

# Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

## Nowe reakcje karboanionów 2-nitroarylowych i ich azotowych analogów z wybranymi czynnikami elektrofilowymi prowadzące do powstania azotowych związków heterocyklicznych

**mgr Magdalena Walewska-Królikiewicz**

Spójny tematycznie cykl artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych  
przedstawiony Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk  
w celu uzyskania stopnia doktora

Promotor: dr hab. Zbigniew Wróbel, prof. IChO PAN



*Z. Omp.  
460/24*

WARSZAWA 2024

*A-21-6  
K-C-123  
K-C-130*

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.460/24**



10000000116968

<https://rcin.org.pl>



Chciałabym serdecznie podziękować prof. Zbigniewowi Wróblowi.

Jestem niezmiernie wdzięczna, że miałam możliwość współpracować z Panem.

Dziękuję za cierpliwość, wsparcie, wiarę w moje możliwości

i pokazanie, że nauka może być prawdziwą pasją.

Dziękuję również dr Andrzejowi Kwastowi

za nieocenioną pomoc przy powstaniu tej pracy, ogrom rad i wsparcia.



Dla mojego dziadka

<https://rcin.org.pl>



## SPIS TREŚCI

<b>1. Spis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej</b> .....	9
<b>2. Spis publikacji niewchodzących w skład rozprawy doktorskiej</b> .....	11
<b>3. Przewodnik po rozprawie doktorskiej</b> .....	13
3.1. Założenia i cel pracy .....	13
3.2. Wstęp literaturowy .....	14
<b>4. Badania własne</b> .....	28
4.1. Chemiczna charakterystyka prezentowanych przemian .....	28
4.2. Synteza 2-trifluorometyloindoli z odpowiednio podstawionych <i>o</i> -nitrotoluenów .....	30
4.3. Synteza 4-EWG chinolin z aktywowanych pochodnych 2-nitrotoluenu .....	35
4.4. Synteza 1,2-dipodstawionych benzimidazoli z <i>N</i> -arylo i <i>N</i> -alkilo-2-nitroanilin .....	41
4.4.1. Synteza 1-arylo-2-trifluorometylobenzimidazoli z <i>o</i> -nitroanilin .....	42
4.4.2. Synteza 1-alkilo-2-funkcjonalizowanych benzimidazoli z <i>o</i> -nitroanilin .....	46
4.5. Podsumowanie .....	55
<b>5. Streszczenie w języku polskim</b> .....	57
<b>6. Streszczenie w języku angielskim / Abstract in English</b> .....	59
<b>7. Publikacje oryginalne</b> .....	61
<b>8. Oświadczenia współautorów publikacji</b> .....	313



## 1. Spis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

1. **Magdalena Walewska-Królikiewicz**, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel  
*Tetrahedron Lett.* **2021**, 86, 153515.

*Two-step, regioselective, multigram-scale synthesis of 2-(trifluoromethyl)indoles from 2-nitrotoluenes.*

2. **Magdalena Walewska-Królikiewicz**, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel  
*Synlett* **2022**, 33, 1092.

*(2-Aminoaryl)iminophosphoranes as Versatile Starting Materials for the Synthesis of 1-Aryl-2-trifluoromethylbenzimidazoles.*

3. **Magdalena Walewska-Królikiewicz**, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel  
*Tetrahedron Lett.* **2023**, 146, 133632.

*Comprehensive approach to the multigram, heavy-metal-free synthesis of 4-EWG-substituted quinoline derivatives.*

4. **Magdalena Walewska-Królikiewicz**, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel  
*J. Heterocycl. Chem.* **2024** DOI: 10.1002/jhet.4830

*Synthesis of various 1-alkylbenzimidazole derivatives directly from 2-alkylaminonitroarenes via a two-steps, one-pot procedure.*



## 2. Spis publikacji niewchodzących w skład rozprawy doktorskiej

1. Karolina Anczkiewicz, **Magdalena Królikiewicz**, Zbigniew Wróbel, Krzysztof Wojciechowski *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3924.  
*Synthesis of 4-(4-toluenesulfonyl)quinolines from nitroarenes and allyl sulfones using step-by-step procedure.*
2. Zbigniew Wróbel, **Magdalena Królikiewicz** *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 123.  
*Simple Synthesis of Quinoxalin- 2(1H)-one N-Oxides from N-Aryl-2-nitrosoanilines and Alkylated Cyanoacetic Esters.*
3. **Magdalena Królikiewicz**, Piotr Cmoch, Zbigniew Wróbel *Synlett* **2013**, *24*, 973.  
*A Short Way to Pyrroloquinoxalinones via a Cascade Reaction of N-Aryl-5-alkylamino-2-nitrosoanilines with Methyl 2-Cyanoalkanoates. Unexpected Direction of Nucleophilic Substitution of Hydrogen.*
4. **Magdalena Królikiewicz**, Kacper Błaziak, Witold Danikiewicz, Zbigniew Wróbel *Synlett* **2013**, *24*, 1945.  
*A Two Step Synthesis of Selected 1,2,3,4-Tetrahydroquinoxaline Derivatives From N-Aryl-2-nitrosoanilines and Arylidenecyanoacetic Esters.*
5. Zbigniew Wróbel, Karolina Stachowska, Andrzej Kwast, Agata Gościk, **Magdalena Królikiewicz**, Robert Pawłowski, Izabela Turska *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 956.  
*Efficient Synthesis of N-Arylquinoxalin-2(1H)-ones via Cyclocondensation of 2-Nitroso-N-arylanilines with Functionalized Alkyl Acetates.*



### 3. Przewodnik po rozprawie doktorskiej

#### 3.1. Założenia i cel pracy

Niniejszy przewodnik po rozprawie doktorskiej opisuje w głównej mierze pracę syntetyczną. Jej tematem było poszukiwanie nowych, użytecznych metod syntezy dwupierścieniowych związków heterocyklicznych, zawierających przynajmniej jeden atom azotu w układzie pierścieniowym. Azotowe związki heterocykliczne są niezwykle rozpowszechnione w organizmach żywych i pełnią w nich wielorakie, istotne dla prawidłowego działania organizmu funkcje. Z tego powodu mają też ogromne znaczenie w chemii biologicznej i farmakologii. Fakt ten powoduje nielubiane zapotrzebowanie na dogodne, a więc wydajne, proste, tanie i możliwie nieszkodliwe dla środowiska metody syntezy związków heterocyklicznych o założonej budowie i spodziewanej aktywności biologicznej. Zebrane w tym zestawieniu prace wpisują się w odpowiedź na to zapotrzebowanie w zakresie syntezy podstawowych, dwupierścieniowych układów heterocyklicznych, zawierających także grupy funkcyjne umożliwiające dalsze funkcjonalizowanie i rozbudowę w kierunku struktur docelowych. Szczególną uwagę poświęcono również metodom umożliwiającym otrzymanie struktur zawierających grupę trifluorometylową, ze względu na jej szczególne własności i wyraźny wpływ na aktywność biologiczną zawierających ją związków.

W projektowaniu sekwencji reakcji prowadzących do zamierzonego celu brano pod uwagę dostępność i koszt wyjściowych związków jak i łatwość realizacji poszczególnych procesów. Ze względu na zamierzoną praktyczną przydatność planowanych metod, ważnym czynnikiem była możliwość realizacji syntezy w skali wielogramowej. Mankamentem bowiem wielu opisanych w literaturze, atrakcyjnych – wydawałoby się – metod syntezy, jest miligramowa jedynie skala w jakiej ich realizacja jest efektywna.

Istotnym założeniem była też eliminacja kosztownych bądź niedogodnych reagentów takich jak metale, drogie katalizatory, oraz drastycznych warunków reakcji. W efekcie, prawie we wszystkich przedstawionych przemianach, udało się te warunki spełnić.

Wszystkie przedstawione tu prace za punkt wyjściowy planowanych syntez miały proste pochodne nitrobenzenu to jest podstawiony nitrotoluen i *o*-nitroanilinę. Docelowo posłużyły one do otrzymania rozmaicie podstawionych układów indolu, chinoliny i benzimidazolu.

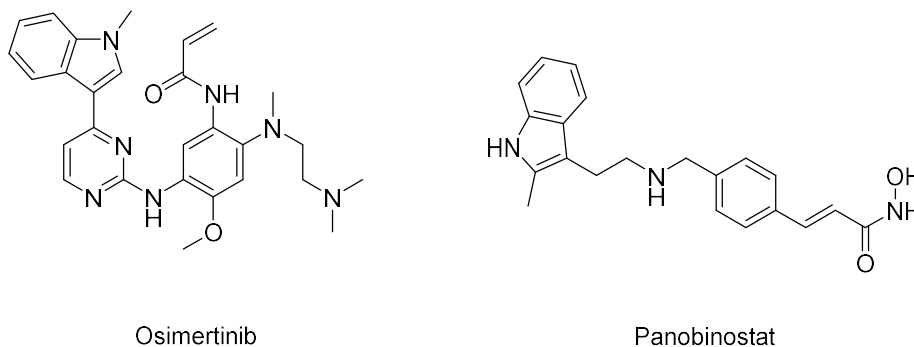


### 3.2. Wstęp literaturowy

Chemia związków o potencjalnym znaczeniu biomedycznym odgrywa ogromną rolę w naukach przyrodniczych. Szczególnie ważną rolę pełnią związki heterocykliczne, a w szczególności te zawierające w swojej strukturze atom azotu. W literaturze możemy znaleźć informację, że ponad 75% związków które mają znaczenie lecznicze zawiera w swojej strukturze układ heterocykliczny. Wiele z nich będąc antybiotykami, hormonami czy witaminami, zbudowana jest na heterocyklicznym szkielecie azotowym.<sup>1</sup> Tak jak zastosowanie – ważny jest sposób syntezy tych związków. Poniższy przegląd literaturowy ma na celu przedstawienie podstawowych metod otrzymywania niektórych aromatycznych azotowych związków heterocyklicznych. Jest to ogromny dział chemii który stale się rozwija, tak więc przegląd ten jest zaledwie szkicem tematu w kontekście późniejszego opisu badań własnych. Wybór przedstawionych metod jest subiektywny i całkowicie wyłącza z opisu metody rodnikowe.

#### Synteza indoli

Szkielet indolu jest bez wątpienia jednym z kluczowych azotowych związków heterocyklicznych. W chemii biomedycznej cząsteczka indolu występuje w wielu związkach o aktywności biologicznej, posiadających różnorodne właściwości. Wiele struktur zawierających szkielet indolu można spotkać w wielu lekach o działaniu przeciwnowotworowym (np. Osimertinib lub Panobinostat, Rysunek 1).<sup>2</sup>

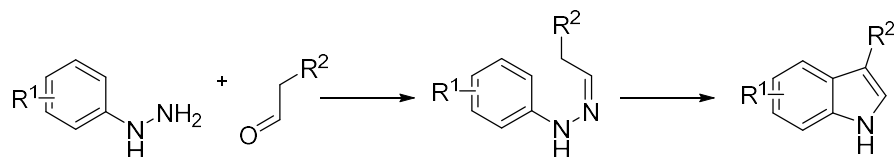


Rysunek 1

<sup>1</sup> (a) E. Vitaku, D. Smith, J. Njardarson *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257. (b) M. Heravi, V. Zadsirjan *RSC Adv.* **2020**, *10*, 44247. (c) N. Kerru, L. Gummidi, S. Maddila, K. Gangu, S. Jonnalagadda *Molecules* **2020**, *25*, 1909.

<sup>2</sup> (a) N. Chadha, O. Silakari *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *134*, 159. (b) A. Kumari, R. Singh *Bioorg Chem.* **2019**, *89*, 103021.

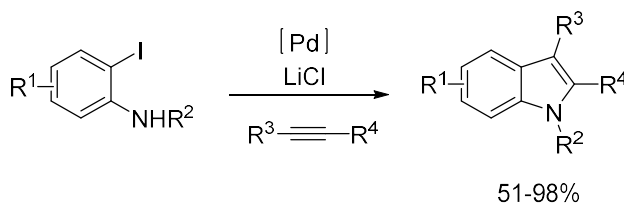
Do tej pory zostało opracowanych wiele metod otrzymywania indolu.<sup>3</sup> Można pokusić się o stwierdzenie, że najsłynniejszą metodą otrzymywania indolu jest synteza Fischera<sup>4</sup> opisana w 1883 roku. Klasyczna synteza Fischera polega na ogrzewaniu fenylohydrazyny z ketonem lub aldehydem w środowisku kwaśnym (Schemat 1).



**Schemat 1** Synteza Fischera

W literaturze możemy znaleźć liczne modyfikacje podstawowej syntezy indoli Fischera. Znaczna część opisanej metodologii uwzględnia oprócz wykorzystania ketonów i aldehydów, również użycie alkinów oraz alkenów, a także zabezpieczonych związków karbonylowych takich jak acetale a nawet ketoestrów. Ważną część literatury dotyczącej tego tematu zajmuje również otrzymanie odpowiedniej wyjściowej hydrazyny – na ogół z soli diazoniowych.<sup>5</sup> Warto zaznaczyć, że gdy obie pozycje *orto* w pochodnej fenylohydrazyny są niepostawione, cyklizacja może zachodzić nieselektywnie z utworzeniem mieszaniny izomerycznych produktów. Tej wady pozbawione są metody przedstawione w dalszej części rozdziału.

Kolejną ważną, imienną syntezą prowadzącą do otrzymania szkieletu indolu jest heteroannulacja Larocka.<sup>6</sup> *o*-Jodoanilina i di-podstawiony alkin ulegają sprzężeniu w obecności katalizatora palladowego (Schemat 2).



**Schemat 2** Synteza Larocka

<sup>3</sup> (a) G. Humphrey, J. Kuethe *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875. (b) D. Tabera, P. Tirunaharib *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7195.

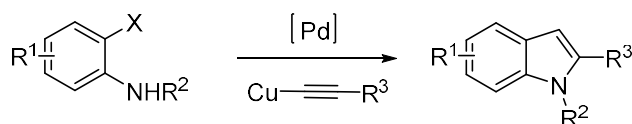
<sup>4</sup> (a) E. Fischer, F. Jourdan *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*. (b) B. Robinson *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 227.

<sup>5</sup> J. Jampilek *Molecules* **2019**, *24*, 3839.

<sup>6</sup> (a) R. Larock, E. Yum *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6690. (b) K. Chuang, M. Kieffer, S. Reisman *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4750.

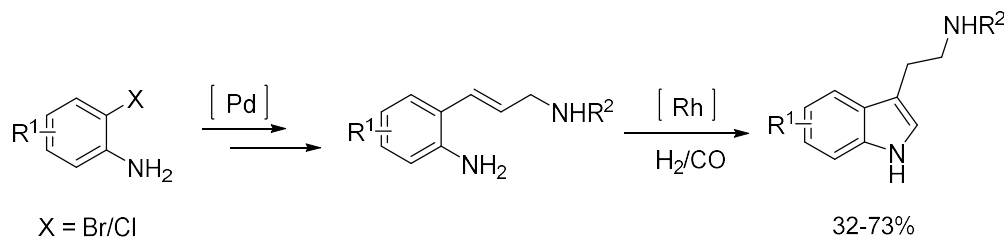
Sporym ograniczeniem klasycznej wersji syntezy Larocka jest fakt, że reakcji ulegają jedynie jodoaniliny. Reakcje przeprowadzone z bromo- lub chloro-aniliną wymagają zmodyfikowania warunków reakcji.<sup>7</sup>

W przypadku klasycznych metod otrzymywania indolu, opartych na mechanizmie sprzężenia Hecka, warto również wspomnieć o syntezie Castro<sup>8</sup> Reakcja dla pochodnych jodoaniliny prowadzi z bardzo dobrymi rezultatami do otrzymania indolu (Schemat 3). Na przestrzeni lat również w przypadku tej syntezy powstały modyfikacje warunków reakcji oraz bardzo dokładnie sprawdzono zakres stosowalności metody.



**Schemat 3** Synteza Castro

W literaturze możemy znaleźć również inne reakcje otrzymywania indolu oparte na reakcjach sprzężenia. Przykładem takiej syntezy może być opisane przez Donga i Busaccę<sup>9</sup> hydroformylowanie uprzednio sfunkcjonalizowanej aniliny (Schemat 4).



**Schemat 4** Synteza Donga i Busacca

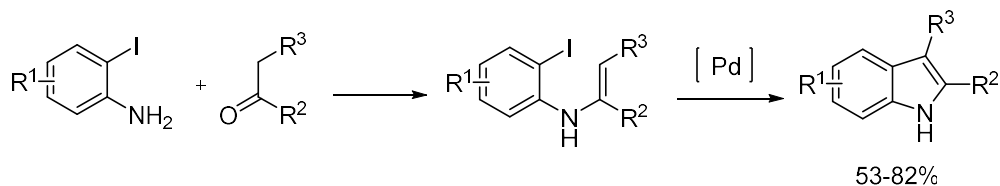
Reakcja Hecka znalazła zastosowanie również w syntezie indolu z wykorzystaniem ketonów oraz jodoaniliny.<sup>10</sup> Jest to tzw. wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja Hecka. Sprzężenie halogenku arylu z alkenem zachodzi w tej samej cząsteczce (Schemat 5).

<sup>7</sup> J. Herraiz-Cobo, F. Albericio, M. Alvarez *Adv. Heterocycl Chem.* **2015**, *116*, 1.

<sup>8</sup> C. Castro, E. Gaughan, D. Owsley *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4071.

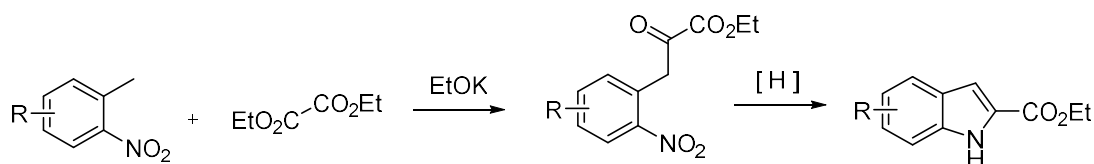
<sup>9</sup> Y. Dong, C. Busacca *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6464.

<sup>10</sup> C. Chen, D. Lieberman, R. Larsen, T. Verhoeven, P. Reider *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2676.



**Schemat 5** Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Hecka

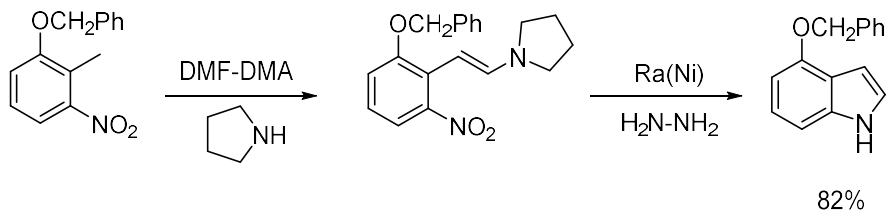
Na wyróżnienie zasługuje również reduktywna cyklizacja aromatycznych nitrozwiązków.<sup>11</sup> Jedną z najstarszych metod syntezy indoli, oczywiście oprócz już opisanej syntezy Fishera jest synteza Reisserta.<sup>12</sup> Otrzymanie indolu jest oparte na reakcji *o*-nitrotoluenu i szczawianu dietylu z utworzeniem produktu pośredniego, który następnie ulega reduktywnej cyklizacji pod wpływem czynnika redukującego (Schemat 6).



**Schemat 6** Synteza Reisserta

Etanolan jest dostatecznie mocną zasadą, aby oderwać proton od grupy metylowej w nitrotoluenie, a wytworzony anion jest na tyle reaktywny, aby mogła zajść reakcja acylowania. Najpopularniejszym czynnikiem redukującym wykorzystanym w tym typie reakcji jest cynk w kwasie octowym. Synteza opracowana w 1897 roku doczekała się wielu modyfikacji.

Inną metodą wykorzystującą nitrozwiązki jest synteza Leimgrubera-Batcho (Schemat 7).<sup>13</sup> Daje ona możliwość otrzymania indoli niepodstawionych w pozycjach 2 i 3.



**Schemat 7** Synteza Leimgrubera-Batcho

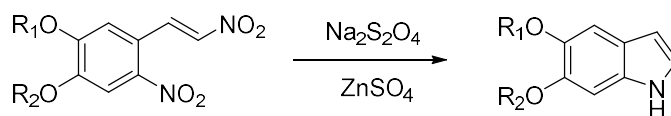
<sup>11</sup> B. Söderberg *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 727.

<sup>12</sup> A. Reissert *Ber. Dtsch Chem. Ges.* **1897**, 30, 1030.

<sup>13</sup> A. Batcho, W. Leimgruber *Org. Synth.* **1990**, 7, 34.

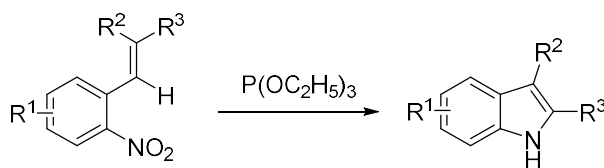
Klasyczna wersja reakcji oparta jest na kondensacji odpowiedniego *o*-nitrotoluenu z dimetyloacetalem *N,N* dimetyloformamidu (DMF-DMA) w obecności nadmiaru piperolidyny. Produkt pośredni zostaje poddany reduktywnej cyklizacji za pomocą Niklu Raneya, przekształcając się w odpowiedni indol. Warto zwrócić uwagę, że produkt pośredni jest stabilny w bardzo dużym zakresie podstawników w pierścieniu aromatycznym. W następnych latach powstało sporo prac modyfikujących warunki reakcji oraz sprawdzających czynniki redukujące – jednak klasyczna idea przebiegu reakcji pozostała bez zmian.

Na uwagę zasługują synteza opisana przez Benigniego oraz Minnisa,<sup>14</sup> a następnie dopracowywana przez Prota w 1999 roku pod kątem zastosowania w większej skali oraz rozwiązania problemu oczyszczania produktów otrzymanych w trakcie syntezy.<sup>15</sup> Reakcje można potraktować jako ciekawą i praktyczną modyfikację syntezy Leimgrubera-Batcho – wykorzystuje ona nitrostyren jako substrat do syntezy indolu (Schemat 8). Sporym wyzwaniem w takiej syntezie jest opracowanie wydajnej metody otrzymywania odpowiedniej pochodnej dinitrostyrenu, ale autorzy rozwiązali ten problem, opisując wieloetapowa syntezę wychodzącą z pochodnej benzaldehydu.



**Schemat 8** Synteza Prota

Opisano również reduktywną cyklizację podstawionych 2-nitrostyrenów prowadzącą do indoli (Schemat 9).<sup>16</sup>



**Schemat 9** Synteza Sundberga

W przypadku tej syntezy pierwszy raz jako czynnik redukujący został wykorzystany związek fosforu (III). Ogrzewanie aromatycznych związków nitrowych z fosforynem trietylu powoduje odtlenienie grupy nitrowej a w następstwie wewnątrzcząsteczkową cyklizację. W przypadku obecności dwóch

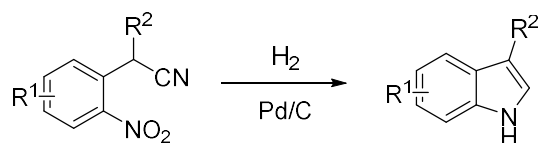
<sup>14</sup> J. Benigni, R. Minnis *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, 2, 387.

<sup>15</sup> L. Novellino, M. d'Ischia, G. Prota *Synthesis* **1999**, 793.

<sup>16</sup> R. Sundberg, T. Tamazaki *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 290.

grup (alkil, aryl) przy węglu β, w czasie cyklizacji następuje migracja jednej z grup do sąsiedniej pozycji. Reakcja przebiega prawdopodobnie poprzez przejściowe utworzenie i cyklizację nitrenu.

Duże znaczenie syntetyczne ma reakcja oparta na reduktywnej cyklizacji pochodnej *o*-nitrofenyloacetonitrylu, która w czasie katalitycznej redukcji wodorem ulega cyklizacji do indolu (Schemat 10).<sup>17</sup>



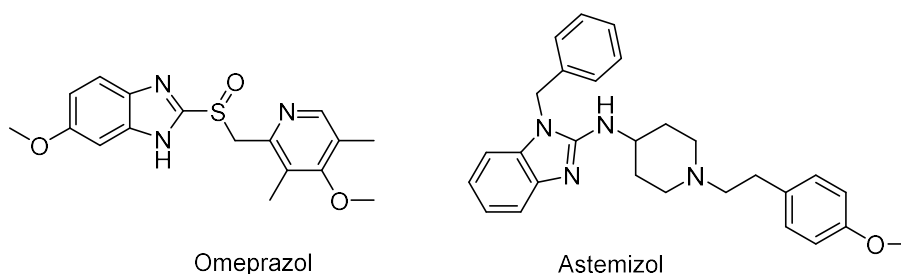
**Schemat 10** Synteza indolu z wykorzystaniem pochodnej (2-nitrofenylo)acetonitrylu

Swoją popularność metoda zawdzięcza dostępności wyjściowych pochodnych fenylacetonitrylu, które można łatwo otrzymać wykorzystując substytucję nukleofilową *o*-chlorowca w pierścieniu nitroaromatycznym<sup>18</sup> lub zastępcze podstawienie wodoru (VNS).<sup>19</sup>

Przedstawione powyżej klasyczne, wybrane spośród szerokiej palety możliwości, metody syntezy indoli były inspiracją dla wielu modyfikacji i ulepszeń przeprowadzonych w późniejszych latach. Walory praktyczne oraz szerokie zastosowanie, także w skali przemysłowej, zdecydowały o ich przedstawieniu w tym rozdziale.

### Synteza benzimidazoli

Szkielet benzimidazolu można spotkać w wielu cząsteczkach związków biologicznie czynnych oraz znanych leków.<sup>20</sup>



**Rysunek 2**

<sup>17</sup> (a) G. Walker *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3844. (b) H. Snyder, E. Merica, C. Force, E. White *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4622.

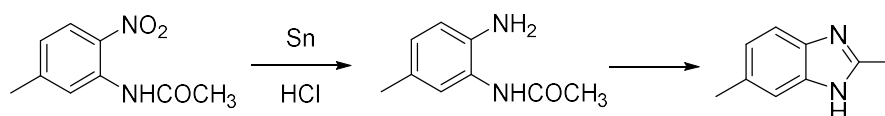
<sup>18</sup> A. Walkington, M. Gray, F. Hossner, J. Kitteringham M. *Voyle Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2229.

<sup>19</sup> M. Mąkosza, K. Wojciechowski *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2631.

<sup>20</sup> Y. Bansal, O. Silakari *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6208.

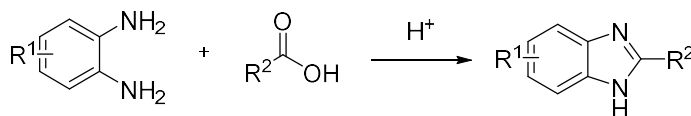
Przykładem takiego leku jest Omeprazol – inhibitor pompy protonowej stosowany w leczeniu choroby wrzodowej czy Astemizol – lek o działaniu przeciwhistaminowym (Rysunek 2). Z tego powodu, podobnie jak w przypadku opisanego wcześniej indolu, jest wiele prac w literaturze poświęconych metodologii otrzymywania benzimidazoli.<sup>21</sup>

Opisanie ich w sposób zwięzły i krótki nie jest łatwe. Na uwagę z pewnością zasługuje pierwsza synteza benzimidazolu opracowana w 1872 roku przez Hobreckera.<sup>22</sup> Reakcja polega na cyklizacji monoacetylowanej *o*-fenylenodiaminy w warunkach kwaśnych, a poprzedzona jest redukcją grupy nitrowej w acetylowanej *o*-nitroanilinie (Schemat 11).



**Schemat 11** Synteza Hobreckera

Sama cyklizacja acylowanych *o*-fenylenodiamin w środowisku kwaśnym, prowadząca do rozmaitości 2-podstawionych benzimidazoli, jest także etapem kończącym inną znaną i szeroko stosowaną klasyczną reakcją opisaną w 1875 roku przez Ladenburga (Schemat 12).<sup>23</sup>



**Schemat 12** Synteza Ladenburga

W reakcji tej do 2-podstawionego benzimidazolu prowadzi kondensacja *o*-aminoaniliny z kwasem karboksylowym. Ulegają jej kwasy alifatyczne, a w wyższej temperaturze również aromatyczne.

W odpowiednich warunkach w reakcje z *o*-aminoanilinami, także N-podstawionymi, wchodzi również inne związki karbonylowe takie jak chlorki kwasowe, estry, aldehydy czy ketony.<sup>24</sup>

Jednowęglowego elementu, łączącego oba atomy azotu w fenylenodiaminie może dostarczyć również DMF (Schemat 13).<sup>25</sup> Do tego typu przekształcenia mogą zostać wykorzystane również

<sup>21</sup> N. Mahurkar, N. Gawhale, M. Kodape, M. Lokhande, S. Uke *Results Chem.* **2023**, *6*, 101139.

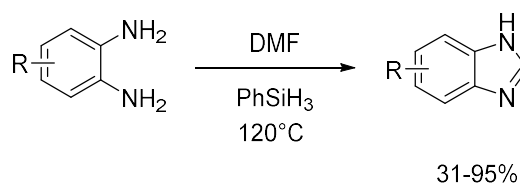
<sup>22</sup> (a) F. Hobrecker *Chem. Ber.* **1872**, *5*, 290. (b) J. Wright *Chem. Rev.* **1951**, *48*, 397. (c) K. Hofmann *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazole and its Derivatives* **1953** Part 1.

<sup>23</sup> A. Ladenburg *Chem. Ber.* **1875**, *8*, 677.

<sup>24</sup> (a) L. Carvalho, E. Fernandes, M. Marques *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12544. (b) M. Alamgir, D. Black, N. Kumar *Top. Heterocycl. Chem.* **2007**, *9*, 87.

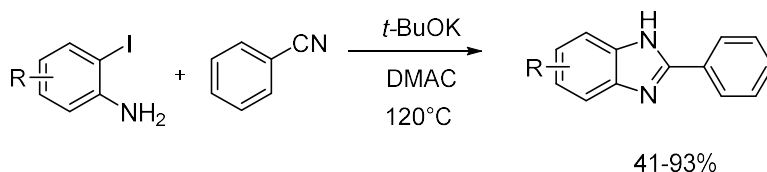
<sup>25</sup> J. Zhu, Z. Zhang, C. Miao, W. Liu, W. Sun *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3458.

onitroaniliny,<sup>26</sup> gdy warunki reakcji mają działanie redukujące (DMF/H<sub>2</sub>O/CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) i odpowiednia *o*-fenylenodiamina powstaje i reaguje *in situ*.



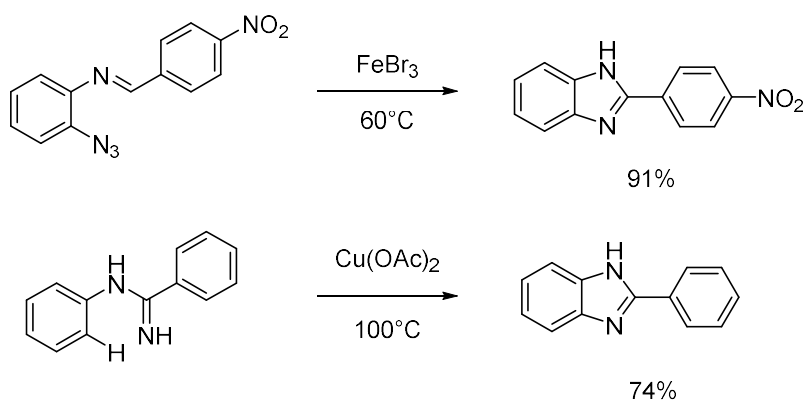
### Schemat 13 Synteza benzimidazolu z wykorzystaniem fenylenodiaminy

Inną możliwością syntezy pierścienia imidazolowego jest zastosowanie reakcji cyklizacji z wykorzystaniem grupy cyjanowej w benzonitrylu. Reakcja zachodzi w obecności jedynie zasady i nie wymaga katalizy solami lub kompleksami metali (Schemat 14).<sup>27</sup>



### Schemat 14 Synteza benzimidazolu z wykorzystaniem benzonitrylu

Benzimidazole można również otrzymać w wyniku katalizowanej solami metali reakcji wewnątrzcząsteczkowej (Schemat 15).



### Schemat 15 Synteza benzimidazolu katalizowana solami metali

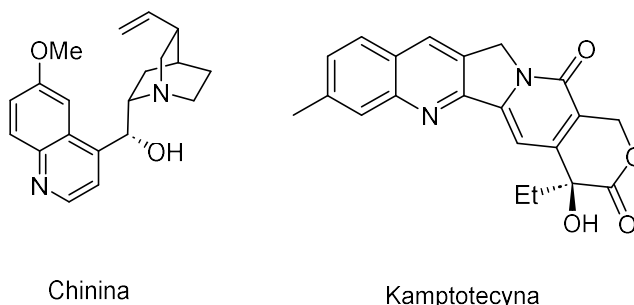
<sup>26</sup> K. Rasal, G. Yadav *Catal. Today* **2018**, 309, 51.

<sup>27</sup> S. Xiang, W. Tan, D. Zhang, X. Tian, C. Feng, B. Wang, K. Zhao, P. Hu, H. Yang *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 7271.

W pierwszym przypadku ma miejsce reakcja pomiędzy grupą azydkową oraz iminą znajdującymi się w jednej cząsteczce.<sup>28</sup> Prostota tej metody jest pozorna, gdyż odpowiedni wyjściowy azydek otrzymać trzeba w czterech przejściach z *o*-nitroaniliny. W drugim przykładzie cyklizacja amidyny następuje w wyniku CH funkcjonalizacji z utworzeniem wiązania C-N. Do katalitycznego działania soli miedzi niezbędne jest prowadzenie procesu w atmosferze tlenu.<sup>29</sup>

## Synteza chinolin

Synteza szkieletu chinoliny jest kolejnym bardzo ważnym elementem chemii heterocyklicznej ze względu na jej obecność w bardzo wielu naturalnych oraz syntetycznych związkach o znaczeniu farmakologicznym.<sup>30</sup> Najśłynniejszym lekiem zawierającym strukturę chinoliny jest chinina<sup>31</sup> – lek antymalaryczny. Cząsteczka chinoliny występuje nie tylko w lekach o właściwościach przeciw pasożytniczych czy przeciwwirusowych, ale i przeciwnowotworowych jak np. w leku Kamptotecyna<sup>32</sup> (Rysunek 3). Co warto podkreślić, te i wiele innych pochodnych chinoliny to związki pochodzenia naturalnego.



Rysunek 3

Z każdym rokiem przybywa nowych związków o potencjalnym znaczeniu biomedycznym. Struktura chinoliny odgrywa znaczną rolę nie tylko w chemii związków biologicznie czynnych, ale jest także kluczowym elementem szerokiej gamy organokatalizatorów, które od lat pozwalają przeprowadzać

<sup>28</sup> M. Shen, T. Driver *Org. Lett.* **2008**, *15*, 3367.

<sup>29</sup> G. Brasche, S. Buchwald *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1932.

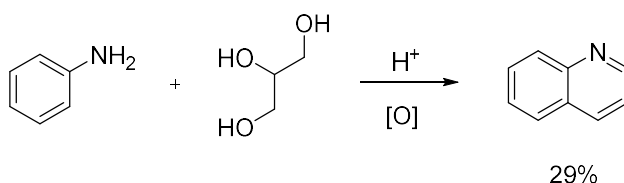
<sup>30</sup> (a) X. Shang, S. Morris-Natschke, Y. Liu, X. Guo, X. Xu, M. Goto, J. Li, G. Yang, K. Lee *Med. Res. Rev.* **2018**, *38*, 775. (b) B. Matada, R. Pattanashettar, N. Yernale *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *32*, 115973.

<sup>31</sup> A. Renslo *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 1126.

<sup>32</sup> S. Rangappa, S. Patil *Biomed. pharmacother.* **2014**, *68*, 1161.

reakcje wydajnie i enancjoselektywnie.<sup>33</sup> Metod otrzymywania chinolin<sup>34</sup> jest wiele – poniżej zostały przedstawione najbardziej klasyczne.

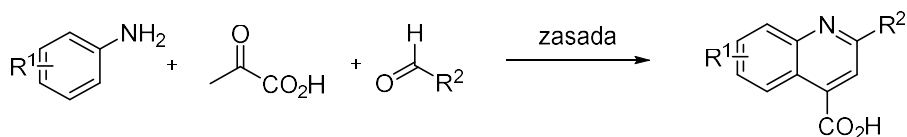
Przełomowym momentem w chemii związków heterocyklicznych było opracowanie pierwszej syntezy chinoliny przez Skraupa w 1880 roku (Schemat 16).<sup>35</sup> Reakcja pomiędzy aniliną i glicerolem zachodzi w obecności mocnego kwasu, utleniacza (na ogół chloranilu) w wysokiej temperaturze. Obecność mocnego kwasu powoduje odwodnienie glicerolu i powstanie akroleiny, która jest reaktywnym produktem pośrednim ulegającym dalszym przekształceniom.



**Schemat 16** Synteza Skraupa

W modyfikacjach syntezy Skraupa wykorzystywane są enony lub enale zamiast glicerolu. Przykładem takiej modyfikacji jest reakcja Doebnera-Millera<sup>36</sup> – kondensacja pierwszorzędowej aminy aromatycznej z  $\alpha,\beta$ -nienasyconymi związkami karbonyłowymi (głównie  $\alpha,\beta$ -nienasyconymi aldehydami) prowadzi do powstania 2,3-dipodstawionych chinolin.

Reakcja Doebnera<sup>37</sup> to trzyskładnikowa synteza również pozwalająca na otrzymanie chinoliny, ale posiadającej podstawnik karboksylowy w pozycji 4. W reakcji reagują ze sobą anilina, aldehyd oraz kwas pirogronowy (Schemat 17).



**Schemat 17** Synteza Doebnera

<sup>33</sup> M. Gaunt, C. Johansson, A. McNally, T. Vo *Drug Discov. Today* **2007**, *12*, 8. (b) J. Duan, P. Li *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 311.

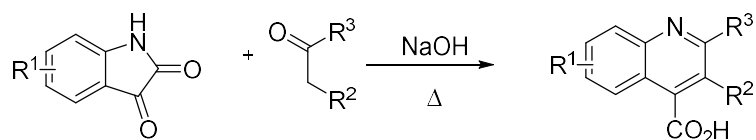
<sup>34</sup> A. Weyesa, E. Mulugeta *RSC Adv.* **2020**, *10*, 20784.

<sup>35</sup> Z. Skraup *Monatsh. Chem.* **1880**, *1*, 316.

<sup>36</sup> Y. Wu, L. Liu, H. Li, D. Wang, Y. Chen *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6592.

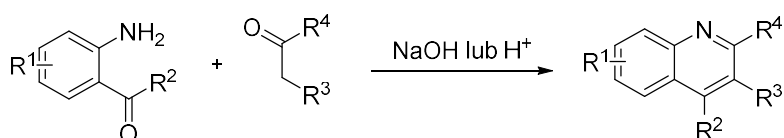
<sup>37</sup> (a) O. Döbner *Liebigs Ann.* **1887**, *242*, 265. (b) H. Komatsu, T. Shigeyama, T. Sugimoto, H. Nishiyama *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 12816.

Do pochodnych chinoliny z grupą karbonylową w pozycji 4 prowadzi również synteza Pfitzingera.<sup>38</sup> W reakcji tej izatyna reaguje ze związkiem karbonylowym (Schemat 18).



**Schemat 18** Synteza Pfitzingera

Wkrótce po opublikowaniu syntezy Skraupa, w 1882 roku opracowana została przez Friedländera kolejna fundamentalna synteza chinolin (Schemat 19).<sup>39</sup>

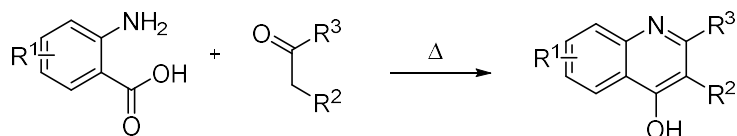


**Schemat 19** Synteza Friedländera

Reakcja może być katalizowana zarówno kwasem jak i zasadą. Co interesujące, istnieją dwa konkurencyjne mechanizmy opisujące przebieg reakcji – różniące się kolejnością etapów – pierwszy zakłada możliwą reakcję aldolową, drugi utworzenie iminy – zasady Schiffa.

Modyfikacją metody Friedländera jest synteza opisana przez polskiego chemika Stefana Niementowskiego.<sup>40</sup> Odkrył on, że ogrzewanie kwasu antranilowego w obecności acetofenonu prowadzi do powstania 2-fenyl-4-hydroksychinoliny (Schemat 20). W reakcji mogą być również wykorzystane inne ketony oraz aldehydy.

W przypadku reakcji Niementowskiego zakłada się, że najbardziej prawdopodobny przebieg reakcji jest poprzez utworzenie zasady Schiffa i następczej cyklizacji prowadzącej do powstania chinoliny.



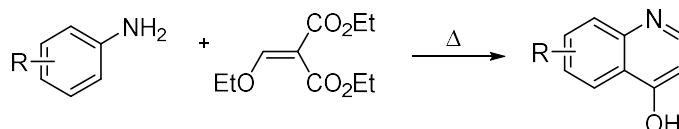
**Schemat 20** Synteza Niementowskiego

<sup>38</sup> (a) W. Pfitzinger *J. Prakt. Chem.* **1888**, 38, 582. (b) Elghamry, Y. Al-Faiyz *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 110. (c) M.G-A. Shvekhgeimer *Chem. Heterocyc. Compd.* **2004**, 40, 20.

<sup>39</sup> N. Anand, T. Chanda, S. Koley, S. Chowdhury, M. Sing *RSC Adv.* **2015**, 5, 7654.

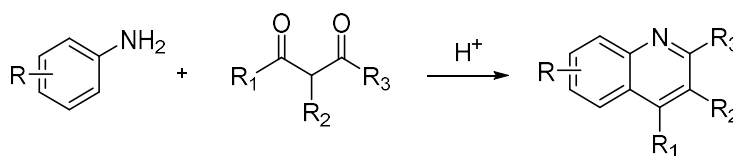
<sup>40</sup> (a) S. Niementowski *Chem. Ber.* **1905**, 38, 2044. (b) R. Manske *Chem. Rev.* **1942**, 30, 113.

Również metoda syntezy opracowana przez Gould-Jacoba<sup>41</sup> pozwala otrzymać pochodne 4-hydroksychinoliny (Schemat 21). Klasyczna reakcja opisana w 1939 roku jest oparta na kondensacji aniliny z pochodną kwasu malonowego, 2-(etoksymetyleno)malonianem dietylu. Podstawieniu ulega grupa etoksylova, a następnie produkt pośredni pod wpływem temperatury ulega cyklizacji do pochodnej chinoliny. Ogrzewanie w warunkach kwasowych może prowadzić do dekarboksylacji pierwotnego produktu.



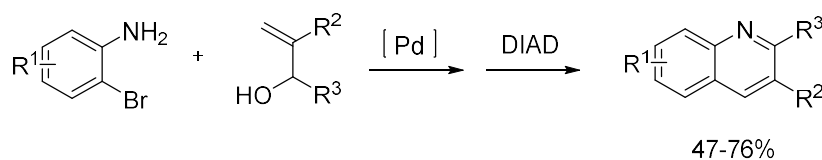
**Schemat 21** Synteza Gould-Jacoba

W syntezie Combes'a anilina reaguje ze związkami 1,3-dikarbonyłowymi (Schemat 22). W pierwszym etapie reakcji zachodzi kondensacja pomiędzy aminą aromatyczną oraz grupą karbonylową, w wyniku której powstaje zasada Schiffa. Następnie zachodzi wewnątrzcząsteczkowa substytucja elektrofilowa w pierścieniu aromatycznym.



**Schemat 22** Synteza Combesa

O syntezie Larocka (Schemat 2)<sup>6</sup>, było już powiedziane kilka słów w trakcie przedstawiania podstawowych metod otrzymywania indoli. *o*-Halogenoaniliny, które łatwo ulegają reakcji Hecka z alkinami mogą też reagować z alkoholami allilowymi.

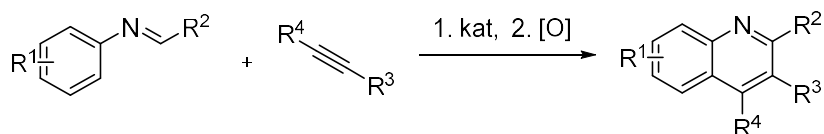


**Schemat 23** Synteza chinolin opisana przez Larocka

<sup>41</sup> (a) T. Jennifer, B. Andrew, K. Stanislaw, W. Ying, C. Manwika, D. Stevan *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1073. (b) R. Gould, W. Jacobs *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2890.

Dodanie DIAD<sup>42</sup> (ester izopropylowy kwasu azodikarboksyłowego) pozwala na odwodornienie produktu pośredniego otrzymanego w reakcji Larocka i otrzymanie chinoliny (Schemat 23).

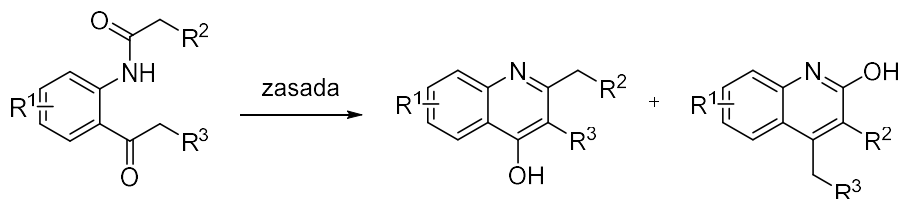
Synteza Povarova<sup>43</sup> opisana w 1963 roku oparta jest na cykloaddycji aromatycznej iminy i związku nienasyconego – alkenem lub alkinem. Imina powstaje w wyniku kondensacji aniliny z aldehydem.



