i malonian **48a** (porównanie z wzorcami).

Reakcja diselenidu *bis*(*O,O*-diizopropylfosforotioilu) **31 z solą sodową malonianu dietylu **48a**-Na wobec TEMPO, z dodatkiem jodu**

Do mieszanej magnetycznie zawiesiny 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,022 g; 0,55 mmol) w 1 ml THF wkropliłem malonian dietylu **48a** (0,0802 g; 0,5 mmol) w atmosferze azotu. Po zakończeniu wydzielania się wodoru (~0,5 h) dodałem TEMPO (0,078 g; 0,5 mmol) i po 1 min wkropliłem roztwór diselenidu **31** (0,104 g; 0,2 mmol) w 0,7 ml THF. Po kolejnej 1 min wkropliłem roztwór jodu (0,051 g; 0,2 mmol) w 0,7 ml THF. Po 5 min pobrałem próbkę na TLC, które wykazało obecność: TEMPO, niewielkich ilości diselenidu **31** i malonianu **48a** oraz znacznych ilości produktu **49a** (porównanie z wzorcami). Obecność w mieszaninie związku **49a** została również potwierdzona techniką ³¹P NMR.

Reakcja soli sodowej malonianu dietylu **48a-Na z jodem wobec TEMPO**

Do mieszanej magnetycznie zawiesiny 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,01 g; 0,25 mmol) w 1 ml THF wkropliłem malonian dietylu **48a** (0,0359 g; 0,23 mmol) w atmosferze azotu. Po zakończeniu wydzielania się wodoru (~0,5 h) dodałem TEMPO (0,035 g; 0,23 mmol) i po 1 min wkropliłem roztwór jodu (0,023 g; 0,091 mmol) w 0,7 ml THF. Po 5 min pobrałem próbkę na TLC, które wykazało obecność: TEMPO, malonianu dietylu **48a** oraz etanotetrakarboxylanu tetraetylu **58** (porównanie z wzorcami).

Reakcja soli sodowej malonianu dietylu 48a-Na z jodem

Do mieszanej magnetycznie zawiesiny 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,0115 g; 0,29 mmol) w 1 ml THF wkropliłem malonian dietylu **48a** (0,0422 g; 0,26 mmol) w atmosferze azotu. Po zakończeniu wydzielania się wodoru (~0,5 h) wkropliłem roztwór jodu (0,034 g; 0,13 mmol) w 0,7 ml THF. Po 5 min odparowałem rozpuszczalnik, pozostałość rozpuściłem w octanie etylu, przemyłem 3 x H₂O, 5% roztworem Na₂S₂O₃, solanką i suszyłem nad MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskałem próbkę o masie 43 mg, dla której zostało wykonane widmo ¹H NMR. Wydajność powstałego etanotetrakarboksylanu tetraetylu **58** wyniosła 87%.

Reakcja soli sodowej malonianu dietylu 48a-Na z jodem oraz z dodatkiem kwasu octowego

Do mieszanej magnetycznie zawiesiny 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,0115 g; 0,29 mmol) w 1 ml THF wkropliłem malonian dietylu **48a** (0,0422 g; 0,26 mmol) w atmosferze azotu. Po zakończeniu wydzielania się wodoru (~0,5 h) wkropliłem roztwór jodu (0,034 g; 0,13 mmol) w 0,7 ml THF. Po 5 min wkropliłem kwas octowy (0,173 g; 0,29 mmol). Po kolejnych 2 min odparowałem rozpuszczalnik, pozostałość rozpuściłem w octanie etylu, przemyłem 3 x H₂O, 5% roztworem Na₂S₂O₃, solanką i suszyłem nad MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskałem próbkę o masie 43 mg, dla której zostało wykonane widmo ¹H NMR. Wydajność powstałego etanotetrakarboksylanu tetraetylu **58** wyniosła 84%.

Reakcja soli sodowej malonianu dietylu 48a-Na z jodem z dodatkiem kwasu octowego, prowadzona w ciemności

Reakcja była prowadzona w kolbie osłoniętej przed dostępem światła. Do mieszanej magnetycznie zawiesiny 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,0115 g; 0,29 mmol) w 1 ml THF wkropliłem malonian dietylu **48a** (0,0422 g; 0,26 mmol) w atmosferze azotu. Po zakończeniu wydzielania się wodoru (~0,5 h) wkropliłem roztwór jodu (0,034 g; 0,13 mmol) w 0,7 ml THF. Po 5 min wkropliłem kwas octowy (0,173 g; 0,29 mmol). Po kolejnych 2 min odparowałem rozpuszczalnik, pozostałość rozpuściłem w octanie etylu, przemyłem 3 x H₂O, 5% roztworem Na₂S₂O₃, solanką i suszyłem nad MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskałem próbkę o masie 43 mg, dla której zostało wykonane widmo ¹H NMR. Wydajność powstałego etanotetrakarboksylanu tetraetylu **58** wyniosła 92%.

Reakcja diselenidu *bis(O,O-diizopropylfosforotioilu)* 31 z solą sodową malonianu dietylu 48a-Na oraz z dodatkiem jodu

Do mieszanej magnetycznie zawiesiny 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,02 g; 0,5 mmol) w 1 ml THF wkropliłem malonian dietylu **48a** (0,0728 g; 0,45 mmol) w atmosferze azotu. Po zakończeniu wydzielania się wodoru (~0,5 h) wkropliłem roztwór diselenidu **31** (0,0945 g; 0,18 mmol) w 0,7 ml THF. Po 5 min wkropliłem roztwór jodu (0,046 g; 0,18 mmol) w 0,7 ml THF. Po kolejnych 5 min pobrałem próbkę na TLC, które wykazało obecność: niewielkich ilości diselenidu **31** i malonianu **48a** oraz znacznych ilości produktu **49a** (porównanie z wzorcami).

Reakcja diselenidu *bis(O,O-diizopropylfosforotioilu)* 31 z solą sodową malonianu dietylu 48a-Na oraz z dodatkiem jodu, prowadzona w ciemności

Reakcja była prowadzona w kolbie osłoniętej przed dostępem światła. Do mieszanej magnetycznie zawiesiny 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,02 g; 0,5 mmol) w 1 ml THF wkropliłem malonian dietylu **48a** (0,0728 g; 0,45 mmol) w atmosferze azotu. Po zakończeniu wydzielania się wodoru (~0,5 h) wkropliłem roztwór diselenidu **31** (0,0945 g; 0,18 mmol) w 0,7 ml THF, a po 5 min wkropliłem roztwór jodu (0,046 g; 0,18 mmol) w 0,7 ml THF. Po kolejnych 5 min pobrałem próbkę na TLC, które wykazało obecność: niewielkich ilości diselenidu **31** i malonianu **48a** oraz znacznych ilości produktu **49a** (porównanie z wzorcami).

III Reaktywność selenylowanego malonianu dietylu

1. Reakcje z TBAF

Reakcja selenylowanego malonianu dietylu 49a z TBAF, wg procedury¹⁷⁴

Do mieszanego magnetycznie w temperaturze 0°C roztworu **49a** (0,04 g; 0,095 mmol) w 2 ml THF szybko wkropliłem 1M roztwór TBAF (0,143 ml; 0,143 mmol) w THF. Przez następne 3 h co 30 min pobierałem próbkę na TLC, które za każdym razem wykazywało obecność: diselenidu **31**, malonianu dietylu **28a** oraz znacznych ilości związku **49a** (porównanie z wzorcami). W ciągu tego czasu mieszanina po woli ciemniała i pojawiał się w niej czarny osad selenu.

Widmo ^{31}P NMR mieszaniny reakcyjnej 49a i TBAF

Do mieszanego magnetycznie roztworu **49a** (0,05 g; 0,119 mmol) w 0,6 ml THF szybko wkropliłem 1M TBAF (0,179 ml; 0,179 mmol). Następnie zostały wykonane widma ^{31}P NMR: po 5 min i po 2 h. Obydwa widma były identyczne (Rysunek 93 b i c).

^{31}P NMR (202 MHz, THF/ C_6D_6) δ : 60,77 (d, $^1J_{\text{P-F}} = 1070$ Hz ; **62**); 100,94 ($^1J_{\text{P-Se}} = 765$ Hz; **47-NBu₄**).

Reakcja selenywanego malonianu dietylu 49a z TBAF w obecności jodu

Do mieszanego magnetycznie w temperaturze 0°C roztworu **49a** (0,1 g; 0,239 mmol) w 3 ml THF szybko wkropliłem 1M TBAF (0,358 ml; 0,358 mmol). Następnie od razu rozpocząłem wkraplanie roztworu jodu (0,0303 g; 0,119 mmol) w 0,5 ml THF. Następnie co 30 min przez 2 h pobierałem próbkę na TLC, które niezmiennie wykazywało obecność **49a** (porównanie z wzorcem).

Reakcja soli sodowej fosfonooctanu trietylu 48o-Na z diselenidem difenyłowym w obecności jodu; synteza 2-(fenyloselenylo)fosfonooctanu trietylu 66

Do mieszanej magnetycznie zawiesiny 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,015 g; 0,375 mmol) w 3 ml THF wkropliłem fosfonooctan trietylu **48o** (0,0788 g; 0,341 mmol). Po zakończeniu wydzielania się wodoru (~0,5 h) dodałem w jednej porcji diselenid difenyłowy (0,0434 g; 0,136 mmol). Gdy diselenid uległ rozpuszczeniu, do mieszaniny zacząłem wkraplać roztwór jodu w THF, do trwałego brązowego zabarwienia. Mieszanie kontynuowałem jeszcze przez 10 min. Następnie całość wylałem na 30 ml wody i ekstrahowałem 3 x 15 ml chlorku metylenu. Połączone fazy organiczne przemywałem następnie 3 x 15 ml H_2O , 5% roztworem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solanką i suszyłem nad MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika dla próbki zostało wykonane widmo ^{31}P NMR (Rysunek 95).

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 18,85 (d, $^2J_{\text{P-Se}} = 29,4$ Hz ; **66**).

Widmo ^{31}P NMR mieszaniny reakcyjnej 49o i TBAF

Do mieszanego magnetycznie roztworu **49o** (0,112 g; 0,232 mmol) w 0,5 ml THF szybko wkropliłem 1M TBAF (0,278 ml; 0,278 mmol). Następnie po 5 min zostało wykonane widmo ^{31}P NMR. Widmo nie wykazało obecności sprzężenia $^2J_{\text{P-Se}}$ (Rysunek 96).

Widmo ^{31}P NMR mieszaniny reakcyjnej diselenidu **31 i TBAF**

Do mieszanego magnetycznie roztworu diselenidu **31** (0,052 g; 0,1 mmol) w 0,5 ml THF szybko wkropliłem 1M TBAF (0,1 ml; 0,1 mmol). Następnie zostały wykonane widma ^{31}P NMR: po 5 min i po 3 h (Rysunek 99).

Reakcja soli trietyloamoniowej kwasu *O,O*-diizopropylfosforoselenotowego **47-HNEt₃ z bromkiem benzylu; synteza *O,O*-diizopropylfosfortioselenolanu Se-benzylu **71****

Do mieszanego magnetycznie roztworu soli **47-HNEt₃** (0,372 g; 1,027 mmol) w 5 ml THF, w atmosferze azotu, wkropliłem bromek benzylu (0,193 g; 1,13 mmol). Po 24 h całość wylałem na 30 ml wody i ekstrahowałem 3 x 15 ml chlorku metylenu. Połączone fazy organiczne przemywałem następnie 3 x 15 ml H₂O, 5% roztworem Na₂S₂O₃, solanką i suszyłem nad MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskałem 263 mg (wyd. 76%) żółtego oleju.

Reakcja estru **71 z TBAF**

Do mieszanego magnetycznie w 0°C roztworu estru **71** (0,031 g; 0,0882 mmol) w 2 ml THF szybko wkropliłem 1M TBAF (0,106 ml; 0,106 mmol). TLC wykazało powstanie produktu, najprawdopodobniej diselenidu dibenzylowego **72**.

Reakcja selenylowanego octanu etylu **49I z TBAF**

Do mieszanego magnetycznie w 0°C roztworu związku **49I** (0,276 g; 0,795 mmol) w 5 ml THF szybko wkropliłem 1M TBAF (0,954 ml; 0,954 mmol). Po 30 min całość wylałem na 30 ml wody i ekstrahowałem 3 x 15 ml chlorku metylenu. Połączone fazy organiczne przemywałem następnie 3 x 15 ml H₂O, solanką i suszyłem nad MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan-octan etylu (14:1). Uzyskałem 82 mg (wyd. 62%) żółtego oleju. Następnie wykonano widma ^1H i ^{13}C NMR.

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 6H); 3,35 (s, $\text{CH}_2\text{-Se}$, 4H); 4,16 (t, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 4H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 14,6 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 24,2 (s, $^1J_{\text{C-Se}} = 65$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Se}$, 2C); 61,9 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 171,4 (s, C=O).

Reakcja selenylowanego 2-metylomalonianu dietylu **49d z TBAF w obecności jodku metylu; synteza 2-metylo-2-(metyloselenylo)malonianu dietylu **75****

Do mieszanego magnetycznie w 0°C (w atmosferze azotu) roztworu związku **49d** (0,118 g; 0,273 mmol) w 2 ml THF dodałem jodek metylu (0,166 g; 1,173 mmol), a następnie szybko

wkropliłem 1M TBAF (0,9 ml; 0,9 mmol). Po 2 h całość wylałem na 30 ml wody i ekstrahowałem 3 x 15 ml chlorku metylenu. Połączone fazy organiczne przemywałem następnie 3 x 15 ml H₂O, solanką i suszyłem nad MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan-octan etylu (14:1). Uzyskałem 39 mg (wyd. 54%) żółtego oleju. Następnie wykonano widmo ¹H NMR.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, CH₃-CH₂-O, 6H); 1,78 (s, ³*J*_{H-Se} = 7,4 Hz, CH₃-C-Se, 3H); 2,11 (s, ²*J*_{H-Se} = 12,2 Hz, C-Se-CH₃, 3H); 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, CH₃-CH₂-O, 4H).

Reakcja selenylowanego 2-metylomalonianu dietylu 49d z TBAF w obecności jodku *n*-propyłu; synteza 2-*n*-propylo-2-(metyloselenylo)malonianu dietylu 76

Tak samo jak wyżej. Wydajność 39%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0,98 (t, *J* = 7,3 Hz, CH₃-CH₂-CH₂, 3H); 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, CH₃-CH₂-O, 6H); 1,66 (q, *J* = 7,4 Hz, CH₃-CH₂-CH₂, 2H); 1,79 (s, ³*J*_{H-Se} = 7,7 Hz, CH₃-C-Se, 3H); 2,73 (t, *J* = 7,4 Hz, ²*J*_{H-Se} = 7,4 Hz, CH₃-CH₂-CH₂, 2H); 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, CH₃-CH₂-O, 2H); 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, CH₃-CH₂-O, 2H).

Reakcja selenylowanego 2-metylomalonianu dietylu 49d z TBAF w obecności jodku izopropyłu; synteza 2-izopropylo-2-(metyloselenylo)malonianu dietylu 77

Tak samo jak wyżej. Wydajność 9%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,23-1,31 (m, CH₃-CH₂-O + zanieczyszczenie, 6H); 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz, CH₃-CH-CH₃, 6H); 1,85 (s, ³*J*_{H-Se} = 7,0 Hz, CH₃-C-Se, 3H); 3,30-3,36 (m, CH₃-CH-CH₃, 1H); 4,16-4,26 (m, CH₃-CH₂-O + zanieczyszczenie, 6H).

2. Reakcje z pozostałymi odczynnikami nukleofilowymi i elektrofilowymi

Reakcja selenylowanego malonianu dietylu 49a z *S*-1-feniloetyloaminą

Do roztworu związku **49a** (0,33 g; 0,788 mmol) w 3 ml eteru dietylowego wkropliłem aminę (0,0954 g; 0,788 mmol). Mieszanina zmętniała, lecz nie wytrącił się osad nawet po ochłodzeniu. Powoli w ciągu kilkunastu godzin mieszanina zaczęła ulegać rozkładowi (monitorowanie za pomocą TLC).

Reakcja selenylowanego malonianu dietylu 49a z wodą amoniakalną

Do mieszanego magnetycznie roztworu związku **49a** (0,121 g; 0,289 mmol) w 1,5 ml THF dodałem 25% wodny roztwór amoniaku (0,154 ml). Mieszaninę pozostawiłem na 24 h. Po tym czasie okazało się, że **49a** ulega rozkładowi z wydzieleniem czerwonego selenu.