**Schemat 24** Synteza Povarova

Reakcję Povarova można sklasyfikować jako reakcję Dielsa-Aldera w której imina jest dienem a związek nienasycony dienofilem. Reakcję można prowadzić w układzie trójskładniowej mieszaniny otrzymując jako produkt chinolinę, ale dopiero po utlenieniu tetrahydrochinoliny powstającej pierwotnie (Schemat 24).<sup>44</sup>

Cyklizacja Campsa<sup>45</sup> to reakcja chemiczna, podczas której *o*-(acyloamino)acetofenon pod wpływem zasady przekształca się w dwie różne hydroksychinoliny (Schemat 25). Proporcja produktów zależy od warunków reakcji i budowy substratów, ale w wielu przypadkach obserwuje się wysoką selektywność reakcji.



**Schemat 25** Synteza Campsa

W syntezie Meth-Cohna<sup>46</sup> pochodne acetanilidu ulegają przekształceniu pod wpływem odczynnika Vilsmeiera (Schemat 26) do chinolin posiadających w pozycji 2 atom chloru.

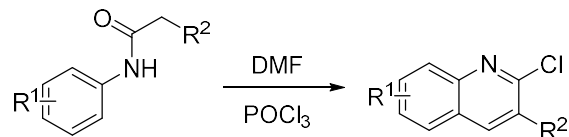
<sup>42</sup> M. Stone *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2326.

<sup>43</sup> (a) L. Povarov *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656. (b) W. de Paiva, Y. Rego, Â. de Fátima, S. Fernandes *Synthesis* **2022**, *54*, 3162.

<sup>44</sup> S. Kobayashi, H. Ishitani, S. Nagayama *Synthesis* **1995**, *9*, 1195.

<sup>45</sup> A. Fisyuk, A. Kostyuchenko, D. Goncharov *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1649.

<sup>46</sup> O. Meth-Cohn, B. Narine *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 2045.



**Schemat 26** Synteza Meth-Cohna

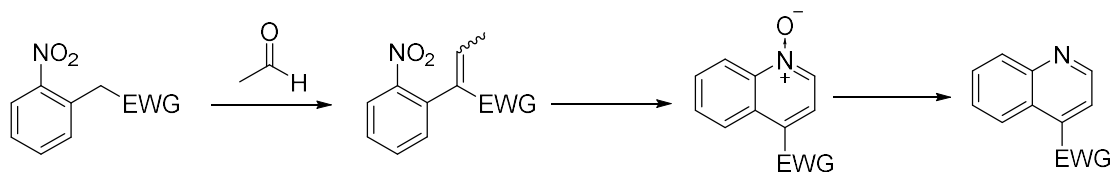
Pierwszy etap reakcji polega na formylowaniu Vilsmeiera-Haacka, drugi zaś na wewnątrzcząsteczkowej substytucji elektrofilowej w pierścieniu aromatycznym (reakcja Friedla-Craftsa).

Związki heterocykliczne mają bardzo szeroki zakres zastosowań, a w szczególności pełnią ważną rolę w chemii medycznej. Z tego powodu intensywne badania nad syntezą związków heterocyklicznych prowadzone są od bardzo dawna. Pomimo przedstawienia we wstępie literaturowym jedynie podstawowych metod otrzymywania zaledwie trzech azotowych związków heterocyklicznych – zrobienie tego w sposób zwięzły było niezwykle trudne, a w sposób dokładny wręcz niemożliwe. W literaturze możemy znaleźć wiele przeglądów oraz książek opisujących chemię związków indolu, benzimidazolu oraz chinoliny. Obszerność dostępnej literatury poświęconej tej tematyce pokazuje jak ważna jest to dziedzina chemii – ile zostało już zrobione i jak dużo jeszcze przed nami.

## 4. Badania własne

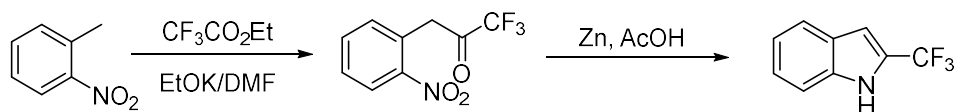
### 4.1. Chemiczna charakterystyka prezentowanych przemian

Synteza skumulowanych dwupierścieniowych układów heterocyklicznych w oparciu o *orto* podstawione pochodne nitrobenzenu polega na dobudowaniu pięcio- lub sześcioczłonowego pierścienia na bazie czterech atomów istniejących w nitrozwiazku, włączając grupę nitrową i węglowy lub azotowy podstawnik *orto*. Potrzebny jest do tego komponent spinający, zdolny utworzyć jedno- lub dwuatomowy mostek pomiędzy tymi centrami, oraz zdolność do reakcji chemicznej, w wyniku której mogą powstać nowe wiązania. Aby dana reakcja była możliwa do przeprowadzenia z wykorzystaniem nitrozwiazku kluczowe znaczenie ma niewątpliwie grupa nitrowa. Jej silnie elektroakceptorowy charakter sprawia, że *orto* benzyłowe centrum węglowe staje się podatne na działanie silnych zasad, a sama grupa nitrowa, jej centralny atom azotu, może być obiektem wewnątrzcząsteczkowego ataku nukleofilowego. Dodatkowa aktywacja pozycji benzyłowej grupą elektroakceptorową (EWG) umożliwia skuteczne zastosowanie słabszych zasad. Ten schemat reaktywności został wykorzystany w syntezie pochodnych chinoliny posiadających podstawnik silnie elektroakceptorowy (EWG) w pozycji 4 (Schemat 27).



**Schemat 27** Synteza pochodnej chinoliny posiadających podstawnik EWG w pozycji 4

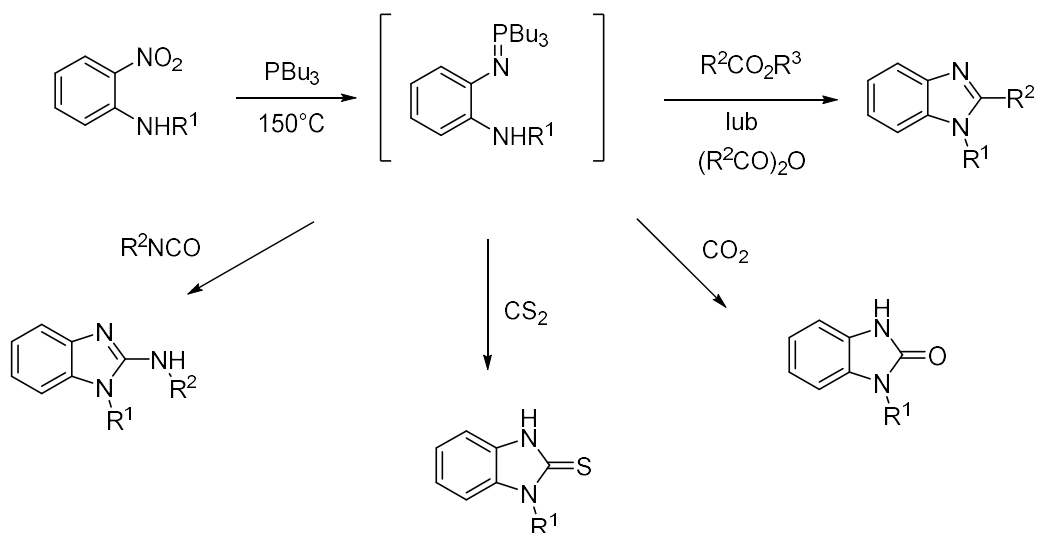
Nieco odmienny schemat został zastosowany w syntezie pochodnych 2-trójfluorometyloindolu, gdzie grupa nitrowa w pierwszym etapie aktywowała benzyłowy atom węgla, w drugim zaś została zredukowana do grupy aminowej pełniącej rolę nukleofila (Schemat 28).



**Schemat 28** Synteza 2-trójfluorometyloindolu

Trzeci schemat (Schemat 29), zastosowany został w przekształceniach pochodnych *o*-nitroanilin, polega na początkowym przekształceniu grupy nitrowej w nukleofilowe centrum azotowe w postaci iminofosforanu, ugrupowania o charakterze aza-ylidu, a drugi etap wykorzystuje nukleofilowe

własności grupy *orto* aminowej. W ten sposób zostały zsyntezowane rozmaite pochodne 2-funkcjonalizowanych benzimidazoli.

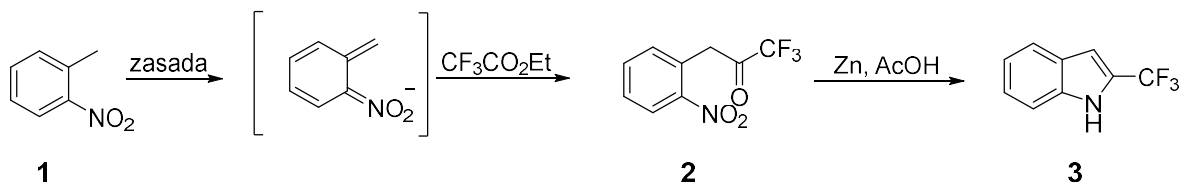


**Schemat 29** Synteza pochodnych 2-funkcjonalizowanych benzimidazoli

## 4.2. Synteza 2-trifluorometyloindoli z odpowiednio podstawionych *o*-nitrotoluenów

Motyw strukturalny 2-trifluorometyloindolu jest licznie reprezentowany w związkach biologicznie czynnych. W literaturze można znaleźć szereg informacji na temat jak ważna jest struktura indolu w chemii medycznej<sup>47</sup> oraz w jak spektakularny sposób na właściwości biologiczne i medyczne może wpłynąć obecność grupy CF<sub>3</sub>.<sup>48</sup>

Znanych jest szereg metod otrzymywania 2-CF<sub>3</sub>-indoli,<sup>49</sup> jednak większość z nich jest złożona i wykorzystuje drogie reagenty (np. reagenty Togniego czy Umemoto) lub wymaga specjalnej aparatury (np. w przypadku reakcji prowadzonych w fotoreaktorach). Ponadto, większość nowoczesnych metod syntezy tych ważnych związków została opracowana lub jest skuteczna jedynie w bardzo małej skali laboratoryjnej (do kilkuset miligramów). Fakt ten budzi wątpliwości co do zastosowania metody w praktycznej syntezie wielogramowej, a tym bardziej w skali przemysłowej. Z tych powodów zdecydowano się na opracowanie efektywnej, tańszej oraz skalowanej metody otrzymywania 2-trifluorometyloindoli. Studia literaturowe pokazały, że do syntezy 2-trifluorometyloindoli nikt dotychczas nie wykorzystał reakcji typu Reisserta (lub Cleisena) bardzo prostej i ogólnej.



Schemat 30 Synteza 2-trifluorometyloindolu z nitrotoluenu

<sup>47</sup> (a) R.J. Sundberg *The Chemistry of Indoles*; Academic Press **1970**. (b) G.W. Gribble *Heterocyclic Scaffolds II: Reactions and Applications of Indoles*, In *Top. Heterocycl. Chem* **2010**. (c) N.K. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, Ch. Kim, A. Verma, E. Choi *Molecules* **2013**, *18*, 6620.

<sup>48</sup> (a) E.P. Gillis, K.J. Eastman, M.D. Hill, D.J. Donnelly, N.A. Meanwell *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315. (b) W.K. Hagmann *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359. (c) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich *Science* **2007**, *317*, 1881.

<sup>49</sup> (a) V.M. Muzalevskiy, A.V. Shastin, E.S. Balenkova, G. Haufe, V.G. Nenajdenko *Synthesis* **2009**, *23*, 3905. (b) Z. Wang, F. Ge, W. Wan, H. Jiang, J. Hao *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1143. (c) K. Miyashita, K. Kondoh, K. Tsuchiya, H. Miyabe, T. Imanishi *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1996**, *11*, 1261. (d) J. Pedroni, N. Cramer *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1932. (e) Z. Wang, T. Zhang, Q. Ma, W. Ni *Synthesis* **2014**, *46*, 3309. (f) Yamakawa, A.; Horino, Y. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2008037760* **2008**. (g) X. Shi, X. Li, L. Ma, D. Shi *Catalysts* **2019**, *9*, 278. (h) J. Xie, Zh.-Q. Wang, G.-F. Jiang *RSC Adv.* **2019**, *9*, 35098. (i) A. Miyazaki, R. Shimizu, H. Egami, M. Sodeoka *Heterocycles* **2012**, *86*, 979. (j) R. Rey-Rodrigues, P. Retailleau, P. Bonnet, I. Gillaizeau *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 3572. (k) M.S. Wiehn, E.V. Vinogradova, A. Togni *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131*, 951. (l) M. Yoshida, T. Yoshida, M. Kobayashi, N. Kamigata *J. Chem. Soc.* **1989**, *1*, 909. (m) W. J. Choi, S. Choi, K. Ohkubo, S. Fukuzumi, E.J. Cho, Y. You *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1454. (n) T. Kino, Y. Nagase, Y. Ohtsuka, K. Yamamoto, D. Uraguchi, K. Tokuhisa, T. Yamakawa *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 98.

W rezultacie zaproponowany został sposób polegający na acylowaniu anionu pochodnej *o*-nitrotoluenu trifluorooctanem etylu, z następczą reduktywną cyklizacją powstałego nitroketonu (Schemat 30). Atutem tej metody wydawała się być jej prostota oraz dostępność zastosowanych reagentów. W szczególności, reagentem dostarczającym grupę trifluorometylową w tej metodzie jest ester kwasu trifluorooctowego, bezpieczny w użyciu i jeden z najtańszych dostępnych źródeł grupy CF<sub>3</sub>.

### **Opracowanie warunków reakcji**

Pierwszym zadaniem w opracowaniu powyższej syntezy był dobór odpowiedniej zasady do wytworzenia nitrotoluenu, który następnie mógł zostać poddany reakcji acylowania.

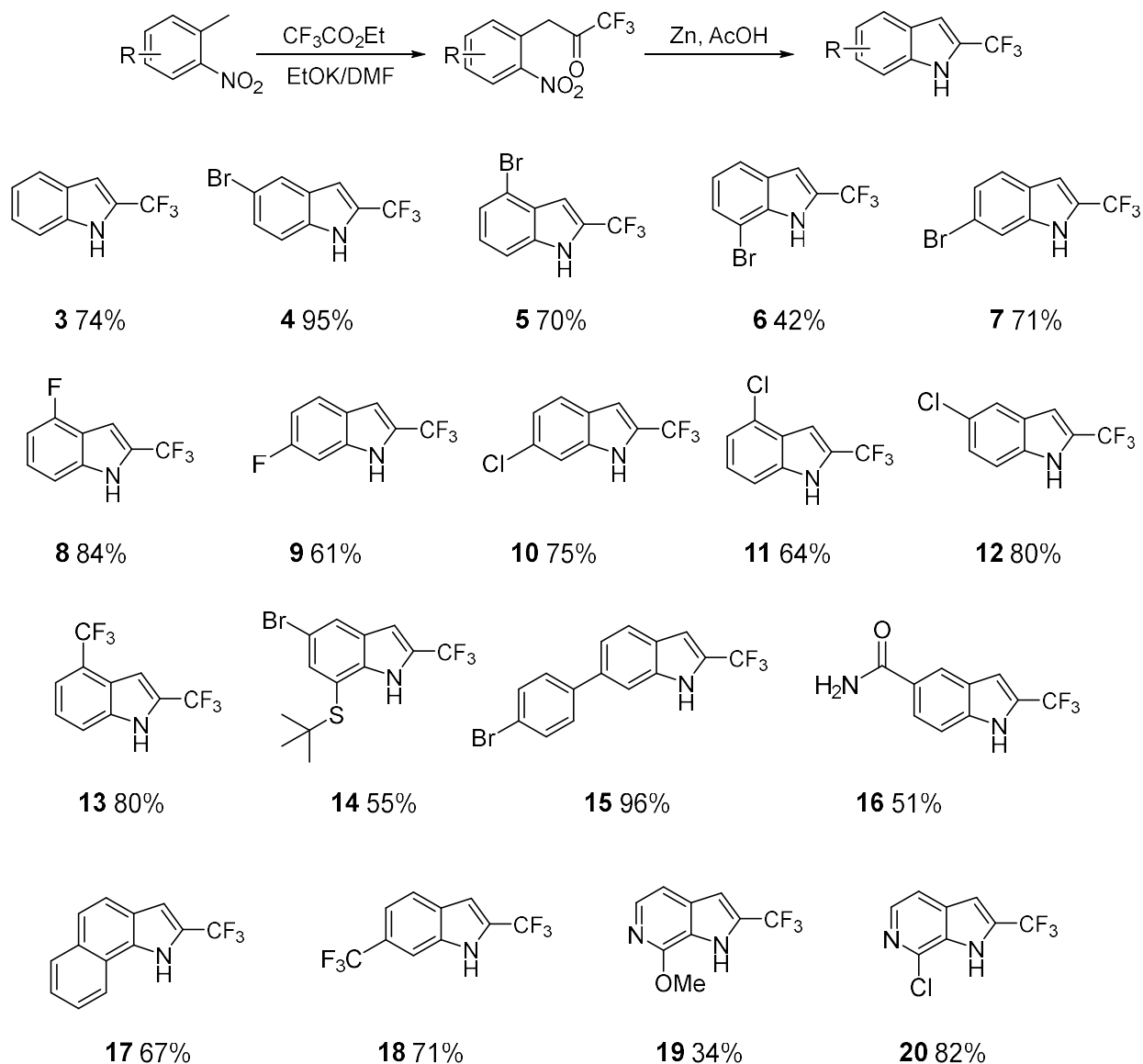
W literaturze opisane są przykłady deprotonowania *o*-nitrotoluenu przy pomocy zasad takich jak: wodorek sodu, wodorotlenek sodu, etanolan sodu lub *t*-butanolan potasu. Przydatność tych zasad w planowanej syntezie sprawdziłam na modelowej reakcji acylowania *o*-nitrotoluenu w różnych układach zasada/rozpuszczalnik.

Próby reakcji z użyciem *t*-butanolanu potasu w różnych rozpuszczalnikach (DMSO, THF oraz DMF) jak i wodoroku sodu w DMF, prowadziły jedynie do śladowych ilości produktu **2**. Dopiero zastosowanie etanolanu potasu w DMF pozwoliło na otrzymanie produktu acylowania z wysoką wydajnością. Udało mi się również ustalić optymalny sposób prowadzenia reakcji polegający na tym, że do roztworu trifluorooctanu etylu w suchym DMF w temperaturze 0-50°C dodaje się w jednej porcji najpierw etanolan potasu a następnie nitrotoluen. W ten sposób można uniknąć powstawania produktu reakcji nitrotoluenu z jego anionem. Następnie mieszaninę pozostawia się do samoistnego ogrzania do temperatury pokojowej.

Kolejnym etapem był wybór odpowiedniego reagenta do reduktywnej cyklizacji związku **2** do produktu **3**. Naturalnym było zastosowanie w tym celu cynku w kwasie octowym, popularnego układu redukującego grupę nitrową i użytego w podobnym celu w klasycznej metodzie syntezy indoli Reisserta. Oprócz tego układu zbadalam możliwość zastosowania innych czynników redukujących takich jak Fe/NH<sub>4</sub>Cl, SnCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O/AcOH oraz Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. W porównawczych eksperymentach reakcja prowadzona w układzie Zn/AcOH dawała najwyższe wydajności i taki też układ został zastosowany w szerokim zakresie reakcji syntezy 2-trifluorometyloindoli. Dwuetapowa synteza prowadzona była z wykorzystaniem surowego, przejściowego produktu acylowania, bez jego izolacji i oczyszczania.

## Zakres stosowności metody

Opracowana metoda pozwoliła na otrzymanie szeregu podstawionych 2-trifluorometyloindoli z bardzo dobrymi wydajnościami (Schemat 31). Część z tych reakcji prowadzonych było w skali 100-250 mmoli, co pozwalało na otrzymanie w jednej reakcji kilkudziesięciu gramów produktu.

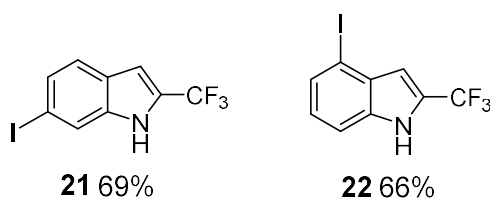


**Schemat 31** Otrzymane pochodne 2-trifluorometyloindolu

W przypadku 5-bromo-2-nitrotoluenu udało się uzyskać wydajność nawet 95% reakcji przeprowadzonej w skali 100 mmoli. Jednocześnie, metoda wykazała pewną tolerancję na rodzaj podstawników w pierścieniu benzenowym i zarówno nitrotolueny podstawione chlorowcami jak i niektórymi grupami elektroakceptorowymi (CN, CF<sub>3</sub>) reagowały z wysoką wydajnością.

Zaobserwowane ograniczenia metody wynikają z wrażliwości podstawników na zasadowe warunki zastosowane w pierwszym etapie reakcji oraz na redukujący charakter etapu drugiego.

Reakcja 4-jodo i 6-jodo-2-nitrotoluenu przy zastosowaniu standardowego układu (Zn/AcOH) zachodziła z częściową redukcją jodu z cząsteczki produktu. Dysponując jedynie klasycznymi metodami rozdziału mieszaniny reakcyjnej rozdzielenie produktu głównego i ubocznego okazało się niemożliwe. Próba wykorzystania układów redukcyjnych opartych na chlorku cyny prowadziła do otrzymania jedynie hemiaminalu z niewielką wydajnością 36% a zastosowanie układu Fe/NH<sub>4</sub>Cl okazało się nieskuteczne (Rysunek 4). Natomiast w obecności ditionianu sodowego w przypadku obu jodozwiązków powstał wyłącznie właściwy produkt (**21** oraz **22**), chociaż z nieco niższą wydajnością.



Rysunek 4

Ze względu na silne zasadowe środowisko reakcja nitrotoluenu zawierającego w pierścieniu grupę CN prowadziła do hydrolizy grupy cyjanowej do amidowej. Podstawniki w pierścieniu nitrotoluenu mają istotny wpływ na reaktywność danego związku w reakcji acylowania. 3-Metylo-2-nitrotoluen nie ulegał reakcji acylowania, gdyż jego kwasowość jest zbyt mała. Z drugiej strony, łatwo przeprowadzony w anion nitrotoluen podstawiony grupą SO<sub>2</sub>Me, nie był wystarczająco nukleofilowy i w stosowanych warunkach nie reagował z trifluorooctanem etylu.

### Podsumowanie

Niezależnie od pewnych ograniczeń, opracowana metoda pozwala na otrzymywanie szerokiej gamy podstawionych 2-trifluorometyloindoli w łagodnych warunkach, wykorzystując jedynie tanie, dostępne reagenty i bez wydzielenia produktów pośrednich. Wysokie wydajności i powtarzalne wyniki otrzymuje się prowadząc reakcje w skali wielogramowej, co jest cenną zaletą w perspektywie możliwości wykorzystania metody także do syntez wielkoskalowych.

Powyższe wyniki zostały opublikowane w pracy:

**Magdalena Walewska-Królikiewicz, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel**

„Two-step, regioselective, multigram-scale synthesis of 2-(trifluoromethyl)indoles from

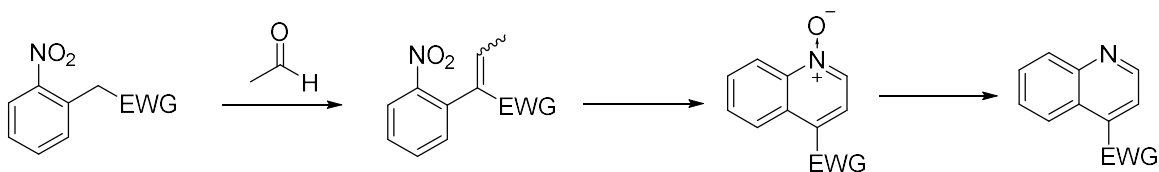
2-nitrotoluenes” *Tetrahedron Lett.* **2021**, 86, 153515.

### 4.3. Synteza 4-EWG chinolin z aktywowanych pochodnych 2-nitrotoluenu

Szkielet chinoliny jest jednym z najważniejszych heterocyklicznych układów w chemii organicznej.<sup>50</sup> Różnie podstawione chinoliny, ich *N*-tlenki i podobne związki są ważnymi materiałami wyjściowymi w syntezie rozlicznych, bardziej złożonych cząsteczek o znanej lub przewidywanej aktywności biologicznej.<sup>51</sup> W szczególności dotyczy to chinolin posiadających podstawniki, które można modyfikować, przekształcać i w ten sposób rozszerzać zakres syntezy w stronę pożądaných struktur. Dlatego synteza takich związków powinna pozwolić na dostarczenie produktów w znacznych ilościach. Przegląd literatury wykazał niedostatek takich metod, a te opisane najczęściej wiązały się z użyciem kosztownych bądź niepożądanych reagentów i/lub warunków. Także prowadzone wcześniej i publikowane w Zespole VII prace nie dały zadowalających rezultatów ze względu na ich zakres, skalę i powtarzalność.<sup>52</sup>

Dwuetapowa synteza tlenków chinolin polegająca na kondensacji typu Knoevenagla aktywowanych pochodnych *o*-nitrotoluenu z aldehydem octowym, a następnie cyklokondensacji pod wpływem zasad, wymagała opracowania dla obu etapów warunków gwarantujących zadowalające wydajności procesu dla pochodnych nitrotoluenu aktywowanych różnymi grupami elektronoakceptorowymi (Schemat 32).

Chinoliny podstawione w pozycji 4 są w niewielkim stopniu opisane w literaturze.<sup>53</sup>



**Schemat 32** Synteza pochodnej chinoliny posiadających podstawnik EWG w pozycji 4

Pierwszy etap syntezy jest oparty na kondensacji Knoevenagla. Obecność grupy elektronoakceptorowej pozwala na stabilizację otrzymanego pod wpływem nawet słabej zasady

<sup>50</sup> (a) B.S. Matada, R. Pattanashettar, N.G. Yernale *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *32*, 115973. (b) O. Afzal, S. Kumar, M.R. Haider, M.R. Ali, R. Kumar, M. Jaggi, S. Bawa *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 871. (c) R.H. Manske *Chem. Rev.* **1942**, *30*, 113.

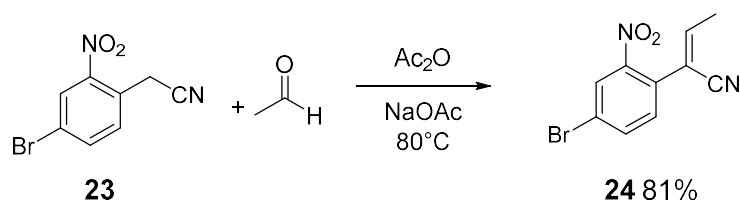
<sup>51</sup> (a) S. Sharma, K. Singh, S. Singh *Curr. Org. Synth.* **2023**, *20*, 606. (b) K. Singha, I. Habib, M. Hossain, *Chemistry Select* **2022**, *7*, e20220353. (c) V. Sharma, D.K. Mehta, R. Das *Mini-Rev. Med. Chem.* **2017**, *17*, 1557.

<sup>52</sup> (a) K. Anczkiewicz, M. Krolikiewicz, Z. Wrobel, K. Wojciechowski *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3924. (b) Z. Wróbel, A. Kwast, M. Mąkosza *Synthesis* **1993**, *31*. (c) Z. Wrobel, M. Mąkosza *Tetrahedron* **1993**, 5315. (d) R. Bujok, Z. Wrobel, K. Wojciechowski *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1014.

<sup>53</sup> (a) S.R. Banini, M.R. Turner, M.M. Cummings, B.C.G. Soderberg *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3603. (b) F.N. Palmer, F. Lach, C. Poriel, A.G. Pepper, M.C. Bagley, A.M.Z. Slawin, Ch. Moody *J. Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3805.

anionu oraz na przeprowadzenie reakcji addycji nukleofilowej. Produkt kondensacji można poddać cyklizacji do tlenku chinoliny. Osobnym zagadnieniem było znalezienie odpowiedniego sposobu redukcji tlenku chinoliny z zachowaniem grup 4-EWG.

Warunki kondensacji z aldehydem octowym wzorowane były na opisanej kondensacji Knoevenagla związków dikarboksylowych.<sup>54</sup> Aktywowane pochodne nitrotoluenu okazały się jednak za mało aktywne i opisany w literaturze bromek litu należało zastąpić mocniejszą zasadą. Próby wykorzystania w tym celu LiCl, Et<sub>3</sub>N i DBU Były nieskuteczne. Dobre rezultaty zapewniło użycie NaOAc (Schemat 33).



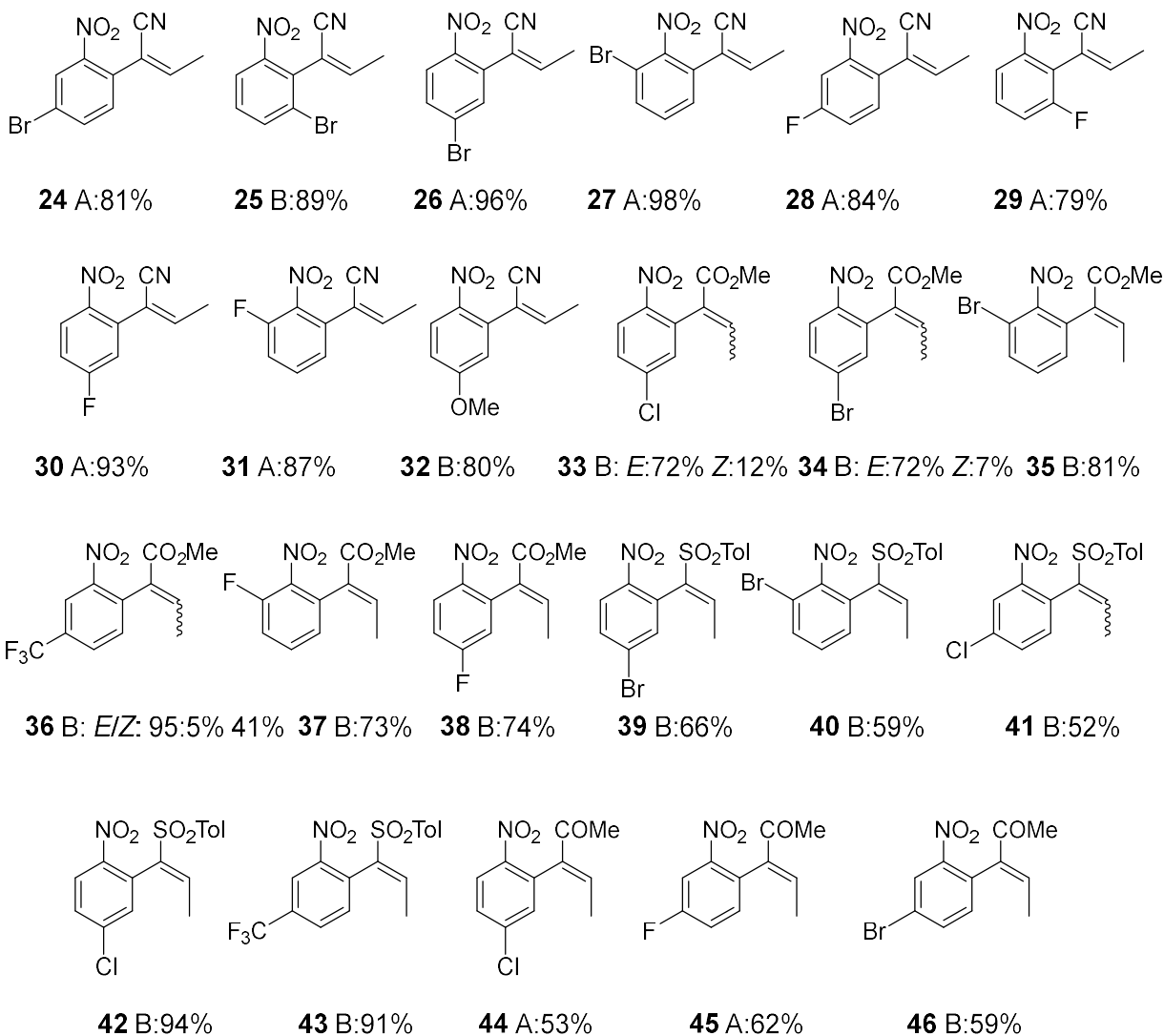
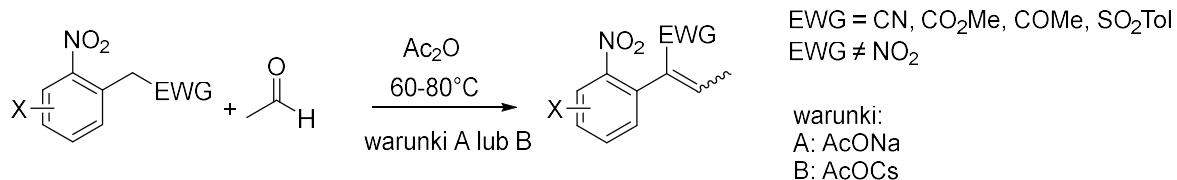
### Schemat 33 Optymalizacja kondensacji Knoevenagla w pierwszym etapie syntezy

W tych warunkach została przeprowadzona synteza pochodnych 2-nitrostyrenu, w których rolę grupy aktywującej podwójne wiązanie pełniły, oprócz grupy cyjanowej, także sulfonowa, estrowa, karbonylowa oraz nitrowa (Schemat 34). W większości z nich produkty kondensacji powstawały z dobrą lub bardzo dobrą wydajnością. Jedynie reakcje  $\alpha,2$ -dinitrotoluenu miały nieselektywny przebieg i prowadziły do złożonej mieszaniny produktów.

W niektórych przypadkach, gdy rezultat okazał się mało zadowalający znacznie lepsze wyniki zapewniało zastosowanie mocniejszej zasady – octanu cezu.

Geometria otrzymanych alkenów była zróżnicowana i silnie zdeterminowana wielkością aktywującej grupy funkcyjnej. Nienasycone nityle tworzyły się wyłącznie w konfiguracji *Z*, sulfony w konfiguracji *E*, a estry jako mieszanina izomerów. Jak się okazało później na etapie cyklizacji konfiguracja tych związków nie odgrywała istotnej roli.

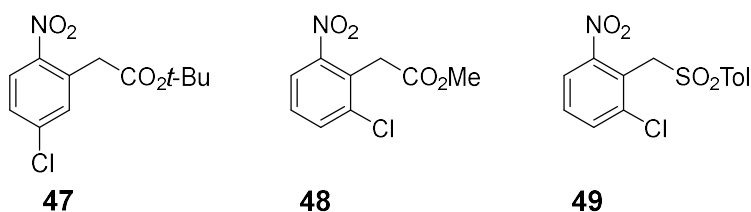
<sup>54</sup> M. Sylla, D. Joseph, E. Chevallier, C. Camara, F. Dumas *Synthesis* **2006**, 6, 1045.



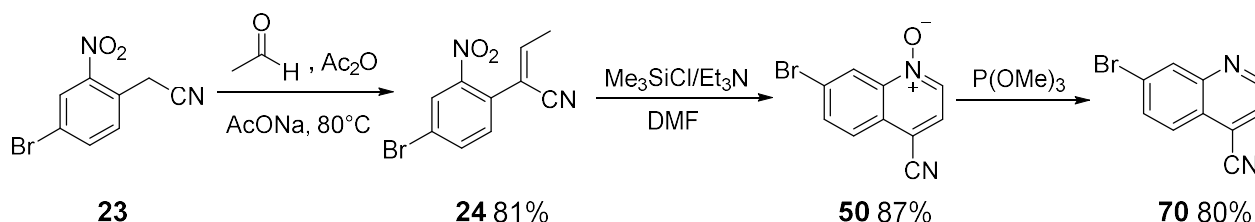
**Schemat 34** Produkty kondensacji aktywowanych 2-nitrotoluenów z aldehydem octowym

Ograniczenia reakcji, jakie zostały zaobserwowane, wynikały z zawady sterycznej występującej w rejonie tworzenia nowych wiązań. Produkt kondensacji nie powstał w reakcji dla związków aktywowanych grupą estrową i sulfonową, posiadających zatłoczenie w pozycji trzy w pierścieniu aromatycznym. Co ciekawe w przypadku analogicznego nitylu wydajność otrzymanego produktu była bardzo wysoka. Również wielkość grupy estrowej wpływała negatywnie na przebieg reakcji

(Rysunek 5). Ester *t*-butylowy **47** nie dał spodziewanego produktu, podczas gdy zarówno analogiczny nityryl jak i ester metylowy reagowały z bardzo dobrą wydajnością.



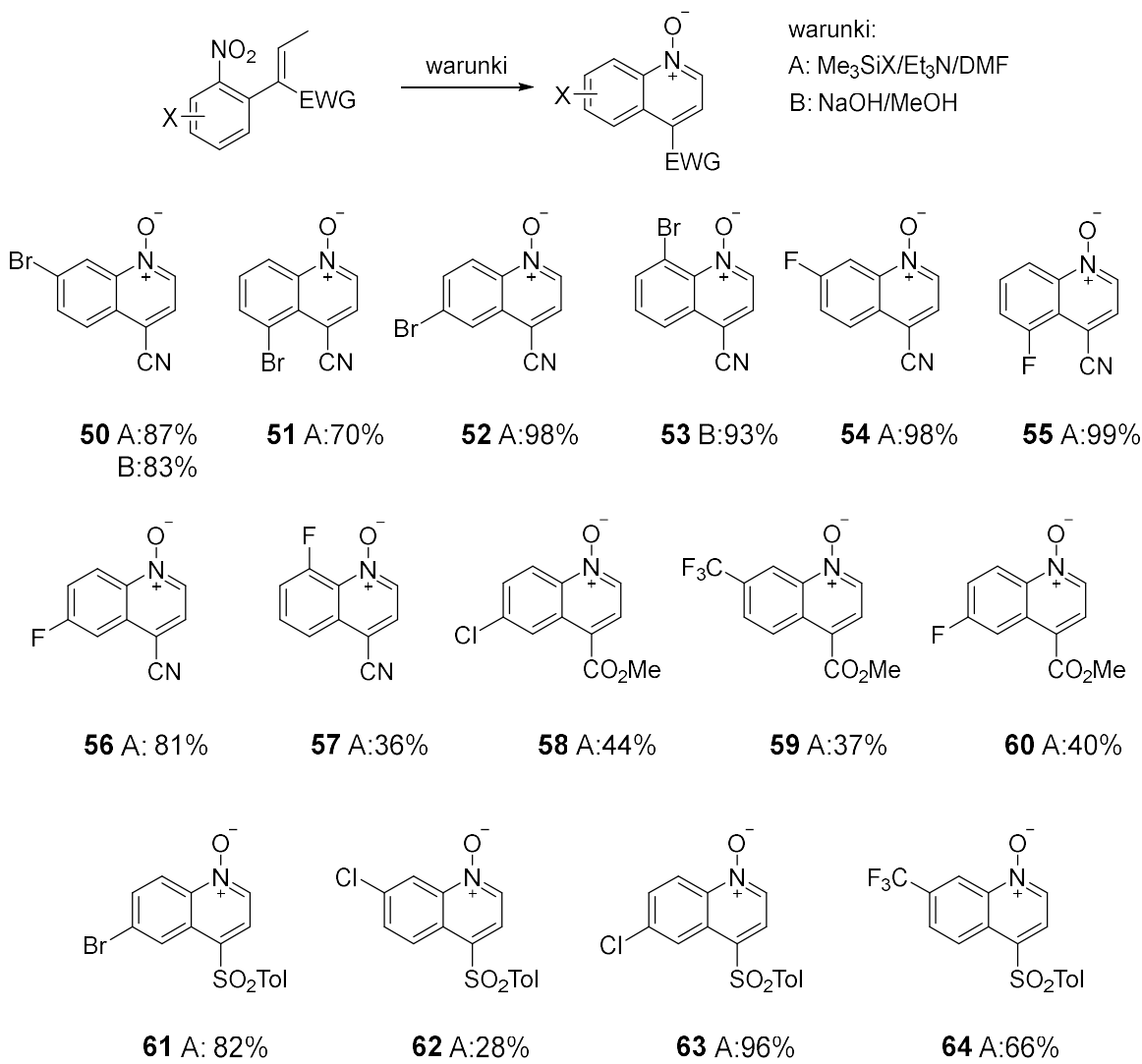
**Rysunek 5** Substraty niereaktywne w reakcji kondensacji



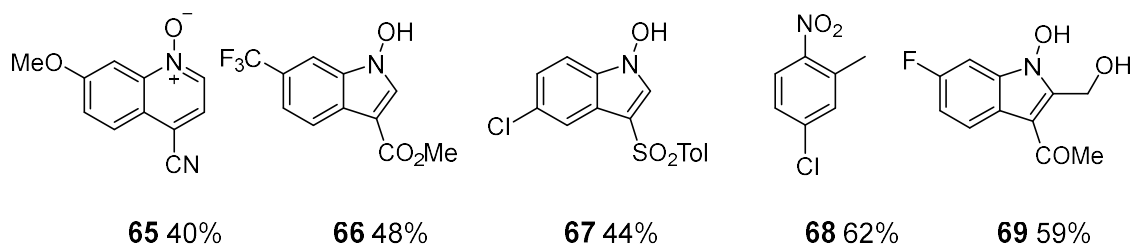
**Schemat 35** Całkowita synteza modelowa o wydajności 56%

Na podstawie wcześniejszych prac, do etapu cyklizacji jako warunki najbardziej obiecujące, wybrane zostały  $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Et}_3\text{N}$  i zasadowy  $\text{NaOH}/\text{MeOH}$ . Oba układy zostały sprawdzone w syntezie modelowej, zakończonej odtlenieniem otrzymanego tlenku chinoliny za pomocą  $\text{P}(\text{OMe})_3$  (Schemat 35).

Zebrane na Schemacie 36 wyniki zostały uzyskane w większości przy użyciu chlorku trimetylosililowego i trietyloaminy w DMF. Do cyklizacji estrów został jednak użyty bromek trimetylosililowy w HMPA, który zapewnił wyższe wydajności. W warunkach zasadowych cyklizacja nityryli przebiegała efektywnie, natomiast estry i sulfony dawały na ogół niepożądane produkty. Zostały one zidentyfikowane i został zaproponowany mechanizm ich powstawania. Produkt **65** powstał w reakcji cyklizacji bromonitrylu **24** z następczym podstawieniem atomu bromu przez jon metoksyłowy.



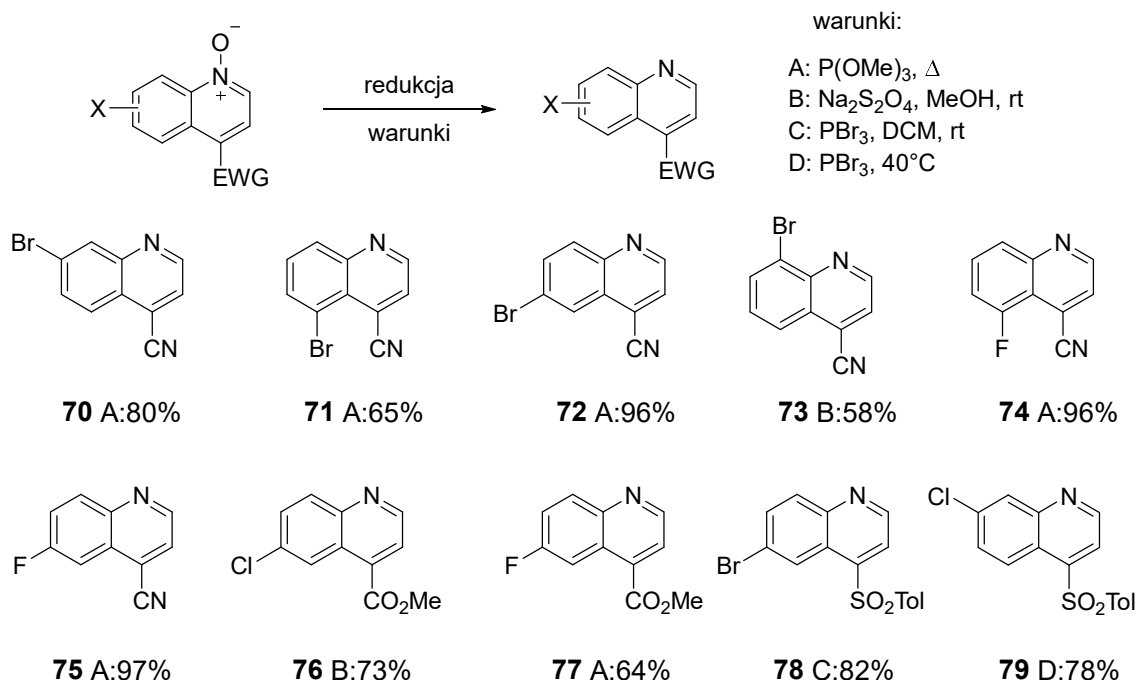
**Schemat 36** Produkty cyklizacji do *N*-tlenków chinolin



**Rysunek 6** Nieoczekiwane produkty cyklizacji w warunkach zasadowych

Do redukcji tlenków chinolin początkowo zastosowany został P(OMe)<sub>3</sub> w bardzo dużym nadmiarze jako czynnik redukujący oraz rozpuszczalnik. Sprawdził się w przypadku nitryli, także w skali wielogramowej (do 120 mmoli). Ditionian sodowy również dawał dobre rezultaty w redukcji nitryli

i estrów, jednak nie był odpowiedni dla sulfonów gdyż redukcji ulegała również grupa sulfonowa. Te związki udało się zredukować z zachowaniem grupy sulfonowej w łagodnych warunkach stosując PBr<sub>3</sub> w temperaturze pokojowej.