Reakcja selenylowanego malonianu dietylu **49a** z dodekanotiolem, synteza związku **81**

Do mieszanego magnetycznie roztworu związku **49a** (0,07 g; 0,167 mmol) w 2 ml acetonu wkropliłem dodekanotiol (0,0338 g; 0,167 mmol). Po 1 h odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej (faza ruchoma: heksan). Uzyskałem 47 mg (wyd. 61%) słomkowego oleju. Następnie wykonano widmo $^1\text{H NMR}$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, 3H); 1,26 (szeroki singlet, $(\text{CH}_2)_9$, 18H); 1,39 (dd, $J = 6,1$ Hz, $J = 3,9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 12H); 1,64-1,70 (m, $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, 2H); 3,00 (t, $J = 7,3$ Hz, S-CH_2 , 2H); 4,90 (heptet, $^3J_{\text{P-H}} = 6,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2H).

Reakcja selenylowanego malonianu dietylu **49a** z 4-metylotiofenolem, synteza związku **82**

Do mieszanego magnetycznie roztworu związku **49a** (0,157 g; 0,375 mmol) w 3 ml acetonu wkropliłem tiol (0,0465 g; 0,375 mmol). Po 1 h odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej (faza ruchoma: heksan). Uzyskałem 55 mg (wyd. 14%) słomkowego oleju. Następnie wykonano widmo $^1\text{H NMR}$.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,20 (d, $J = 6,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 6H); 1,36 (d, $J = 6,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 6H); 2,35 (s, $\text{CH}_3\text{-Ph}$, 3H); 4,83 (heptet, $J = 6,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2H); 7,11 (d, $J = 7,1$ Hz, $o\text{-H-Ph-CH}_3$, 2H); 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, $m\text{-H-Ph-CH}_3$, 2H).

Reakcja soli sodowej selenylowanego malonianu dietylu **49a-Na** z jodkiem metylu

Do mieszaney magnetycznie zawiesiny 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,015 g; 0,375 mmol) w 3 ml THF wkropliłem związek **49a** (0,143 g; 0,341 mmol). Po zakończeniu wydzielania się wodoru (~0,5 h) dodałem wkropliłem jodek metylu (0,0532 g; 0,375 mmol). Mieszanie prowadziłem łącznie przez 24 h. Następnie całość wylałem na 30 ml wody i ekstrahowałem 3 x 15 ml chlorku metylenu. Połączone fazy organiczne przemywałem następnie 3 x 15 ml H_2O , 5% roztworem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solanką i suszyłem nad MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan-octan etylu (14:1). Uzyskałem 60 mg (wyd. 40%) produktu. Struktura została potwierdzona za pomocą $^1\text{H NMR}$.

Reakcje **49a-Na** z jodkiem *n*-propylu i jodkiem izopropylu przeprowadziłem tak jak powyżej. Reakcje monitorowałem za pomocą TLC i po 24 h nie stwierdziłem powstania produktu, natomiast zaobserwowałem niewielki rozkład **49a**.

Reakcja selenylowanego malonianu dietylu **49a** z metylowinyloketonem, z dodatkiem katalitycznej ilości NaH

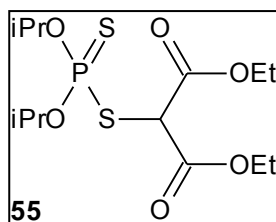
Do mieszanego magnetycznie roztworu **49a** (0,143 g; 0,341 mmol) w 3 ml THF dodałem 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,005 g; 0,125 mmol). Po wygenerowaniu soli wkropliłem keton (0,027 g; 0,341 mmol). Mieszałem przez 24 h. Reakcję monitorowałem za pomocą TLC, które wykazało całkowity rozkład **49a**.

W podobny sposób przeprowadziłem reakcje z akrylanem metylu oraz izopropylidenomalonianem dietylu **59i**. Reakcje monitorowałem za pomocą TLC i po 24 h nie stwierdziłem powstania produktu, natomiast zaobserwowałem niewielki rozkład **49a**.

IV Synteza substancji pomocniczych

1. Reakcje z użyciem C-H kwasów

Reakcja disulfidu *bis*(*O,O*-diizopropylfosforotowego) **50** z solą sodową malonianu dietylu **48a-Na** w etanolu



Do etanolu dodałem 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,014 g; 0,35 mmol), po czym wkropliłem malonianu dietylu **48a** (0,0506 g; 0,318 mmol). Następnie dodałem disulfid **50** (0,0678 g; 0,1591 mmol). Mieszałem magnetycznie przez 1h, po tym czasie TLC wykazało prawie całkowite przereagowanie disulfidu. Mieszaninę zatężyłem i

oczyszczałem za pomocą kolumny chromatograficznej w układzie heksan-octan etylu (15:1). Uzyskałem produkt o masie 52 mg (wyd. 89%). Reakcja była prowadzona w atmosferze argonu.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$, 6H); 1,37 (t, $J = 6,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 12H); 4,24-4,29 (m, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$, 4H); 4,75 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 16,6$ Hz, C(O)-CH-C(O) , 1H); 4,81-4,88 (m, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ : 13,9 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 23,3 i 23,3 (2 x s, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 23,6 i 23,6 (2 x s, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 54,0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 2,2$ Hz, S-CH, 1C); 62,7 (s, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, 2C); 74,2; 74,3 (2 x s, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$, 2C); 165,9 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 5,0$ Hz, C=O , 2C).

$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ : 88,5.

Reakcja disulfidu *bis(O,O-diizopropylofosforotiowego)* 50 z solą sodową acetylooctanu etylu w EtOH

Do etanolu dodałem 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,0466 g; 1,166 mmol), po czym wkropiłem acetylooctan etylu (0,138 g; 1,06 mmol). Następnie dodałem disulfid **50** (0,226 g; 0,53 mmol) i mieszałem w temp. pokojowej. W ciągu kwadransu cały osad disulfidu zniknął. Po 30 min w mieszaninie nie było już substratu. Mieszaninę zatężyłem i oczyszczałem za pomocą kolumny chromatograficznej (faza ruchoma heksan-octan etylu 7:2) w celu pozbycia się soli. Dla próbki zostało wykonane widmo ^{31}P NMR. Widmo wykazało obecność dwóch sygnałów 90,6 ppm i 59,2 ppm o względnych intensywnościach 7:5. Reakcja była prowadzona w atmosferze argonu.

Reakcja disulfidu *bis(O,O-diizopropylofosforotiowego)* 50 z solą sodową acetyloacetonu w EtOH

Do etanolu dodałem 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,101 g; 2,519 mmol), po czym wkropiłem acetyloaceton (0,229 g; 2,29 mmol). Następnie dodałem disulfid **50** (0,488 g; 1,145 mmol) i mieszałem w temp. pokojowej. Po kilkunastu minutach osad disulfidu zniknął. Mieszanie w temp. pokojowej prowadziłem przez 1,5 h. Mieszaninę zatężyłem, rozpuściłem w 40 ml chlorku metylenu i przemywałem wodą 3 x 15 ml. Warstwę organiczną suszyłem nad MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika dla próbki zostało wykonane widmo ^{31}P NMR. Na widmie było obecnych pięć sygnałów: 92,8 ppm, 60,8 ppm, 59,5 ppm, 59,4 ppm oraz 59,2 ppm o względnych intensywnościach 131:36:10:71:11. Reakcja była prowadzona w atmosferze argonu.

Reakcja diselenidu *bis(O,O-diizopropylofosfortioilowego)* 31 z solą sodową acetylooctanu etylu w EtOH

Do etanolu dodałem 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,101 g; 2,519 mmol), po czym wkropiłem acetylooctan etylu (0,298 g; 2,29 mmol). Następnie dodałem diselenid **31** (0,596 g; 1,146 mmol) i mieszałem w temp. pokojowej. W ciągu kwadransu cały osad diselenidu zniknął, a TLC wykazało całkowite przereagowanie substratu. Łącznie po 30 min mieszaninę zatężyłem, rozpuściłem w 40 ml chlorku metylenu, przemywałem wodą 3 x 15 ml i suszyłem nad MgSO_4 . Po wyizolowaniu głównego produktu za pomocą kolumny chromatograficznej (faza ruchoma heksan-octan etylu 14:1) uległ on rozkładowi z wydzieleniem selenu. Reakcja była prowadzona w atmosferze argonu.

Reakcja diselenidu *bis*(*O,O*-diizopropylfosforotioowego) **31** z solą sodową acetyloacetonu w EtOH

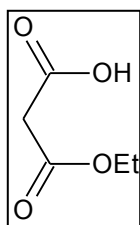
Ilości substratów i sposób postępowania taki sam jak wyżej. W tym przypadku także główny produkt po izolacji uległ rozkładowi. Reakcja była prowadzona w atmosferze argonu.

Synteza związku **49a**, reakcja pomiędzy solą sodową malonianu dietylu **48-Na** a diselenidem **31** w obecności jodku metylu

Do mieszanej magnetycznie zawiesiny 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,0204 g; 0,51 mmol) w 2 ml THF wkropliłem malonian dietylu **48a** (0,0739 g; 0,46 mmol) w atmosferze azotu. Po zakończeniu wydzielania się wodoru (~0,5 h) dodałem w jednej porcji diselenid *bis*(*O,O*-diizopropylfosforotioilu) **31** (0,241 g; 0,46 mmol). Po 1 min wkropliłem jodek metylu (0,0798 g; 0,556 mmol) Po 30 min całość wylałem na 30 ml wody i ekstrahowałem 3 x 15 ml chlorku metylenu. Połączone fazy organiczne przemywałem następnie 3 x 15 ml H₂O, 5% Na₂S₂O₃, solanką i suszyłem nad MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej z wykorzystaniem układu heksan-octan etylu (14:1) jako fazy ruchomej. Otrzymałem dwie frakcje: związek **49a** (porównanie z wzorcem metodą ³¹P NMR, wyd. 88%), oraz mieszaninę diselenidu **31** (ok. 6% początkowej ilości) i produkt metylacji soli **47** o wartości przesunięcia chemicznego ³¹P NMR $\delta = 82,06$ ppm (¹J_{P-Se} = 471Hz) z wydajnością 94%, w przeliczeniu na (iPrO)₂P(S)SeCH₃.

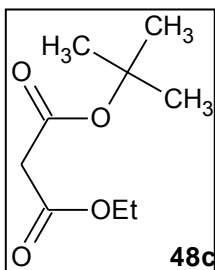
2. Synteza C-H kwasów

Monoester etylowy kwasu malonowego, wg procedury ¹⁸⁵



Do mieszanego magnetycznie roztworu THF (63 ml) i wody (500 ml) szybko wkropliłem malonianu dietylu **48a** (6,02 g; 37,63 mmol) Mieszaninę ochłodziłem do 0°C i wkropliłem 0,25M wodny roztwór KOH (120,4 ml; 1,385 g; 30,1 mmol). Po 1 h zakwasiłem mieszaninę 1M HCl do pH = 2, mieszaninę wysyciłem NaCl i ekstrahowałem 5 x 100 ml octanem etylu i suszyłem nad MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej w gradiencie: chloroform-octan etylu (10:1), octan etylu. Otrzymałem 3,5 g (wyd. 70%) bezbarwnego oleju.

Malonian *t*-butyloetylu **48c**, wg procedury ¹⁸⁶



Do mieszanego magnetycznie roztworu monoestru etylowego kwasu malonowego (1,39 g; 10,53 mmol) oraz *t*-butanolu (0,779 g; 10,53 mmol) w 30 ml suchego dichlorometanu wkropliłem roztwór DCC (2,386 g; 11,58 mmol) w 20 ml suchego dichlorometanu. Po 30 min odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan-octan etylu (14:1). Uzyskałem 1,3 g (wyd. 66%) oleju.

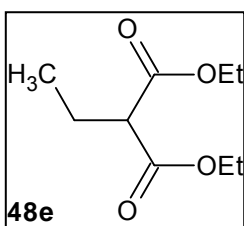
W ten sam sposób zsyntezowałem malonian alliloetylu **48b** z wydajnością 83%.

Jodek etylu, wg procedury ¹⁸⁷

W kolbie okrągłodennej umieściłem etanol (31,57 g; 686 mmol) i czerwony fosfor (7,0 g; 226 mmol). U wylotu kolby umieściłem wkraplacz z odpowietrzeniem, a nad nim chłodnicę zwrotną. We wkraplaczu znajdował się jod (87,1 g; 343 mmol). Rozpocząłem ogrzewanie do wrzenia. Wrzący etanol skraplając się w chłodnicy wymywał jod z wkraplacza. Gdy skraplające się opary w chłodnicy stały się bezbarwne dodałem do mieszaniny wodę i przeprowadziłem destylację z parą. Destylat po oddzieleniu wody przemywałem 3 x 20 ml wody, 10% Na₂S₂O₃ i suszyłem nad MgSO₄. Po destylacji (t.wrz. = 71-73°C) otrzymałem 59,4 g (55%) produktu.

W ten sam sposób zsyntezowałem: jodek metylu, jodek *n*-propylu oraz jodek *s*-butylu.

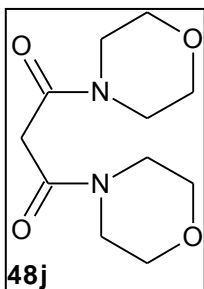
2-Etylmalonian dietylu **48e**



Do mieszanej magnetycznie zawiesiny 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,6 g; 15 mmol) w 50 ml THF, w 0°C wkropliłem malonian dietylu **48a** (2,182 g; 13,6 mmol) w atmosferze azotu. Po zakończeniu wydzielania się wodoru (~0,5 h) szybko wkropliłem jodek etylu. Mieszanie kontynuowałem przez kolejne 2 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuściłem w 30 ml wody. Przeprowadziłem ekstrakcję 3 x 15 ml chlorkiem metylenu. Połączone warstwy organiczne przemyłem 10% Na₂S₂O₃ i suszyłem nad MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan-octan etylu (14:1). Uzyskałem 1,762 g (wyd. 69%) produktu.

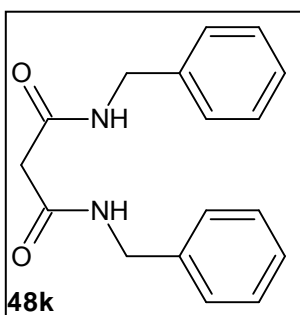
W ten sam sposób zsyntezowałem: **48d**, **48f**, **48g**, **48h**, **48m**, **48p**.

Malonodimorfoloamid **48j**



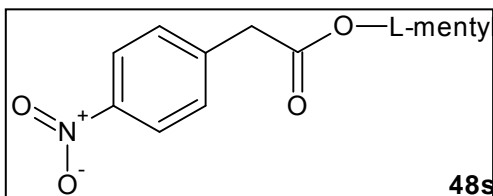
W kolbie umieściłem malonian dietylu (4,22 g; 25 mmol) oraz morfolinę (4,4 g; 50 mmol) a następnie wlałem 20 ml ksyłenu. Mieszaninę ogrzewałem do wrzenia przez 4 dni. Po ochłodzeniu odparowałem część rozpuszczalnika, a pozostałość przekrystalizowałem z etanolu. Otrzymałem 3,1 g (wyd. 51%) osadu o t.t. = 135-136°C.

Malonodibenzyloamid **48k**



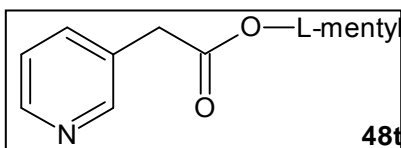
W kolbie umieściłem malonian dietylu (1,54 g; 9,62 mmol) oraz benzyloaminę (2,062 g; 19,24 mmol). Mieszaninę ogrzewałem do temperatury wrzenia przez 2 h w atmosferze argonu. Po ochłodzeniu otrzymany osad przekrystalizowałem z etanolu. Otrzymałem 1,5 g (wyd. 55%) osadu o t.t. = 140-142°C.

(p-Nitrofenylo)octan L-mentylu **48s**



W kolbie umieściłem 70 ml suchego toluenu, kwas (p-nitrofenylo)octowy (2,32 g; 12,67 mmol), L-mentol (2 g; 12,67 mmol) oraz dihydrat kwasu p-toluenosulfonowego (0,053 g; 0,256 mmol). U wylotu kolby umieściłem aparat Soxhleta wypełniony granulkami CaCl₂. Na aparat Soxhleta założyłem chłodnicę zwrotną z rurką CaCl₂. Ogrzewałem do wrzenia przez 6 h. Po ochłodzeniu mieszaninę przesażyłem przez bibułę i odparowałem rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuściłem w 90 ml dichlorometanu i przemyłem: wodą, nasyconym roztworem NaHCO₃, wodą solanka i suszyłem nad MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszczałem za wykorzystaniem kolumny chromatograficznej (faza ruchoma heksan-octan etylu 14:1). Uzyskałem 2,82 g (wyd. 69%) osadu o t.t. = 82-84°C.