**Schemat 37** Produkty redukcji tlenków chinolin do chinolin

### Podsumowanie

Pomimo pewnych trudności udało się opracować bardzo praktyczną, eliminującą wykorzystanie metali ciężkich syntezę chinolin posiadających w pozycji 4 podstawniki wyciągające elektrony. Wykorzystanym substratem są łatwo dostępne i szeroko stosowane 2-nitrotolueny aktywowane obecnością podstawnika EWG w grupie metylowej. Dodatkowo, podobnie jak w przypadku przedstawionej w poprzednim rozdziale syntezy indolu, reakcje były prowadzone w skali wielogramowej.

Powyższe wyniki zostały opublikowane w pracy:

**Magdalena Walewska-Królikiewicz, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel**

“Comprehensive approach to the multigram, heavy-metal-free synthesis of 4-EWG-substituted quinoline derivatives” *Tetrahedron Lett.* **2023**, *146*, 133632.

## 4.4. Synteza 1,2-dipodstawionych benzimidazoli z *N*-arylo- i *N*-alkilo-2-nitroanilin

Większość klasycznych metod syntezy benzimidazoli, stosowanych z powodzeniem i rozwijanych do dziś, prowadzi do związków niepodstawionych na atomie azotu. W przypadku niesymetrycznego podstawienia pierścienia sześciocłonowego łatwa tautomeryzacja powoduje powstawanie mieszanin izomerycznych produktów. Także następcze alkilowanie bądź arylowanie na atomie azotu nie jest regioselektywne. Z tego powodu zestaw metod syntezy bardziej złożonych, *N*-podstawionych benzimidazoli jest znacznie węższy.<sup>55</sup> Jednym z bardziej owocnych podejść jest wykorzystanie podstawionych na atomie azotu pochodnych 2-nitroanilin. Opisanie w literaturze metody zaczynają się od redukcji grupy nitrowej do aminowej, co zwykle wiąże się z użyciem metali lub innych niewygodnych technik, a zróżnicowanie reaktywności między obydwooma grupami aminowymi nie zawsze gwarantują wysoką regioselektywność późniejszej cyklizacji.

W zespole VII IChO zaproponowano metodę polegającą na odtlenieniu grupy nitrowej przy pomocy związków fosforu(III) z utworzeniem na jej miejscu grupy iminofosforanowej, która następnie bierze udział w tworzeniu skondensowanego pierścienia heterocyklicznego. W ten sposób otrzymano szereg 1,2-dipodstawionych pochodnych benzimidazolu.

W swojej pracy postanowiłam wykorzystać zarówno wielokierunkową reaktywność (*o*-amino-arylo)iminofosforanów, jak i doświadczenie zdobyte na tym polu w zespole VII IChO w poprzednich latach, i rozszerzyć obszar zastosowań iminofosforanów w stronę użytecznych metod syntezy 1,2-dipodstawionych benzimidazoli. Prace te prowadzone były w dwóch kierunkach – opracowania praktycznej metody syntezy *N*-arylowych pochodnych 2-trifluorometylobenzimidazoli oraz podejście do syntezy 2-funkcjonalizowanych benzimidazoli podstawionych na atomie azotu grupą alkilową.

---

<sup>55</sup> L. Carvalho, E. Fernandes, M. Marques *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12544.

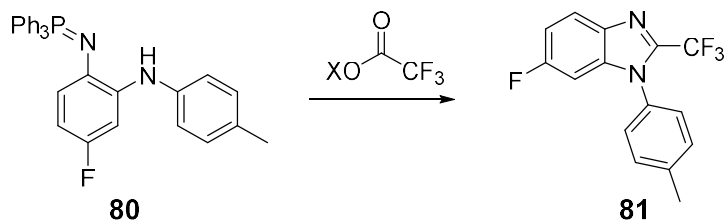
#### 4.4.1. Synteza 1-arylo-2-trifluorometylobenzimidazoli z *o*-nitroanilin

Benzimidazol jest azotowym związkiem heterocyklicznym, którego pochodne mają szerokie zastosowanie w chemii biomedycznej. Biorąc pod uwagę wpływ grupy trifluorometylowej na własności struktur z nią związanych, połączenie benzimidazolu z grupą CF<sub>3</sub> wydaje się szczególnie ciekawe a w literaturze nie ma wielu opisanych metod pozwalających na osiągnięcie tego celu. Do syntezy pochodnych 2-trifluorometylowych została zaadaptowana wytyczona w ubiegłych latach metoda otrzymywania 2-(aryloamino)aryloiminofosforanów, a także ich reakcja z chlorkami kwasowymi prowadząca do 2-alkilowych pochodnych benzimidazolu.<sup>56</sup>

##### Wybór właściwych warunków reakcji

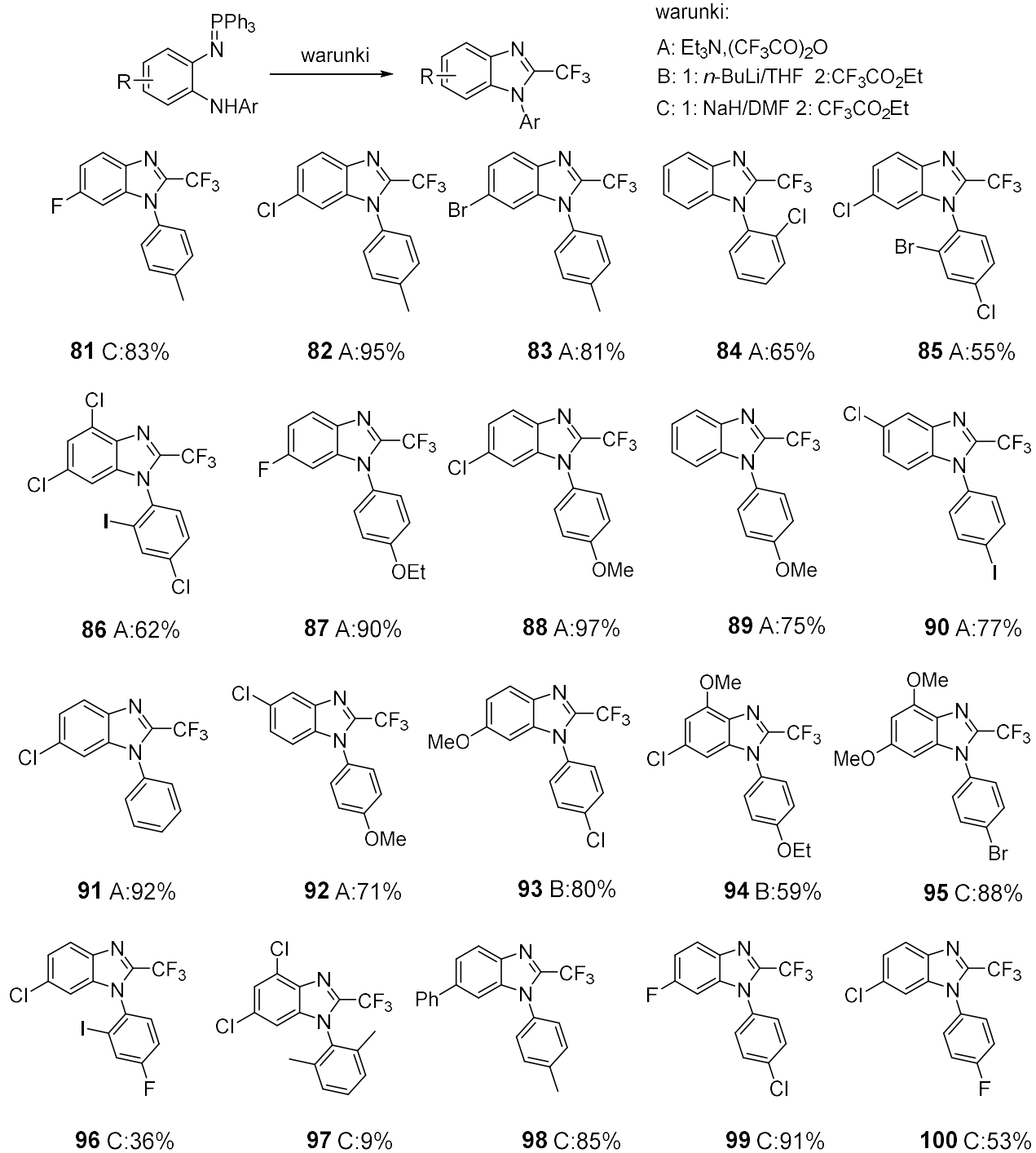
W celu realizacji celów niniejszych pracy wykorzystane zostały doświadczenia zdobyte w czasie wcześniejszych badań w zespole VII IChO PAN. Na ich podstawie potrzebne do badań *N*-aryloiminofosforany zostały otrzymane z *N*-arylo-2-nitroanilin i tryfenylofosfiny.

**Tabela 1** Optymalizacja reakcji iminofosforanu z odpowiednim elektrofilem



Elektrofil X	Zasada	Rozpuszczalnik	Temp. [°C]/ Czas [h]	Wydajność [%]
Et	brak	MeCN	100/24	0
Et	EtOK	DMF	rt/24	0
Et	<i>t</i> -BuOK	DMF	rt/24	0
Et	<i>n</i> -BuLi	THF	-78 → rt/24	50
Et	NaH	DMF	60/3 → rt/24	83
Et	NaH	DMSO	60/3 → rt/24	ślady
Et	NaH	HMPA	50/3 → rt/24	67
CF <sub>3</sub> CO	Et <sub>3</sub> N	DCM	-78 → rt/24	63

<sup>56</sup> E. Łukasik, Z. Wróbel *ARKIVOC* **2016**, (iv), 67.



**Schemat 38** Otrzymane pochodne 2-trifluorometylobenzimidazolu

Jako elektrofile zostały wybrane trifluoroctan etylu oraz bezwodnik trifluoroctowy. Optymalizacja warunków reakcji modelowej wykazała że najlepszymi warunkami dla przeprowadzenia reakcji

będzie użycie trifluorooctanu etylu wobec wodoru sodu w DMF. W tych warunkach otrzymałam szereg trifluorometylobenzimidazoli z bardzo dobrą wydajnością (Schemat 38).

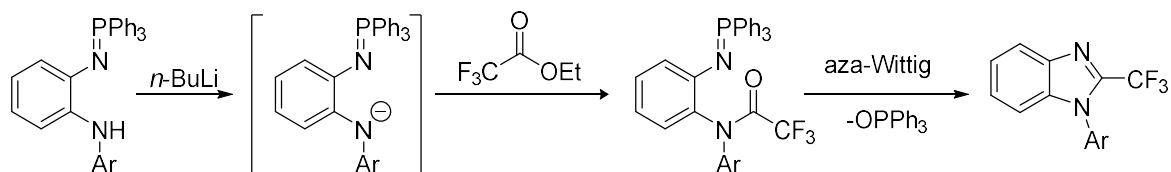
W trakcie sprawdzania zakresu stosowalności wybranej metody sporo wyników okazało się jednak niezadowolających. Z tego powodu dla związków które dawały niską wydajność sprawdzone zostały dodatkowo pozostałe możliwe warianty prowadzenia syntezy.

Dla związków zawierających w pozycji *orto* lub *para* podstawnik elektronodonorowy (OMe) trzeba było zastosować o wiele mocniejszą zasadę jaką jest *n*-BuLi (wariant B, Schemat 38) lub wodorek sodu (wariant C, Schemat 38), a w drugim etapie ester – trifluorooctan etylu. Dopiero przy zastosowaniu takich warunków można było uzyskać zadowalającą wydajność produktów.

Dobrych wydajności nie udało się otrzymać jedynie dla substratów zawierających podstawniki stwarzające znaczne zatłoczenie w okolicy centrum reakcji, czyli w pozycjach *orto* aromatycznego podstawnika przy atomie azotu.

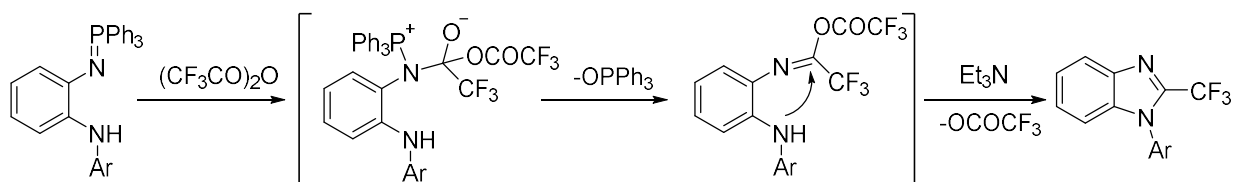
### Mechanizm reakcji

W cząsteczce iminofosforanów stosowanych w badaniach znajdują się dwa centra nukleofilowe. Rozważania na temat przebiegu reakcji prowadzą do wniosku że w zależności od użytej zasady ma miejsce inny mechanizm reakcji ( Schemat 39 oraz Schemat 40).



**Schemat 39** Mechanizm reakcji z wykorzystaniem mocnej zasady

W przypadku wykorzystania mocnej zasady *n*-BuLi lub NaH następuje wygenerowanie anionu na atomie azotu aminowego który ulega reakcji acylowania, a następnie wewnątrzcząsteczkowej reakcji aza-Wittiga.



**Schemat 40** Mechanizm cykliczacji z udziałem Et<sub>3</sub>N oraz bezwodnika trifluorooctowego

Podsumowując, udało się opracować metodę syntezy 1-arylo-2-trifluorometylobenzimidazoli z *o*-nitroanilin. Zaproponowane wariantowe warunki reakcji pozwoliły na otrzymanie produktów w większości z bardzo dobrymi wydajnościami.

Powyższe wyniki zostały opublikowane w pracy:

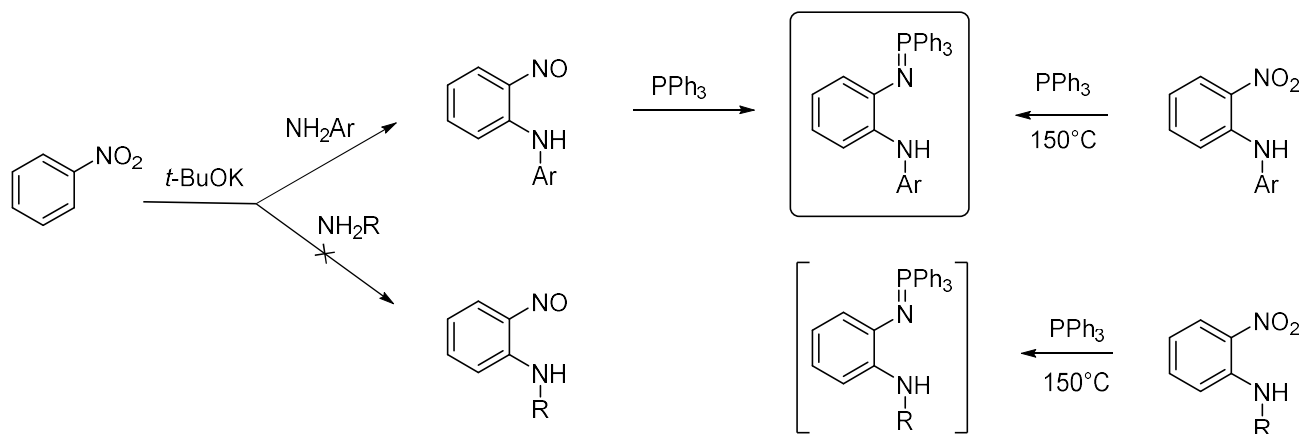
**Magdalena Walewska-Królikiewicz**, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel

”(2-Aminoaryl)iminophosphoranes as Versatile Starting Materials for the Synthesis of 1-Aryl-2-trifluoromethylbenzimidazoles” *Synlett* **2022**, 33, 1092.

#### 4.4.2. Synteza 1-alkilo-2-funkcjonalizowanych benzimidazoli z *o*-nitroanilin

Literatura dotycząca aktywności biologicznej benzimidazoli pokazuje, że oprócz 1-arylowych lub 1-niepodstawionych pochodnych, te z grupą alkilową przy atomie azotu są licznie reprezentowane w chemii biomedycznej.<sup>57</sup>

Potrzeba opracowania praktycznej metody syntezy tytułowych związków istniała pomimo wytyczenia już wcześniej drogi prowadzącej do 1-arylowych pochodnych benzimidazolu, benzimidazol-2-ionu, 2-aminobenzimidazolu i 2-alkilo(arylo)benzimidazolu.<sup>58</sup> Powód pierwszy, to ograniczone możliwości syntezy wyjściowych aryloiminofosforanów z grupą alkilową przy aminowym atomie azotu. Tradycyjna, łagodna i wydajna metoda, polegająca na reakcji *N*-alkilo-2-nitrozoanilin z fosfinami nie mogła być zastosowana ze względu na niedostępność takich nitrozoanilin, których nie udaje się otrzymać z odpowiednich nitrozwiązków i zdeprotonowanych amin alifatycznych. Jedyną metodą syntezy potrzebnych iminofosforanów z nitrozwiązków jest odtlenienie *N*-alkilo-2-nitroanilin w znacznie ostrzejszych warunkach. (Schemat 41).



**Schemat 41** Sposoby otrzymywania *N*-podstawionych 2-aminoaryloiminofosforanów z nitroarenów.

Drugi powód, to stwierdzona na jednym przykładzie otrzymanego ze słabą wydajnością, iminofosforanu *N*-alkilowego jego nietrwałość i skłonność do rozkładu w procesie izolacji i oczyszczania. Fakt ten uniemożliwił stosowanie *N*-alkilowych iminofosforanów jako samodzielnych związków wyjściowych do dalszych syntez. Koniecznością było więc znalezienie

<sup>57</sup> (a) M. Alamgir, D.S.C. Black, N. Kumar *Top. Heterocycl. Chem.* **2007**, 9, 87 (b) M. Tatsuta, M. Kataoka, K. Yasoshima, S. Sakakibara, Y. Shogase, M. Shimazaki, T. Yura, Y. Li, N. Yamamoto, J. Gupta, K. Urbahns, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2265.

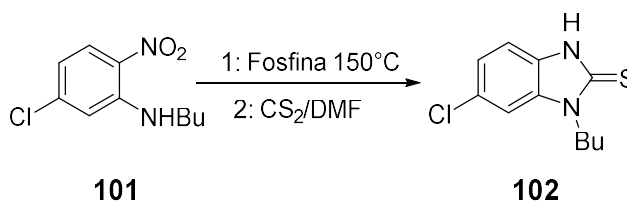
<sup>58</sup> (a) E. Łukasik, Z. Wróbel *Synlett* **2014**, 25, 217. (b) E. Łukasik, Z. Wróbel *Heteroat. Chem.* **2016**, 27, 372. (c) E. Łukasik, Z. Wróbel *Synthesis* **2016**, 48, 1159. (d) E. Łukasik, Z. Wróbel *Synthesis* **2016**, 48, 263. (e) E. Łukasik, Z. Wróbel *ARKIVOC* **2016**, (iv), 67.

najlepszego sposobu przekształcenia *N*-alkilo-2-nitroanilin w iminofosforany a następnie wykorzystanie ich *in situ* w następczych reakcjach cyklizacji.

Pierwszym krokiem był dobór związku fosforu(III) do reakcji tworzenia iminofosforanu. Wzorując się na wcześniejszych eksperymentach, przemianę modelowej *N*-butylo-5-chloro-2-nitroaniliny prowadziłam za pomocą nadmiaru związku fosforowego, bez rozpuszczalnika, w temperaturze 150°C. Z powodu nietrwałości, utworzony produkt był bez wydzielania wprowadzany w reakcję z dwusiarczkiem węgla, czego wynikiem było powstanie odpowiedniego benzimidazol-2-tionu. Wydajność tego produktu stanowiła porównawczą miarę efektywności pierwszego etapu.

Ze względu na niestabilność produktu pośredniego wybór fosfiny został dokonany na podstawie wydajności drugiego etapu reakcji modelowej (Tabela 2).

**Tabela 2** Optymalizacja warunków pierwszego etapu reakcji

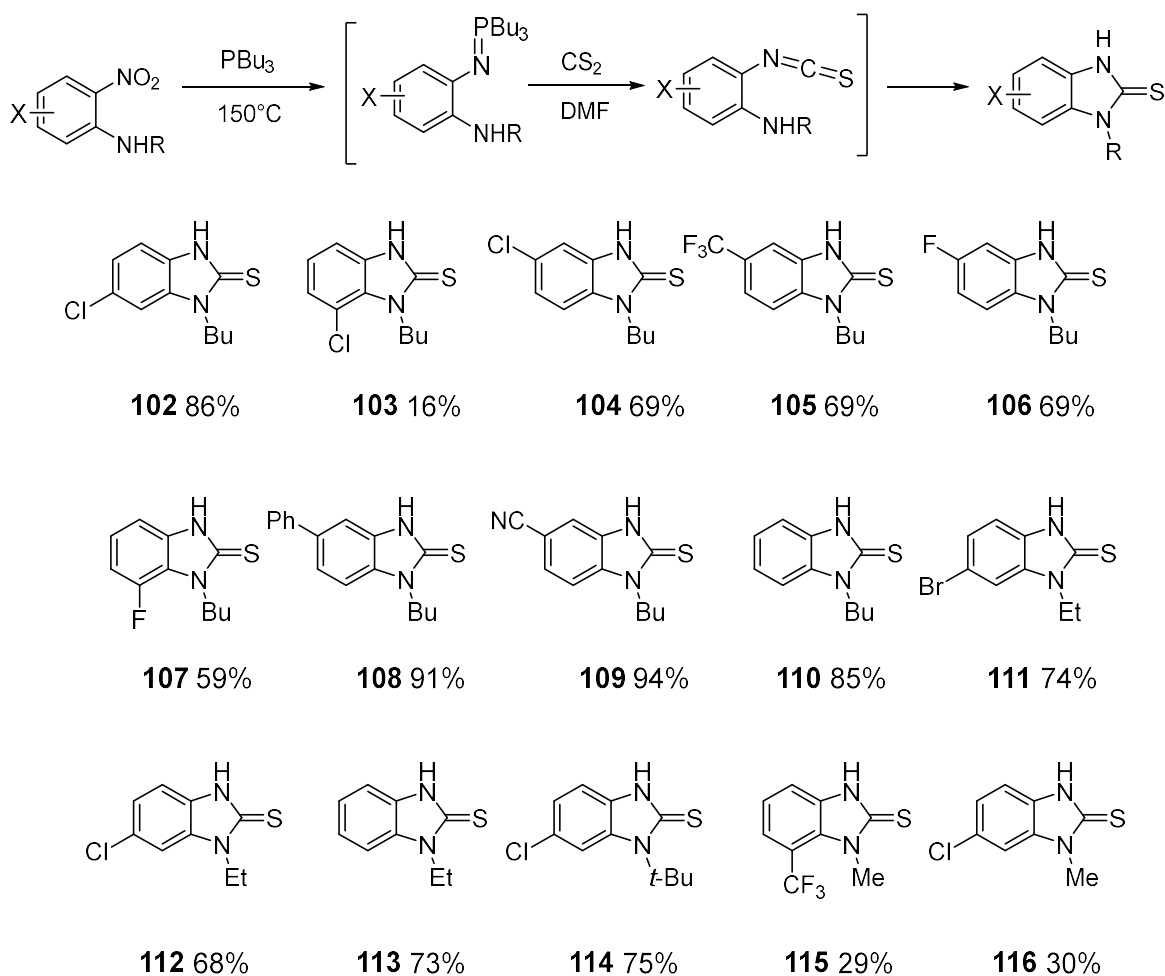


Fosfina	Eq	Wydajność [%]
(Ph <sub>2</sub> PCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2	64
PPh <sub>3</sub>	5	62
P(OMe) <sub>3</sub>	5	50
PBu <sub>3</sub>	5	74

Najwydajniejsza okazała się tributylfosfina i ona została użyta do wytworzenia przejściowych iminofosforanów, poddanych następnie reakcji z różnymi czynnikami elektrofilowymi w celu otrzymania podstawionych w pozycji 2-benzimidazoli.

### Synteza benzimidazol-2-tionów oraz benzimidazol-2-onów

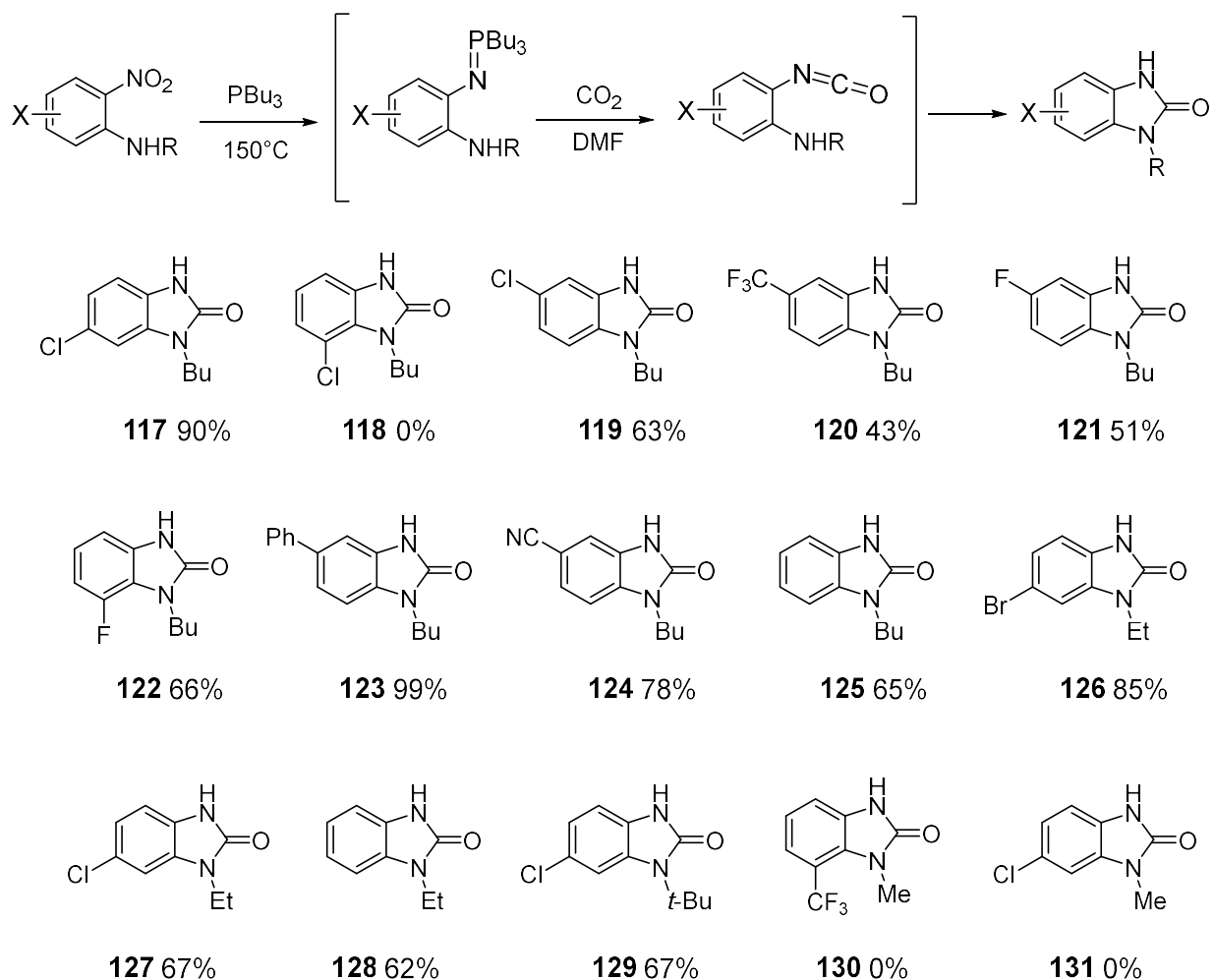
Benzimidazol-2-tiony otrzymałam w reakcji odpowiedniej nitroaniliny w dwuetapowej syntezie z wykorzystaniem disiarczku węgla (Schemat 42).



**Schemat 42** Otrzymane pochodne benzimidazol-2-tionów

Wykorzystanie disiarczku węgla pozwoliło na otrzymanie szeregu produktów z dobrą wydajnością. Analogiczne reakcje zostały przeprowadzone z dwutlenkiem węgla (Schemat 43), wprowadzonym do środowiska reakcji w postaci rozdrobnionego suchego lodu w znacznym nadmiarze.

Warto zwrócić uwagę, że w przypadku niskiej wydajności reakcji z CS<sub>2</sub> analogiczna reakcja z CO<sub>2</sub> nie zaszła. Zakładamy, że wynika to z mniejszej reaktywności dwutlenku węgla.

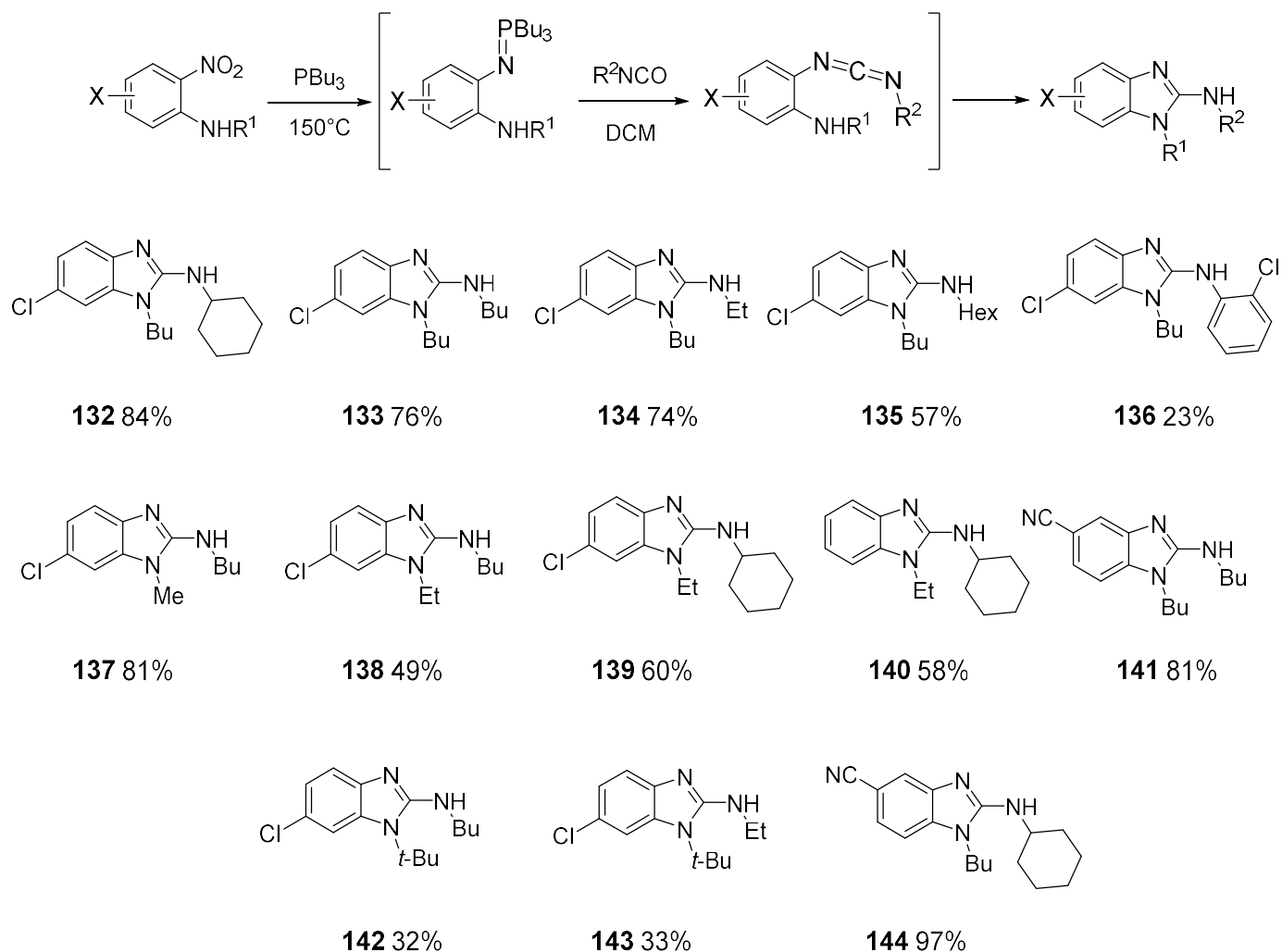


**Schemat 43** Otrzymane pochodne benzimidazol-2-onów

Wielkość podstawnika alkilowego ma pozytywny wpływ na wydajność reakcji. Natomiast obecność dużych podstawników w pozycji *ortho* do grupy alkiloaminowej wpływa na zmniejszenie wydajności reakcji. Próba przeprowadzenia reakcji z podstawnikiem w pozycji *ortho* do grupy nitrowej w nitroanilinie (*N*-butylo-3-bromo-2-nitroanilina) nie pozwoliła na uzyskanie produktu.

### Synteza 2-(alkiloamino)benzimidazoli

Po zadowalających rezultatach reakcji iminofosforanów z dwutlenkiem węgla oraz disiarczkiem węgla postanowiono sprawdzić przebieg reakcji z izocyjanianami. Reakcje wytworzonych *in situ* iminofosforanów z izocyjanianami prowadzone były w temperaturze pokojowej w DCM.

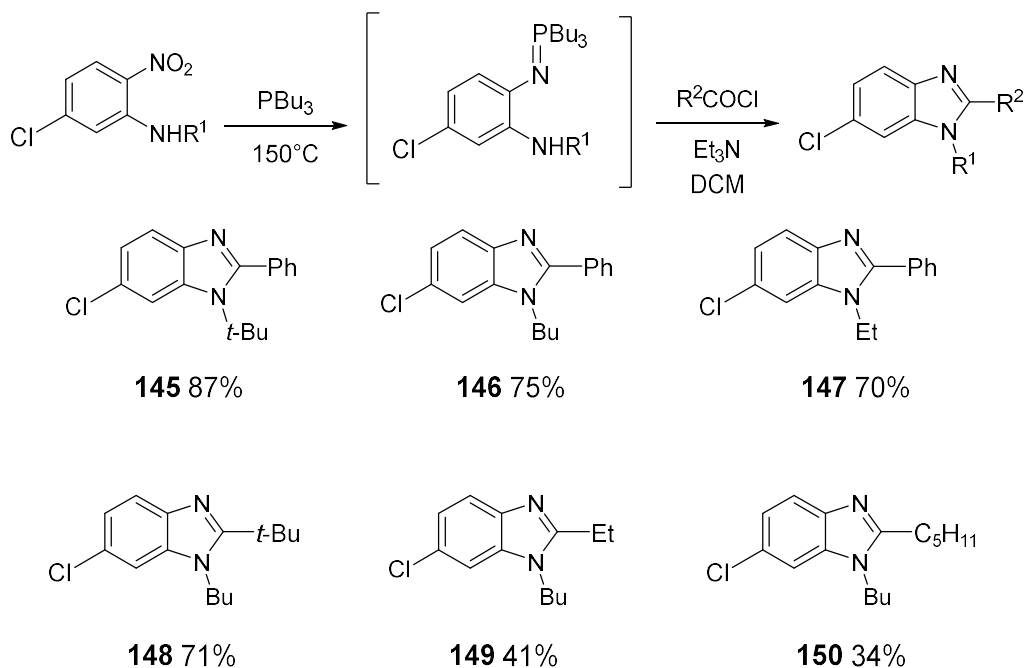


**Schemat 44** Otrzymane pochodne 2-(alkiloamino)benzimidazoli

Większość produktów powstała z dobrą i bardzo dobrą wydajnością (49-97%, Schemat 44). Reakcja nie nakłada żadnych ograniczeń na rodzaj izocyjanianów alkilowych, jedynie podstawnik aromatyczny w izocyjanianie dał mało zadowalający rezultat (**136** - 23%). Można natomiast zaobserwować, że zatłoczenie przy atomie azotu anilinowego spowodowane obecnością rozgałęzionego podstawnika wyraźnie wpływa negatywnie na wydajność reakcji (**142** - 32% oraz **143**- 33%). Efekt ten nie był widoczny w reakcjach z CO<sub>2</sub> i CS<sub>2</sub> (produkty **129** - 67% oraz **114** - 75%).

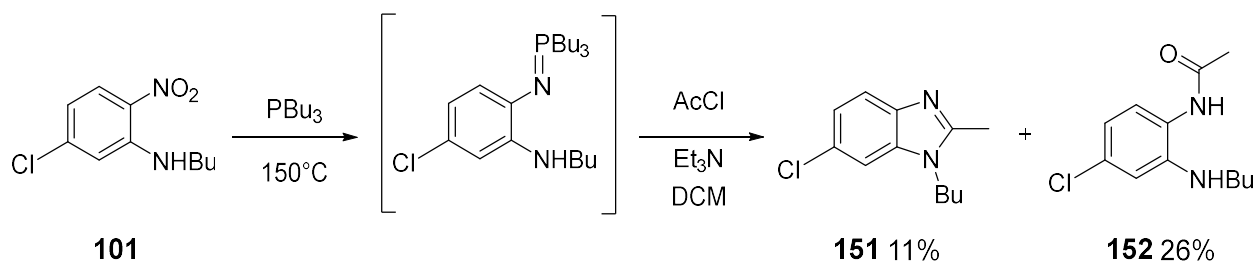
## Synteza 1,2-dialkilobenzimidazoli

Wcześniejsze prace pokazały, że aryloiminofosforamny podstawione w pozycji *ortho* grupą aryloaminową reagują z chlorkami kwasowymi tworząc 1-arylo-2-alkilobenzimidazole. W rozdziale 4.4.1 przedstawiłam też wyniki moich prac nad syntezą 1-arylo-2-trifluorometylobenzimidazoli z użyciem mocnej zasady i odpowiedniego estru. W dalszej kolejności podjęłam próby syntezy pochodnych 1,2-dialkilobenzimidazoli w reakcji związków karbonylowych z otrzymywanymi *in-situ* odpowiednimi iminofosforanami (Schemat 45).



**Schemat 45** Otrzymane pochodne 1,2-dialkilobenzimidazoli

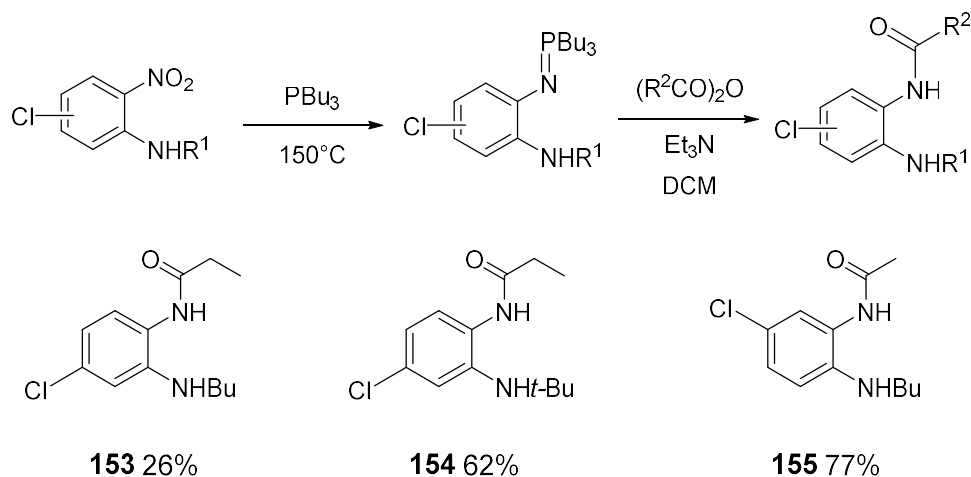
Reakcje z chlorkiem benzoilu pozwoliły na otrzymanie produktów z zadowalającą wydajnością. Analizując wpływ podstawnika alkilowego jego rozgałęzienie oraz wielkość można zauważyć wpływ tych czynników na wydajność reakcji. Z wyraźnie niższą wydajnością reagowały nierozgałęzione chlorki alkilowe. W przypadku chlorku acetylu powstawała mieszanina produktów (Schemat 46).



**Schemat 46** Reakcja z chlorkiem acetylu

Głównym produktem była *N*-acetylo-*o*-fenylenodiamina **152**. Zmiana proporcji reagentów, wydłużenie czasu reakcji oraz wykonanie próby w wyższej temperaturze nie przyniosła pożądanych rezultatów.

Przeprowadzona w tych samych warunkach reakcja z bezwodnikami kwasów alifatycznych pozwoliła jedynie na otrzymanie produktów *N*-acylowanych fenylenodiamin (Schemat 47).

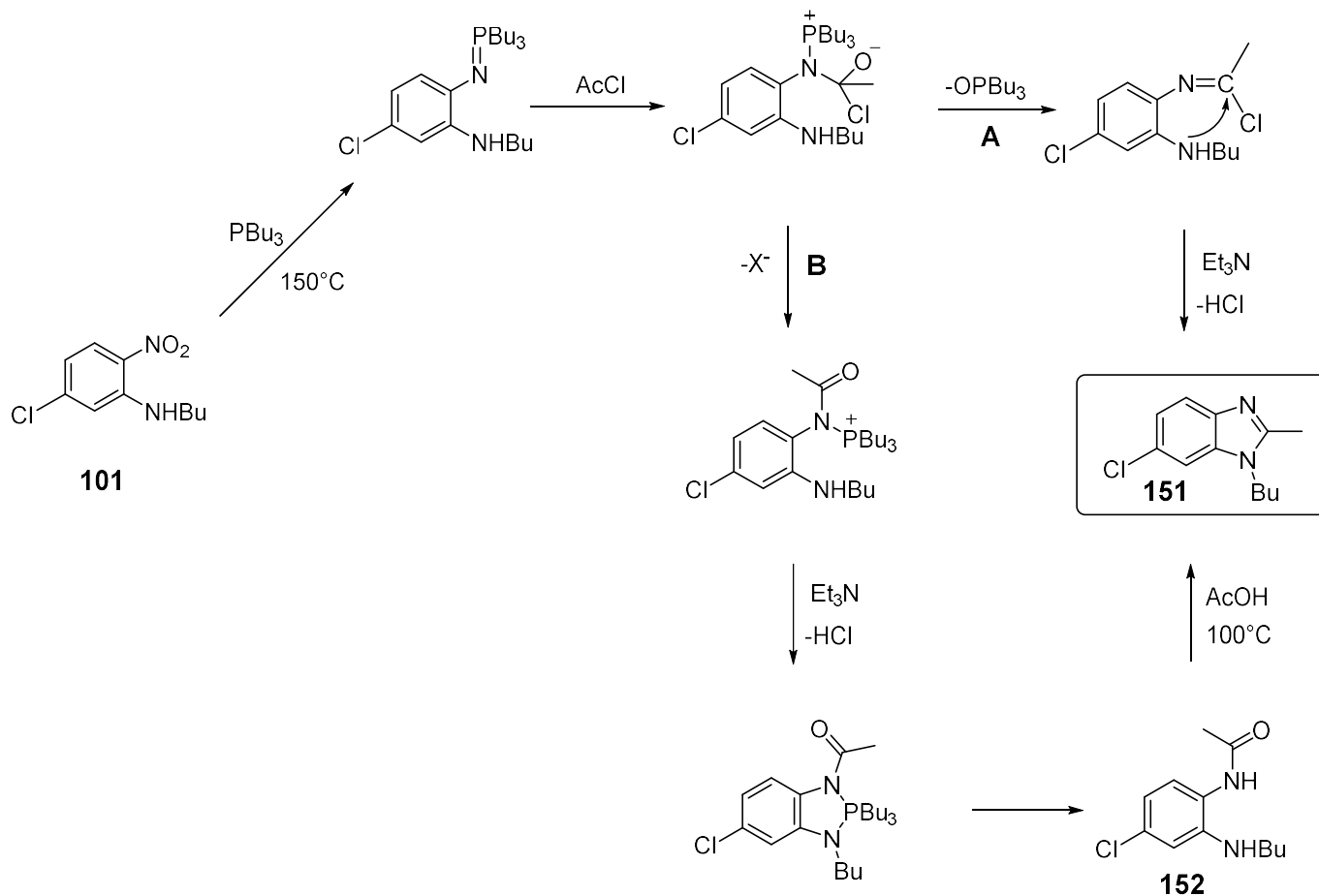


**Schemat 47** Otrzymane pochodne *N*-acylowanych fenylenodiamin

Jedyną możliwością otrzymania w większej ilościżądanego produktu jest ogrzewanie surowej mieszaniny poreakcyjnej w kwasie octowym, gdyż spowoduje to cyklizację produktu ubocznego. Cyklizacja produktu *N*-acetylowanego **152** pod wpływem kwasu pozwoliła na otrzymanie produktu z 78% wydajnością.