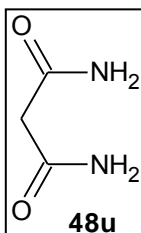
(p-Nitrofenylo)octan L-mentylu **48t**



W kolbie umieściłem 20 ml suchego dichlorometanu, chlorowodorek kwasu (3-pirydylo)octowego (2,24 g; 12,67 mmol) i L-mentol (2 g; 12,67 mmol). Następnie dodałem trietyloaminę (2,56 g; 25,34 mmol) oraz DMAP (0,155 g; 1,267 mmol). Następnie wkropliłem roztwór DCC (2,77 g; 13,3 mmol) w 30 ml suchego dichlorometanu. Mieszałem magnetycznie przez 2 h. Następnie mieszaninę przemyłem: wodą, nasyconym roztworem NaHCO_3 , wodą solanka i suszyłem nad MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej (w gradiencie heksan-octan etylu 7:1 do 7:3). Uzyskałem 2,14 g (wyd. 61%) żółtego oleju.

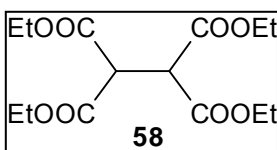
W ten sam sposób otrzymałem fenylooctan L-mentylu **59g** (wyd. 74%).

Malonodiamid **48u**, wg procedury ¹⁸⁸



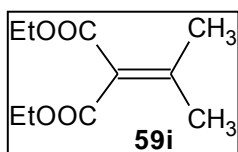
W kolbie umieściłem malonian dietylu (9,495 g; 56,3 mmol) oraz 30 ml 25% wodnego roztworu amoniaku. Zawartość mieszałem przez 3 doby w atmosferze azotu. Następnie odparowałem wodę na wyparce, a otrzymany osad przemyłem metanolem. Otrzymałem 4,07 g (wyd. 67%) osadu o t.t. = 167-169°C.

Etanotetrakarboksylan tetraetylu **58**



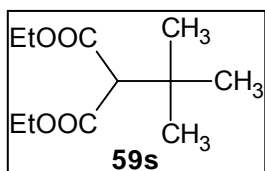
Do mieszanej magnetycznie zawiesiny 60% NaH (zawiesina w oleju mineralnym; 0,6 g; 15 mmol) w 50 ml THF, w 0°C wkropliłem malonain dietylu **48a** (2 g; 12,5 mmol) w atmosferze azotu. Po zakończeniu wydzielania się wodoru (~0,5 h) rozpocząłem dodawanie małymi porcjami jodu (1,67 g; 6,56 mmol). Po dodaniu całości jodu prowadziłem mieszanie jeszcze przez 1 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik, pozostałość rozpuściłem w 60 ml chlorku metylenu i przemywałem: wodą, 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solanka, a następnie suszyłem nad MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan-octan etylu 14:1. Uzyskałem 1,4 g (wyd. 70%) osadu o t.t. = 75-76°C.

Izopropylidenomalonian dietylu **59i**, wg procedury ¹⁸⁹



W kolbie umieściłem malonian dietylu **48a** (6 g; 37,5 mmol), suchy aceton (32,4 g; 558,6 mmol), bezwodnik octowy (48 g; 470,6 mmol) oraz bezwodny ZnCl₂ (11,4 g; 55,86 mmol). Całość mieszałem i ogrzewałem do wrzenia przez 24 h. Po ochłodzeniu mieszaninę przemyłem 4 x 50 ml wody, a połączone warstwy wodne przemyłem 2 x 50 ml chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu połączonych warstw organicznych nad MgSO₄ odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan-octan etylu 14:1. Uzyskałem 2,2 g (wyd. 29%) produktu.

t-Butylomalonian dietylu **59s**, wg procedury ¹⁸⁹



W kolbie umieściłem wiórki magnezowe (0,373 g; 15,36 mmol) oraz kilka kryształów jodu, następnie wkropliłem roztwór jodku metylu (2,31 g; 16,3 mmol) w 10 ml eteru dietylowego w atmosferze azotu. Po wygenerowaniu odczynnika Grignarda, mieszaninę ochłodziłem do -10°C i mieszając magnetycznie dodałem jodek miedzi (I) (0,388 g; 2,04 mmol). Po 10 min rozpocząłem powolne wkraplanie roztworu związku **59i** (2 g; 10,2 mmol) w 2,5 ml eteru dietylowego. Po 30 min od wkroplenia całości **59i** powoli wkraplałem do mieszaniny ochłodzony roztwór 10 ml wody i 10 ml 10% roztworu H₂SO₄. Rozdzieliłem warstwy, natomiast wodną ekstrahowałem 3 x 15 ml eterem dietylowym. Połączone warstwy eterowe przemyłem wodą, 10% Na₂S₂O₃, solanką i suszyłem nad MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan-octan etylu 15:1. Uzyskałem 1,62 g (wyd. 73%) produktu.

3. Syntezy pozostałych substancji

Sól trietyloamoniowa kwasu *O,O*-diizopropylfosforoditiowego, wg procedury ¹⁹⁰

W kolbie umieściłem P₄S₁₀ (21,33 g; 48 mmol), 40ml bezwodnego toluenu oraz bezwodny izopropanol (22,98 g; 383 mmol). Całość chłodziłem w łaźni lód-woda. Po zakończeniu reakcji z wkraplacza podawałem 26,73ml NEt₃ (19,4 g; 192 mmol). Osad odsączyłem i następnie krystalizowałem z układu MeOH/Et₂O. Otrzymałem 32,44 g produktu (wyd. 54%; bezbarwne kryształy o t.t. = 99-101°C).

Disulfid *bis*(*O,O*-diizopropylofosforoditiowy) 50

W 10 ml wody rozpuściłem sól trietyloamoniową kwasu *O,O*-diizopropylofosforoditiowego 42 (4 g; 12,7 mmol) i dodałem wkraplałem jod (1,62 g; 6,37 mmol) w roztworze wodnym jodku potasu. Mieszanie prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 30 min. Następnie odsączyłem osad surowego produktu, wysuszyłem na powietrzu i krystalizowałem z etanolu. Otrzymałem 2,2 g (wyd. 81%) drobnokrystalicznego osadu o żółtym zabarwieniu, t.t. = 87-89°C.

Odczynnik Lawessona (LR), wg procedury ¹⁹¹

W kolbie umieściłem anizol (16,9 g; 156,5 mmol) oraz P₄S₁₀ (6,95 g; 15,63 mmol) i ogrzewałem do wrzenia przez 2 h. W trakcie ogrzewania w mieszaninie zaczął pojawiać się osad. Po ochłodzeniu osad odsączyłem, przemyłem dwukrotnie bezwodnym Et₂O i dwukrotnie bezwodnym chloroformem. Otrzymałem 10,26 g (wyd. 81%) żółtego proszku o t.t. = 214-224°C.

Tiofosforyn diizopropyłowy

W kolbie z 50 ml suchego toluenu umieściłem fosforyn diizopropyłowy (6,608 g; 39,76 mmol) i odczynnika Lawessona (8,03 g; 19,88 mmol). Mieszaninę ogrzewałem do wrzenia przez 1 h. Następnie zawartość kolby zatężyłem i przeprowadziłem destylację. Otrzymałem 5,05 g (wyd. 70%) bezbarwnego oleju o t.w. = 84-86°C/18 mmHg.

Sól trietyloamoniowa kwasu *O,O*-diizopropylofosforoselenotiwego 47-HNEt₃, wg zmodyfikowanych procedur ^{192,193}

W kolbie ze 120 ml etanolu umieściłem tiofosforyn diizopropyłowy (12,32 g; 67,69 mmol), selen (5,62 g; 71,14 mmol) i trietyloaminę (7,55 g; 74,46 mmol). Zawartość mieszałem w temperaturze pokojowej w atmosferze gazu obojętnego przez 4 dni. Odsączyłem nieprzereagowany selen, całość zatężyłem uzyskując biały osad soli. Surowy produkt krystalizowałem z układu EtOH/Et₂O. Otrzymałem 16,98 g (wyd. 69%) produktu w postaci bezbarwnych igieł.

Diselenid *bis*(*O,O*-diizopropylofosforotiwowy) 31

W 40 ml octanu etylu zawiesiłem sól trietyloamoniową kwasu *O,O*-diizopropylofosforoselenotiwego 47-HNEt₃ (8,34 g; 23,04 mmol) i w porcjach dodawałem

jod (2,93 g; 11,53 mmol). Po 30 min mieszaninę przemyłem 3 x 20 ml wody, 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ i suszyłem nad MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika, powstały czerwony osad krystalizowałem z etanolu, uzyskując 5,27 g (wyd. 88%) osadu w postaci czerwonych igieł, o t.t. = 90-92°C.