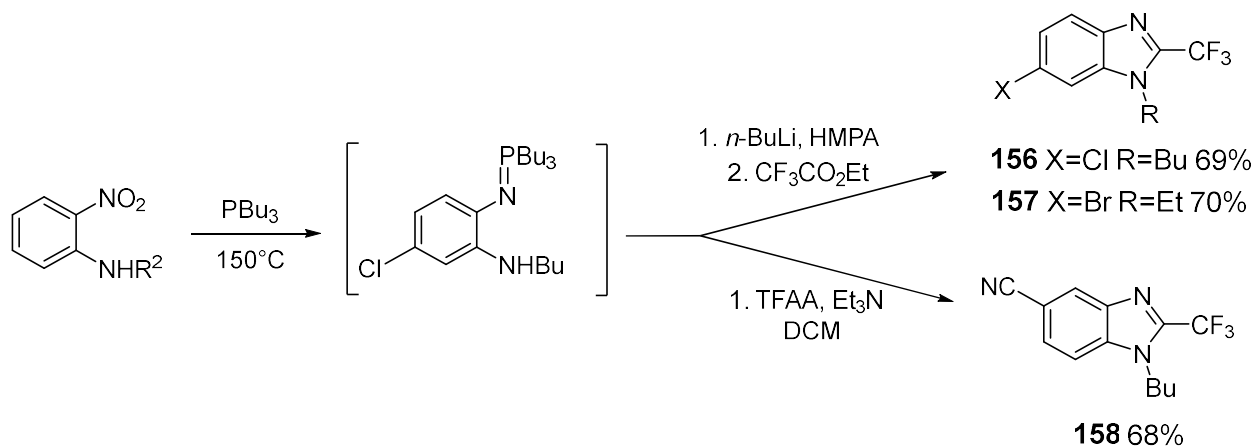
Konkurencyjne powstanie obu produktów może zostać wyjaśnione za pomocą następującego mechanizmu reakcji (Schemat 48). Produkt pośredni powstały w wyniku ataku nukleofilowego na węgiel karbonylowy (identyczna sytuacja ma miejsce w przypadku chlorku kwasowego jak i bezwodnika) może ulec dwóm różnym przekształceniom (A oraz B na schemacie 47) w zależności jaka grupa ulegnie eliminacji. Ścieżka A oparta na eliminacji tlenu fosfiny prowadzi do iminy,

której wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja prowadzi do benzimidazolu. W przypadku ścieżki B produkt pośredni po odejściu jonu chlorkowego tworzy sól fosfoniową, której hydroliza w czasie przerobu poreakcyjnego prowadzi do niecyklicznego amidu.



**Schemat 48** Mechanizm reakcji – wariant A oraz wariant B

Sprawdziłam również możliwość otrzymania ważnych pochodnych benzimidazolu z grupą 2- $\text{CF}_3$  i podstawnikiem alkiowym przy atomie azotu.



**Schemat 49** Otrzymane pochodne benzimidazolu zawierające w pozycji 2 grupę CF<sub>3</sub>

Zastosowane zostały oba warianty reakcji, skuteczne w reakcji pochodnych *N*-arylowych (rozdział 4.4.1), tj. cyklizacji iminofosforanu przy użyciu bezwodnika trifluorooctowego wobec trietyloaminy, oraz reakcja z trifluorooctanem etylu po deprotonowaniu iminofosforanu z użyciem BuLi (Schemat 49). Obie reakcje zakończyły się powodzeniem.

Mechanizm reakcji jest analogiczny do przedstawionego w rozdziale 4.2 dla iminofosforanów z podstawnikiem arylowym.

### Podsumowanie

Otrzymane wyniki pozwalają na stwierdzenie, że *N*-[2-(alkilo-amino)phenylo]iminofosforany są ciekawymi i dogodnymi substratami w syntezie azotowych związków heterocyklicznych, w szczególności *N*-alkilbenzimidazoli.

Powyższe wyniki zostały opublikowane w pracy:

**Magdalena Walewska-Królikiewicz, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel**

„Synthesis of various 1-alkylbenzimidazole derivatives directly from 2-alkylaminonitroarenes via a two-steps, one-pot procedure” *J. Heterocycl. Chem.* **2024**, 1 DOI: 10.1002/jhet.4830

## 4.5. Podsumowanie

Przeprowadzone przeze mnie badania pozwoliły na opracowanie nowych, stosunkowo prostych i praktycznych metod syntezy związków heterocyklicznych opartych na szeroko znanych i ważnych szkieletach – indoli, benzimidazoli sfunkcjonalizowanych w pozycji 2 oraz chinolin podstawionych grupami elektronoakceptorowymi (EWG) w pozycji 4. Opracowana metodologia oparta jest na związkach łatwo dostępnych i prostych w użyciu, a dodatkowo zaproponowane reakcje można bez problemu przeprowadzić w dużej skali nie tracąc na efektywności procesu. Uzyskane wyniki dobitnie dowodzą potencjału, jaki w praktycznej syntezie azotowych związków heterocyklicznych mają nitroareny, a szczególnie ich *orto* funkcjonalizowane pochodne.

Pierwszym zadaniem było opracowanie syntezy 2-trifluorometyloindoli z odpowiedniego nitrotoluenu w warunkach zasadowych. Inspiracją do przeprowadzonych badań była znana od dawna reakcja Reisserta. Badania zakończyły się sukcesem, metoda okazała się efektywna i za jej pomocą otrzymałam szereg produktów z bardzo dobrymi wydajnościami.

W kolejnym etapie pracy zajęłam się rozszerzeniem metody syntezy pochodnych chinolin, posiadających w pozycji 4 grupy silnie elektronoakceptorowe. Wyjściowa metoda była znana, jednak ograniczona do wąskiego zakresu pochodnych cyjanowych. W trakcie moich prac, jej zakres udało się rozszerzyć dodatkowo na estry, związki karbonylowe i sulfony, pokonując przy tym specyficzne dla tych grup trudności, szczególnie na etapie redukcji odpowiednich tlenków chinolin. W wielu przypadkach opracowana trzyetapowa synteza okazała się bardzo wydajna, jednak szeroko zakrojone badania pozwoliły także na ujawnienie ograniczeń metody i mechanizmów procesów, które miały niekiedy miejsce, a których przebieg był nieoczekiwany.

Kolejnym celem było wykorzystanie iminofosforanów otrzymanych z *o*-nitroanilin w syntezie pochodnych benzimidazoli. W trakcie projektu zbadalam trwałość iminofosforanów w zależności od podstawnika przy atomie azotu. Potwierdziłam, że iminofosforany zawierające podstawnik alkilowy są nietrwałe i muszą być użyte *in situ*. Mimo nietrwałości okazały się użytecznymi substratami w syntezie benzimidazoli. W reakcji szeregu iminofosforanów (wygenerowanych *in situ* z nitroanilin) z elektrofilowymi czynnikami takimi jak disiarczek węgla, dwutlenek węgla, izocyjaniany alkilowe i aryłowe) otrzymałam odpowiednie 2-funkcjonalizowane pochodne benzimidazolu.

Sprawdziłam również przebieg reakcji dla chlorków oraz bezwodników kwasowych, których przebieg nie był jednokierunkowy, tym niemniej udało się określić zakres wyjściowych związków, dla których reakcja zachodzi w stronę pożądaných 2-alkilo i 2-arylobenzimidazoli. Wyniki otrzymane w trakcie badań przedstawionych w tej pracy rozwijają klasyczne reakcje dodając im nowe możliwości zastosowania do efektywnej, skutecznej i taniej syntezy związków heterocyklicznych zdolnych do dalszej funkcjonalizacji w kierunku bardziej złożonych struktur o potencjalnych wartościowych własnościach. Wnoszą też wkład w lepszą znajomość niektórych elementarnych przemian leżących u podstaw opracowanych syntez, przebiegających niekiedy wielokierunkowo i ograniczonych ze strony zastosowanych substratów.

## 5. Streszczenie w języku polskim

Związki heterocykliczne zawierające w swojej strukturze atom azotu są bardzo ważnymi związkami, wiele z nich jest lekami ale ich rola nie sprowadza się jedynie do chemii biomedycznej. Z powodzeniem wykorzystywane są w wielu dziedzinach chemii i gałęziach przemysłu. W chemii organicznej możemy je spotkać jako substraty lub katalizatory wielu ważnych reakcji. Pomimo dostępnej ogromnej literatury na temat metod otrzymywania związków heterocyklicznych uważam, że ta ważna dziedzina wymaga dalszego wysiłku badawczego. Z tego powodu swoją uwagę skupiłam na opracowaniu nowych, wyróżniających się swoją prostotą i ekonomicznym podejściem syntez jednych z najważniejszych przedstawicieli związków heterocyklicznych jakimi są indole, benzimidazole oraz chinoliny. Aby tego dokonać skupiłam się na wykorzystaniu *orto* podstawionych pochodnych nitrobenzenu. W tym celu wykorzystywałam łatwo dostępne i niedrogie *orto* podstawione pochodne nitrobenzenu, charakteryzujące się wielokierunkową reaktywnością.

Synteza 2-trifluorometyloindolu została zaplanowana w dwóch etapach i była inspirowana metodą Reisserta. Pierwszy etap polegał na acylowaniu grupy metylowej odpowiednio podstawionego *o*-nitrotoluenu w warunkach zasadowych, drugi zaś na reduktywnej cyklizacji produktu pośredniego z udziałem odpowiedniego reduktora (Zn/AcOH lub ditionian sodowy).

Otrzymanie chinolin podstawionych w pozycji 4 grupą elektronoakceptorową (EWG) było oparte na trzyetapowej syntezie polegającej na kondensacji typu Knoevenagla aktywowanych pochodnych *o*-nitrotoluenu z aldehydem octowym, cyklokondensacji i redukcji *N*-tlenku chinoliny do odpowiedniej chinoliny na ostatnim etapie syntezy. Powodzenie całkowitej syntezy – przy doborze warunków poszczególnych reakcji – miało miejsce dla pochodnych z grupą cyjanową, sulfonową i estrową. Nie powiodła się cyklizacja produktów kondensacji związków karbonylowych, a *o*-nitrotoluen aktywowany grupą nitrową nie dawał właściwego produktu już na etapie kondensacji Knoevenagla.

Trzecia koncepcja pozwalająca na otrzymanie szeregu pochodnych benzimidazoli została oparta na przekształceniach pochodnych *orto* nitroanilin. W pierwszym etapie pod wpływem fosfiny przekształceniu ulega grupa nitrowa w nukleofilowe centrum azotowe w postaci iminofosforanu który następnie jest poddawany reakcji z odpowiednim czynnikiem elektrofilowymi. W ten sposób zostały zsyntezowane rozmaite pochodne 2-funkcjonalizowanych benzimidazoli takie jak benzimidazolony, benzimidazol-tiony, 2-amino- 2-alkilo- i 2-arylobenzimidazole. Szczególna uwaga poświęcona została syntezie związków zawierających grupę 2-trifluorometylowa, a osobnym

zagadnieniem, które zostało pomyślnie rozwiązane była synteza 2-funkcjonalizowanych benzimidazoli z podstawnikiem alkilowym przy atomie azotu.

## 6. Streszczenie w języku angielskim / Abstract in English

Heterocyclic compounds containing a nitrogen atom in their structure are very important compounds. Many of them are drugs, but their role is not limited to biomedical chemistry. They are successfully used in many fields of chemistry and industry. In organic chemistry, we encounter them as substrates or catalysts for many important reactions. Despite the vast literature available on methods for obtaining heterocyclic compounds, I believe that this important field requires further research efforts. For this reason, I focused my attention on the development of new syntheses, distinguished by their simplicity and economic approach, of some of the most important representatives of heterocyclic compounds, such as indoles, benzimidazoles and quinolines. To achieve this, I focused on the use of ortho-substituted nitrobenzene derivatives. For this purpose, I used easily available and inexpensive ortho-substituted nitrobenzene derivatives, characterized by multidirectional reactivity.

The synthesis of 2-trifluoromethylindole was planned in two stages and was inspired by Reissert's method. The first step involved the acylation of the methyl group of an appropriately substituted *o*-nitrotoluene under basic conditions, while the second involved the reductive cyclization of the intermediate product using an appropriate reducing agent (Zn/AcOH or sodium dithionite).

The preparation of quinolines substituted in position 4 with an electron withdrawing group (EWG) was based on a three-step synthesis consisting of Knoevenagel-type condensation of activated *o*-nitrotoluene derivatives with acetaldehyde, cyclocondensation and reduction of quinoline *N*-oxide to the corresponding quinoline at the last stage of the synthesis. The complete synthesis was successful (with the selection of individual reaction conditions) for derivatives with cyano, sulfonate and ester groups. The cyclization of the condensation products of carbonyl compounds failed, and *o*-nitrotoluene activated with a nitro group did not give the proper product even at the Knoevenagel condensation stage.

The third concept allowing for the preparation of a number of benzimidazole derivatives was based on the transformation of *o*-nitroaniline derivatives. In the first stage, under the influence of phosphine, the nitro group is transformed into a nucleophilic nitrogen center in the form of an iminophosphate, which is then reacted with an appropriate electrophilic agent. In this way, various 2-functionalized benzimidazole derivatives have been synthesized, such as benzimidazolones, benzimidazolthiones, 2-amino-2-alkyl- and 2-arylbenzimidazoles. Particular attention was paid to the synthesis of compounds containing a 2-trifluoromethyl group. A separate problem that was

successfully solved was the synthesis of 2-functionalized benzimidazoles with an alkyl substituent at the nitrogen atom.

**PUBLIKACJE ORYGINALNE**





Contents lists available at ScienceDirect

## Tetrahedron Letters

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/tetlet](http://www.elsevier.com/locate/tetlet)

## Two-step, regioselective, multigram-scale synthesis of 2-(trifluoromethyl)indoles from 2-nitrotoluenes



Magdalena Walewska-Królikiewicz<sup>a</sup>, Bogdan Wilk<sup>b</sup>, Andrzej Kwast<sup>a</sup>, Zbigniew Wróbel<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 00-266 Warsaw, Poland

<sup>b</sup> Monmouth University, 400 Cedar Ave, West Long Branch, NJ 07764, USA

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 7 September 2021

Revised 14 October 2021

Accepted 22 October 2021

Available online 29 October 2021

## Keywords:

Cyclization

Condensation

Heterocycles

Annulation

Nitroarenes

Trifluoroacetylation

Indole synthesis

## ABSTRACT

The acylation of 2-nitrotoluenes using ethyl trifluoroacetate, one of the least expensive sources of a trifluoromethyl group, produces intermediate 2-nitrobenzyl trifluoromethyl ketones which, without the need for isolation, are cyclized under the action of  $\text{Sn}/\text{AcOH}$  providing 2-(trifluoromethyl)indoles unsubstituted at the C3 position. The developed method avoids the use of expensive catalysts and harsh reaction conditions. The method is readily scalable without a significant decrease in performance upon going from 10- to 250-mmol scale.

© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

## Supplementary Information

### Two-step, regioselective, multigram-scale synthesis of 2-(trifluoromethyl)indoles from 2-nitrotoluenes

Magdalena Walewska-Królikiewicz,<sup>a</sup> Bogdan Wilk,<sup>b</sup> Andrzej Kwast,<sup>a</sup> and Zbigniew Wróbel\*<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224  
Warsaw, Poland

<sup>b</sup>Monmouth University, 400 Cedar Ave, West Long Branch, NJ 07764, USA

Corresponding author: Fax: +48 22 632 66 81

E-mail: zbigniew.wrobel@icho.edu.pl

#### CONTENTS:

General remarks .....	S2
Synthesis of 2-nitrotoluenes <b>1q</b> and <b>1r</b> .....	S2
General procedure for trifluoroacetylation of 2-nitrotoluenes <b>1</b> .....	S3
Procedures for the cyclocondensation of <b>2</b> .....	S3
Analytical data for all new compounds .....	S4
References .....	S9
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR spectra of all new compounds.....	S10

## General Remarks

Melting points were recorded in open capillary and are uncorrected. The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of all compounds studied were measured at temperature 298 K in  $\text{CDCl}_3$  or deuterated dimethyl sulfoxide ( $\text{DMSO}-d_6$ ) solutions with a Varian vnmrs-600 or Varian vnmrs-500 using tetramethylsilane (TMS) as the internal standard. Mass spectra (EI, 70 eV) were obtained on an AutoSpec Premier (Waters) spectrometer. For ESI+ and ESI- measurements, a Maldi SYNAPT G2-S HDMS (Waters) was used. Accurate mass measurements were obtained using magnetic sector mass analyzer (EI) or TOF analyzer (ESI). Silica gel Merck 60 (230-400 mesh) was used for column chromatography. GC analyses were performed on a Hewlett Packard HP6890 GC system with HP5 column and FID (carrier gas – helium). THF was distilled from sodium/benzophenone ketyl prior to use. DMF was dried over  $\text{CaH}_2$ , distilled and stored over molecular sieves. All commercial reagents were used without additional purification. Except for **1q** and **1r**, all starting 2-nitrotoluenes were commercially available.

## Synthesis of 5-bromo-3-(*tert*-butylthio)-2-nitrotoluene (**1q**)

4-Bromo-2,6-difluoronitrobenzene (4.16 g, 17.4 mmol), diethyl malonate (3.5 mL, 20.9 g) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7.2 g, 52 mmol) in dry DMSO (40 mL) were stirred at rt. for 24 h. The mixture was poured into cold water (300 mL) and conc. HCl (15 mL), followed by extraction with ethyl acetate (4×50 mL). The combined extracts were washed with diluted aqueous NaCl, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and evaporated. The residue was dissolved in AcOH (60 mL) and conc. HCl (30 mL) and refluxed for 12 h. After cooling, the mixture was evaporated to dryness followed by drying in vacuo. The residue was dissolved in dry MeCN,  $\text{Cu}_2\text{O}$  (30 mg) was added and the mixture was stirred and refluxed for 12 h. After cooling, the mixture was filtered, the filtrate evaporated and chromatographed (hexane/ethyl acetate, 25:1) to give 2.51 g (62% combined yield) of 5-bromo-1-fluoro-3-methyl-2-nitrobenzene as creamy crystals, mp 59-62 °C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.40 (s, 3H), 7.26-7.30 (m, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 17.6, 118.3 (q,  $J_{\text{FC}} = 22$  Hz), 124.9 (q,  $J_{\text{FC}} = 10$  Hz), 129.9 (q,  $J_{\text{FC}} = 4$  Hz), 114.2, 134.6, 153.8 (q,  $J_{\text{FC}} = 262$  Hz).

To a solution of the above compound (976 mg, 4.17 mmol) in DMF (10 mL) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1260 mg, 9.0 mmol) and *tert*-butylthiol (516  $\mu\text{L}$ ). The mixture was stirred at 100 °C for 2 days. After cooling, the mixture was poured into water (100 mL) and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3×50 mL). The extract was washed with water (100 mL) and brine. After evaporation, the crude product was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane) to obtain **1q** as colorless liquid, 1.14 g (90%) yield.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 7.45 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.2, 31.2, 48.8, 122.6, 126.9, 131.5, 134.5, 138.3, 155.5; MS (EI)  $m/z$  305 (0.1), 303 (0.1,  $[\text{M}]^+$ ), 249 (20), 247 (19), 232 (9), 231 (9), 185 (14), 183 (14), 57 (100); Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2\text{S}$ : C, 43.43; H, 4.64; N, 4.60; S, 10.54. Found: C, 43.40; H, 4.49; N, 4.59; S, 10.25.

**4-(4-Bromophenyl)-2-nitrotoluene (1r).** Prepared from 4-chloro-2-nitrotoluene (2.57 g, 15 mmol) following the published general procedure.<sup>1</sup> Yield 2.40 g (55%), colorless crystals, mp 105-106 °C. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.63 (s, 3H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.59-7.61 (m, 2H), 7.69 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.2, 122.6, 122.7, 128.4, 131.0, 132.2, 132.7, 133.4, 137.4, 139.1, 149.6; MS (EI) *m/z* 293 (52), 291 (53, [M]<sup>+</sup>), 276 (51), 274 (51), 248 (32), 246 (35), 167 (57), 167 (57), 166 (55), 165 (100); HRMS (EI) *m/z* Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 290.9895. Found: 290.9897.

### **Trifluoroacetylation of 2-nitrotoluenes 1. General procedure.**

A solution of CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Et (11.9 g, 85 mmol) in dry DMF (60 mL) was cooled under Ar to -50 °C in a dry ice/acetone cooling bath. To the magnetically stirred mixture were successively added in one portion each, EtOK (2.15 g, 43 mmol) and 2-nitrotoluene **1** (20 mmol). The reaction mixture was left in the bath overnight allowing it to slowly reach room temperature. When the tlc control proved the reaction complete, the mixture was diluted with cold 10% HCl<sub>aq</sub> (50 mL) and extracted with EtOAc (3×50 mL). The combined extracts were washed with water (3×60 mL) and dried with MgSO<sub>4</sub>. After evaporation, the crude material [**2**] was subjected to the reductive cyclocondensation step.

### **Cyclocondensation of 2 by reduction with Zn/AcOH, procedure A**

The crude product of the first step [**2**] was diluted with EtOH (70 mL) and AcOH (13 mL), the mixture was cooled to -50 °C and Zn powder (6.0 g) was added in one portion with stirring. The mixture was stirred overnight without cooling to slowly reach room temperature. After dilution with water (70 mL), the mixture was extracted with EtOAc (3×70 mL). The combined organic phase was dried (MgSO<sub>4</sub>) and the solvent was removed under vacuum. It was then dissolved in MeOH (5 mL) and aqueous NH<sub>3</sub> (25%, 20 mL), and stirred at room temperature for 2-4 days to completely remove diethyl carbonate impurities. The mixture was diluted with water (50 mL) and extracted with EtOAc (3×70 mL). The combined organic phase was dried (MgSO<sub>4</sub>) and the solvent was evaporated. If not stated otherwise the crude product was separated by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 4:1).

### **Cyclocondensation of 2k and 2l by reduction with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, procedure B**

The crude product of the first step (12.5 mmol) was diluted with THF (15 mL) and water (30 mL). To that mixture Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (16.0 g, 93.1 mmol) was added and the mixture was stirred under reflux condenser at 70 °C for 2 h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with water (50 mL) and extracted with EtOAc (3×100 mL). After drying of the combined extracts, the solvent was evaporated and the residue was stirred with MeOH (5 mL) and aqueous NH<sub>3</sub> (25%, 20 mL) then worked-up as in procedure A.

### **Cyclocondensation of 2l by reduction with Fe/NH<sub>4</sub>Cl, procedure C**

The crude product of the first step, obtained in a 12.5 mmol scale, was diluted with THF (10 mL), EtOH (20 mL) and water (10 mL). To that mixture, NH<sub>4</sub>Cl (1.6 g) was added and the mixture was stirred at room temperature for 4 days, then filtered thru a Celite pad. The filtrate

was diluted with water (30 mL) and extracted with EtOAc (3×70 mL). The combined organic phase was dried (MgSO<sub>4</sub>) and the solvent was removed under vacuum. The product was isolated by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 4:1).

### Cyclocondensation of **2l** by reduction with SnCl<sub>2</sub>, procedure D

The crude product of the first step, obtained in a 12.5 mmol scale, was diluted with AcOH (60 mL) and EtOH (5 mL), and SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (10.3 g, 45.6 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 24 h then concentrated on a rotary evaporator, diluted with water (100 mL) and extracted with EtOAc (3×70 mL). The combined organic phase was dried (MgSO<sub>4</sub>) and the solvent was removed under vacuum. The product was isolated by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 1:1) to obtain *N*-hydroxyindole **4**.

### 2-(Trifluoromethyl)-1*H*-indole (**3a**)<sup>2,3</sup>

Prepared from 2-nitrotoluene (**1a**, 4.72 mL, 41 mmol), scaled-up procedure A. Yield 5.6 g (74%), colorless crystals, mp 108-109 °C (lit.<sup>4</sup> mp 107-108 °C). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.01 (s, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.69 (d, 8.0 Hz, 1H), 12.26 (s, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 103.5 (q, *J*<sub>FC</sub> = 3.0 Hz), 112.8, 120.8, 122.0 (q, *J*<sub>FC</sub> = 268.4 Hz), 122.1, 124.6, 125.3 (q, *J*<sub>FC</sub> = 38 Hz), 126.4, 137.2; HRMS (ESI) *m/z* Calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N [M-1]<sup>-</sup>: 184.0374. Found: 184.0372.

### 5-Bromo-2-(trifluoromethyl)-1*H*-indole (**3b**)<sup>5</sup>

Prepared from 3-bromo-6-nitrotoluene (**1b**, 21.6 g, 100 mmol), scaled-up procedure A. Yield 25.6 g (95%), colorless crystals, mp 50-53 °C (lit.<sup>5</sup> mp 52-53 °C). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.87 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (br s, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 103.7 (q, *J*<sub>FC</sub> = 3.5 Hz), 113.2, 114.3, 120.9 (q, *J*<sub>FC</sub> = 268.2 Hz), 124.5, 126.9 (q, *J*<sub>FC</sub> = 38.8 Hz), 127.9, 128.2, 134.7; HRMS (ESI) *m/z* Calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>4</sub><sup>79</sup>BrF<sub>3</sub>N [M-1]<sup>-</sup>: 261.9479. Found: 261.9483.

### 4-Bromo-2-(trifluoromethyl)-1*H*-indole (**3c**)

Prepared from 2-bromo-6-nitrotoluene (**1c**, 32.4 g, 150 mmol), scaled-up procedure A. Yield 27.6 g (70%), liquid, bp 80 °C/0.1 Torr. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (br s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.535 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 104.4 (q, *J*<sub>FC</sub> = 3Hz), 114.6, 118.4, 120.9 (q, *J*<sub>FC</sub> = 268 Hz), 123.3, 124.1, 124.7, 125.4, 126.3 (q, *J*<sub>FC</sub> = 39 Hz); HRMS (ESI) *m/z* Calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>4</sub><sup>79</sup>BrF<sub>3</sub>N [M-1]<sup>-</sup>: 261.9479. Found: 261.9478.

### 7-Bromo-2-(trifluoromethyl)-1*H*-indole (**3d**)

Prepared in two separate steps. **1-(3-Bromo-2-nitrophenyl)acetone (2d)** was prepared from 3-bromo-2-nitrotoluene (**1d**, 29 g, 134 mmol) following general procedure for trifluoroacetylation of **1** (see above). The crude product mixture was separated by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc) Yield 19.0 g (50%), brownish crystals, mp 69-72 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.07 (s, 2H), 7.29 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 39.4, 114.3, 115.4

(q,  $J_{\text{FC}} = 292.4$  Hz), 125.4, 131.2, 131.7, 134.2, 186.2 (q,  $J_{\text{FC}} = 36.7$  Hz); MS  $m/z$  313 (42), 311 (43,  $[\text{M}]^+$ ), 267 (36), 265 (37), 244 (55), 242 (55), 216 (84), 214 (86), 186 (72), 90 (100); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_5^{79}\text{BrF}_3\text{NO}_3$   $[\text{M}]^+$ : 310.9405. Found: 310.9407. The title compound was prepared from **2d** (19.0 g, 67 mmol), procedure A. Yield 15.1 g (85%, total yield from **1d** 42%), colorless liquid.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00 (m, 1H), 7.08 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.52 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  105.0, 105.3 (q,  $J_{\text{FC}} = 3$  Hz), 120.9 (q,  $J_{\text{FC}} = 268$  Hz), 121.3, 122.3, 126.3 (q,  $J_{\text{FC}} = 40$  Hz), 127.1, 127.5, 135.0; MS (EI)  $m/z$  265 (98), 263 (100), 245 (49), 243 (50); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_5^{79}\text{BrF}_3\text{N}$ : 262.9557. Found: 262.9559.

#### **6-Bromo-2-(trifluoromethyl)-1H-indole (3e)**<sup>5,6</sup>

Prepared from 4-bromo-2-nitrotoluene (**1e**, 21.6 g, 100 mmol), scaled-up procedure A. Yield 18.7 g (71%), brown crystals, mp 42-43 °C (lit.<sup>5</sup> yellow liquid).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.90 (s, 1H), 7.31 (dd,  $J = 8.5, 1.3$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  104.4 (q,  $J_{\text{FC}} = 3.2$  Hz), 114.7, 118.4, 120.9 (q,  $J_{\text{FC}} = 268.3$  Hz), 123.3, 124.8, 125.5, 126.3 (q,  $J_{\text{FC}} = 38.9$  Hz), 136.8; HRMS (ESI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_4^{79}\text{BrF}_3\text{N}$   $[\text{M}-1]^-$ : 261.9479. Found: 261.9486.

#### **4-Fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-indole (3f)**<sup>3</sup>

Prepared from 2-fluoro-6-nitrotoluene (**1f**, 38.8 g, 250 mmol), scaled-up procedure A. Yield 42.7 g (84%), pale yellow liquid. (lit.<sup>9</sup> colorless oil).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.87 (ddd,  $J = 10.1, 7.8, 0.7$  Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.26 (td,  $J = 8.2, 5.0$  Hz, 1H), 8.57 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  100.4 (q,  $J_{\text{FC}} = 3.0$  Hz), 105.7 (d,  $J_{\text{FC}} = 17.8$  Hz), 107.7 (d,  $J_{\text{FC}} = 3.9$  Hz), 116.3 (d,  $J_{\text{FC}} = 22.3$  Hz), 121 (q,  $J_{\text{FC}} = 268.6$  Hz), 125.4 (d,  $J_{\text{FC}} = 7.3$  Hz), 125.8 (d,  $J_{\text{FC}} = 39.1$  Hz), 138.4, 157.5 (d,  $J_{\text{FC}} = 250.6$  Hz); MS (EI)  $m/z$  203 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 183 (81), 163 (24); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_4\text{N}$   $[\text{M}]^+$ : 203.0358. Found: 203.0359.

#### **6-Fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-indole (3g)**<sup>2,4,5</sup>

Prepared from 4-fluoro-2-nitrotoluene (**1g**, 31.0 g, 200 mmol), scaled-up procedure A. Yield 25.2 g (62%), yellowish liquid (lit.<sup>5</sup> reddish brown liquid).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.88 (m, 1H), 6.96 (ddd,  $J = 9.4, 8.8, 2.2$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 9.4, 2.2$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 8.8, 5.1$  Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  97.8 (d,  $J_{\text{FC}} = 26.3$  Hz), 104.4 (qd,  $J_{\text{FC}} = 3.5, 1.1$  Hz), 110.5 (d,  $J_{\text{FC}} = 25.9$  Hz), 121.0 (q,  $J_{\text{FC}} = 267.4$  Hz), 123.2 (d,  $J_{\text{FC}} = 9.8$  Hz), 124.2, 126.2 ( $J_{\text{FC}} = 39.4$  Hz), 136.2 (d, 13.4 Hz), 161.2 (d,  $J_{\text{FC}} = 241.2$  Hz); MS (EI)  $m/z$  203 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 183 (75), 163 (25), 156 (13); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_4\text{N}$   $[\text{M}]^+$ : 203.0358. Found: 203.0361.

#### **6-Chloro-2-(trifluoromethyl)-1H-indole (3h)**<sup>2,4,5</sup>

Prepared from 4-chloro-2-nitrotoluene (**1h**, 7.03 g, 41 mmol), scaled-up procedure A. Isolated by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/EtOAc 8:1 – 4:1). Yield 6.68 g (75%), pale yellow liquid. (lit.<sup>5</sup> reddish brown liquid).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.91 (m, 1H), 7.17 (dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  104.3 (q,  $J_{\text{FC}} = 3.5$  Hz), 111.6, 120.9 (q,  $J_{\text{FC}} = 267.6$  Hz), 122.2, 123.0,

125.1, 126.4 (q,  $J_{FC} = 39.3$  Hz), 130.7, 136.4; MS (EI)  $m/z$  221 (48), 219 (100,  $[M]^+$ ), 199 (70), 164 (17); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $C_9H_5^{35}ClF_3N$   $[M]^+$ : 219.0063. Found: 219.0067.

#### 4-Chloro-2-(trifluoromethyl)-1H-indole (**3i**)<sup>5</sup>

Prepared from 2-chloro-6-nitrotoluene (**1i**, 3.43 g, 20 mmol), procedure A. Isolated by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 4:1). Yield 2.82 g (64%), brown oil (lit.<sup>5</sup> reddish brown liquid). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.04-7.06 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 1H), 8.51 (br s, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  103.0 (q,  $J_{FC} = 3.5$  Hz), 110.3, 120.9, 120.9 (q,  $J_{FC} = 267.6$  Hz), 125.4, 125.7, 126.2 (q,  $J_{FC} = 39.4$  Hz), 127.4, 136.6; MS (EI)  $m/z$  221 (42), 219 (100,  $[M]^+$ ), 201 (29), 199 (63), 164 (29); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $C_9H_5F_3N^{35}Cl$   $[M]^+$ : 219.0063. Found: 219.0068.

#### 5-Chloro-2-(trifluoromethyl)-1H-indole (**3j**)<sup>5</sup>

Prepared from 2-chloro-6-nitrotoluene (**1j**, 2.57 g, 15 mmol), procedure A. Isolated by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 4:1). Yield 2.66 g (80%), colorless crystals, mp 60-62 °C (hexane/EtOAc) (lit.<sup>5</sup> yellow liquid). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.86 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.38 (br s, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  103.8 (q,  $J_{CF} = 3.5$  Hz), 120.9 (q,  $J_{CF} = 267.6$  Hz), 121.4, 125.3, 126.9, 127.0 (q,  $J_{CF} = 38.5$  Hz), 127.6, 134.4; MS (EI)  $m/z$  221 (46), 219 (100,  $[M]^+$ ), 201 (35), 199 (64); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $C_9H_5^{35}ClF_3N$   $[M]^+$ : 219.0063. Found: 219.0069.

#### 6-Iodo-2-(trifluoromethyl)-1H-indole (**3k**)

Prepared from 4-iodo-2-nitrotoluene (**1k**, 2.89 g, 11 mmol), procedure B. Yield 2.91 g (85%), colorless crystals mp 47-49 °C (DCM). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.87 (s, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  89.0, 104.4 (q,  $J_{FC} = 3.5$  Hz), 120.8, 120.9 (q,  $J_{FC} = 268.0$  Hz), 123.6, 125.9, 126.1 (q,  $J_{FC} = 39.3$  Hz), 130.2, 137.2; MS (EI)  $m/z$  311 (100,  $[M]^+$ ), 184 (43); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $C_9H_5F_3IN$   $[M]^+$ : 310.9419. Found: 310.9421.

#### 4-Iodo-2-(trifluoromethyl)-1H-indole (**3l**)

Prepared from 2-iodo-6-nitrotoluene (**1l**, 3.29 g, 12.5 mmol), procedure B. Yield 1.86 g (48%), creamy crystals, mp 59-60 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.89-6.91 (m, 1H), 7.06 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 9.31 (br s, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  88.4, 107.9 (t,  $J_{FC} = 3.5$  Hz), 111.7, 120.9 (t,  $J_{FC} = 268.2$  Hz), 125.9 (t,  $J_{FC} = 39.3$  Hz), 126.0, 130.8, 131.3, 134.9; MS (EI)  $m/z$  311 (100), 184 (43); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $C_9H_5F_3IN$   $[M]^+$ : 310.9419. Found: 310.9421.

#### 2,6-Bis(trifluoromethyl)-1H-indole (**3m**)<sup>3</sup>

Prepared from 2-nitro-4-trifluoromethyltoluene (**1m**, 8.20 g, 40 mmol), scaled-up procedure A. Yield 7.16 g (71%), colorless solid, mp 49-51 °C (after quick distillation) (lit.<sup>3</sup> colorless wax). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.00 (m, 1H), 7.44 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.65 (br s, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  104.3 (q,  $J_{FC} = 3.5$  Hz), 109.4 (q,  $J_{FC} = 4.6$  Hz), 117.8 (q,  $J_{FC} = 3.5$  Hz), 120.7 (q,  $J_{FC} = 268.2$  Hz), 122.7, 124.6 (q,  $J_{FC} = 272.2$  Hz), 127.0 (q,  $J_{FC} = 32.4$  Hz), 128.3 (q,  $J_{FC} = 39.9$  Hz), 128.8 (q,

$J_{FC} = 1.2$  Hz), 134.9; HRMS (ESI)  $m/z$  Calcd. for  $C_{10}H_4F_6N$  [M-1]<sup>-</sup>: 252.0248. Found: 252.0249.

### 2,4-Bis(trifluoromethyl)-1H-indole (3n)<sup>3</sup>

Prepared from 2-nitro-6-trifluoromethyltoluene (**1n**, 4.10 g, 20 mmol), procedure A. Yield 4.05 g (80%), colorless solid, mp 47-49 °C (lit.<sup>3</sup> yellow oil). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.13 (s, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.6, 8.3$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.65 (br s, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 103.05 (q,  $J_{FC} = 1.7$  Hz), 103.07 (q,  $J_{FC} = 1.7$  Hz), 115.5, 118.8 (q,  $J_{FC} = 4.6$  Hz), 120.8 (q,  $J_{FC} = 268.2$  Hz), 123.5 (q,  $J_{FC} = 32.9$  Hz), 124.0, 124.4 (q,  $J_{FC} = 272.2$  Hz), 124.1, 127.3 (q,  $J_{FC} = 39.3$  Hz); MS (EI)  $m/z$  253 (100, [M]<sup>+</sup>), 233 (51), 183 (15); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $C_{10}H_5F_6N$  [M]<sup>+</sup>: 253.0326. Found: 253.0329.

### 2-(Trifluoromethyl)-1H-indole-5-carboxamide (3o)

Prepared from 3-methyl-4-nitrobenzotrile (**1o**, 3.24 g, 20 mmol), procedure A. Yield 2.39 g (51%), colorless solid, mp 150-152 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.11 (s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 8.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.92, br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 12.46 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 104.7 (q,  $J_{FC} = 3$  Hz), 112.3, 121.8 (q,  $J_{FC} = 267.3$  Hz), 122.5, 124.3, 125.8, 126.4 (q,  $J_{FC} = 38.2$  Hz), 127.4, 138.6, 168.8; MS (EI)  $m/z$  228 (85, [M]<sup>+</sup>), 212 (100), 184 (62); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $C_{10}H_7F_3N_2O$  [M]<sup>+</sup>: 228.0510. Found: 228.0511.

### 2-(Trifluoromethyl)-1H-benzo[*g*]indole (3p)<sup>3</sup>

Prepared from 2-methyl-1-nitronaphthalene (**1p**, 3.82 g, 20.4 mmol), procedure A. Yield 3.30 g (69%), beige solid, mp 159-160 °C (lit.<sup>3</sup> yellow solid). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (m, 1H), 7.51 (ddd,  $J = 8.1, 7.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 9.09 (br s, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 105.8 (q,  $J_{FC} = 3.0$  Hz), 119.6, 120.8, 121.4 (q,  $J_{FC} = 267.0$  Hz), 121.5, 122.3, 122.9, 123.8 (q,  $J_{FC} = 38.9$  Hz), 125.3, 126.1, 129.0, 131.51, 131.53; MS (EI)  $m/z$  235 (100, [M]<sup>+</sup>), 215 (57), 195 (13); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $C_{13}H_8F_3N$  [M]<sup>+</sup>: 235.0609. Found: 235.0613.

### 5-Bromo-7-(*tert*-butylthio)-2-(trifluoromethyl)-1H-indole (3q)

Prepared from 5-bromo-3-(*tert*-butylthio)-2-nitrotoluene (**1q**, 6.2 g, 20.4 mmol), procedure A. Yield 3.94 g (55%), colorless solid, mp 57-58 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33 (s, 9H), 6.89-6.90 (m, 1H), 7.59 ( $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.83 ( $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.84 (br s, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 31.2, 48.6, 104.1 (q,  $J_{FC} = 3.5$  Hz), 113.7, 117.3, 120.7 (q,  $J_{FC} = 268.2$  Hz), 125.6, 126.8 (q,  $J_{FC} = 39.3$  Hz), 127.6, 136.1, 138.9; MS (EI)  $m/z$  353 (16), 351 (16, [M]<sup>+</sup>), 297 (87), 295 (86), 217 (13), 216 (39), 215 (27), 58 (100); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $C_{13}H_{13}^{79}BrF_3NS$  [M]<sup>+</sup>: 350.9904. Found: 350.9908.

### 6-(4-Bromophenyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-indole (3r)

Prepared from 4-(4-bromophenyl)-2-nitrotoluene (**1r**, 1.93 g, 6.63 mmol), scaled-down procedure A. Yield 2.16 g (96%), colorless crystals, mp 120-121 °C (hexane). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.96 (s, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 3H), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.42 (br s, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 104.2 (q,

$J_{\text{FC}} = 3.5$  Hz), 109.9, 120.9, 121.2 (q,  $J_{\text{FC}} = 267.6$  Hz), 121.4, 122.5, 126.1, 126.5 (q,  $J_{\text{FC}} = 39.3$  Hz), 129.0, 131.9, 136.6, 137.1, 140.4; MS (EI)  $m/z$  341 (99), 339 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 321 (28), 319 (27), 239 (22), 191 (29); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_9^{79}\text{BrF}_3\text{N}$   $[\text{M}]^+$ : 338.9870. Found: 338.9876.

### 7-Methoxy-2-(trifluoromethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine (3s)

Prepared from 2-methoxy-4-methyl-3-nitropyridine (**1s**, 3.14 g, 19.0 mmol), procedure A. Isolated by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/EtOAc 4:1). Yield 1.33 g (32%) (col. hexane/EtOAc 3:1), pale beige crystals, mp 131-133 °C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.11 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 8.87 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  53.3, 103.8 (q,  $J_{\text{FC}} = 2.9$  Hz), 110.5, 120.7 (q,  $J_{\text{FC}} = 268.5$  Hz), 121.6, 127.6 (q,  $J_{\text{FC}} = 39.3$  Hz), 132.6, 136.6, 151.6; MS (EI)  $m/z$  216 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 215 (84), 186 (62), 166 (41); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 216.0510. Found: 216.0514.

### 7-Chloro-2-(trifluoromethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine (3t)

Prepared from 2-chloro-4-methyl-3-nitropyridine (**1t**, 3.3 g, 15.0 mmol), procedure A, beside **5**. Isolated by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/EtOAc 9:1). Yield 1.08 g (33%) colorless crystals, mp 122-123 °C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.08 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.56 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  104.3 (q,  $J_{\text{FC}} = 3.0$  Hz), 115.9, 120.3 (q,  $J_{\text{FC}} = 269.0$  Hz), 130.2 (q,  $J_{\text{FC}} = 40.1$  Hz), 130.4, 133.2, 135.5, 138.9; MS (EI)  $m/z$  222 (43), 220 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 200 (39), 184 (29), 165 (48); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_4^{35}\text{ClF}_3\text{N}_2$   $[\text{M}]^+$ : 220.0015. Found: 220.0009.

### 4-Iodo-2-(trifluoromethyl)-1H-indol-1-ol (4)

Prepared from 2-iodo-6-nitrotoluene (**1l**, 3.29 g, 12.5 mmol), procedure D. Isolated by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/EtOAc 1:1). Yield 1.47 g (36%), brown crystals, mp 47-49 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.67 (s, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 12.17 (s, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  89.8, 102.2 (q,  $J_{\text{FC}} = 4.0$  Hz), 110.1, 120.7 (q,  $J_{\text{FC}} = 268.2$  Hz), 124.5 (q,  $J_{\text{FC}} = 38.1$  Hz), 125.3, 126.7, 130.5, 134.5; MS (EI)  $m/z$  327 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 311 (87), 310 (43), 183 (62); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{INO}$   $[\text{M}]^+$ :  $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{INO}$   $[\text{M}]^+$ : 326.9368. Found: 326.9373.

### 7-Chloro-2-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ol (5)

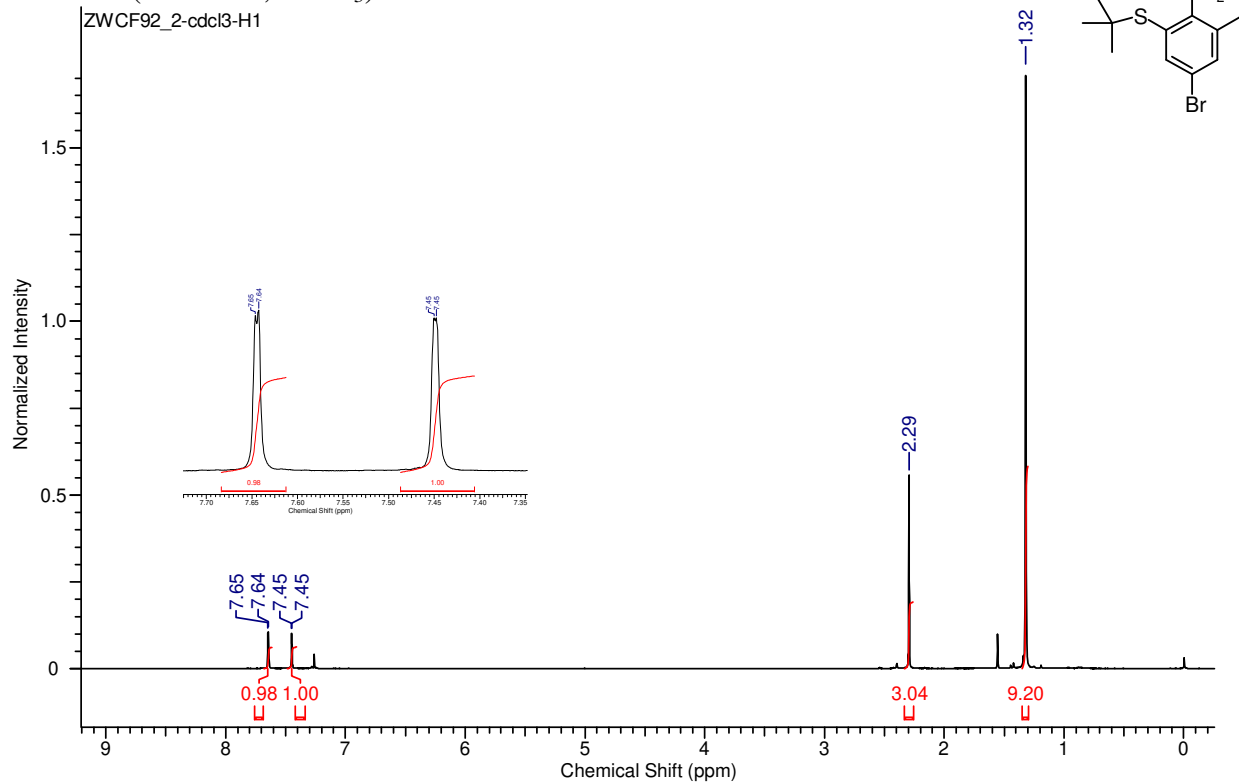
Prepared from 2-chloro-4-methyl-3-nitropyridine (**1t**, 3.3 g, 15.0 mmol), procedure A, beside **3t**. Isolated by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/EtOAc 9:1). Yield g (1.75 g, 49%), pinkish crystals mp 98-101 °C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.18 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 3.45 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  90.0 (q,  $J_{\text{FC}} = 31.8$  Hz), 90.5 (q,  $J_{\text{FC}} = 32.5$  Hz), 120.1, 124.4 (q,  $J_{\text{FC}} = 283.8$  Hz), 130.2, 136.3, 139.8, 142.8; MS (EI)  $m/z$ . 240 (26), 238 (53,  $[\text{M}]^+$ ), 171 (43), 169 (100), 132 (48); HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_6^{35}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 238.0121. Found: 238.0129.

## References

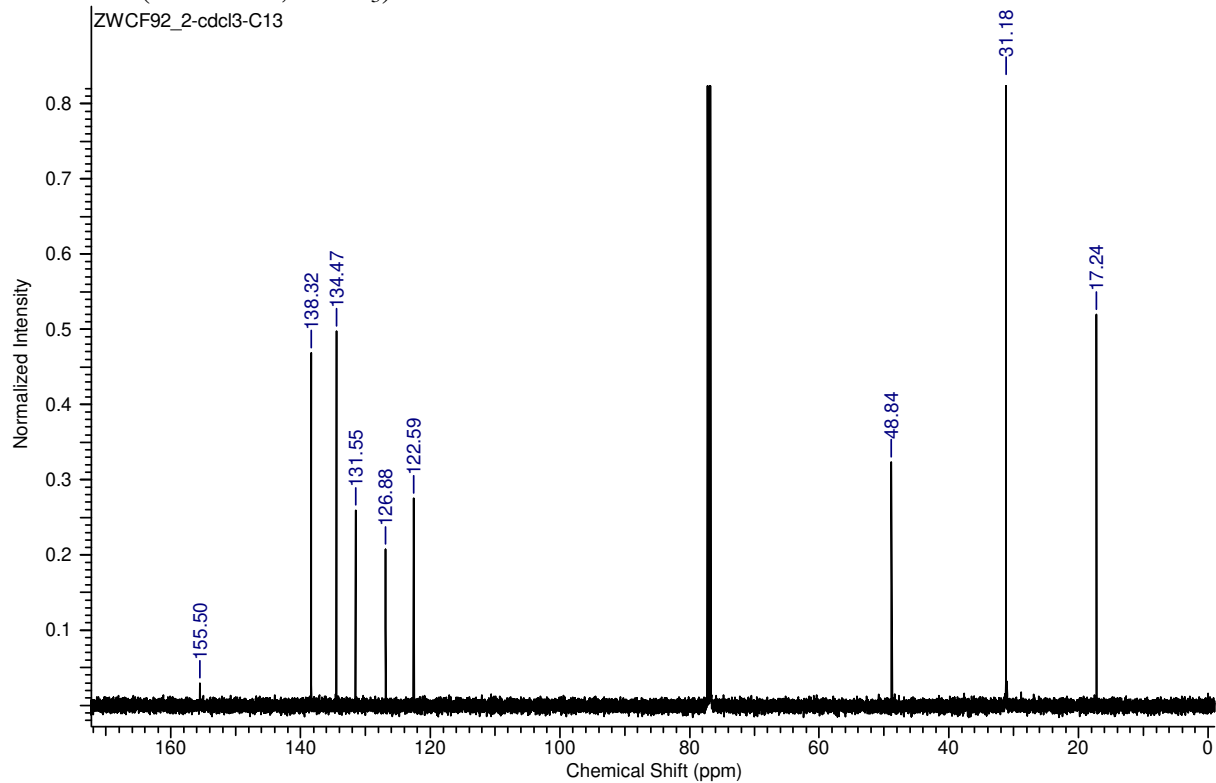
1. Saikia, B.; Boruah, P. R.; Ali, A. A.; Sarma, D. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 633.
2. Wang, Z.; Zhang, T.; Ma, Q.; Ni, W. *Synthesis* **2014**, 46, 3309.
3. Pedroni, J.; Cramer, N. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1932.
4. Ge, F.; Wang, Z.; Wan, W.; Hao, J. *Synlett* **2007**, 447.
5. Xie, J.-J.; Wang, Zh.-Q.; Jiang, G.-F. *RSC Adv.* **2019**, 9, 35098.
6. Doebelin, Ch.; Patouret, R.; Garcia-Ordonez, R. D.; Chang, M. R.; Dharmarajan, V.; Kuruvilla, D. S.; Novick, S. J.; Lin, L.; Cameron, M. D.; Griffin, P. R.; Kamenecka, T. M. *ChemMedChem* **2016**, 11, 2607