LITERATURA

1. C. Reilly; *Selenium In Food And Health*; 1st Ed.; Chapman & Hall; Padstow (1996).
2. A. Laromaine, et al.; *Dalton Trans.*; 5240–5247 (2006).
3. E. S. Gould, J. D. McCullough; *J. Am. Chem. Soc.*; **73**; 1109-1112 (1951).
4. J. W. Anderson, G. K. Barker, J. E. Drake, M. Rodger; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*; 1716-1724 (1973).
5. T. W. Campbell, H. G. Walker, G. M. Coppinger; *Chem. Rev.*; **50**; 279-349 (1952).
6. H. J. Reich, M. L. Cohen, P. S. Clark; *Org. Synth.*; **59**; 141 (1979).
7. A. Krief, M. Derock; *Tetrahedron Lett.*; **43**; 3083-3086 (2002).
8. D. J. Sandman, J. C. Stark, L. A. Acampora, P. Gagne; *Organometallics*; **2**; 549-551 (1983).
9. D. P. Thompson, P. Boudjouk; *J. Org. Chem.*; **53**; 2109-2112 (1988).
10. A. Krief, C. Delmotte, W. Dumont; *Tetrahedron*; **53**; 12147-12158 (1997).
11. D. Liotta, U. Sunay, H. Santiesteban, W. Markiewicz; *J. Org. Chem.*; **46**; 2605-2610 (1981).
12. P. A. Harrison, L. Murtagh, C. L. Willis; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*; 3047-3050 (1993).
13. D. L. Klayman, T. S. Griffin; *J. Am. Chem. Soc.*; **95**; 197-199 (1973).
14. N. Carrasco, D. Ginsburg, Q. Du, Z. Huang; *Nucleosides Nucleotides*; **20**; 1723-1734 (2001).
15. K. B. Sharpless, R. F. Lauer; *J. Am. Chem. Soc.*; **95**; 2697-2699 (1973).
16. M. Miyashita, T. Suzuki, M. Hoshino, A. Yoshikoshi; *Tetrahedron*; **53**; 12469-12486 (1997).
17. A. H. G. Siebum, W. S. Woo, J. Raap, J. Lugtenburg; *Eur. J. Org. Chem.*; 2905-2913 (2004).
18. V. A. Gabel'nykh, N. V. Russavskaya, N. A. Korchevin, E. N. Deryagina; *Russ. J. Gen. Chem.*; **73**; 1243-1245 (2003).
19. L. Wang, Y. Zhang; *J. Chem. Research (S)*; 598-599 (1998).

20. W. H. H. Gunther; *J. Org. Chem.*; **32**; 3929-3931 (1967).
21. S. L. Zhang, F. S. Tian, G. A. Li, Y. L. Wang; *Chin. Chem. Lett.*; **13**; 9-12 (2002).
22. B. Movassagh, A. Fazeli; *Monatsh. Chem.*; **138**; 863-865 (2007).
23. A. L. Braga, P. H. Schneider, M. W. Paixao, A. M. Deobald; *Tetrahedron Lett.*; **47**; 71957198 (2006).
24. J.-X. Wang, W. Cui, Y. Hu; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*; 2341 – 2343 (1994).
25. W. H. H. Gunther; *J. Org. Chem.*; **31**; 1202-1205 (1966).
26. N. Metanis, E. Keinan, P. E. Dawson; *J. Am. Chem. Soc.*; **128**; 16684-16691 (2006).
27. G. R. Waitkins, R. Shutt, J. P. McReynolds, R. L. McFadden; *Inorg. Synth.*; **2**; 186-188 (1946).
28. S. Torii, T. Inokuchi, G. Asanuma, N. Sayo, H. Tanaka; *Chem. Lett.*; **9**; 867-868 (1980).
29. T. Inokuchi, M. Kusumoto, S. Torii; *J. Org. Chem.*; **55**; 1548-1553 (1990).
30. R. H. Schlessinger, A. Lopes; *J. Org. Chem.*; **46**; 5252-5253 (1981).
31. D. Liotta, W. Markiewicz, H. Santiesteban; *Tetrahedron Lett.*; **18**; 4365-4367 (1977).
32. P. A. Grieco, M. Miyashita; *Tetrahedron Lett.*; **21**; 1869-1871 (1974).
33. K. Mori; *Tetrahedron*; **32**; 1101-1106 (1976).
34. R. Barth, W. R. Roush; *Org. Lett.*; **12**; 2342-2345 (2010).
35. H. Komatsu, M. Iwaoka, S. Tomoda; *Chem. Commun.*; 205–206 (1999).
36. T. Wirth; *Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis (Topics in Current Chemistry. Volume 208)*; Springer (2000).
37. D. M. Browne, T. Wirth; *Curr. Org. Chem.*; **10**; 1893-1903 (2006).
38. M. Iwaoka, S. Tomoda; *J. Am. Chem. Soc.*; **118**; 8077-8084 (1996).
39. T. Wirth; *Tetrahedron*; **55**; 1-28 (1999).
40. M. Kulcsar, A. Silvestru, C. Silvestru, J. E. Drake, Ch. L. B. Macdonald, M. E. Hursthouse, M. E. Light; *J. Organomet. Chem.*; **690**; 3217-3228 (2005).
41. M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, D. Chianelli, D. Bartoli; *Tetrahedron Lett.*; **30**; 1417-1420 (1989).
42. M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, L. Bagnoli, F. Marini; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*; 1989–1993 (1993).

43. G. Pandey, V. Jayathirtha Rao, U. T. Bhalerao; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*; 416–417 (1989).
44. K. S. Kim, J. I. Park, H. K. Moon, H. Yi; *Chem. Commun.*; 1945-1946 (1998).
45. T. Wirth, G. Fragale, M. Spichaty; *J. Am. Chem. Soc.*; **120**; 3376-3381 (1998).
46. A. Toshimitsu, T. Aoai, S. Uemura, M. Okano; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*; 1041-1042 (1980).
47. A. Toshimitsu, T. Kusumoto, T. Oida, S. Tanimoto; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*; **64**; 2148-2152 (1991).
48. R. M. Giuliano, F. Duarte; *Synlett*; 419-421 (1992).
49. D. L. J. Clive, G. Chittattu, C. K. Wong; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*; 441-442 (1978).
50. N. Poopeiko, R. Fernandez, M. I. Barrena, S. Castillon; *J. Org. Chem.*; **64**; 1375-1379 (1999).
51. D. Crich, X. Huang; *J. Org. Chem.*; **64**; 7218-7223 (1999).
52. G. Blay, V. Bargues, L. Cardona, B. Garca, J. R. Pedro; *J. Org. Chem.*; **65**; 6703-6707 (2000).
53. D. L. Comins, A. Dehghani; *J. Org. Chem.*; **60**; 794-795 (1996).
54. W. R. Bowman, P. T. Stephenson, N. K. Terrett, A. R. Young; *Tetrahedron*; **51**; 7959-7980 (1995).
55. L. Engman, V. Gupta; *J. Org. Chem.*; **62**; 157-173 (1997).
56. T. Wirth, K. J. Kulicke, G. Fragale; *J. Org. Chem.*; **61**; 2686-2689 (1996).
57. J.-C. Junga, J.-C. Kima, H.-I. Moonb, O.-S. Parkc; *Tetrahedron Lett.*; **47**; 6433-6437 (2006).
58. S. Kim, J. H. Cheong; *Synlett*; 97-949 (1997).
59. S. Kim, J. H. Cheong, J. Yoo; *Synlett*; 981-982 (1998).
60. J. H. Byers, G. C. Lane; *J. Org. Chem.*; **58**; 3355-3360 (1993).
61. O. Foss; *Acta. Chem. Scand.*; **1**; 8-31 (1947).
62. J. Baraniak, D. Korczynski, R. Kaczmarek, W. J. Stec; *Nucleosides Nucleotides*; **18**; 2147-2154 (1999).
63. K. Bruzik, A. R. Kartritzky, J. Michalski, W. J. Stec; *Pol. J. Chem.*; **54**; 141-144 (1980).