1q

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

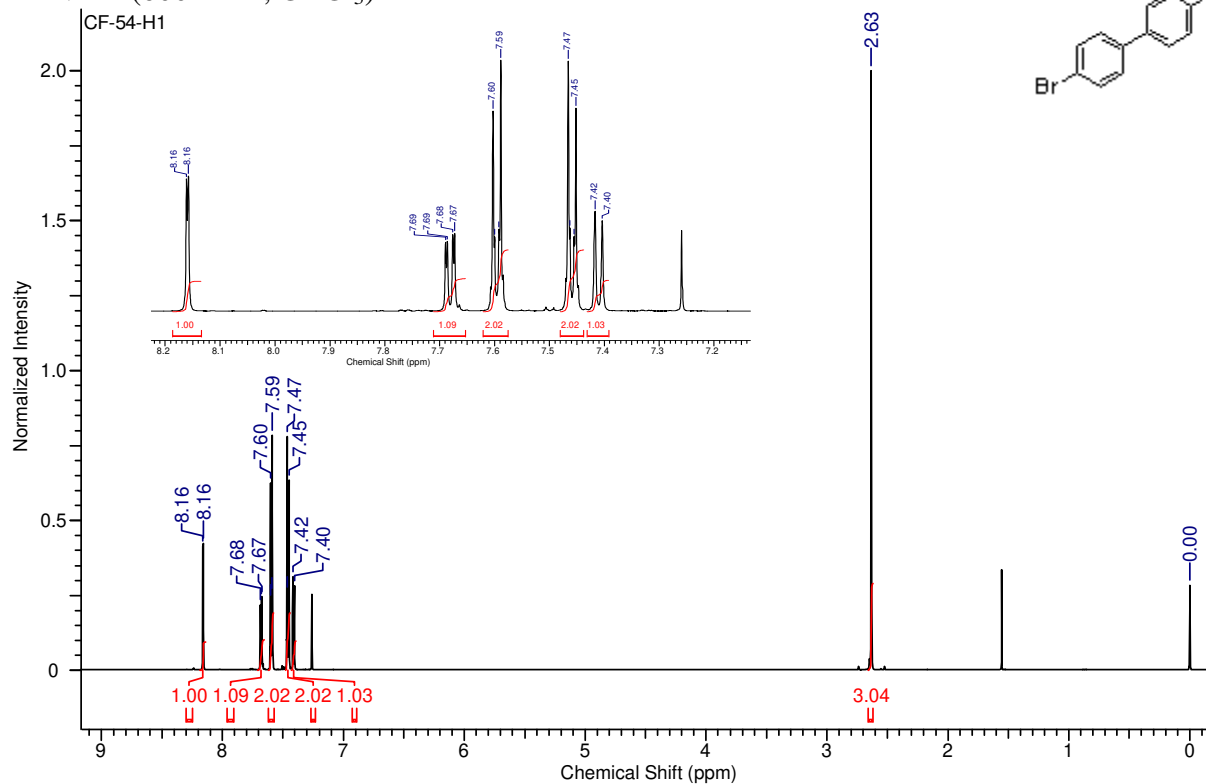


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

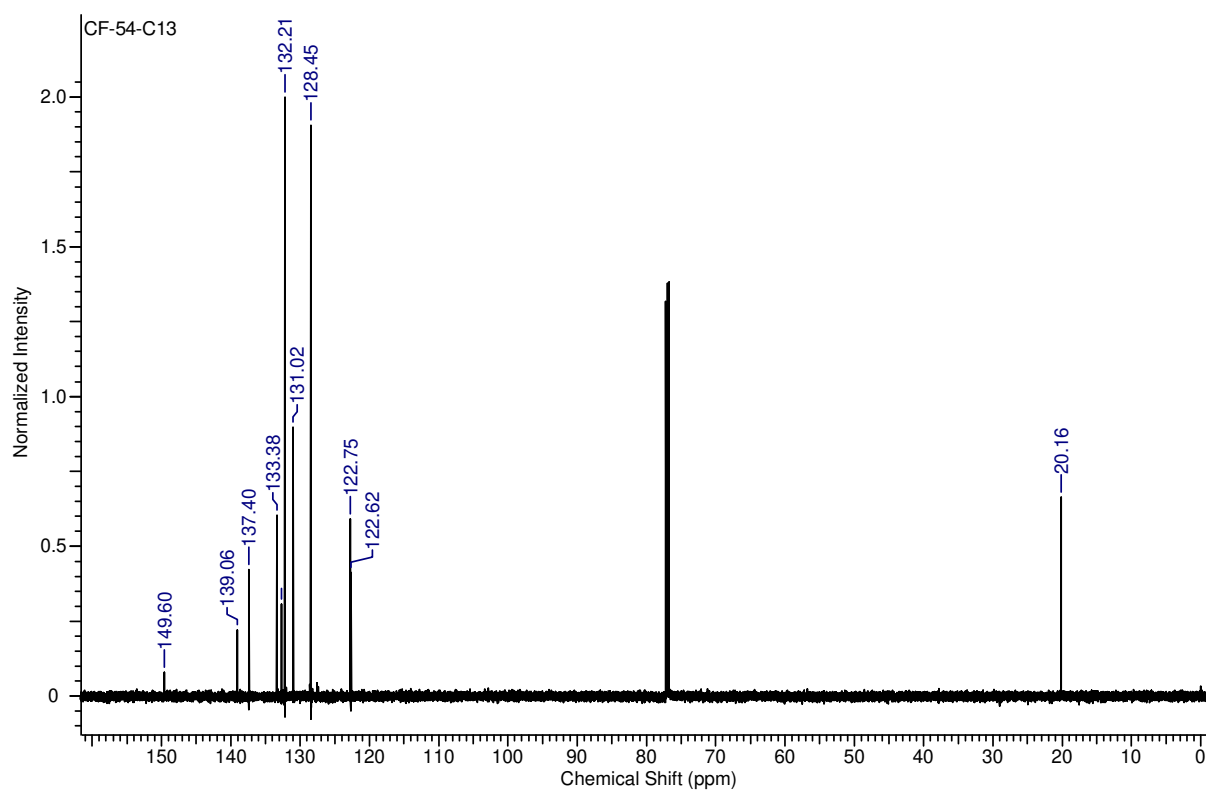


**1r**

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

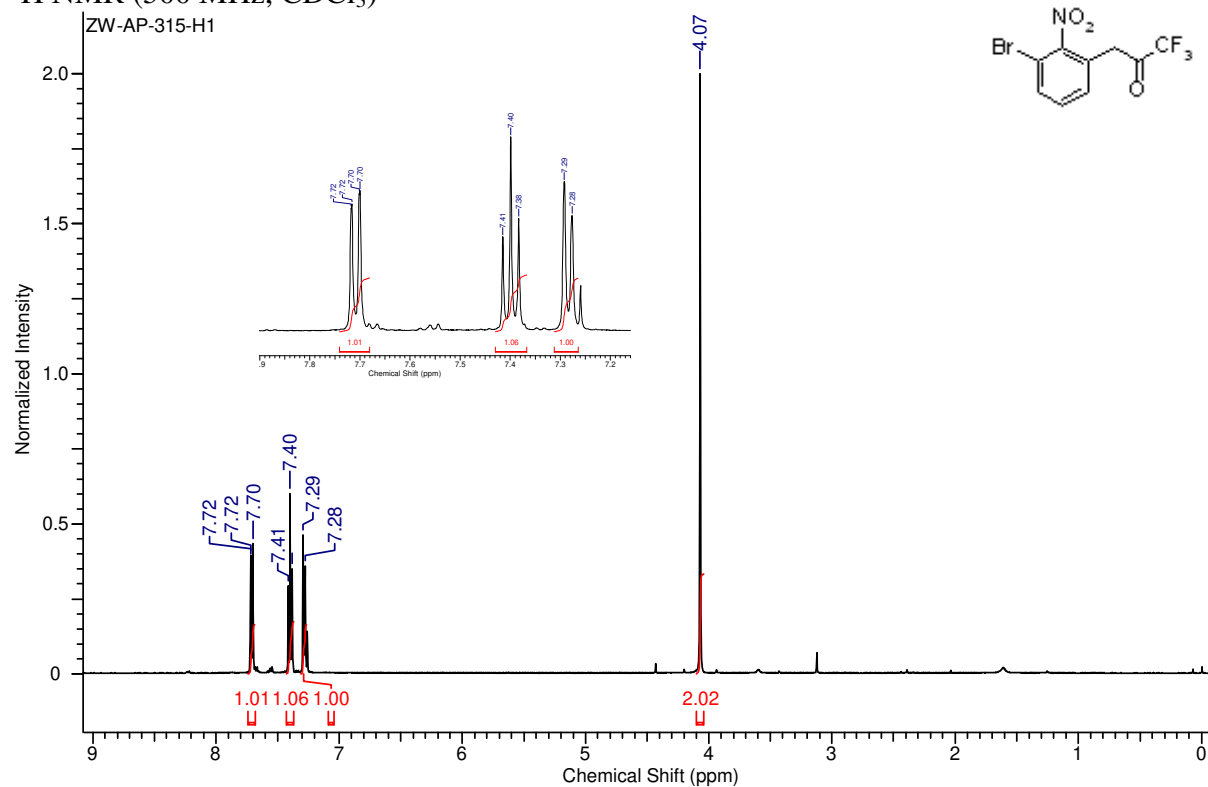


<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

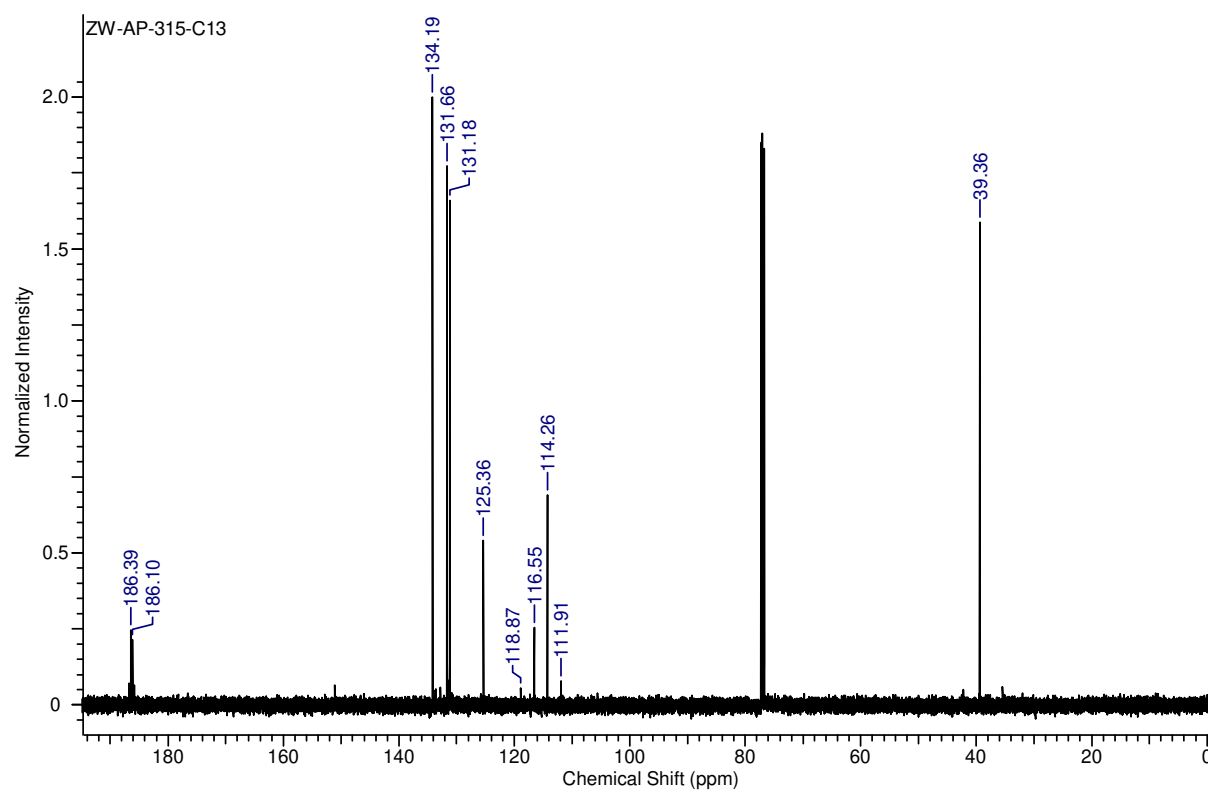


2d

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

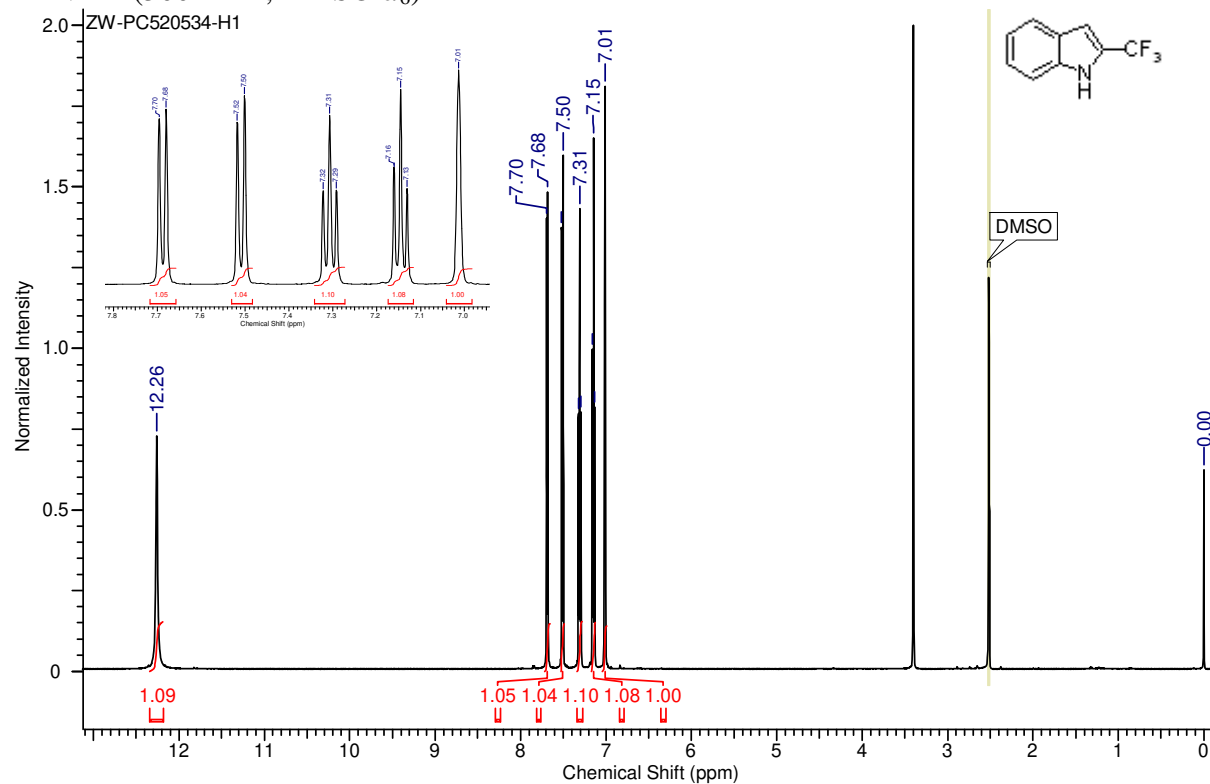


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

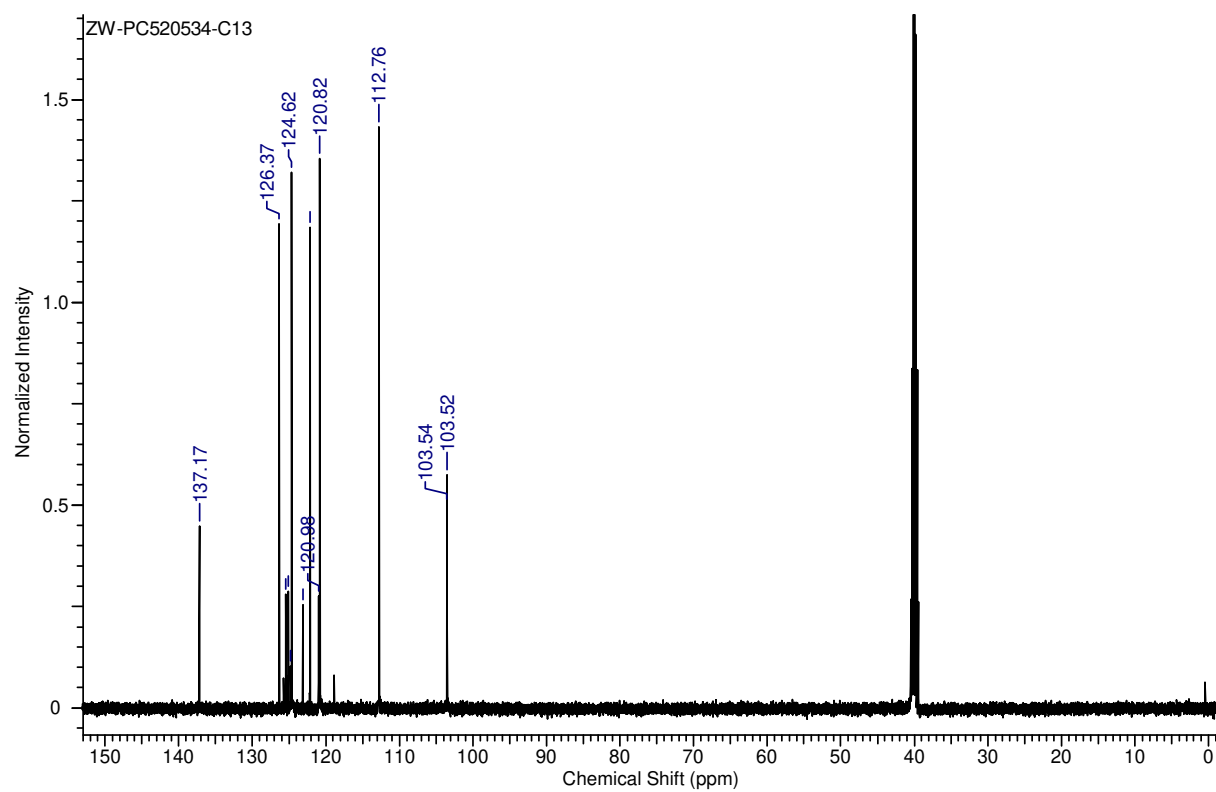


3a

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

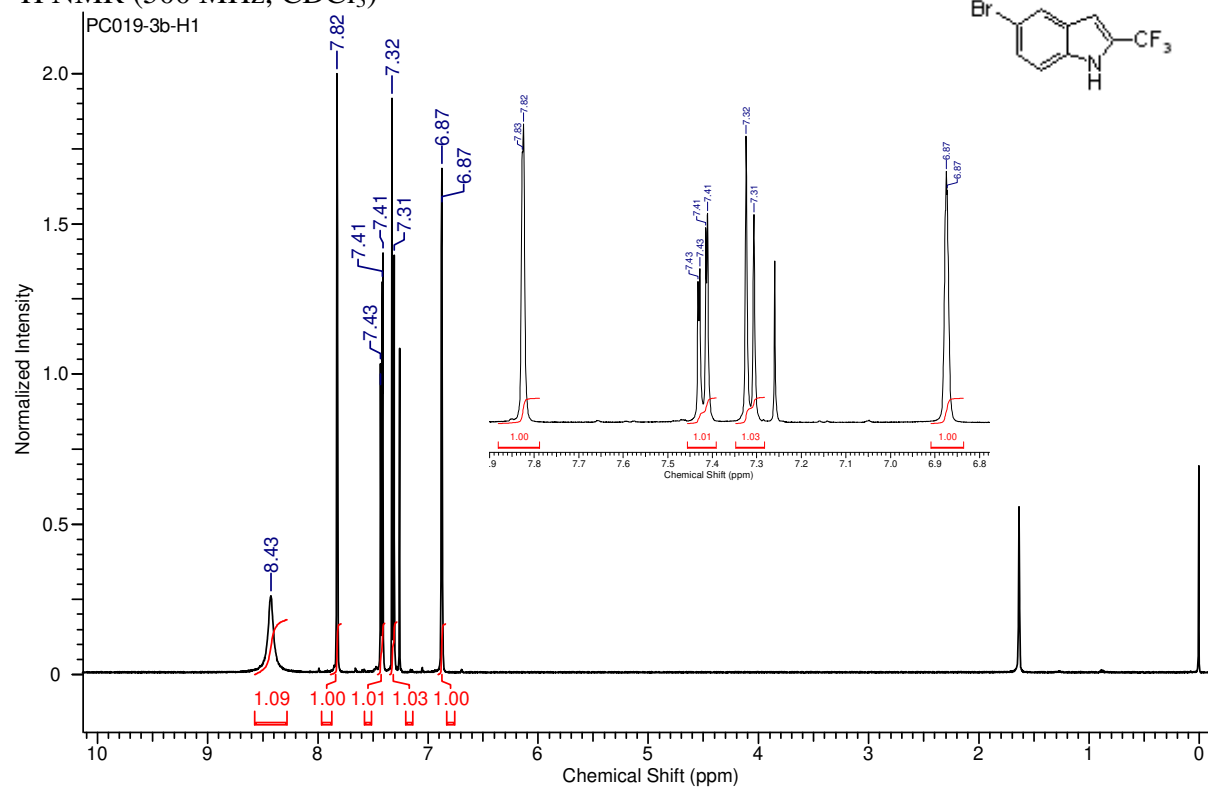


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

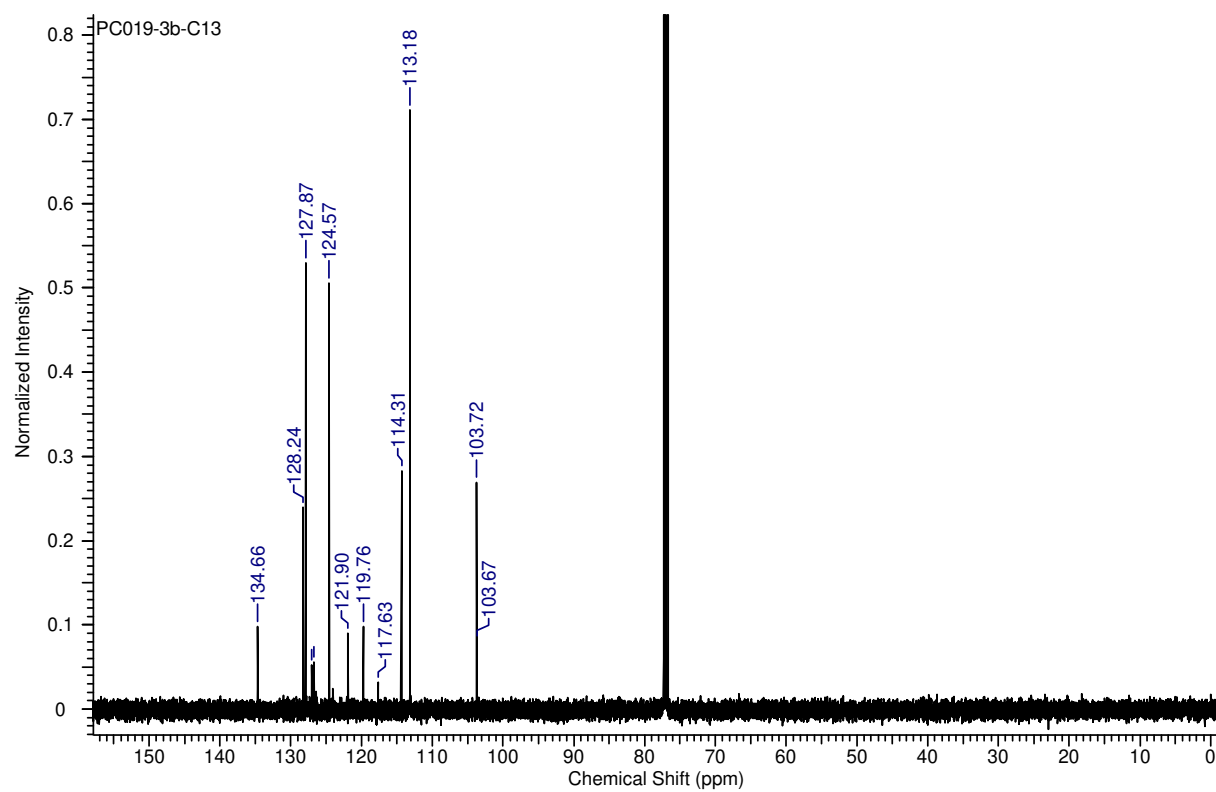


3b

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

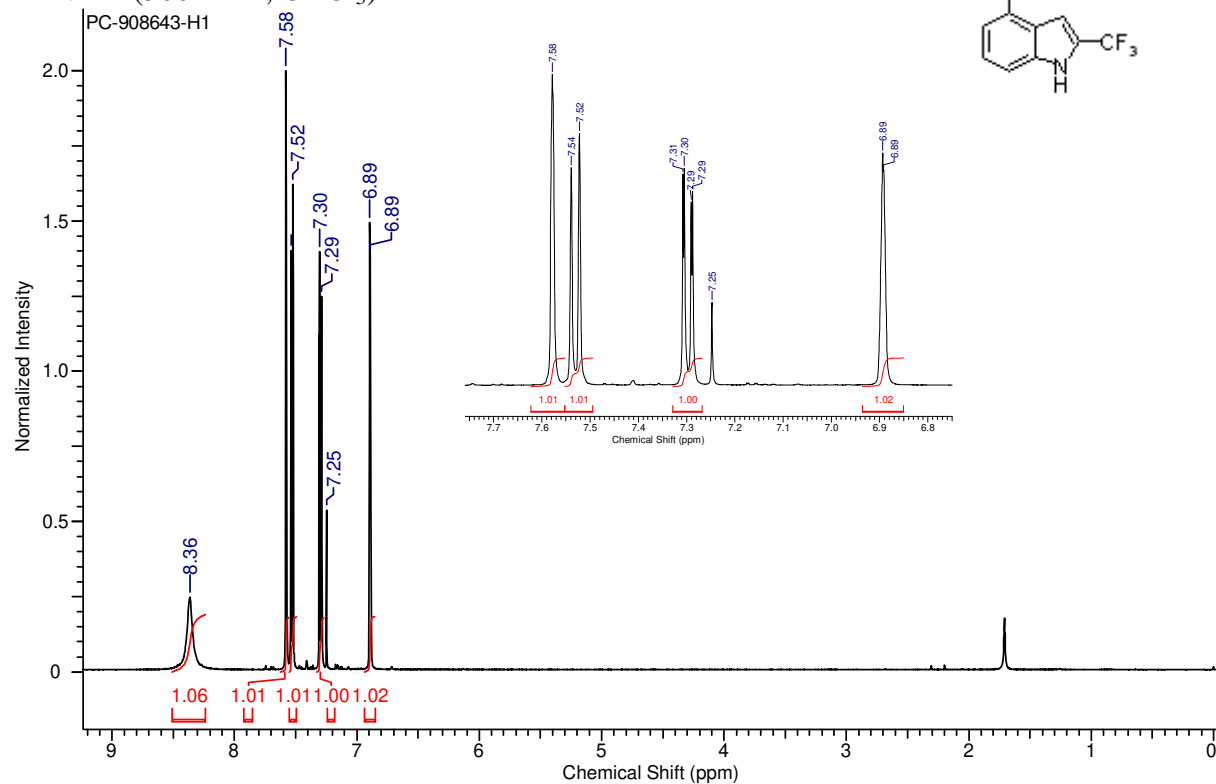


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

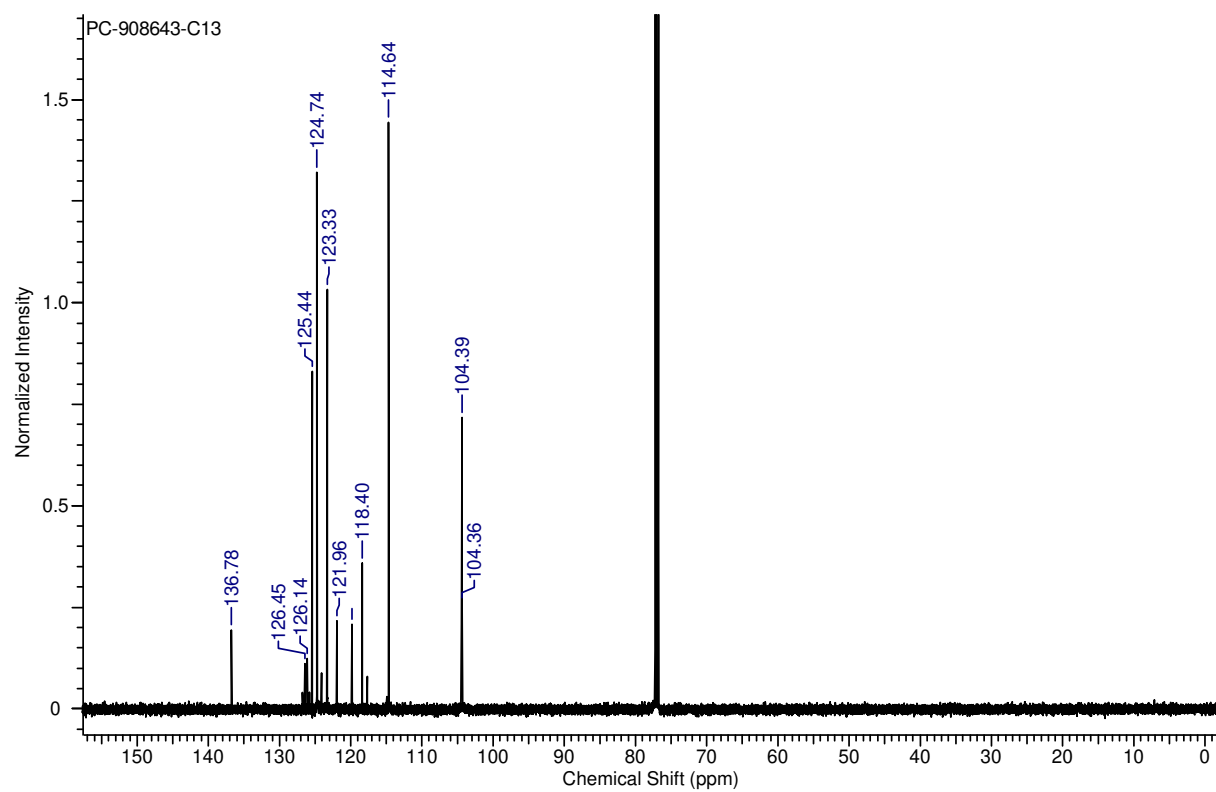


3c

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

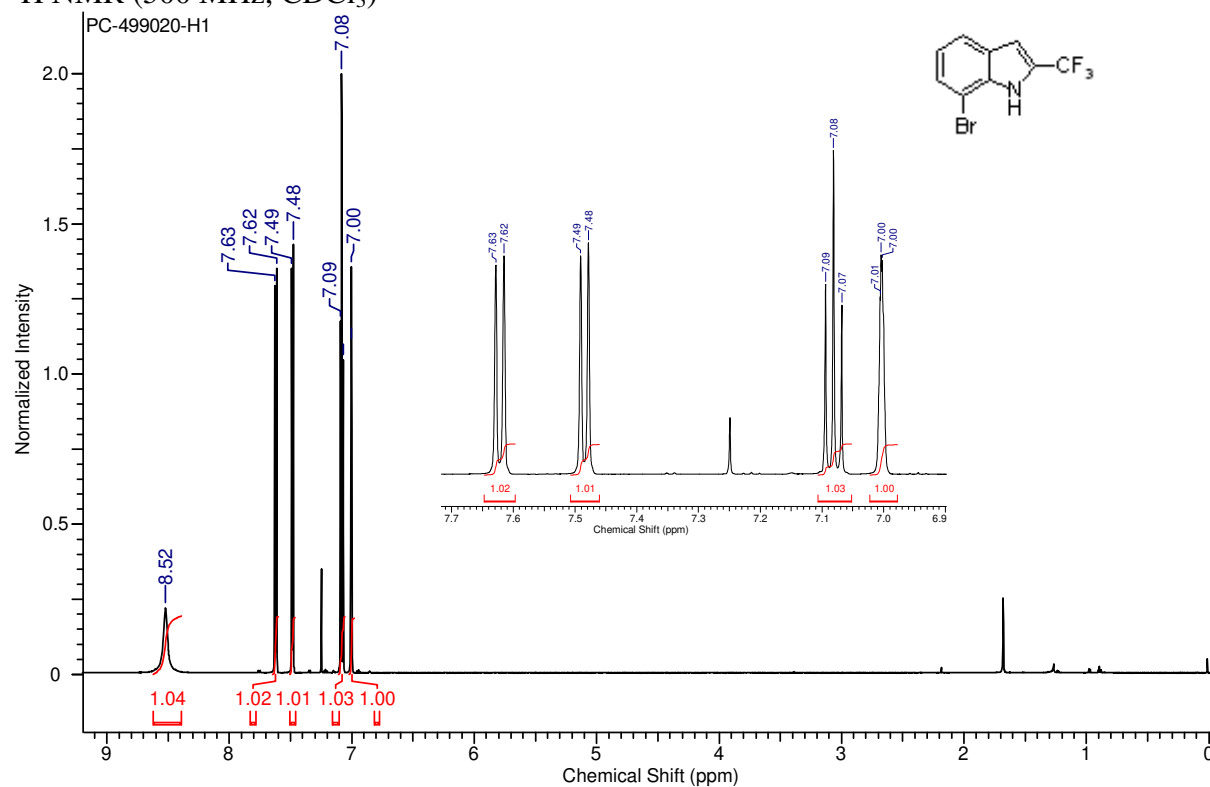


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

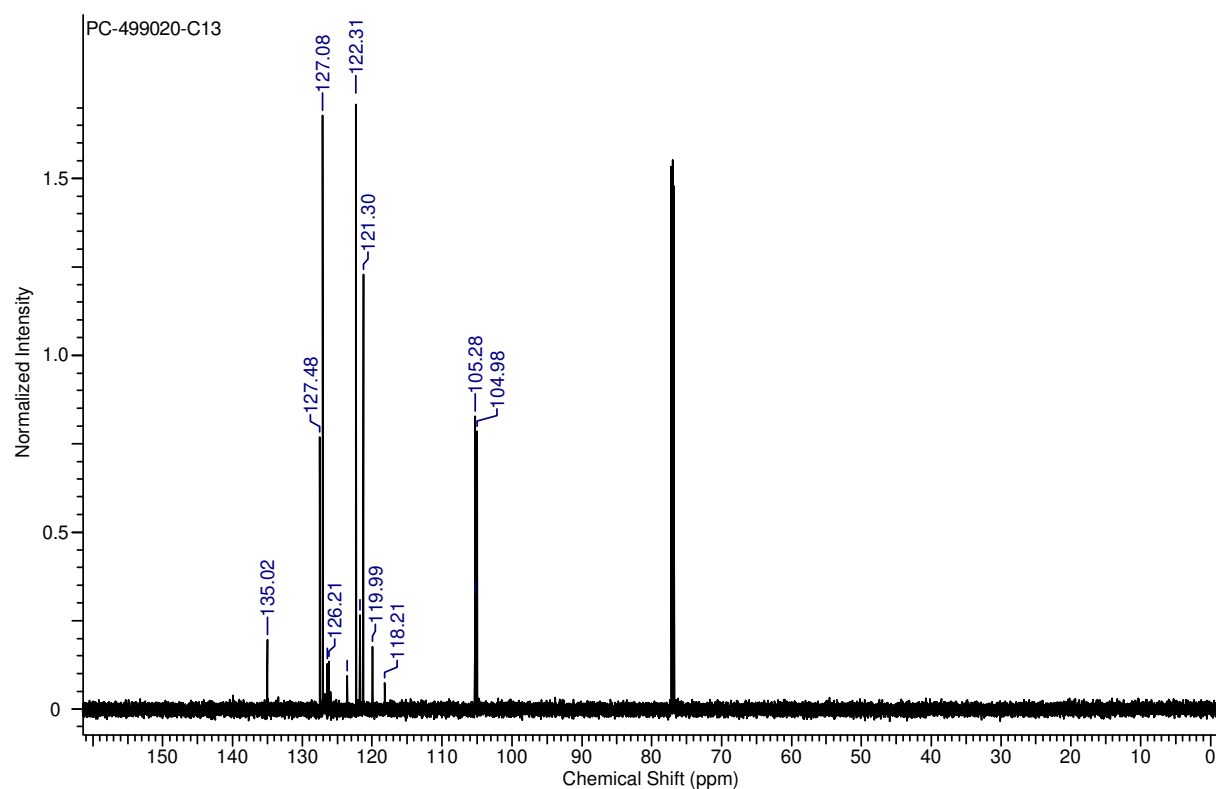


3d

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

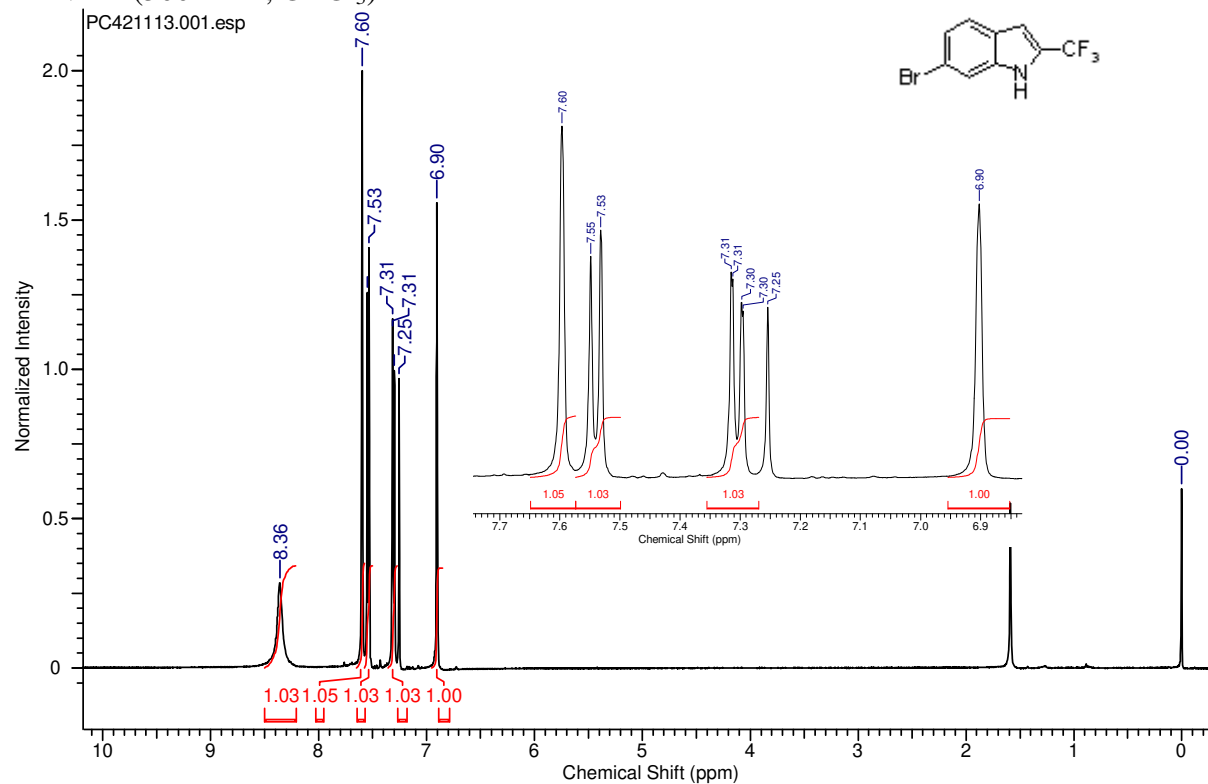


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

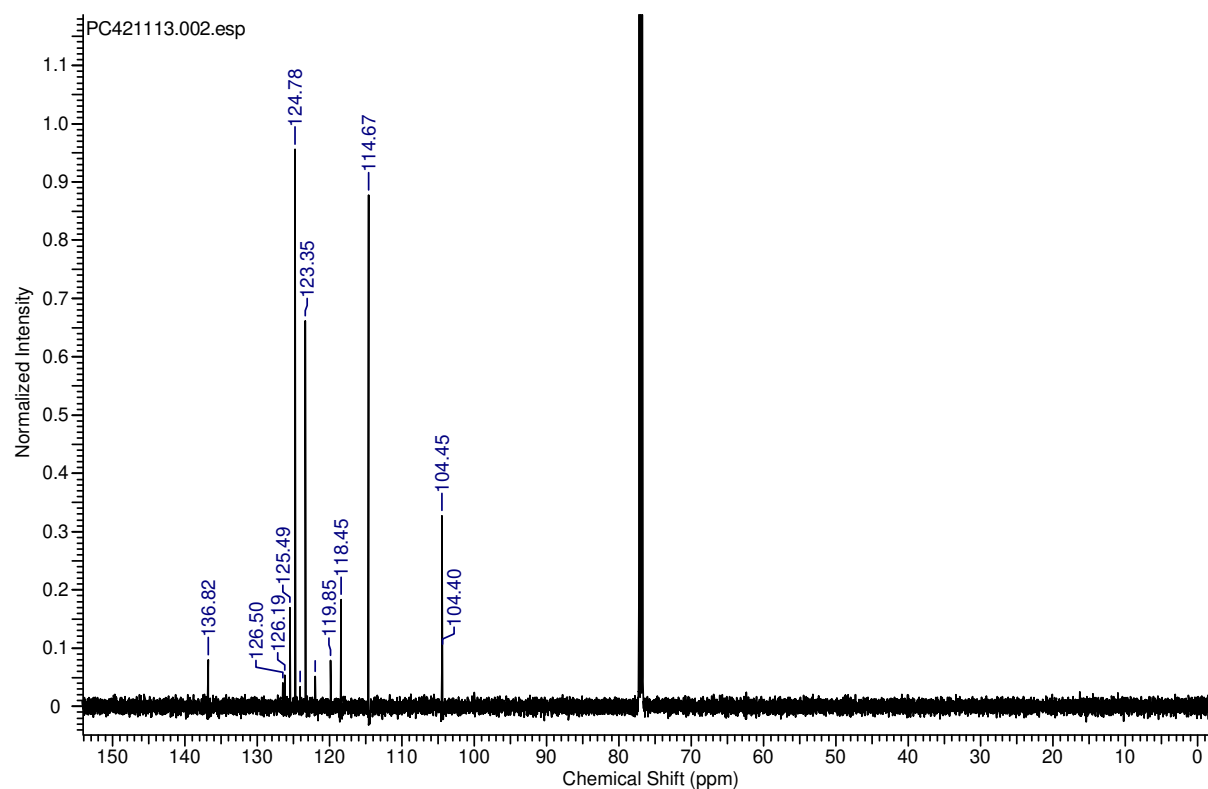


3e

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

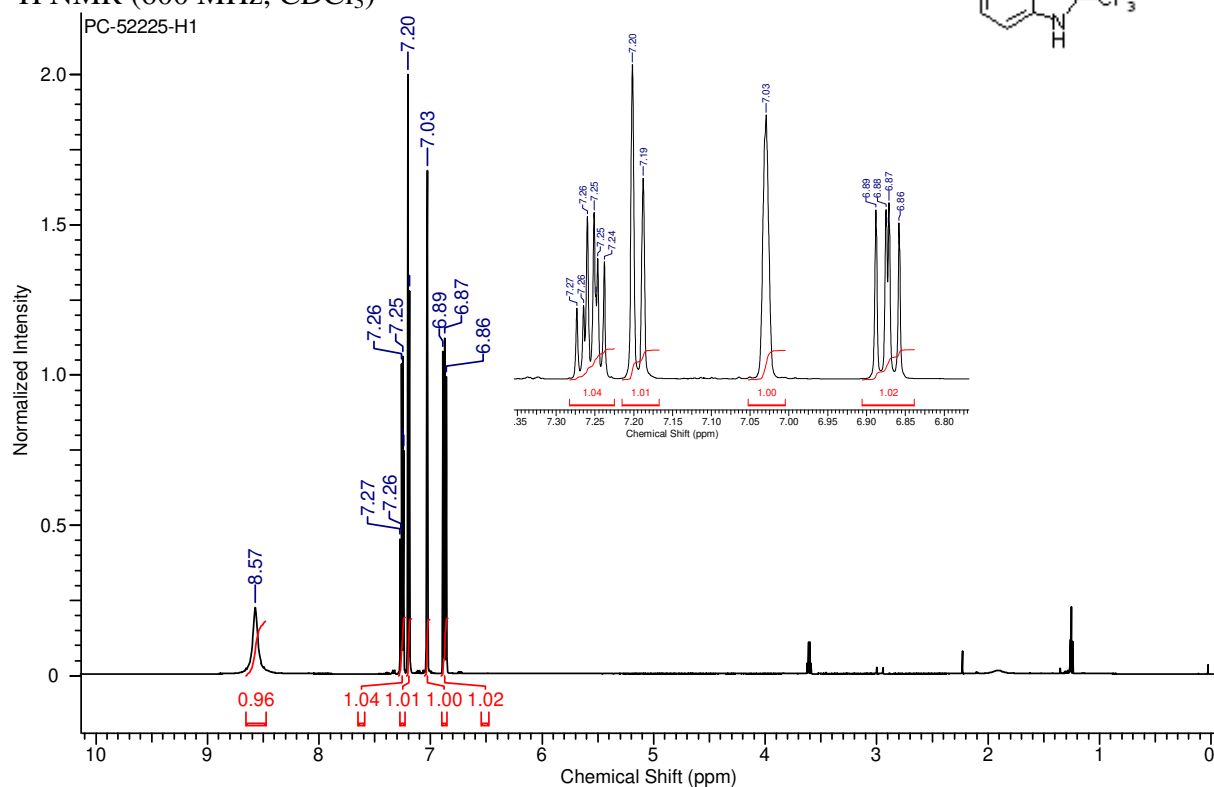


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

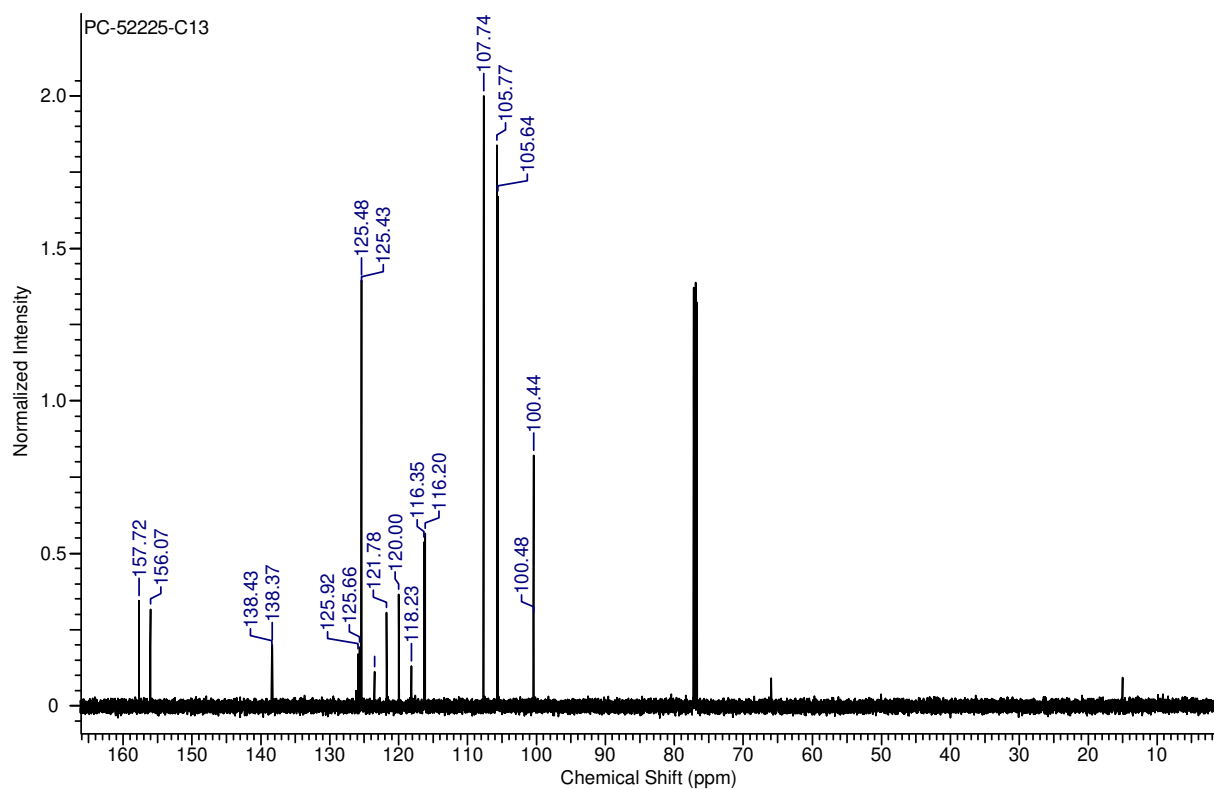


3f

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

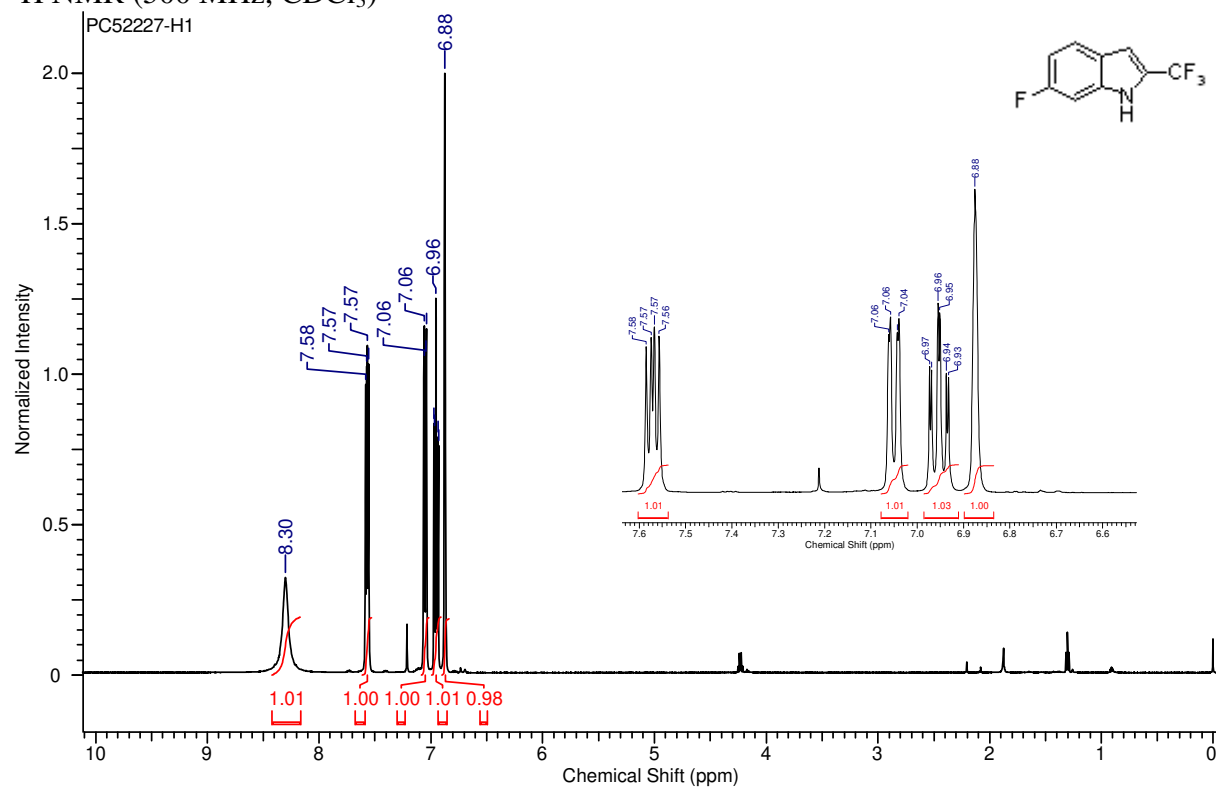


$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

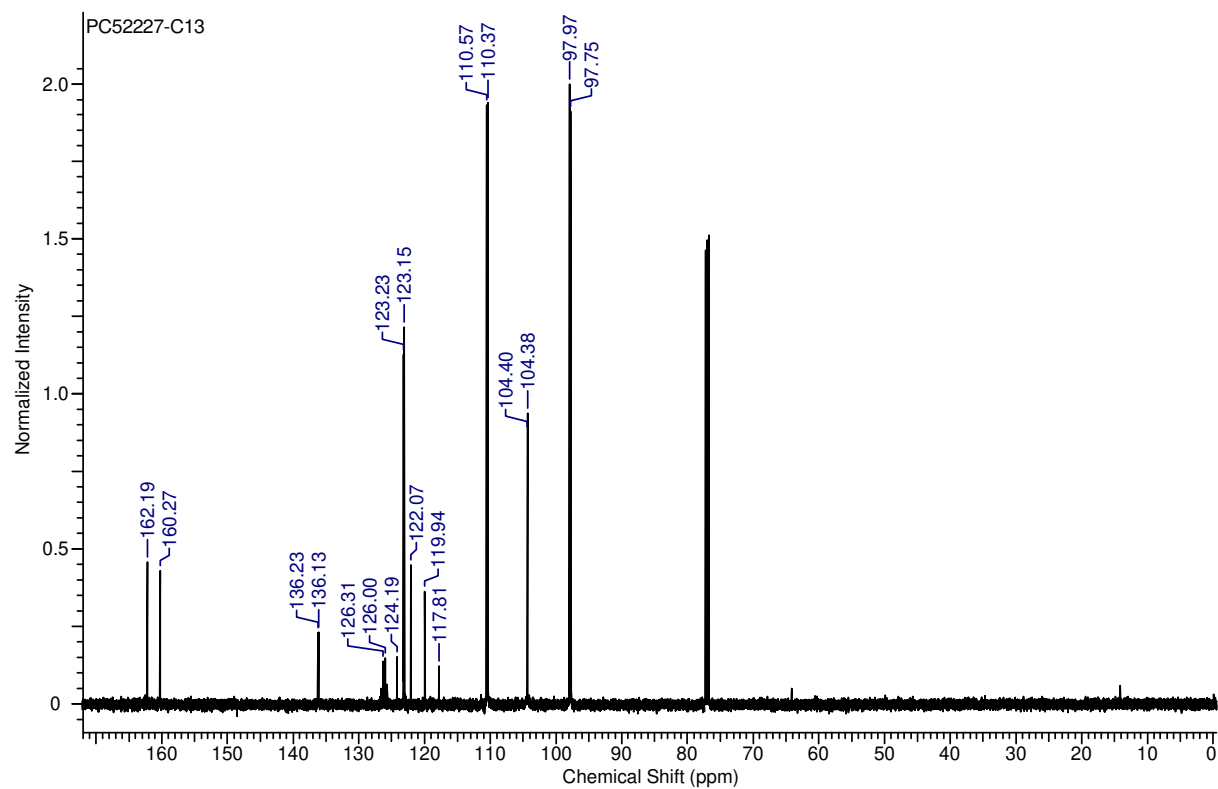


3g

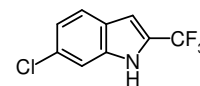
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



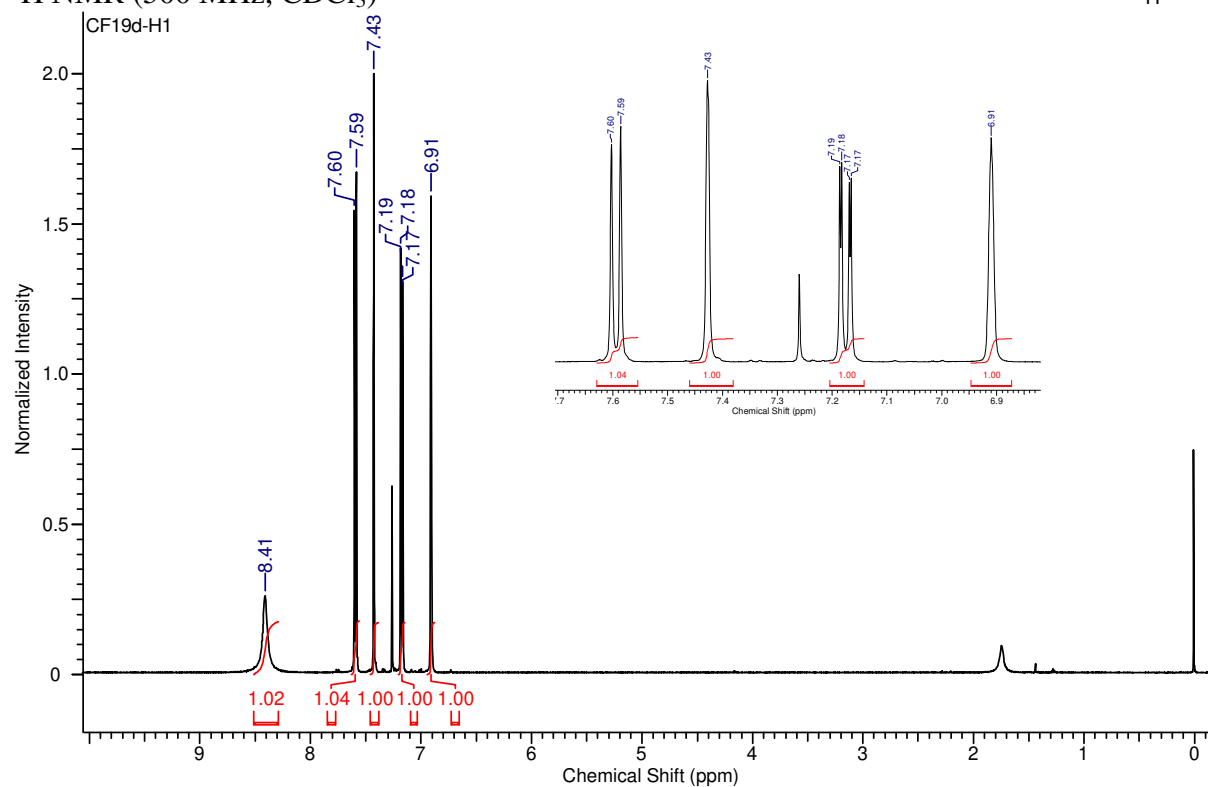
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



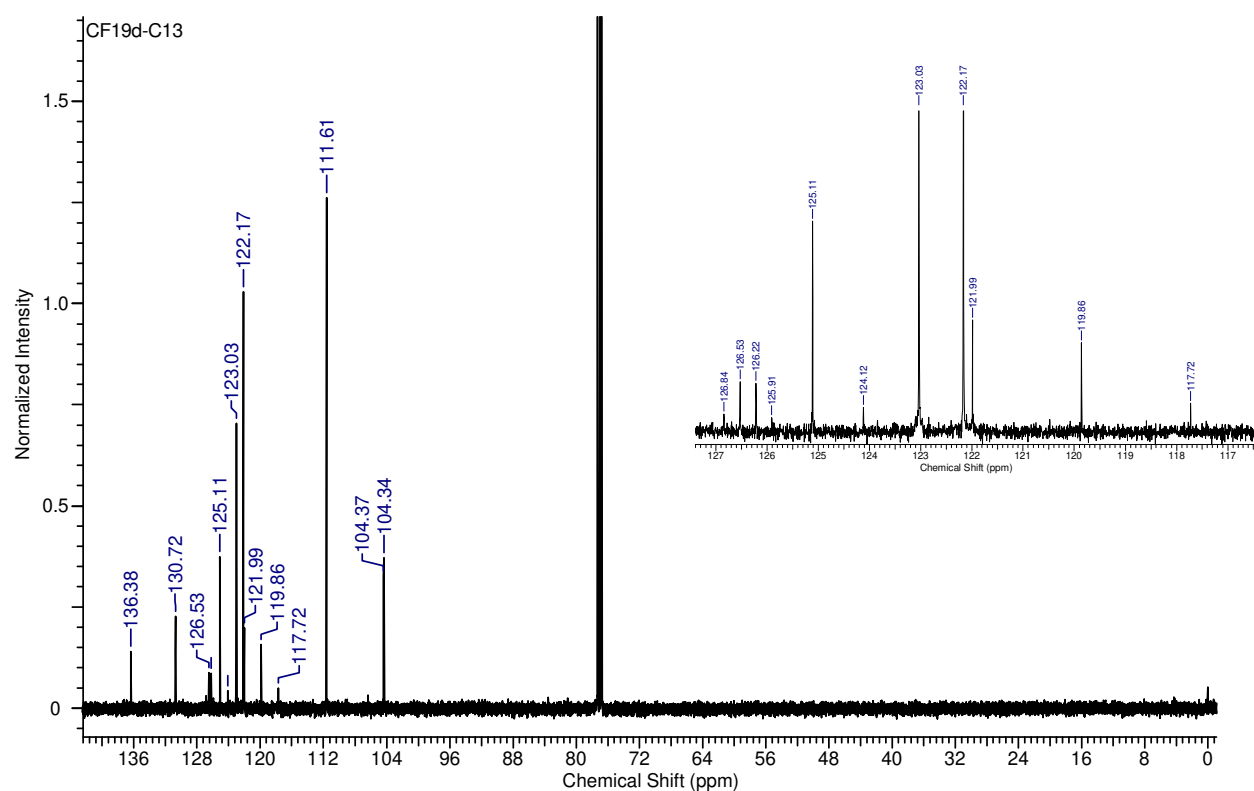
3h



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

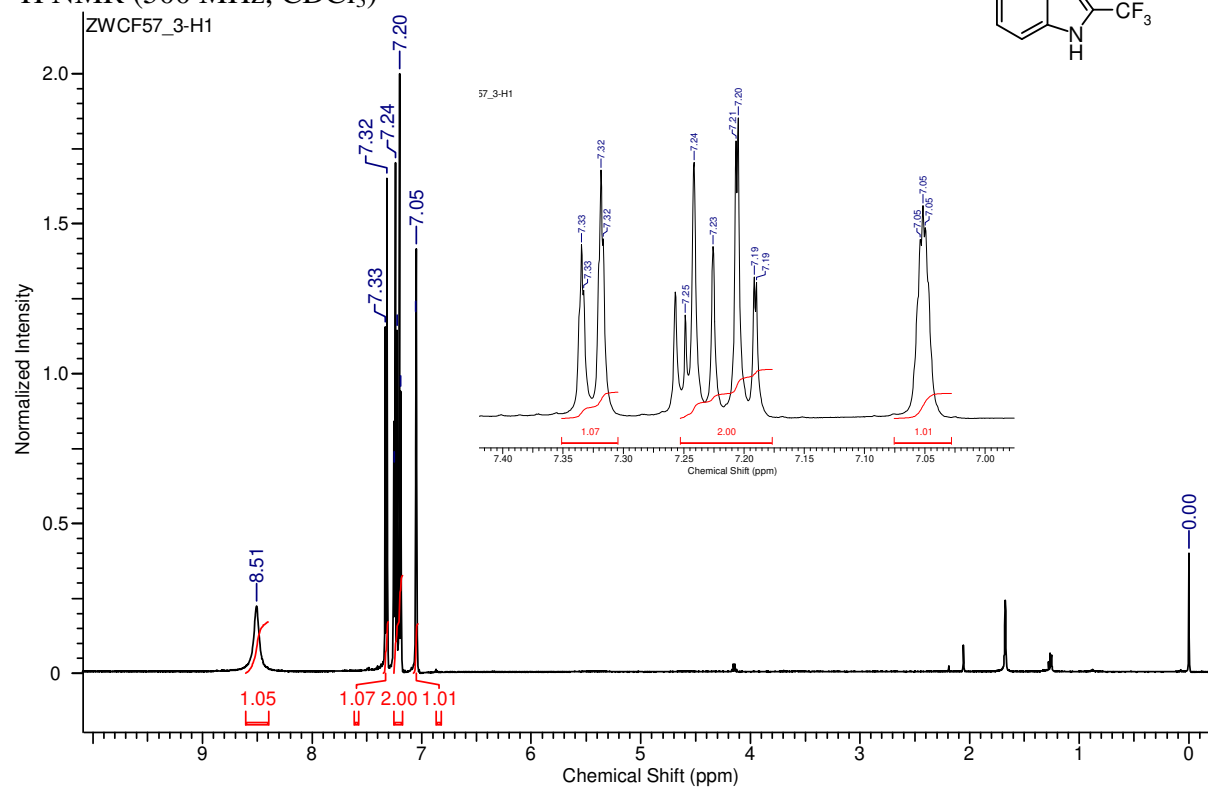


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

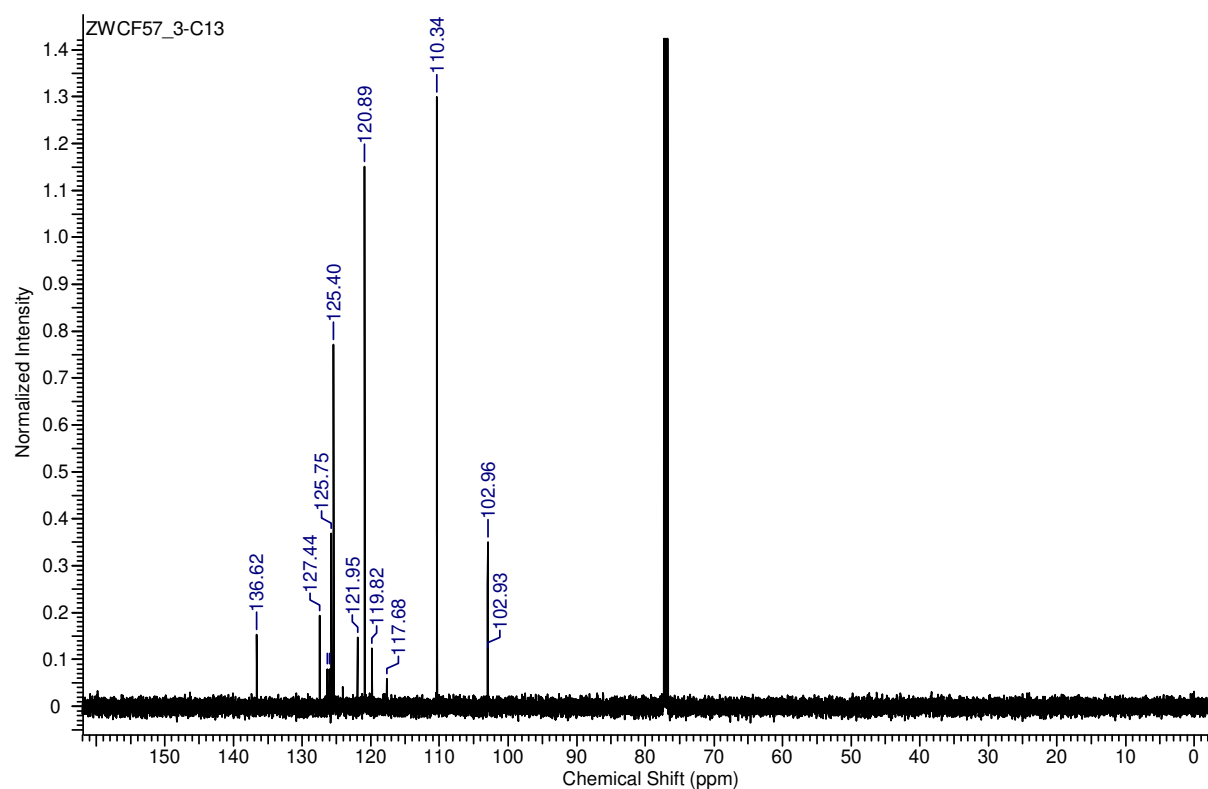


3i

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

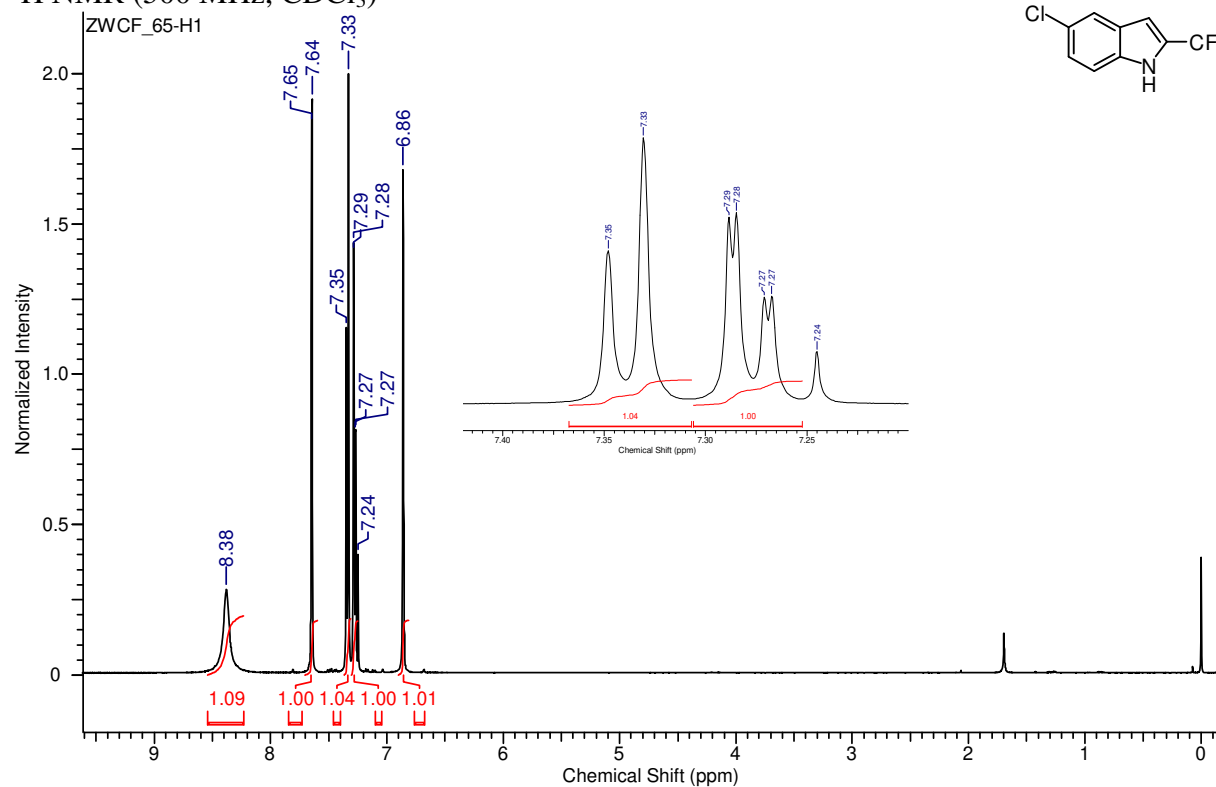


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

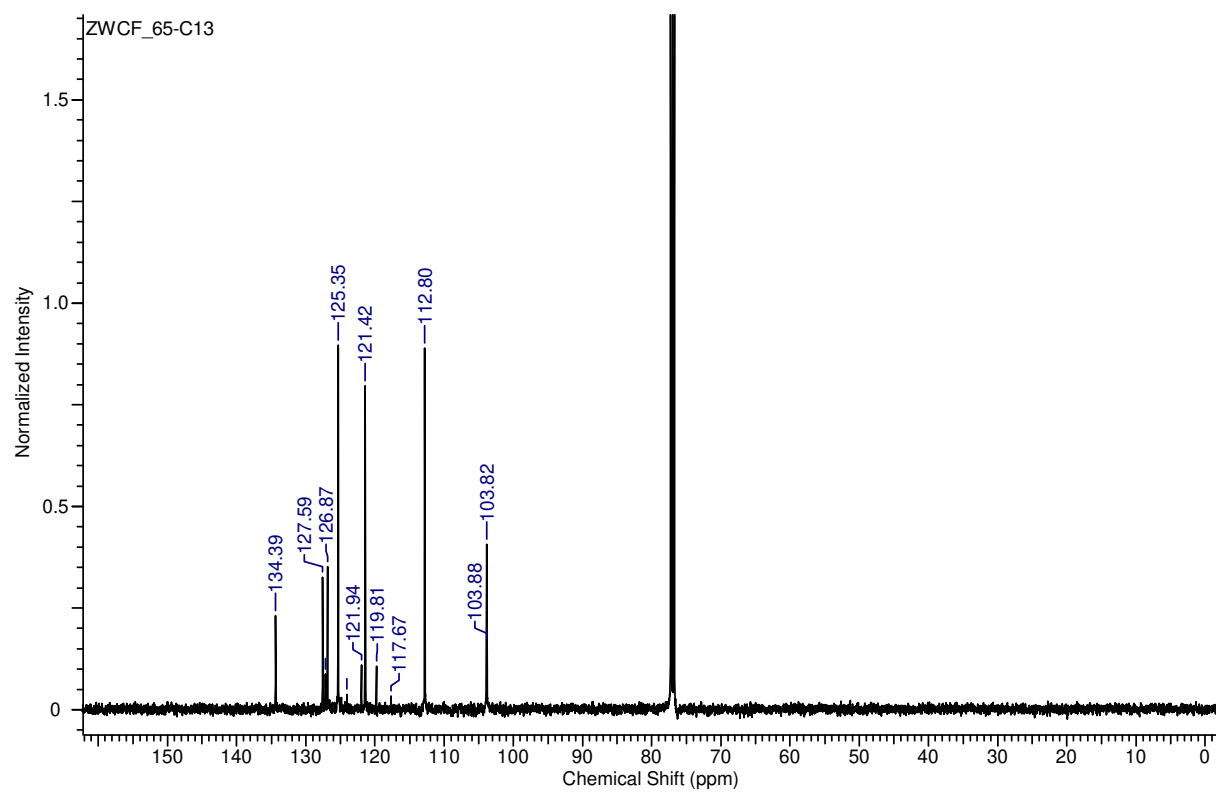


3j

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

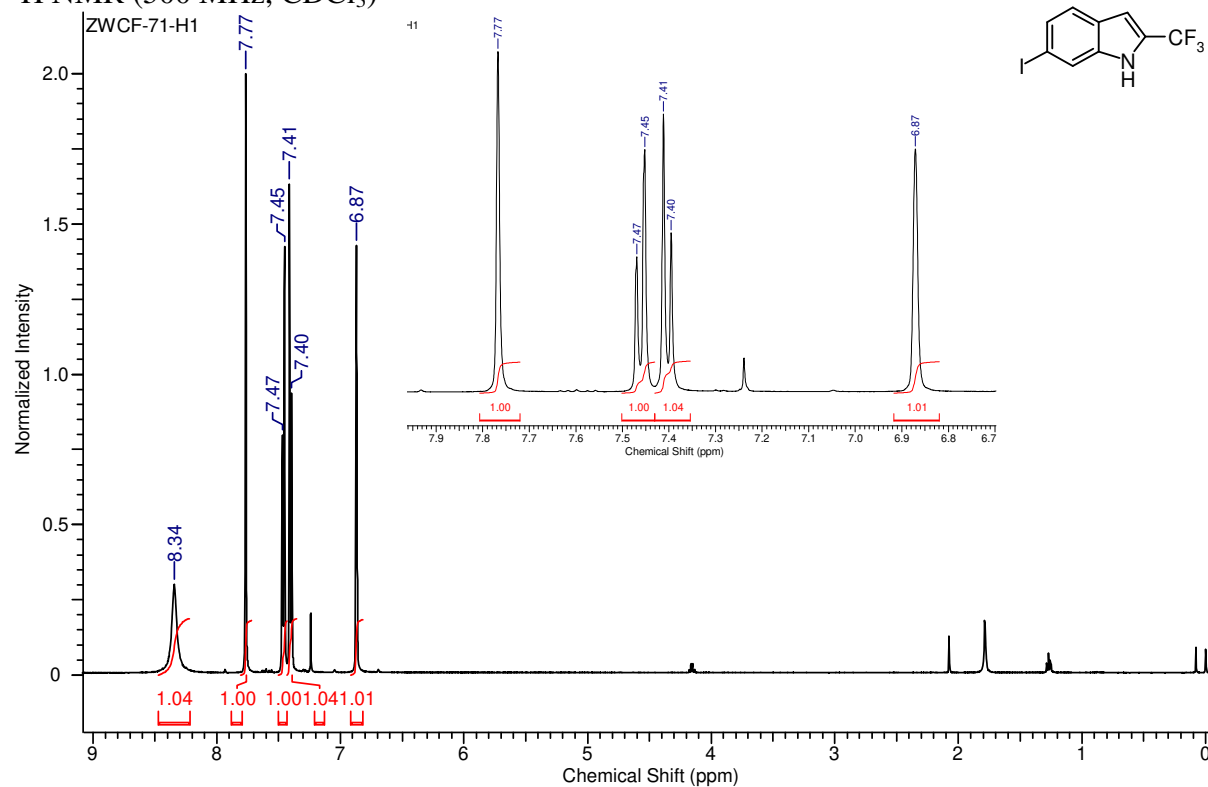


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

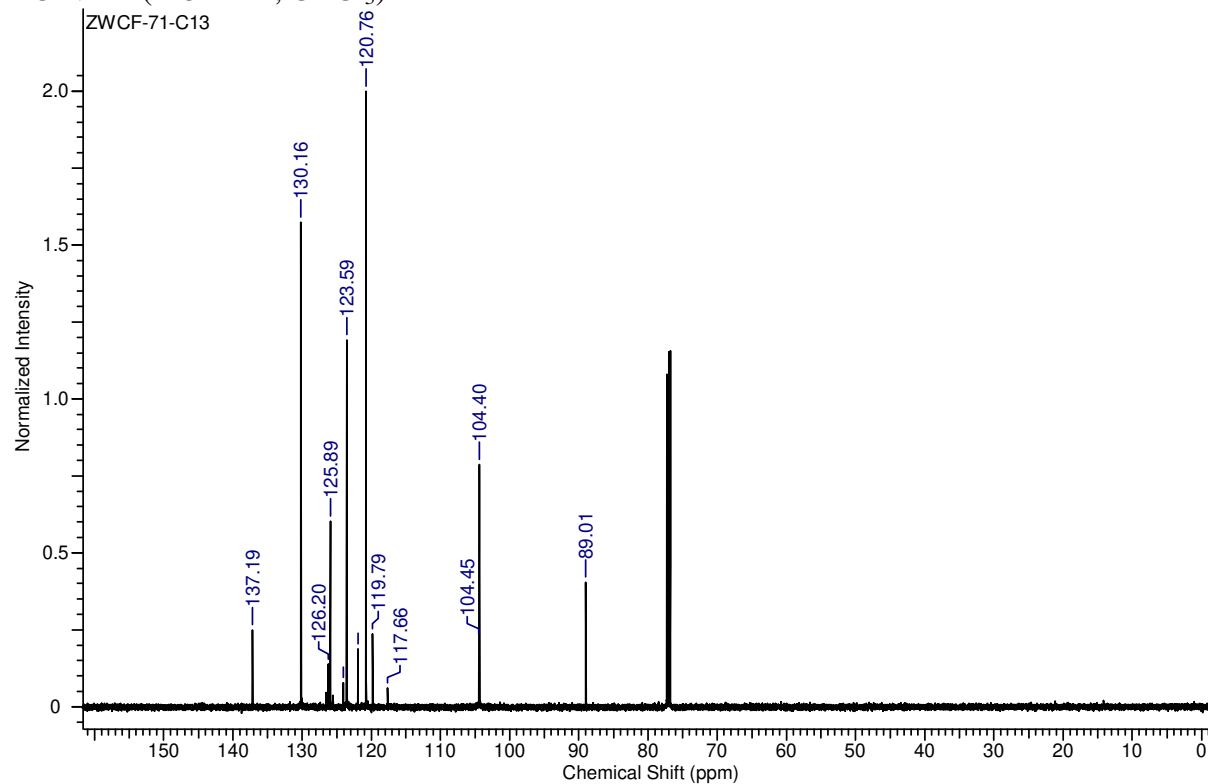


3k

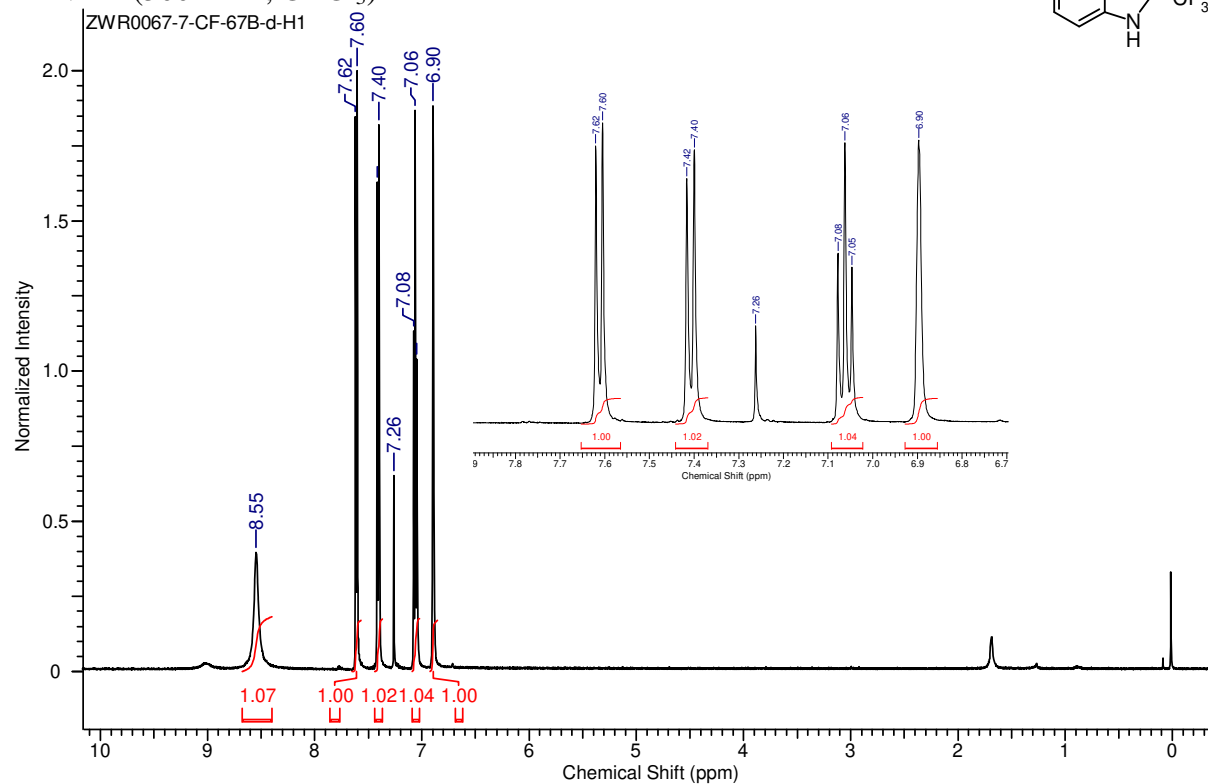
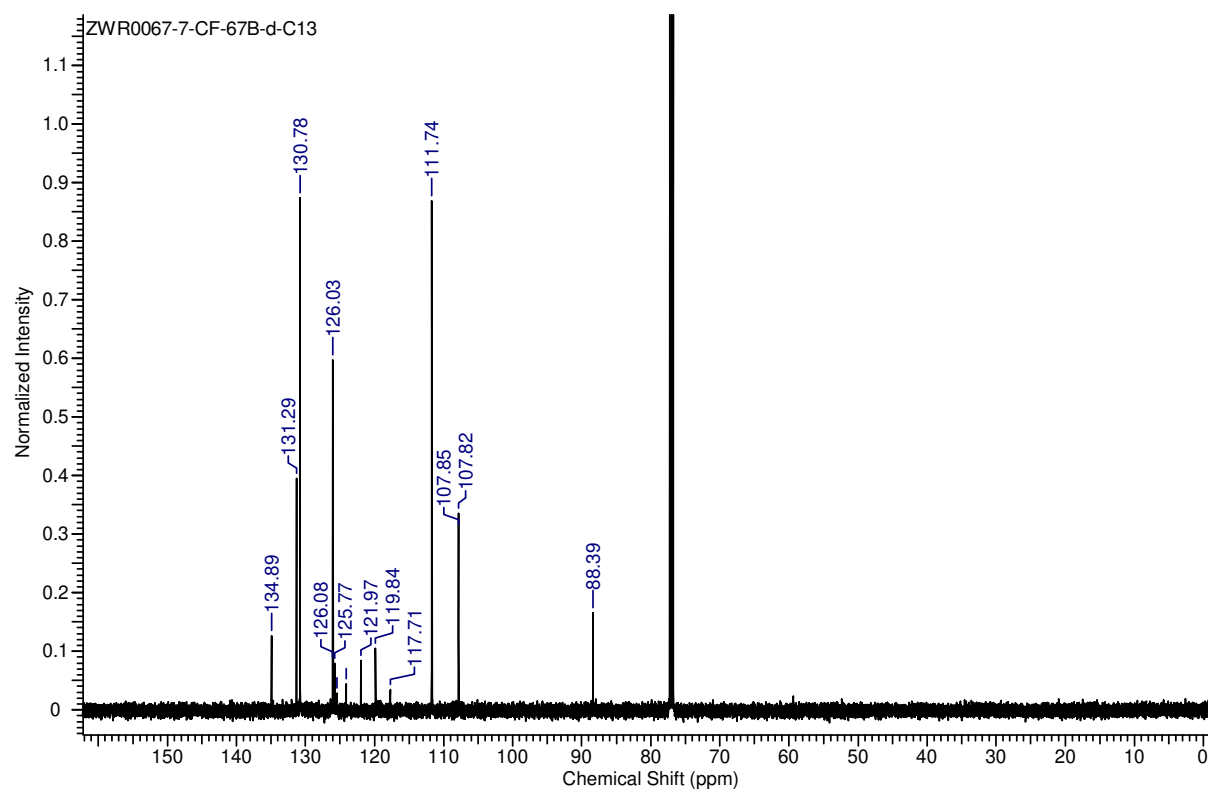
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

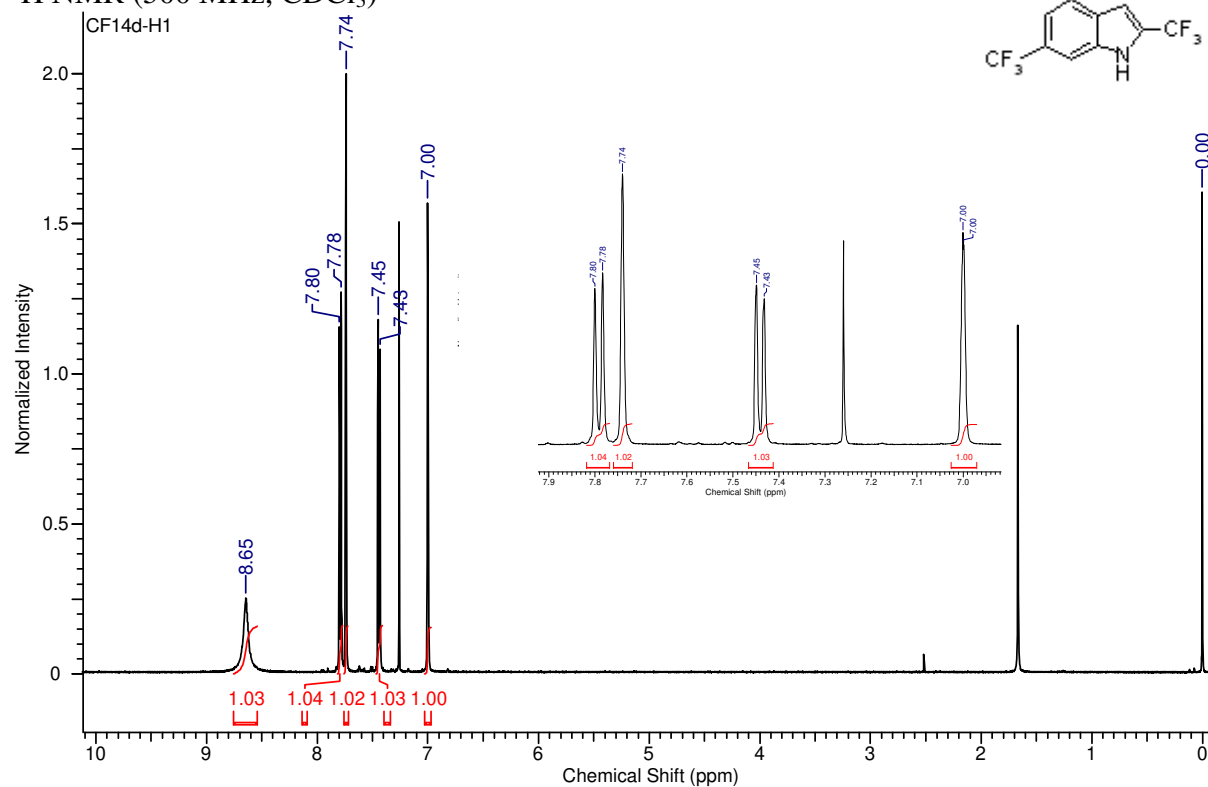


31

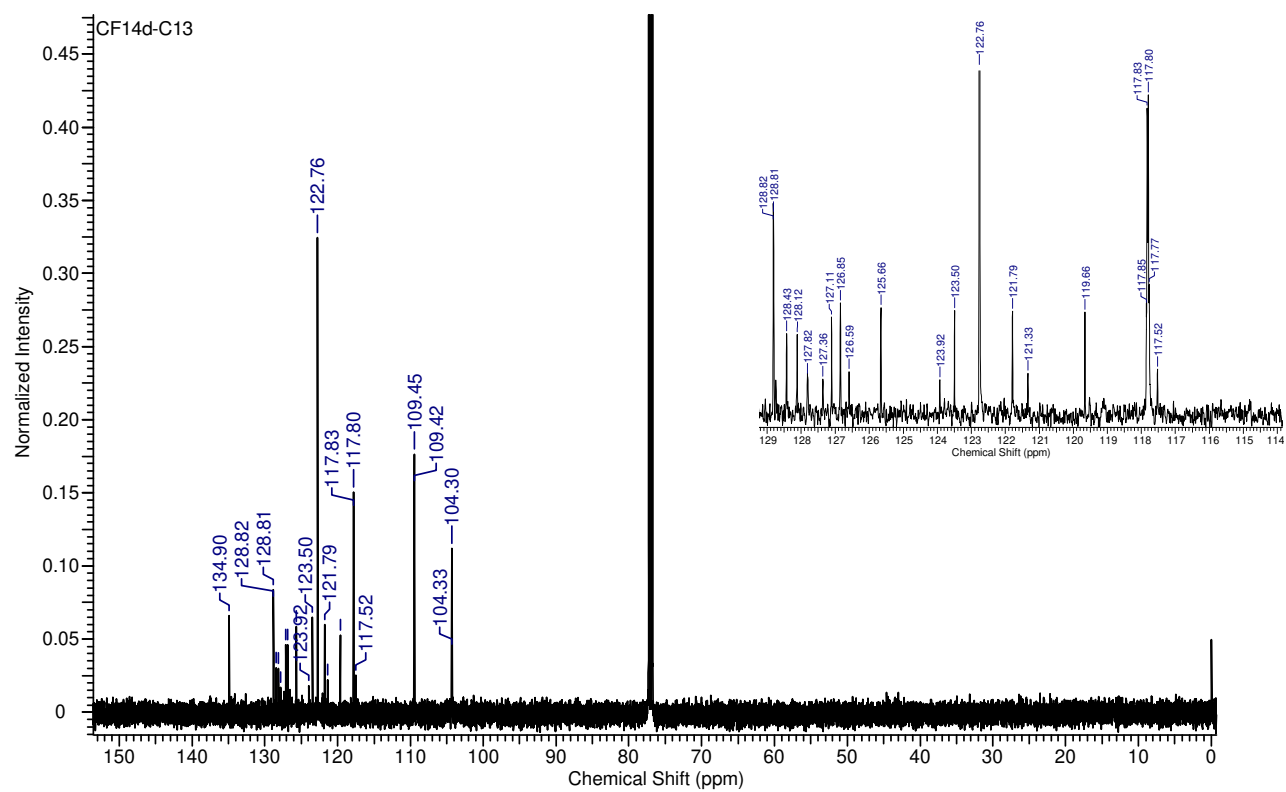
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