64. W. Kudelska, M. Michalska; *Tetrahedron*; **37**; 2989-2994 (1981).
65. J. Michalski, J. Wieczorkowski; *J. Chem. Soc.*; 885-908 (1960).
66. A. Zwierzak; *Can. J. Chem.*; **45**; 2501-2512 (1967).
67. M. J. Potrzebowski, J. Helsinki, W. Ciesielski; *Chem. Commun.*; 1582-1583 (2002).
68. M. J. Potrzebowski, *et al.*; *Inorg. Chem.*; **33**; 4688-4695 (1994).
69. M. J. Potrzebowski, J. Blaszczyk, M. W. Wieczorek, J. Klinowski; *J. Phys. Chem. A*; **101**; 8077-8084 (1997).
70. J. Michalski, A. Skowrońska, A. Łopusiński; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*; **58**; 61-88 (1991).
71. P. Dybowski, L. Kazimierzak, A. Skowronska; *Pol. J. Chem.*; **70**; 320-324 (1996).
72. M. J. Potrzebowski, W. M. Potrzebowski, A. Jeziorna, W. Ciesielski, J. Gajda, G. D. Bujacz, M. Chruszcz, W. Minor; *J. Org. Chem.*; **73**; 4388-4397 (2008).
73. K. Schwarz, C. M. Foltz; *J. Am. Chem. Soc.*; **79**; 3292-3293 (1957).
74. H. Steinbrenner, H. Sies; *Biochim. Biophys. Acta*; **1790**; 1478-1485 (2009).
75. K. G. Almondes, G. V. Leal, S. M. Cozzolino, S. T. Philippi, P. H. Rondó; *Rev. Assoc. Med. Bras.*; **56**; 484-488 (2010).
76. I. Wawer; *Essentia Medica*; **38**; 64-69 (2007).
77. M. P. Rayman; *Lancet*; **356**; 233-41 (2000).
78. J. Alexander; *Novartis Found. Symp.*; **282**; 143-149 (2007).
79. A. G. Rahimdel, P. Ayatollah, A. Zeinali, N. Mehrabian, A. Mellat-Ardekani; *Iran Red Crescent Med J.*; **14**; 14-19 (2012).
80. J. Młochowski, M. Giurg; *Top. Heterocycl. Chem.*; 1-54 (2012).
81. B. K. Sarma, G. Mugesh; *Chem. Eur. J.*; **14**; 10603-10614 (2008).
82. L. Wang, *et al.*; *Free Radical Bio. Med.*; **52**; 898-908 (2012).
83. J.-N. Fu, *et al.*; *J. Chin. Pharm. Sci.*; **19**; 163-168 (2010).
84. M. H. da Silva, *et al.*; *Neurotox. Res.*; **21**; 334-344 (2012).
85. R. M. Rosa, R. Roesler, A. L. Braga, J. Saffi, J. A. P. Henriques; *Braz. J. Med. Biol. Res.*; **40**; 1287-1304 (2007).
86. A. de Souza Prestes, *et al.*; *Mol. Cell. Bioche.*; **365**; 85-92 (2012).

87. M. Soriano-García; *Curr. Med. Chem.*; **11**; 1657-1669 (2004).
88. www.cyberounds.com/cmecontent/art448.html?pf=yes (stan na 2012.07.08.)
89. C. W. Nogueira, J. B. T. Rocha; *Arch. Toxicol.*; **85**; 1313–1359 (2011).
90. C. W. Nogueira, G. Zeni, J. B. T. Rocha; *Chem. Rev.*; **104**; 6255–6285 (2004).
91. J. L. Pelley, A. S. Daar, M. A. Saner; *Toxicol. Sci.*; **112**; 276-296 (2009).
92. M. A. Walling, J. A. Novak, J. R. E. Shepard; *Int. J. Mol. Sci.*; **10**; 441-491 (2009).
93. X. Michalet, *et al.*; *Science*; **307**; 538-544 (2005).
94. http://nanocluster.mit.edu/wiki/images/f/f2/Synthesis_fig2.jpg (stan na: 2012.07.10.).
95. B. Ballou, B. Ch. Lagerholm, L. A. Ernst, M. P. Bruchez, A. S. Waggoner; *Bioconjugate Chem.*; **15**; 79–86 (2004).
96. J. E. Schroeder, I. Shweky, H. Shmeeda, U. Banin, A. J. Gabizon; *Control. Release*; **124**; 28-34 (2007).
97. F. Tokumasu, R. M. Fairhurst, G. R. Oстера, N. J. Brittain, J. Hwang, T. E. Wellems, J. A. Dvorak; *J. Cell. Sci.*; **118**; 1091-1098 (2005).
98. D. Maysinger, M. Behrendt, M. Lalancette-Hebert, J. Kriz; *Nano Lett.*; **7**; 2513-2520 (2007).
99. H. Tada, H. Higuchi, T. M. Wanatabe, N. Ohuchi; *Cancer Res.*; **67**; 1138-1144 (2007).
100. L. Johansson, G. Gafvelin, E. S. J. Arne' r; *Biochim. Biophys. Acta*; **1726**; 1-13 (2005).
101. T. Hofer, J. D. Thomas, T. R. Burke, Ch. Rader; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; **105**; 12451-12456 (2008).
102. Y. Ge, *et al.*; *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*; **41**; 900–906 (2009).
103. Z. Wei, *et al.*; *Chin. Sci. Bull.*; **57**; 25-32 (2012).
104. A. Walewska, *et al.*; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **48**; 2221-2224 (2009).
105. R. Gouriprasanna, S. Bani Kanta, P. P. Prasad, G. Mugesh; *J. Chem. Sci.*; **117**; 287–303 (2005).
106. J. L. Arolas, F. X. Aviles, J. Y. Chang, S. Ventura; *Trends Biochem. Sci.*; **31**; 292–301 (2006).
107. B. Fahnert, H. Lilie, P. Neubauer; *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*; **89**; 93–142 (2004).
108. N. Metanis, C. Foletti, J. Beld, D. Hilvert; *Isr. J. Chem.*; **51**; 953 – 959 (2011).

109. J. Beld, K. J. Woycechowsky, D. Hilvert; *Biochemistry-us*; **47**; 6985–6987 (2008).
110. J. Beld, K. J. Woycechowsky, D. Hilvert; *J. Biotechnol.*; **150**; 481–489 (2010).
111. N. Metanis, D. Hilvert; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **51**; 5585-5588 (2012).
112. A. M. Steiner, K. J. Woycechowsky, B. M. Olivera, G. Bulaj; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **51**; 5580-5584 (2012).
113. P. L. Tran, *et al.*; *Appl. Environ. Microbiol.*; **75**; 3586-3592 (2009).
114. P. L. Tran, *et al.*; *Antimicrob. Agents Chemother.*; **56**; 972-978 (2012).
115. J. Yang, J. L. Welby, M. E. Meyerhoff; *Langmuir*; **24**; 10265-10272(2008).
116. W. Cai, J. Wu, C. Xi, A. J. Ashe, M. E. Meyerhoff; *Biomaterials*; **32**; 7774-7784 (2011).
117. D. Jerome; *Chem. Rev.*; **104**; 5565-5591 (2004).
118. H. Akamatsu, H. Inokuchi, Y. Matsunaga; *Nature*; **173**; 168-170 (1954). (<http://www.ims.ac.jp/eng/awards/inokuchi/pdf/04.pdf> - stan na 2012.07.08.)
119. J. Ferraris, D. Cowan, W. Walatka, J. Perlstein; *J. Am. Chem. Soc.*; **95**; 948-949 (1973).
120. C. Rovira; *Chem. Rev.*; **104**; 5289-5317 (2004).
121. A. F. Garito, A. Heeger; *J. Acc. Chem. Res.*; **7**; 232–240 (1974).
122. M. Basletić, B. Korin-Hamzić, K. Maki, S. Tomić; *Phys. Rev. B*; **75**; 052409 1-4 (2007).
123. A. Kobayashi, E. Fujiwara, H. Kobayashi; *Chem. Rev.*; **104**; 5243-5264 (2004).
124. J. M. Fabre; *Chem. Rev.*; **104**; 5133-5150 (2004).
125. E. M. Engler, B. A. Scott, S. Etemad, T. Penney, V. V. Patel; *J. Am. Chem. Soc.*; **99**; 5909–5916 (1977).
126. K. H. Bennemann, J. B. Ketterson; *Superconductivity*; Springer-Verlag; Berlin Heidelberg; 2008.
127. A. Marouchkine; *Room-Temperature Superconductivity*; Cambridge International Science Publishing; Cambridge; 2004. (<http://arxiv.org/abs/cond-mat/0606187> stan na 2012.07.08.)
128. H. Seo, Ch. Hotta, H. Fukuyama; *Chem. Rev.*; **104**; 5005–5036 (2004).
129. U. Geiser, J. A. Geiser; *Chem. Rev.*; **104**; 5203–5241 (2004).
130. J. Milne; *Magn. Reson. Chem.*; **31**; 652-655 (1993).

131. P. W. Dean; *Can. J. Chem.*; **57**; 754-761 (1979).
132. H. Duddeck; *Annu. Rep. NMR Spectrosc.*; **52**; 105-166 (2004).
133. H. Duddeck, P. Wagner, A. Biallass; *Magn. Reson. Chem.*; **29**; 248-259 (1991).
134. L. A. P. Silks, R. Wu, R. B. Dunlap, J. D. Odom; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*; **136-137**; 209-214 (1998).
135. R. Michalczyk, *et al.*; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **39**; 3067-3070 (2000).
136. L. A. Silks, *et al.*; *Synth. Commun.*; **39**; 641-653 (2009).
137. R. Wu, J. D. Odom, R. B. Dunlap, L. A. Silks; *Tetrahedron Asym.*; **10**; 1465-1470 (1999).
138. P. H. Menezes, *et al.*; *Org. Lett.*; **5**; 1601-1604 (2003).
139. N. V. orlov, V. P. Ananikov; *Chem. Commun.*; **46**; 3212-3214 (2010).
140. J. G. Ferreira, S. M. C. Goncalves; *J. Braz. Chem. Soc.*; **21**; 2023-2026 (2010).
141. K. P. Bhabak, G. Muges; *Chem. Eur. J.*; **14**; 8640-8651 (2008).
142. M. Mobli, *et al.*; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **48**; 9312-9314 (2009).
143. R. S. Edmundson; *Tetrahedron*; **21**; 2379-2397 (1965).
144. B. Miller; *Tetrahedron*; **20**; 2069-2078 (1964).
145. B. A. Khaskin, T. G. Rymareva, N. N. Mel'nikov; *Zh. Obshch. Khim.*; **47**; 1461-1465 (1977).
146. J. L. Mundy, J. M. Harrison, P. Watts, Ch. M. Timperley; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*; **181**; 1847-1857 (2006).
147. M. Michalska, I. Orlich-Krezel, J. Michalski; *Tetrahedron*; **34**; 2821-2824 (1978).
148. A. P. Krapcho, J. F. Weimaster, J. M. Eldridge, E. G. E. Jahngen Jr., A. J. Lovey, W. P. Stephens; *J. Org. Chem.*; **43**; 138-147 (1978).
149. <http://onlinelibrary.wiley.com/o/eros/articles/rp030/frame.html> Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (stan na 2012.06.02.).
150. <http://onlinelibrary.wiley.com/o/eros/articles/re040/frame.html> Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (stan na 2012.06.02.).
151. W. Przychodzeń, J. Chojnacki; *Heteroatom Chem.*; **19**; 271-282 (2008).
152. T. Calogeropoulou, G. B. Hammond, D. F. Weimer; *J. Org. Chem.*; **52**; 4185-4190 (1987).

153. A. Skowrońska, P. Dybowski; *Heteroatom Chem.*; **2**; 55-61 (1991).
154. A. Skowrońska, I. Maciągiewicz, P. Dybowski, E. Krawczyk, K. Owsianik; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*; **144**; 409-412 (1999).
155. A. Skowrońska, P. Dybowski, M. Koprowski, E. Krawczyk; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*; **136**; 215-218 (1998).
156. F. G. Bordwell; *Acc. Chem. Res.*; **21**; 456-463 (1988).
157. C. C. Silveira, E. J. Lenardão, J. V. Comasseto; *Synth. Commun.*; **24**; 575-582 (1994).
158. H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich; *J. Am. Chem. Soc.*; **97**; 5434-5447 (1975).
159. J. H. Byers, J. E. Campbell, F. H. Knapp, J. G. Thissell; *Tetrahedron Lett.*; **40**; 2677-2680 (1999).
160. W. J. Bailey, W. R. Sorenson; *J. Am. Chem. Soc.*; **78**; 2287-2290 (1956).
161. B. A. Trost; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **34**; 259-281 (1995).
162. R. A. Sheldon; *Pure Appl. Chem.*; **72**; 1233-1246 (2000).
163. T. G. Back, M. V. Krishna; *J. Org. Chem.*; **53**; 2533-2536 (1988).
164. Ch. Lopin, G. Gouhier, A. Gautier, S. R. Piettre; *J. Org. Chem.*; **68**; 9916-9923 (2003).
165. L. Toeke, Z. Hell, G. T. Szabo, G. Toth, M. Bihari, A. Rockenbauer; *Tetrahedron*; **49**; 5133-5146 (1993).
166. U. Jahn, P. Hartmann, I. Dix, P. G. Jones; *Eur. J. Org. Chem.*; 3333-3355 (2001).
167. A. M. DiLauro, W. Seo, S. T. Phillips; *J. Org. Chem.*; **76**; 7352-7358 (2011).
168. T. Murai, T. Takenaka, S. Inaji, Y. Tonomura; *Chem. Lett.*; **37**; 1198-1199 (2008).
169. M. Bollmark, J. Stawinski; *Chem. Commun.*; 991-992 (1997).
170. A. K. Gupta, J. Acharya, D. Pardasani, D. K. Dubey; *Tetrahedron Lett.*; **49**; 2232-2235 (2008).
171. K. Misiura, D. Szymanowicz, H. Kuśnierczyk; *Bioorg. Med. Chem.*; **9**; 1525-1532 (2001).
172. T. Sierakowski, J. J. Kiddle; *Tetrahedron Lett.*; **46**; 2215-2217 (2005).
173. L. A. Wozniak, B. Krzyzanowska, W. J. Stec; *J. Org. Chem.*; **57**; 6057-6060 (1992).
174. T. Murai, M. Monzaki, F. Shibahara; *Chem. Lett.*; **36**; 852-853 (2007).
175. A. Laxer, D. T. Major, H. E. Gottlieb, B. Fischer; *J. Org. Chem.*; **66**; 5463-5481 (2001).

176. S. Demkowicz, J. Rachon, D. Witt; *Synthesis*; **13**; 2033-2038 (2008).
177. S. Takase, I. Uchida, S. Hashimoto, H. Tanaka, M. Hashimoto; *J. Antibiot.*; **43**; 38-42 (1990).
178. T. Kimura, T. Murai; *J. Org. Chem.*; **70**; 952-959 (2005).
179. G. R. Willey, R. J. Baker, J. V. Haslop, M. P. Spry, M. G. B. Drew; *Polyhedron*; **17**; 3291-3303 (1998).
180. W. Kudelska, A. Olczak, M. L. Główna, S. Jankowski; *Pol. J. Chem.*; **73**; 487-492 (1999).
181. A. D. Burrows; *Structure and Bonding*; **108**; 55-96 (2004).
182. a) P. C. Chieh, E. Subramanian, J. Trotter; *J. Chem. Soc. A*; 179-184 (1970). b) G. S. Nichol, W. Clegg; *Acta Cryst.*; **E61**; O3424-O3426 (2005). *ibid.* **E61**, O3427-O3429 (2005).
183. V. Tereshko, E. Navarro, J. Puiggali, J. A. Subirana; *Macromolecules*; **26**; 7024-7028 (1993).
184. T. Kimura, T. Murai, A. Miwa, D. Kurachi, H. Yoshikawa, S. Kato; *J. Org. Chem.*; **70**; 5611-5617 (2005)
185. S. Niwayama, H. Cho, Ch. Lin; *Tetrahedron Lett.*; **49**; 4434-4436 (2008).
186. R. Shelkov, M. Nahmany, A. Melman; *J. Org. Chem.*; **67**; 8975-8982 (2002).
187. B. Bochwic; *Preparatyka organiczna*; PWN; Warszawa (1975).
188. A. Laxer, B. Fischer; *J. Labelled Compd. Radiopharm.*; **43**; 47-53 (2000).
189. E. L. Eliel, R. O. Hutchins, Sr. M. Knoeber; *Org. Synth.*; **50**; 38 (1970).
190. L. Doszczak, J. Rachon; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*; **10**; 1271-1279 (2002).
191. I. Thomson, K. Clausen, S. Scheibye, S.-O. Lawesson; *Org. Synth.*; **7**; 372 (1990).
192. Z.-D. Liu, Z.-C. Chen; *Synth. Commun.*; **23**; 2673-2676 (1993).
193. I. Lingh, J. Stawinski; *J. Org. Chem.*; **54**; 1338-1342 (1989).