3m

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

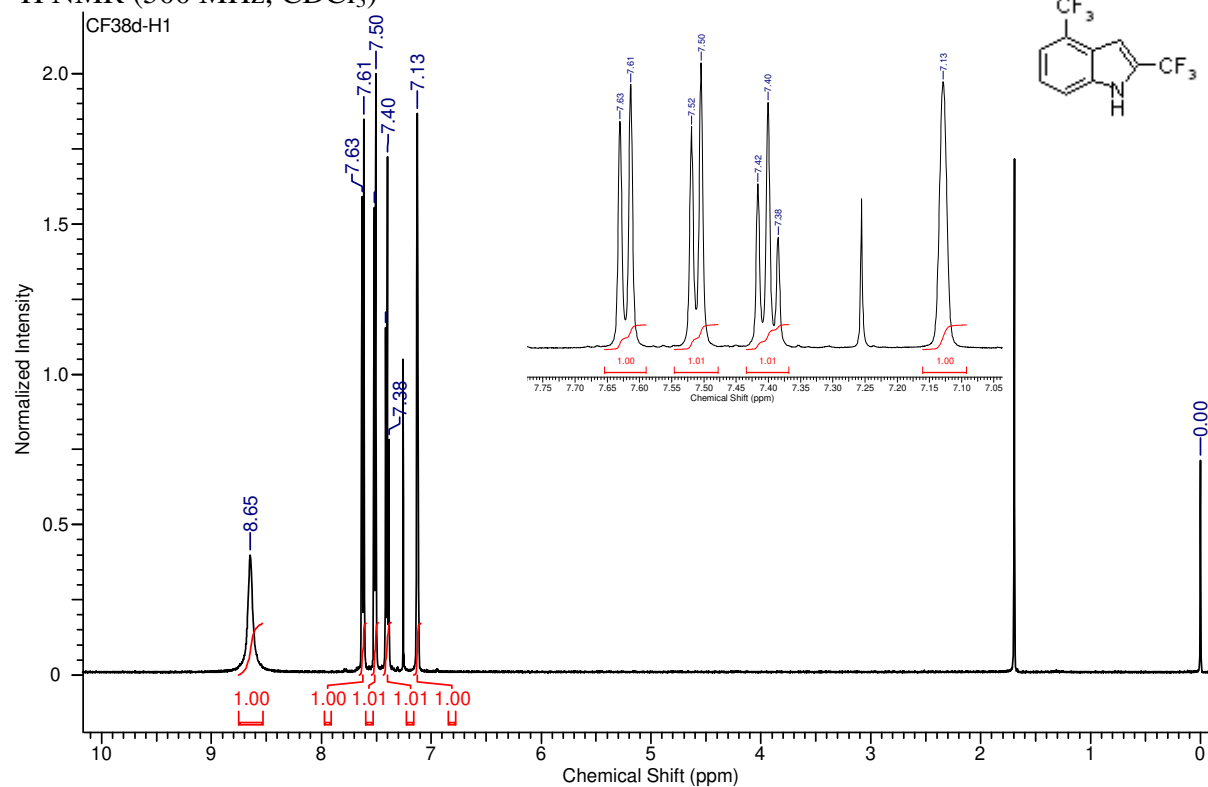


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

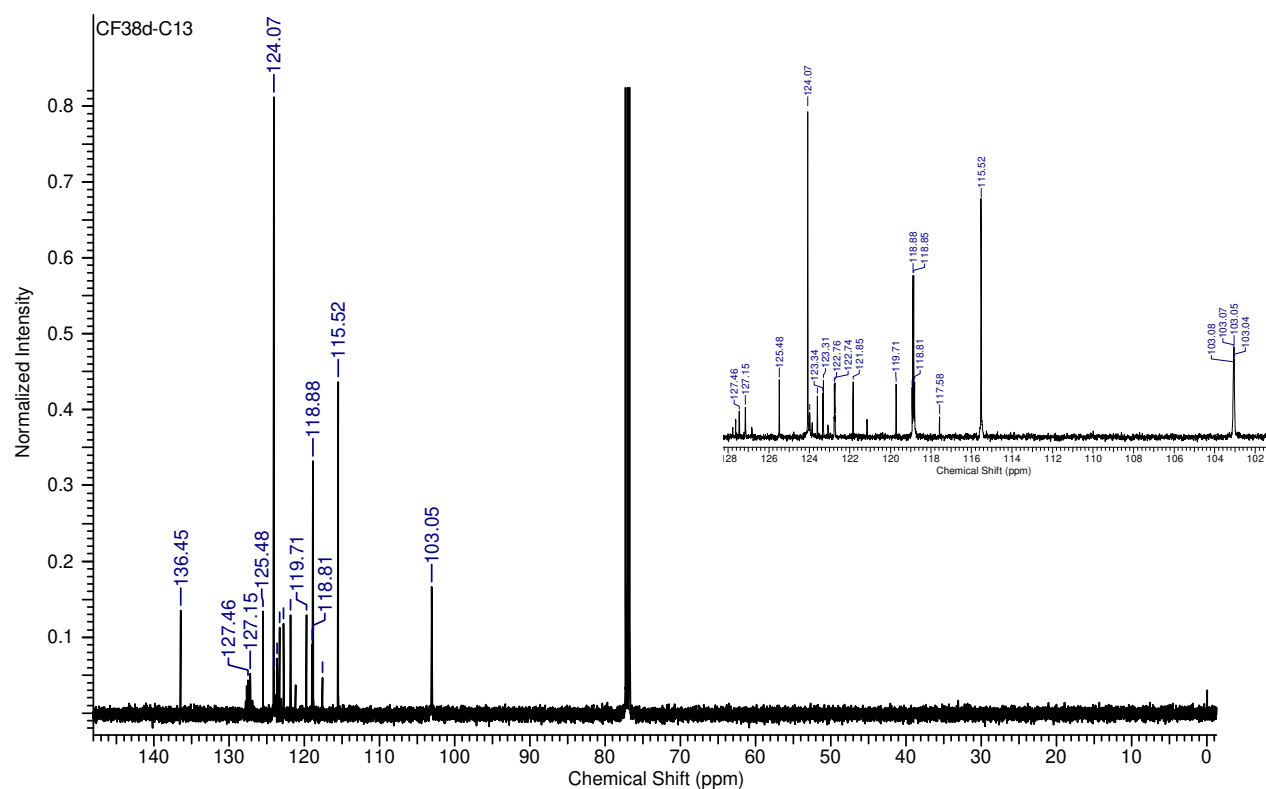


### 3n

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

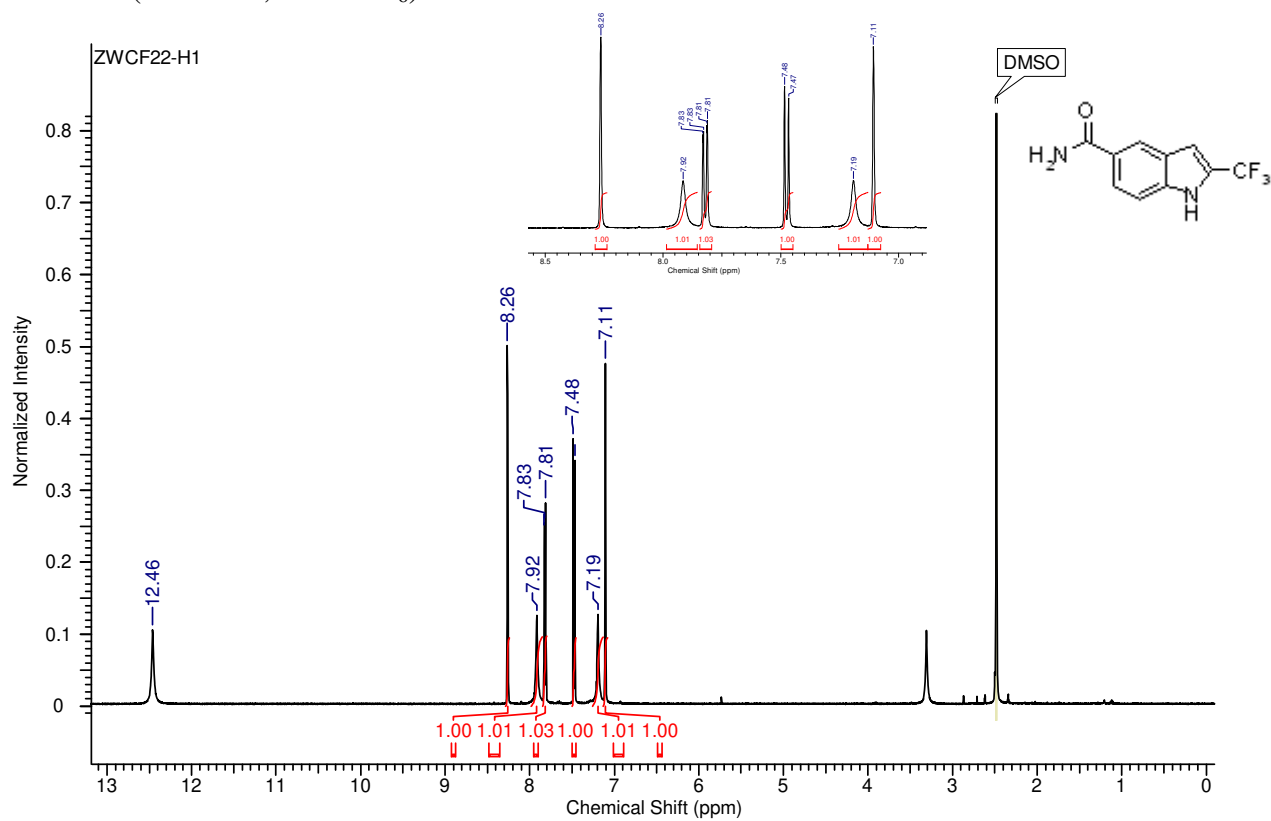


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

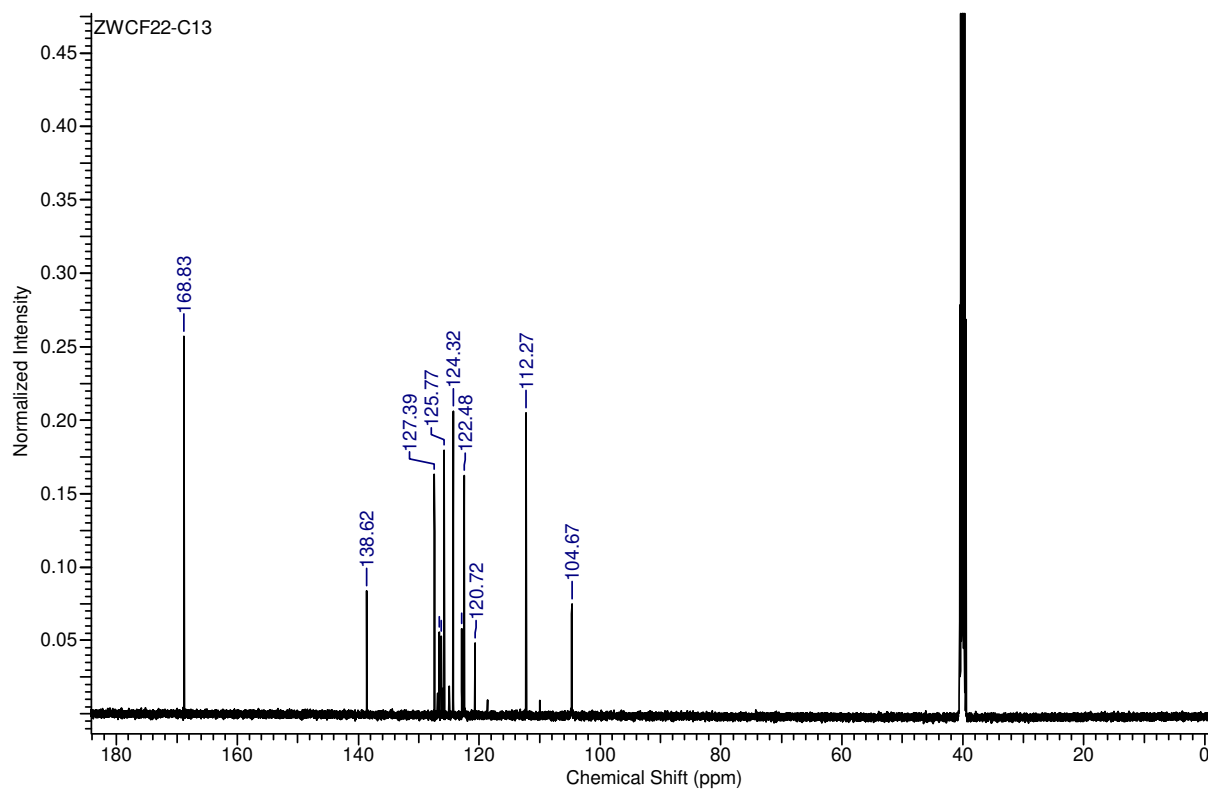


3o

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

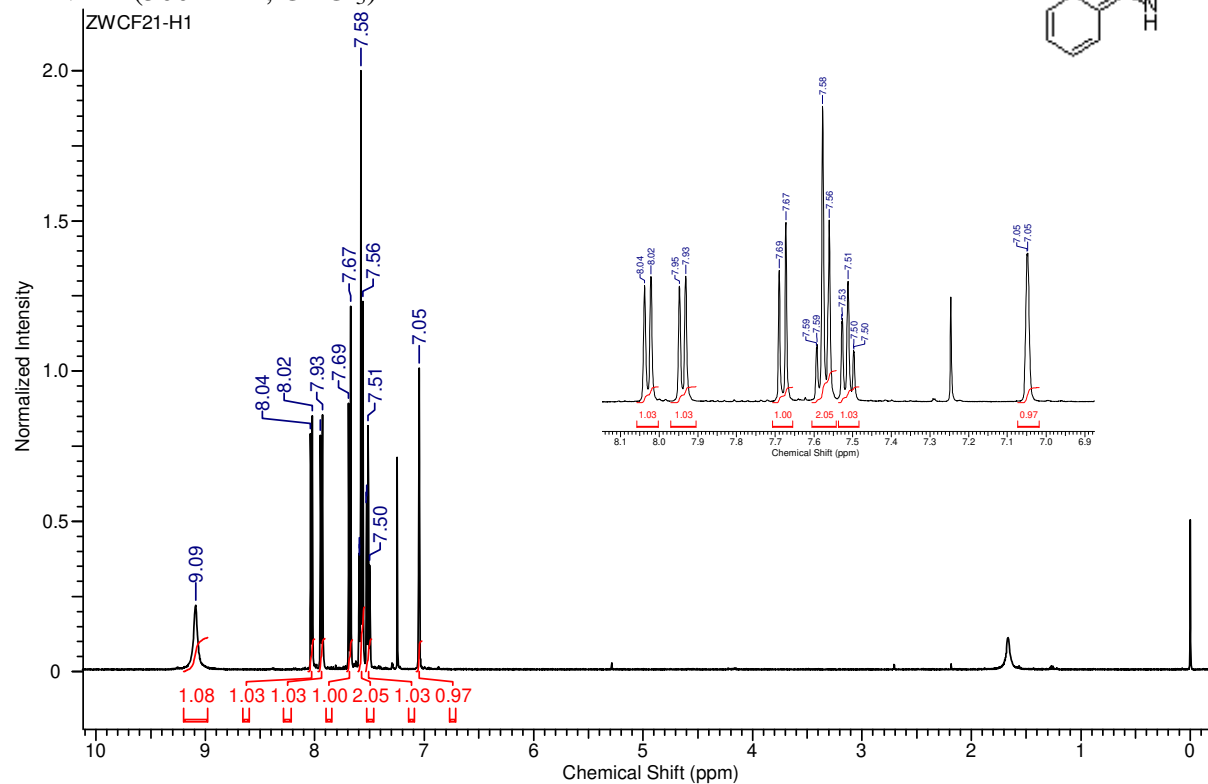


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

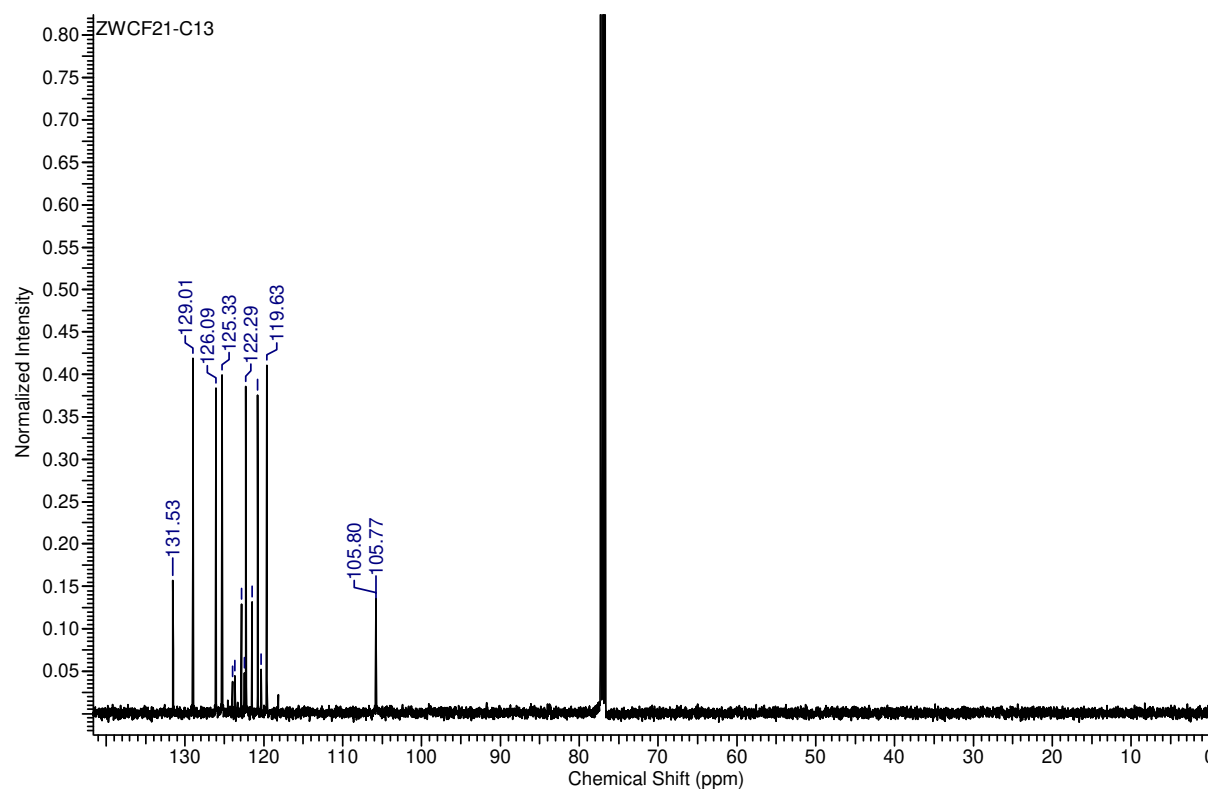


3p

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

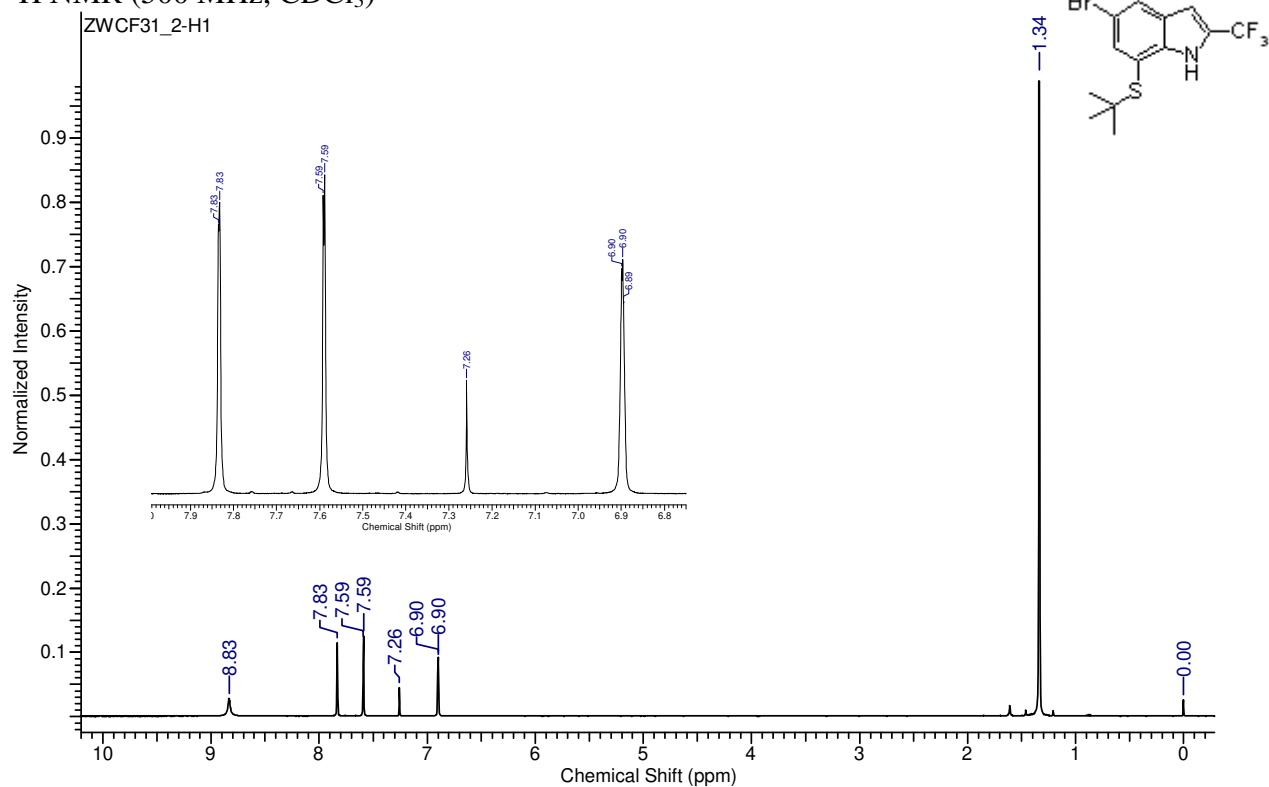


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

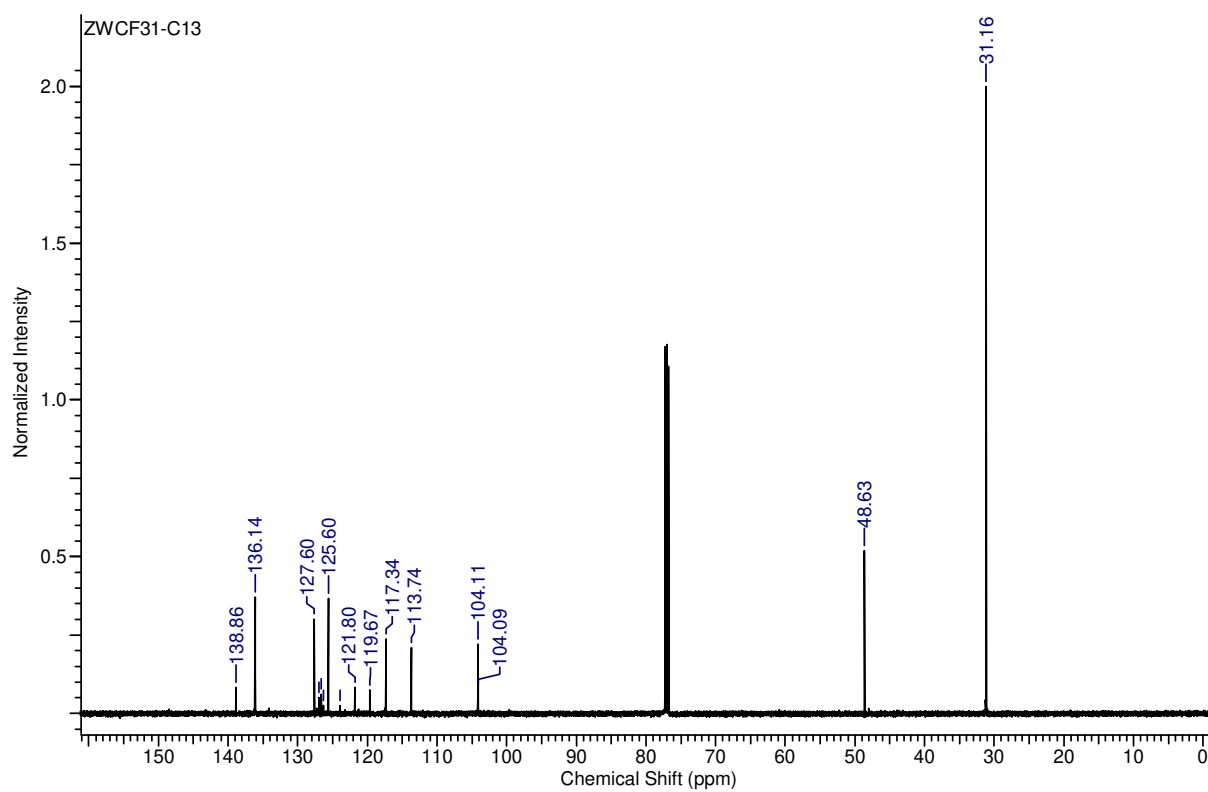


3q

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

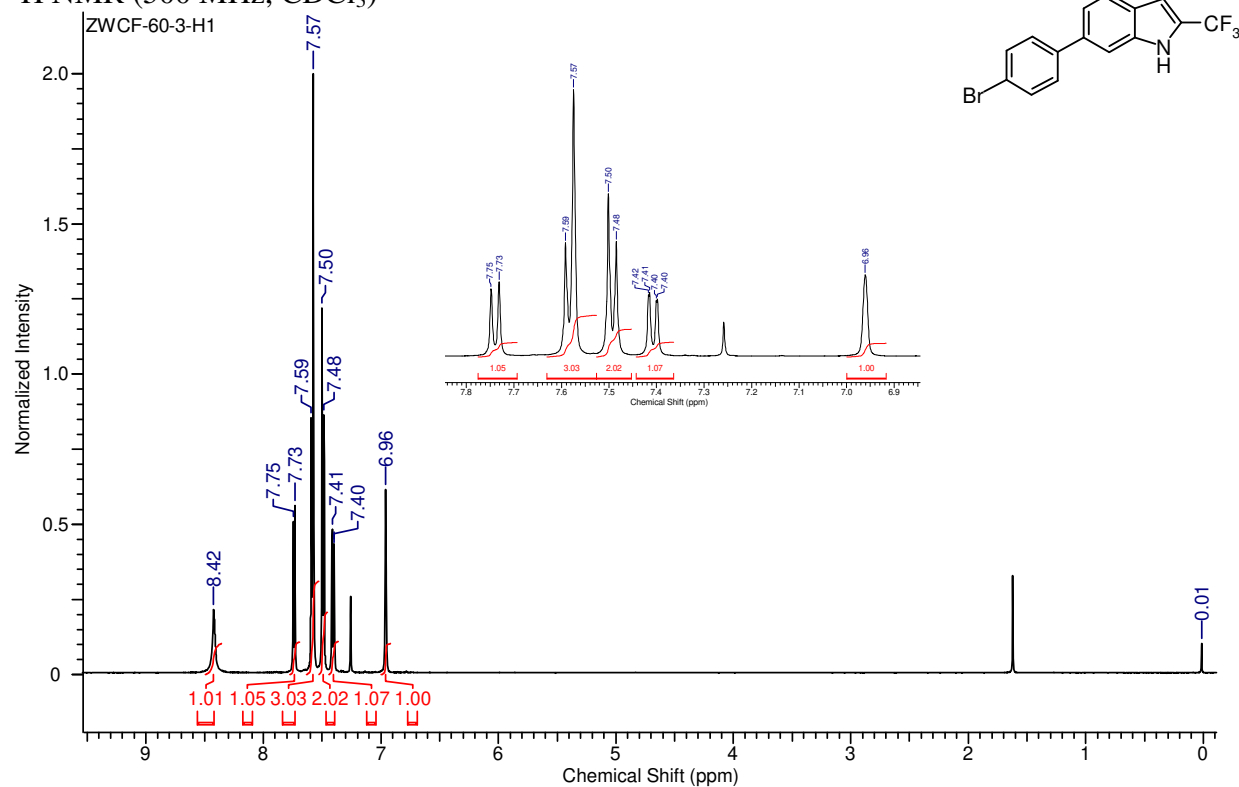


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

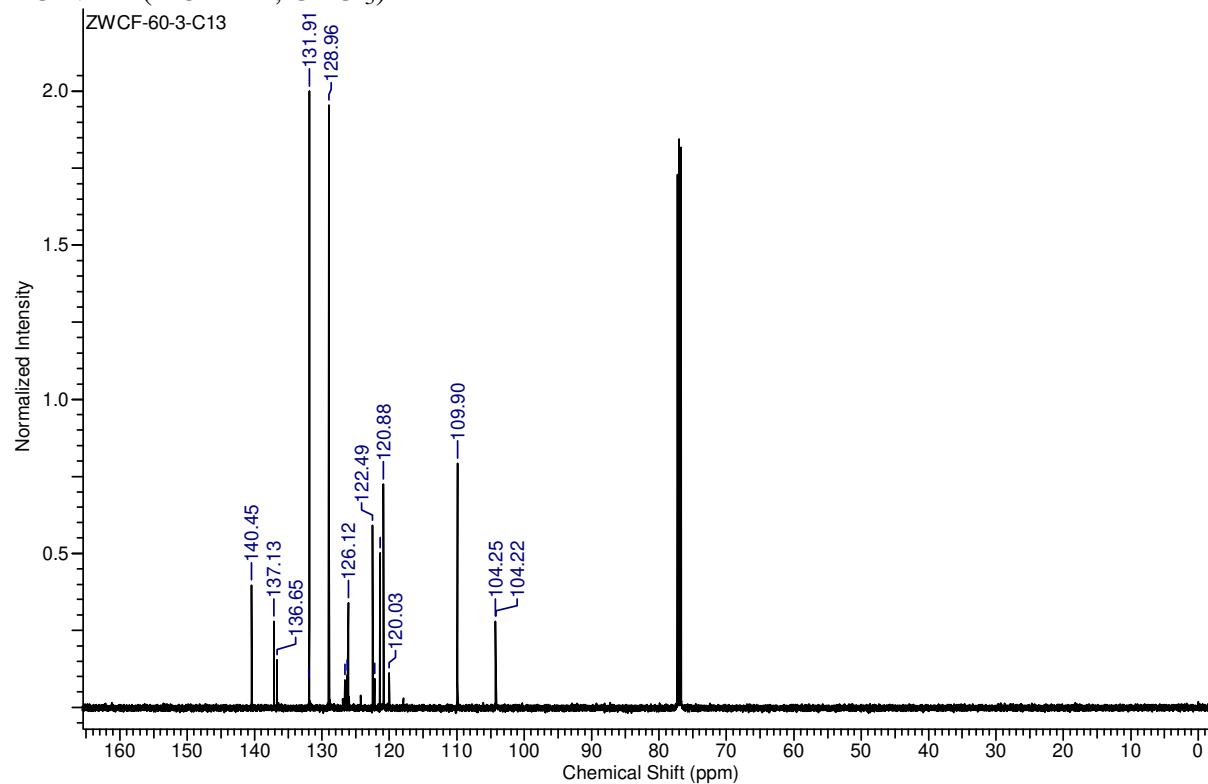


3r

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

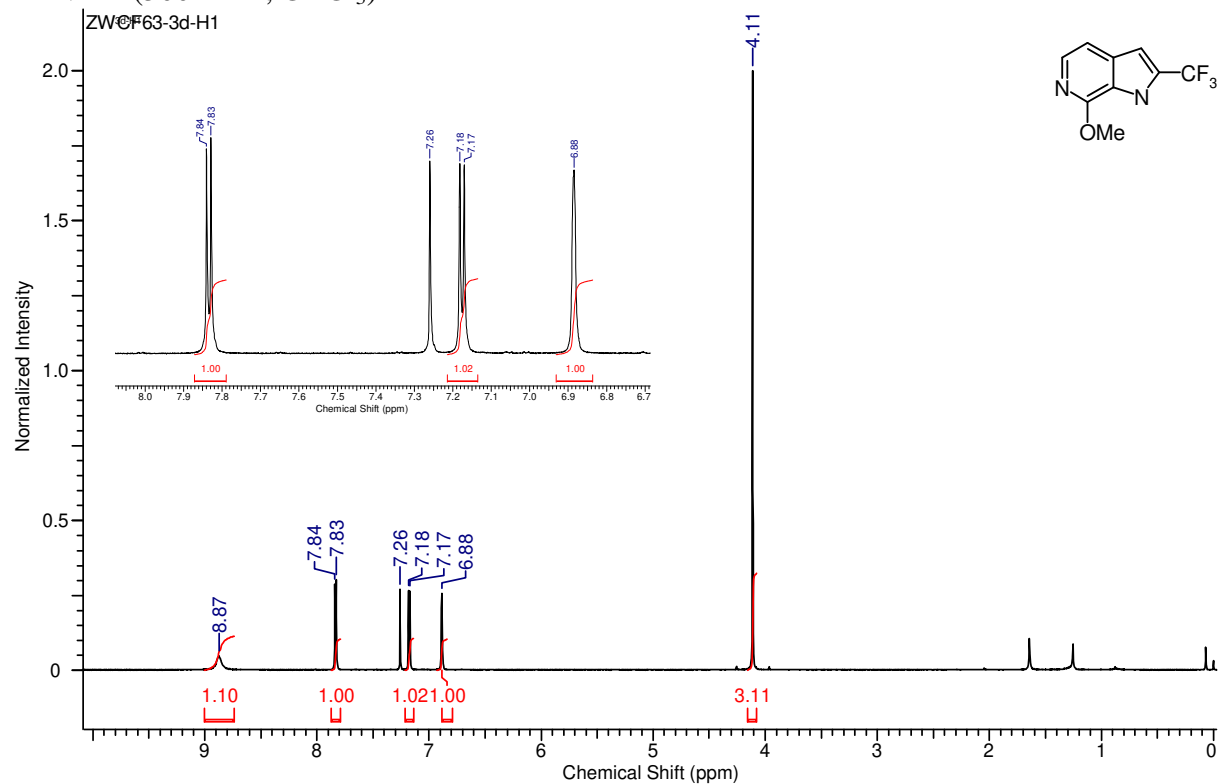


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

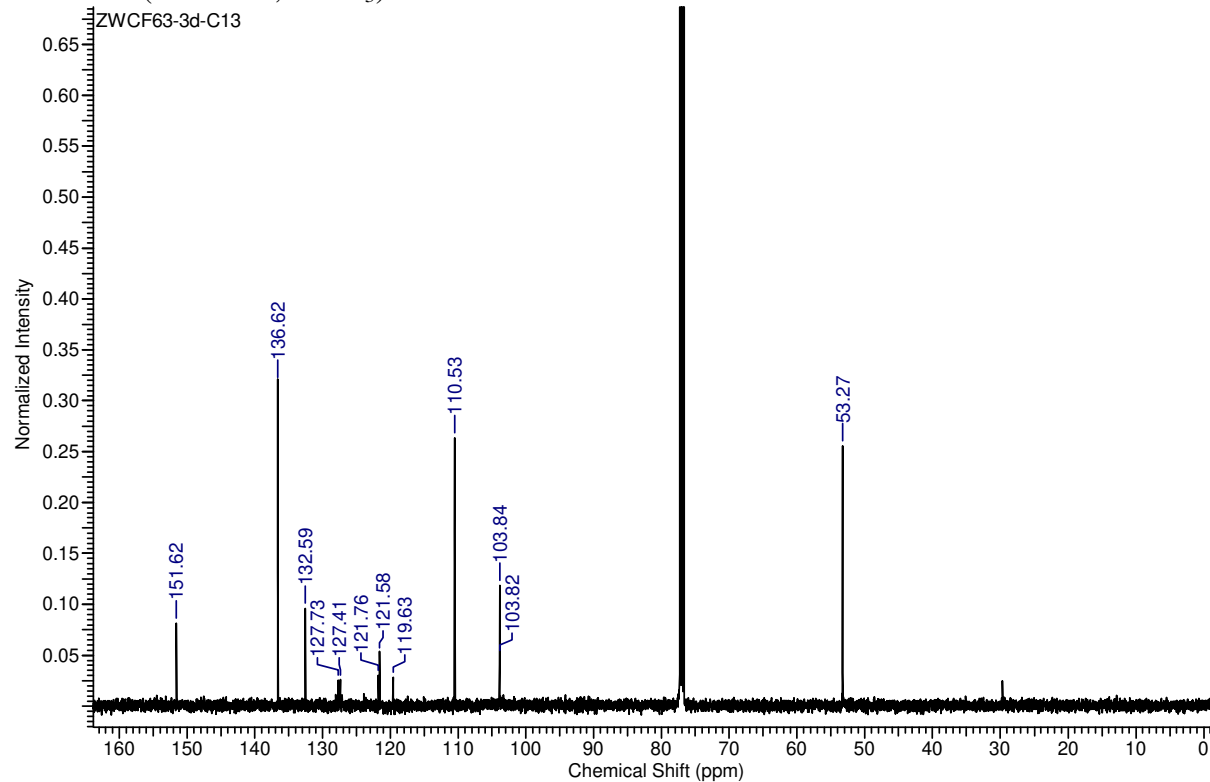


3s

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

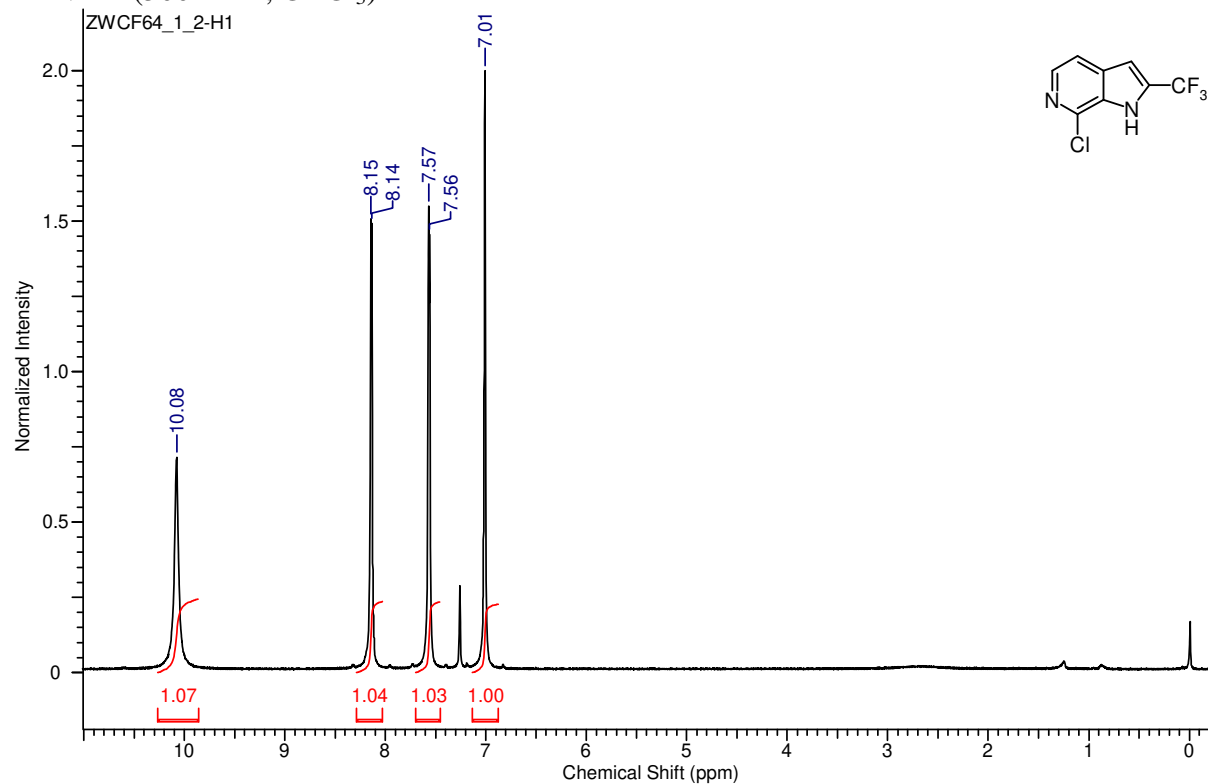


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

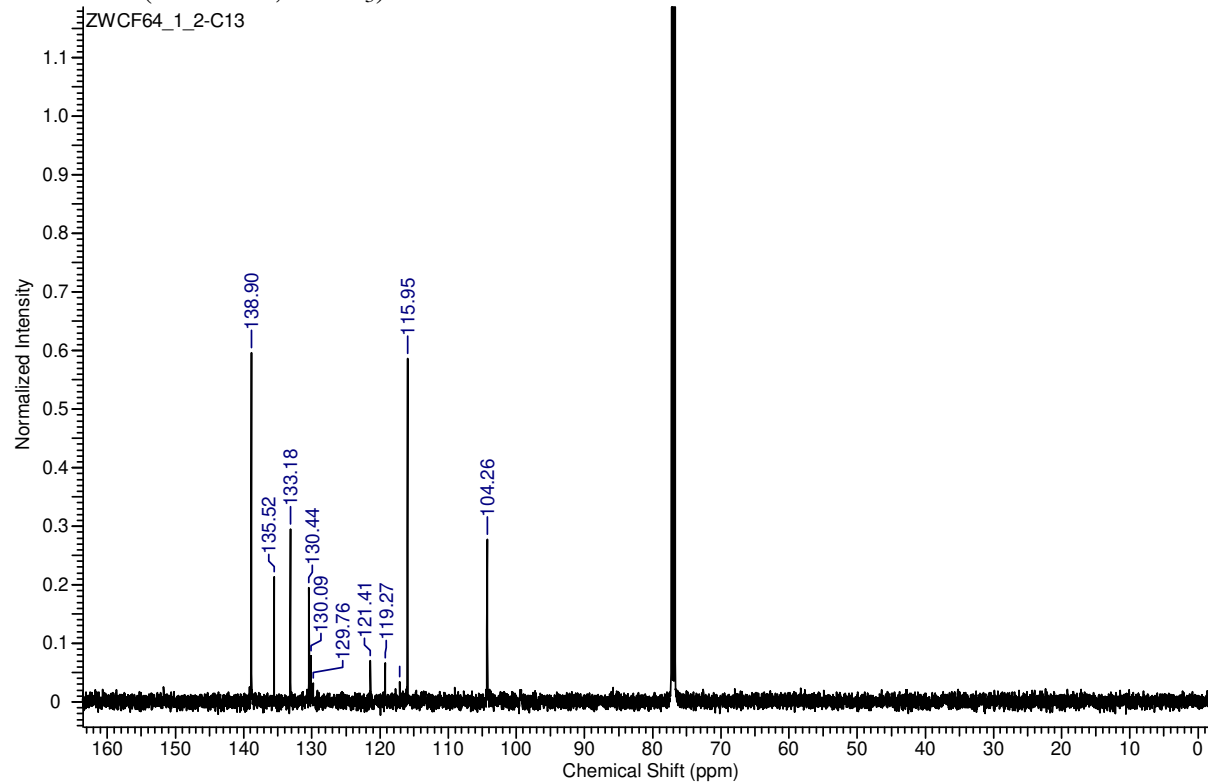


3t

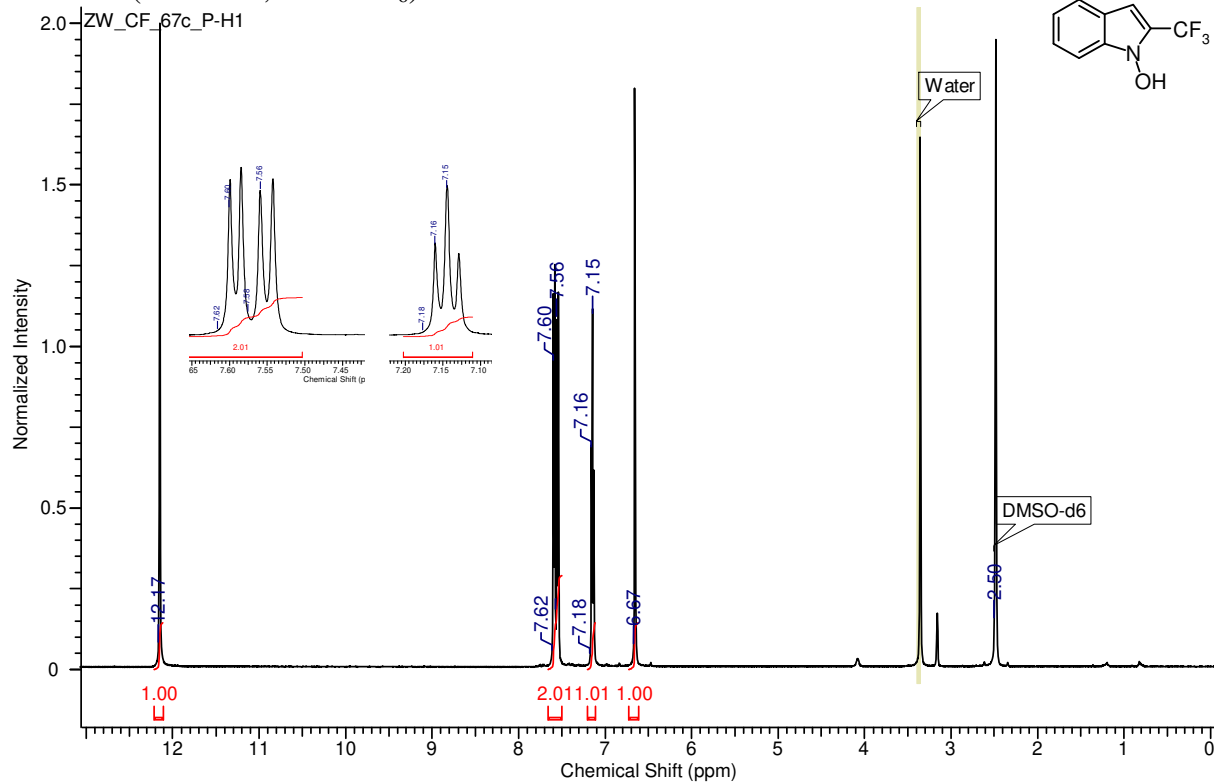
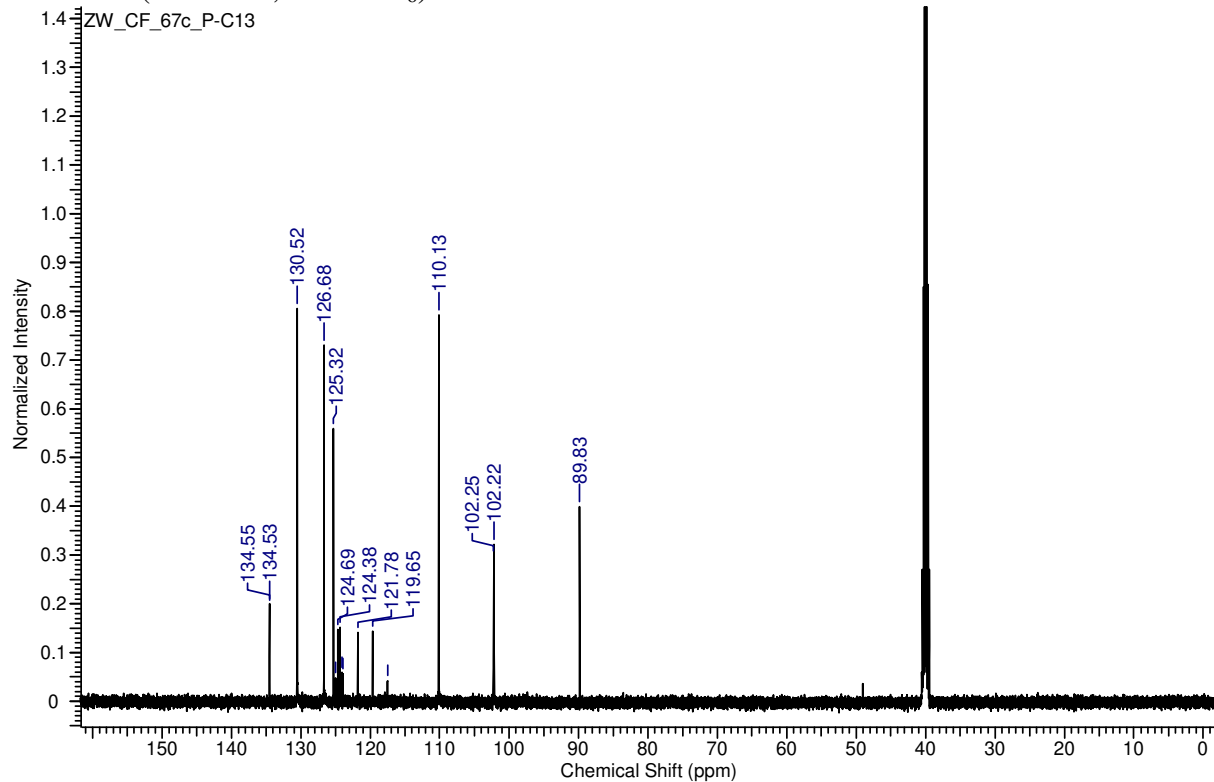
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

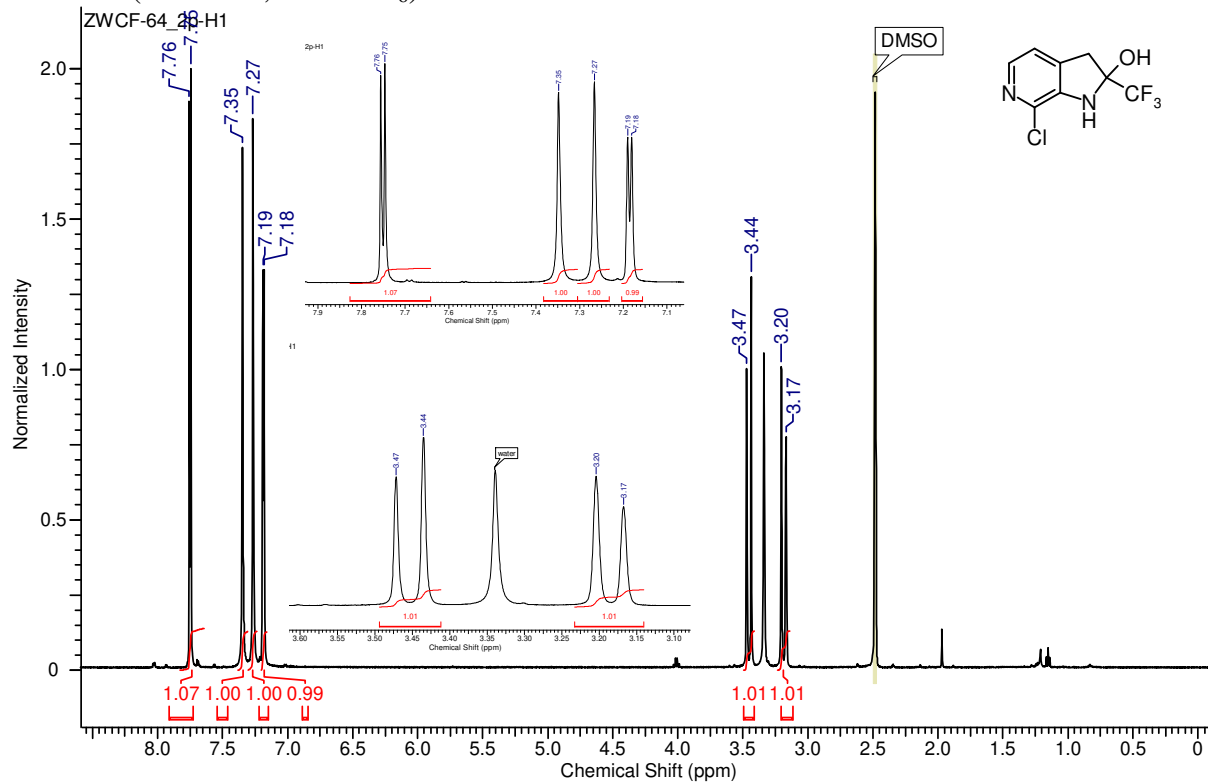


4

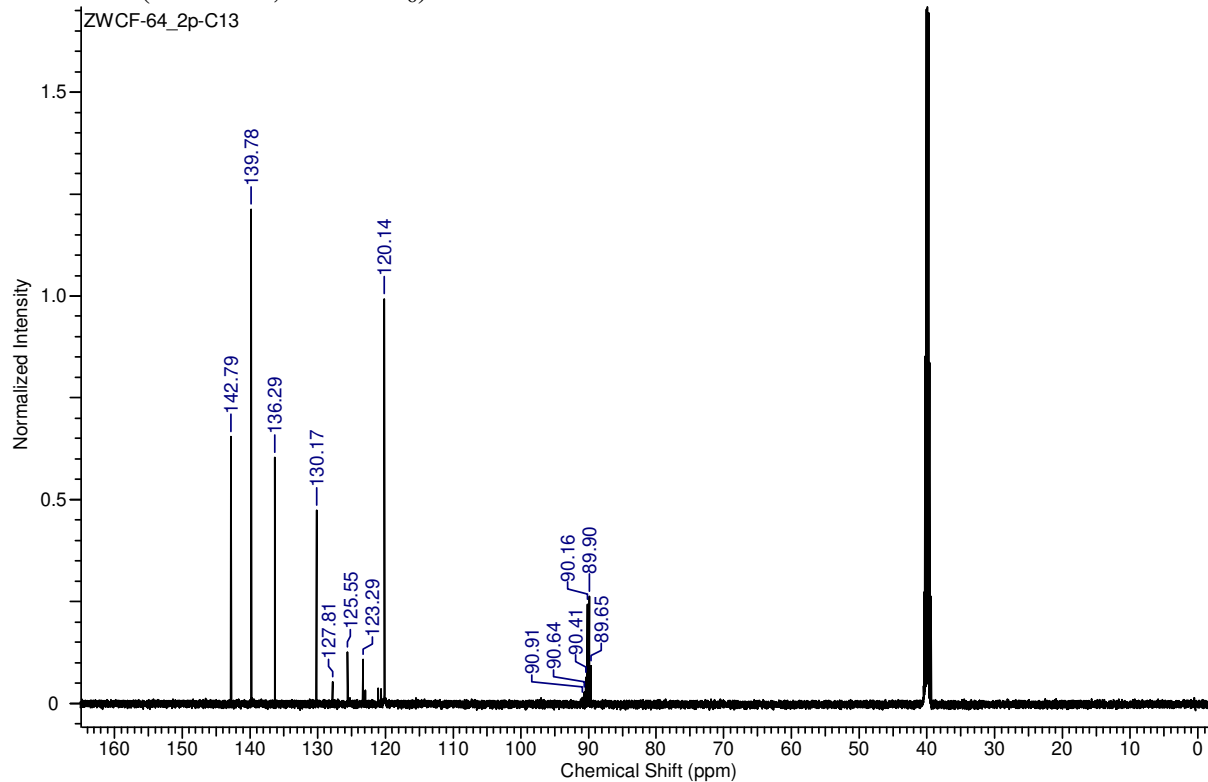
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

5

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)



<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)





## Comprehensive approach to the multigram, heavy-metal-free synthesis of 4-EWG-substituted quinoline derivatives

Magdalena Walewska-Królikiewicz<sup>a</sup>, Bogdan Wilk<sup>b</sup>, Andrzej Kwast<sup>a</sup>, Zbigniew Wróbel<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 00-266, Warsaw, Poland

<sup>b</sup> Monmouth University, 400 Cedar Ave, West Long Branch, NJ, 07764, USA

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Nitroarenes  
Carbanions  
Condensation  
Nitrogen heterocycles

### ABSTRACT

2-Nitrotoluenes activated by CN, SO<sub>2</sub>Tol, CO<sub>2</sub>R or COX groups condense under particular conditions with acetaldehyde in moderate to excellent yields. The unsaturated products are starting materials for cyclization furnishing quinoline oxides substituted with the above electron-withdrawing groups. Under relevant reaction conditions they can be reduced to the corresponding substituted quinolines. The protocol is suitable for multi-gram scale and extends the scope of the condensation step on non-CN-substituted 2-nitroarenes.

DOSTĘP OGRANICZONY

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [magdalena.walewska-krolikiewicz@icho.edu.pl](mailto:magdalena.walewska-krolikiewicz@icho.edu.pl) (M. Walewska-Królikiewicz), [bwilk@monmouth.edu](mailto:bwilk@monmouth.edu) (B. Wilk), [andrzej.kwast@icho.edu.pl](mailto:andrzej.kwast@icho.edu.pl) (A. Kwast), [zbigniew.wrobel@icho.edu.pl](mailto:zbigniew.wrobel@icho.edu.pl) (Z. Wróbel).

<https://doi.org/10.1016/j.tet.2023.133632>

Received 11 July 2023; Received in revised form 2 September 2023; Accepted 4 September 2023

Available online 9 September 2023

0040-4020/© 2023 Elsevier Ltd. All rights reserved.

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

3.5.1. (2Z)-2-(4-Bromo-2-nitrophenyl)but-2-enitrile (**2a**)

Obtained from 20.0 g, 83 mmol of **1a**, the reaction carried out at 60–75 °C for 2 days using NaOAc. Yield 17.9 g (81%); Brown crystals,

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

## Supplementary Information

### Comprehensive approach to the multigram, heavy-metal-free synthesis of 4-EWG-substituted quinoline derivatives

Magdalena Walewska-Królikiewicz,<sup>a</sup> Bogdan Wilk,<sup>b</sup> Andrzej Kwast<sup>a</sup> and Zbigniew Wróbel,\*<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 00-266 Warsaw, Poland

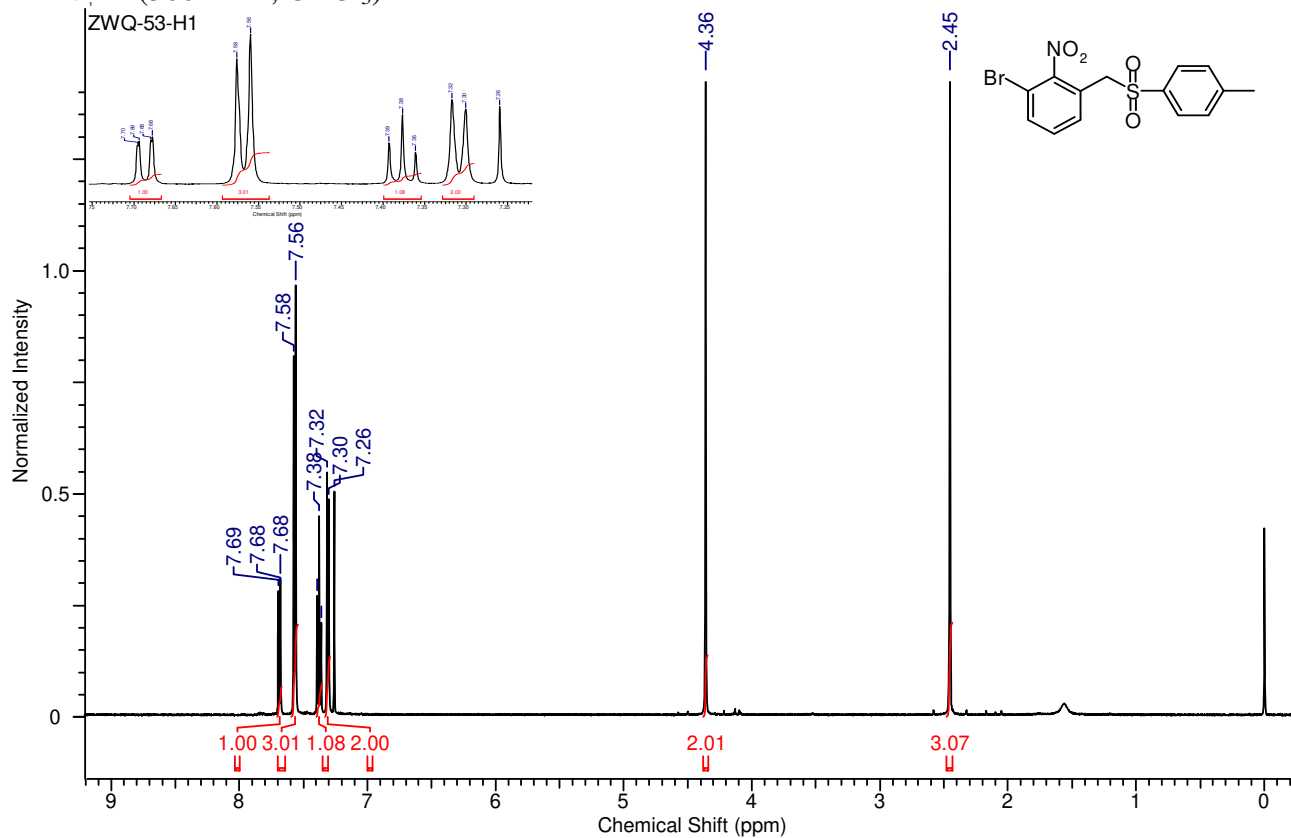
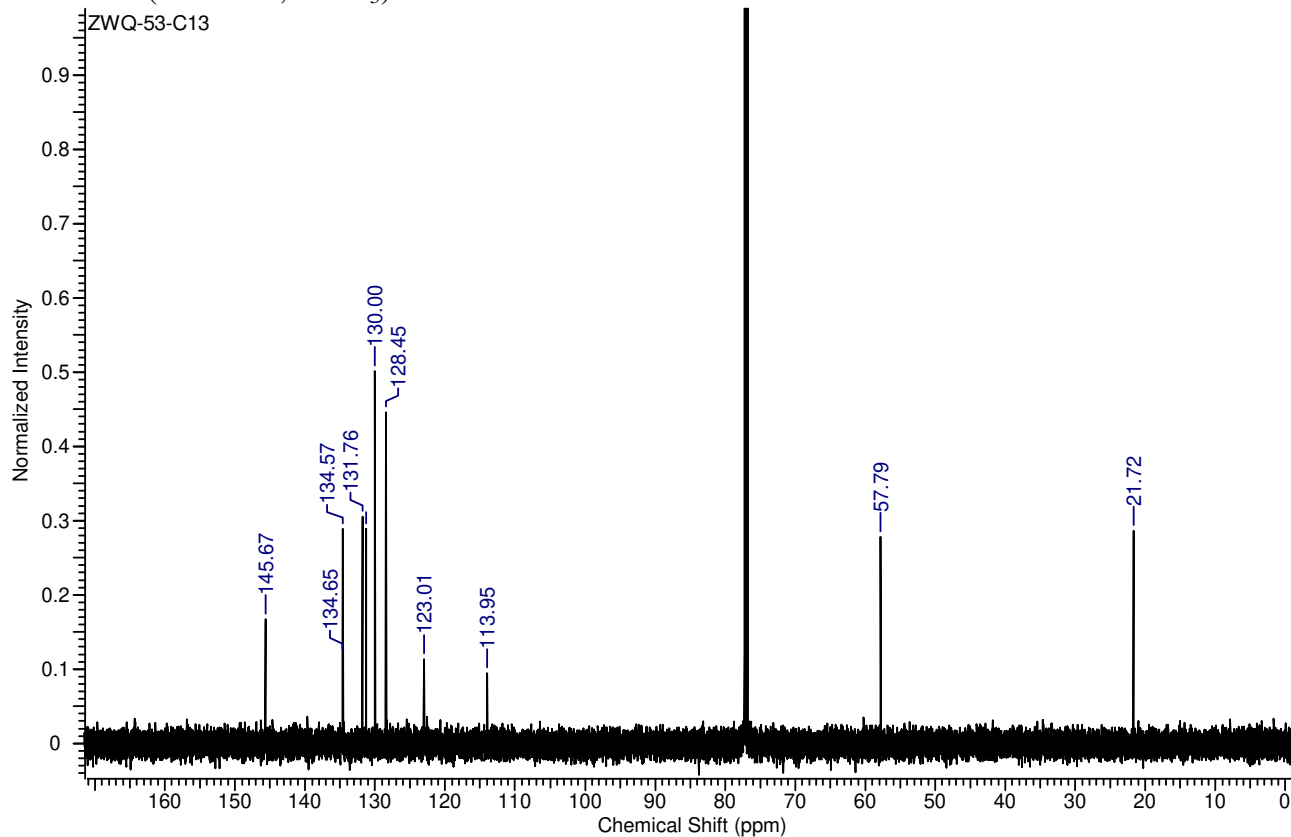
<sup>b</sup>Monmouth University, 400 Cedar Ave, West Long Branch, NJ 07764, USA

Corresponding author: Fax: +48 22 632 66 81.

E-mail: zbigniew.wrobel@icho.edu.pl.

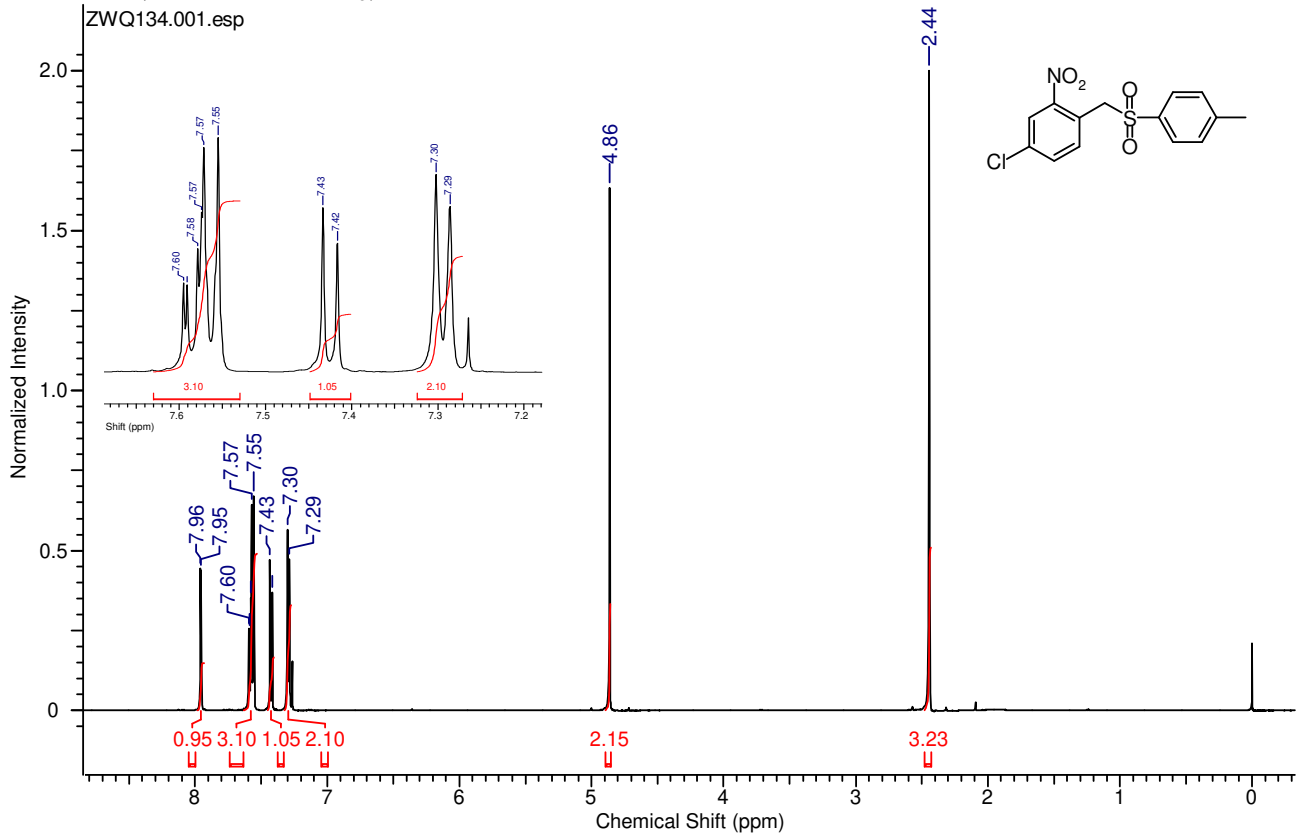
#### CONTENTS:

<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR spectra of starting materials <b>1</b> .....	S2-S7
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR spectra of nitrostyrenes <b>2a</b> – <b>2w</b> and intermediate <b>2x</b> .....	S8-S33
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR spectra of cyclization products <b>3</b> , <b>5</b> , <b>6</b> and <b>8</b> .....	S34-S54
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR spectra of quinolines <b>4</b> .....	S55-64

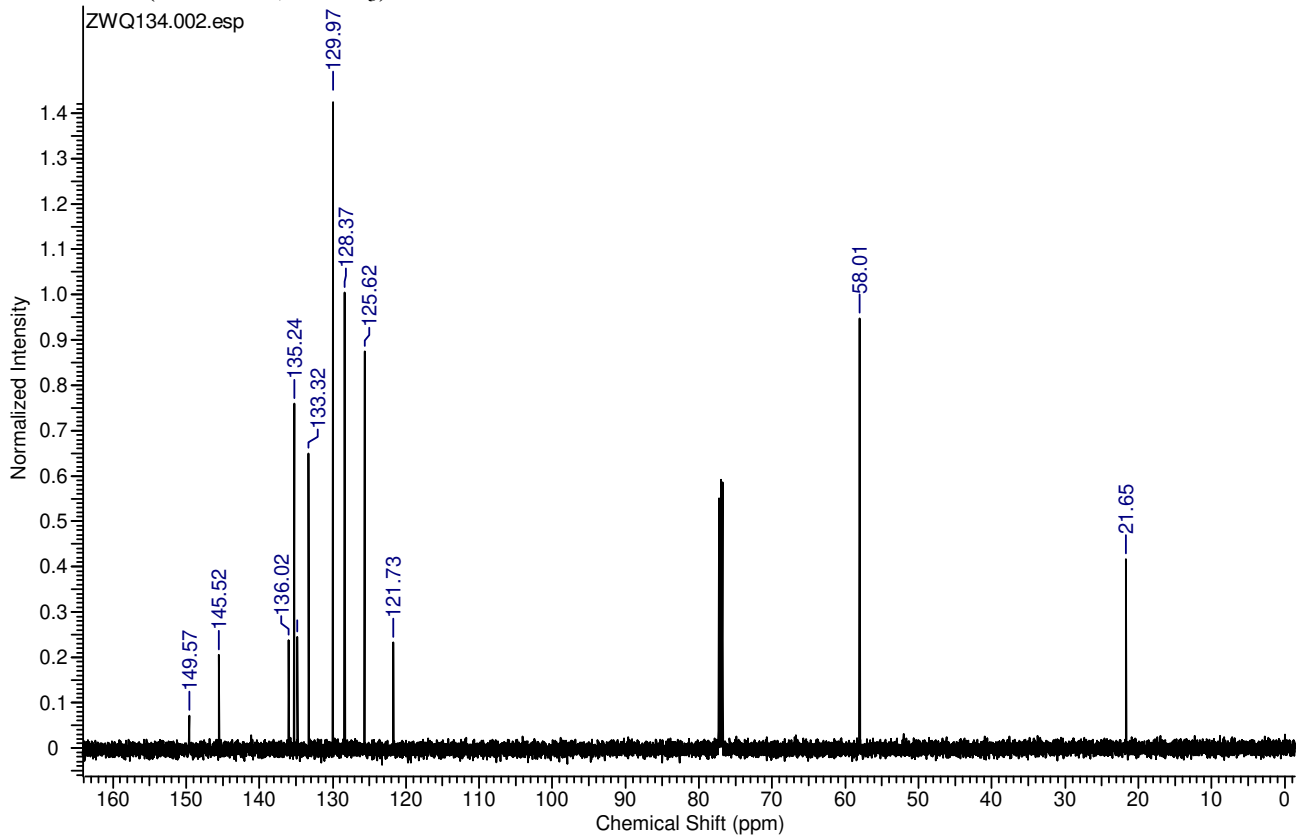
**1q**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

**1r**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

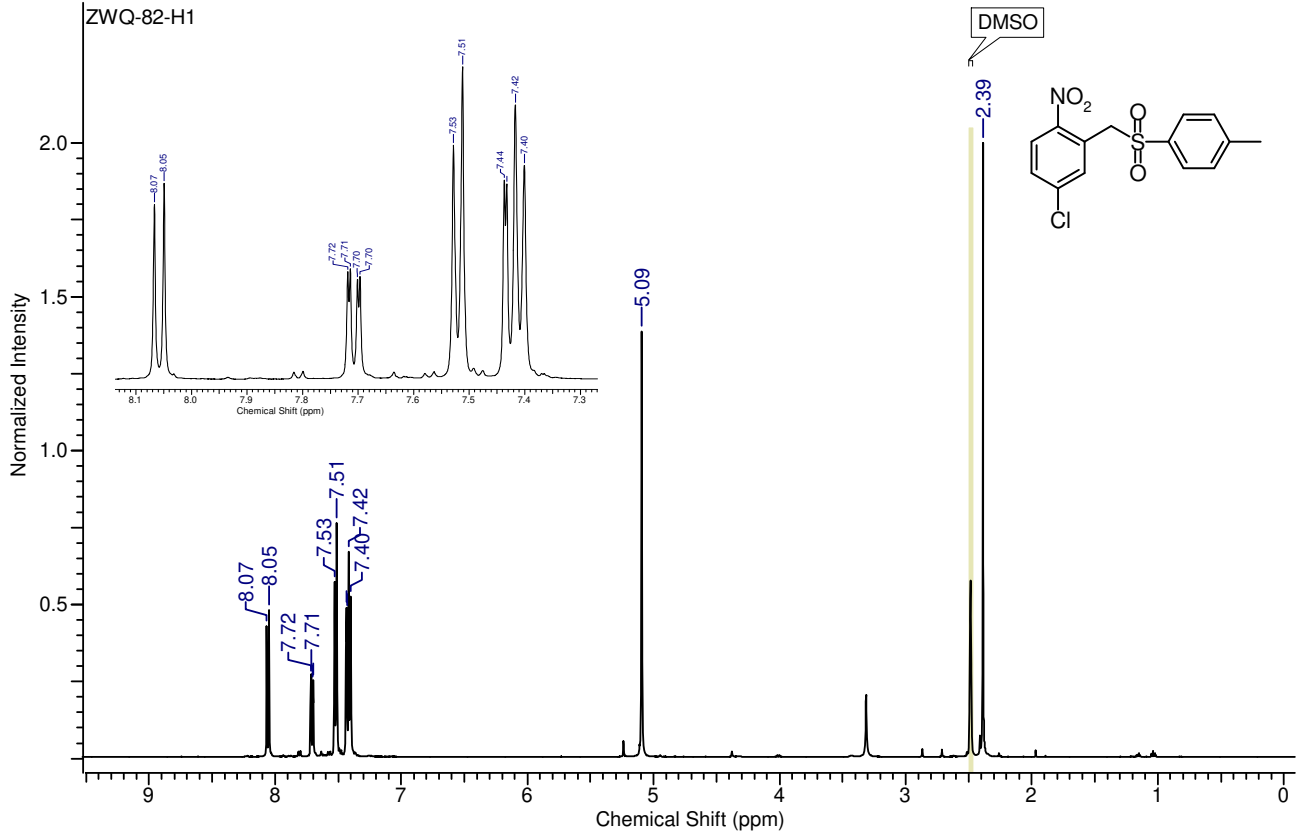


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

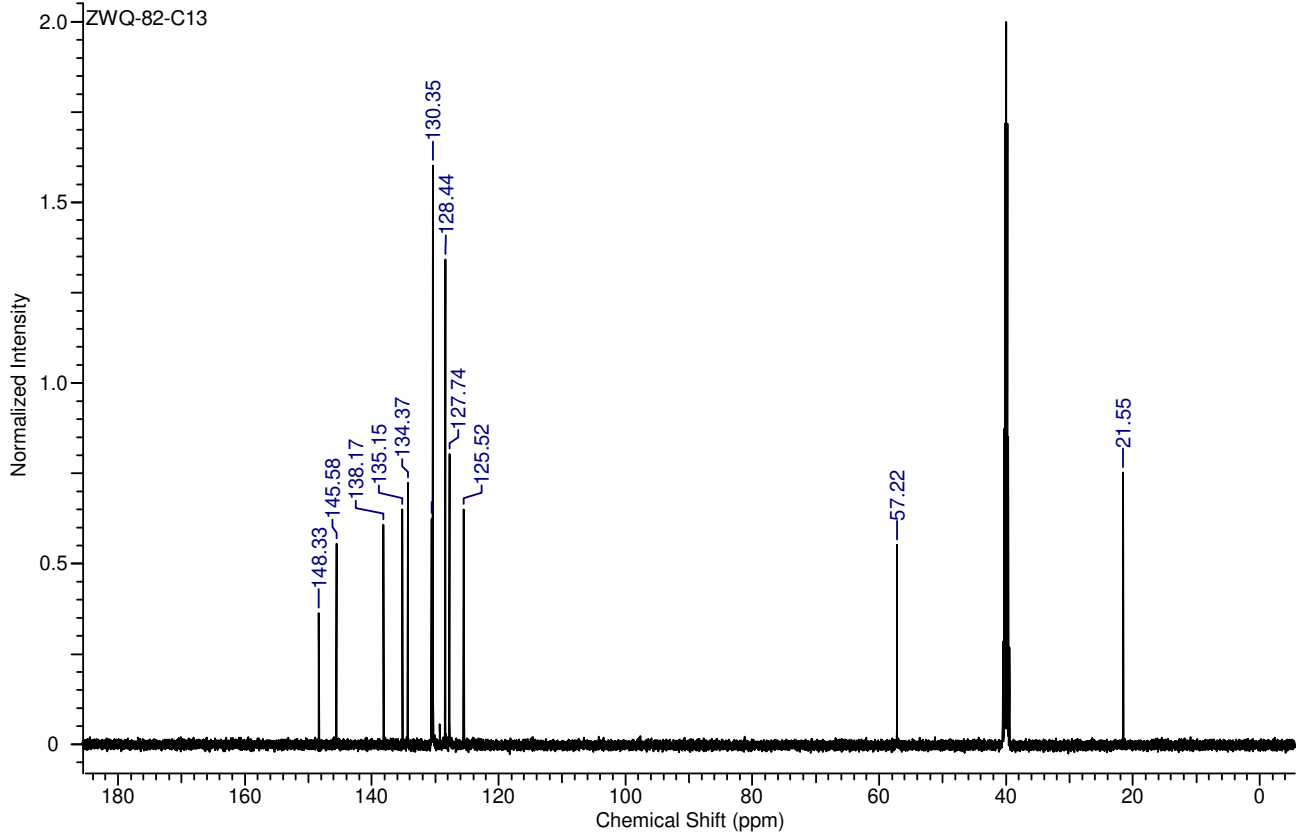


**1s**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

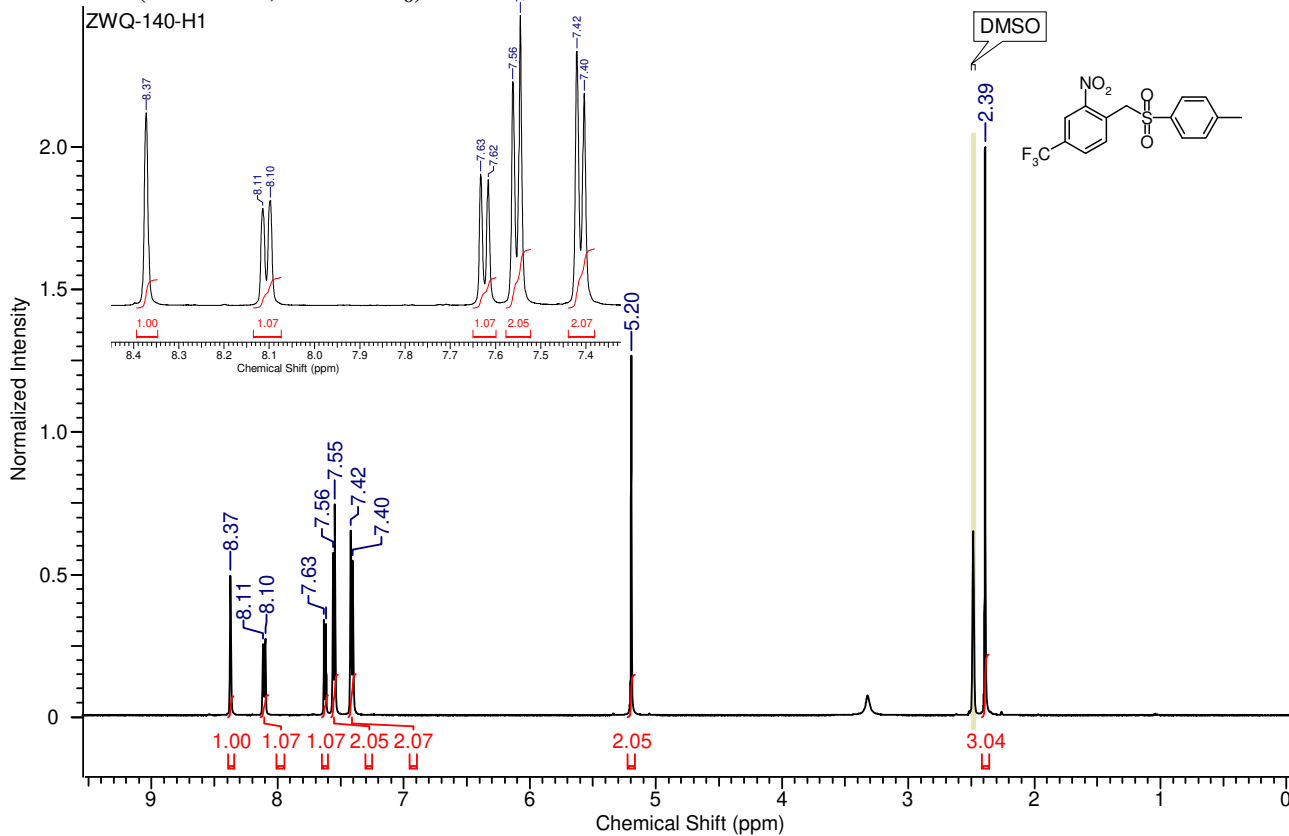


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

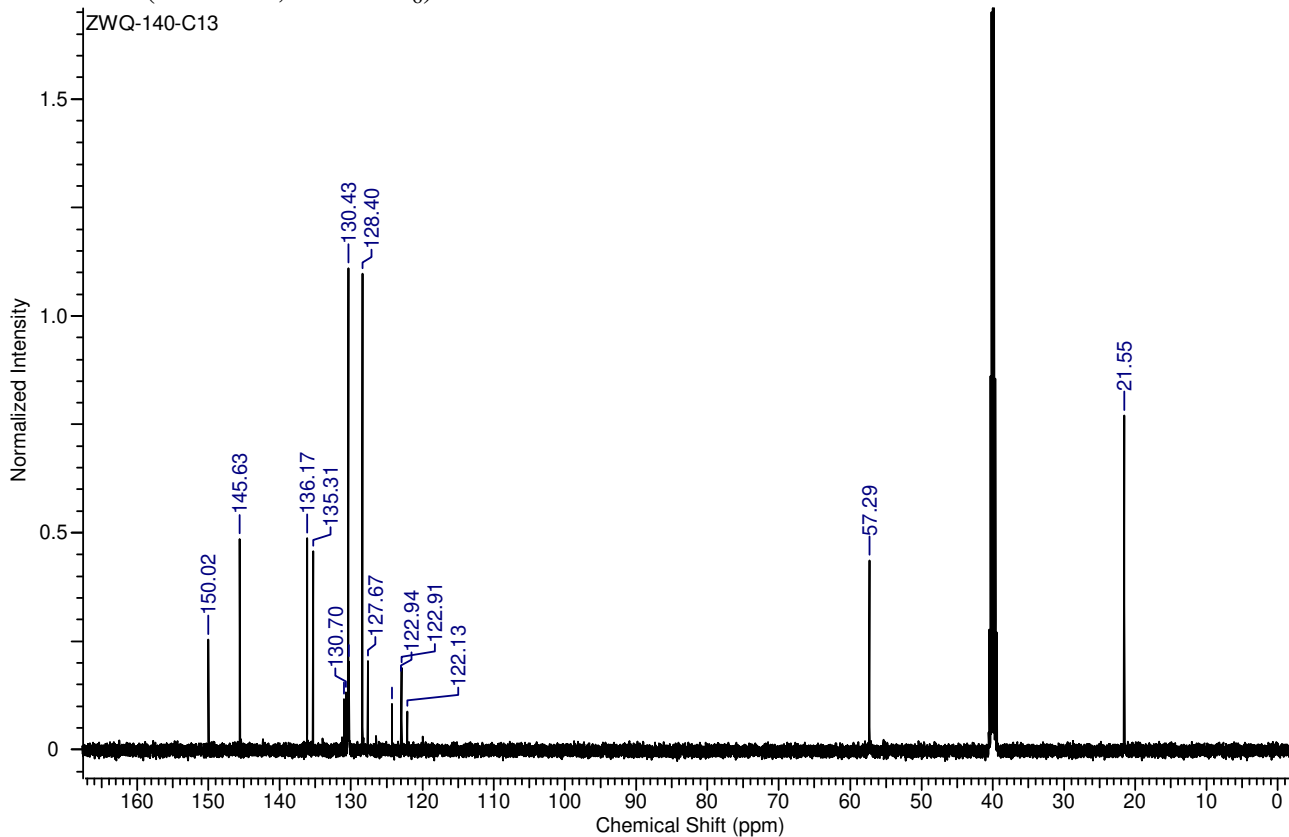


1t

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

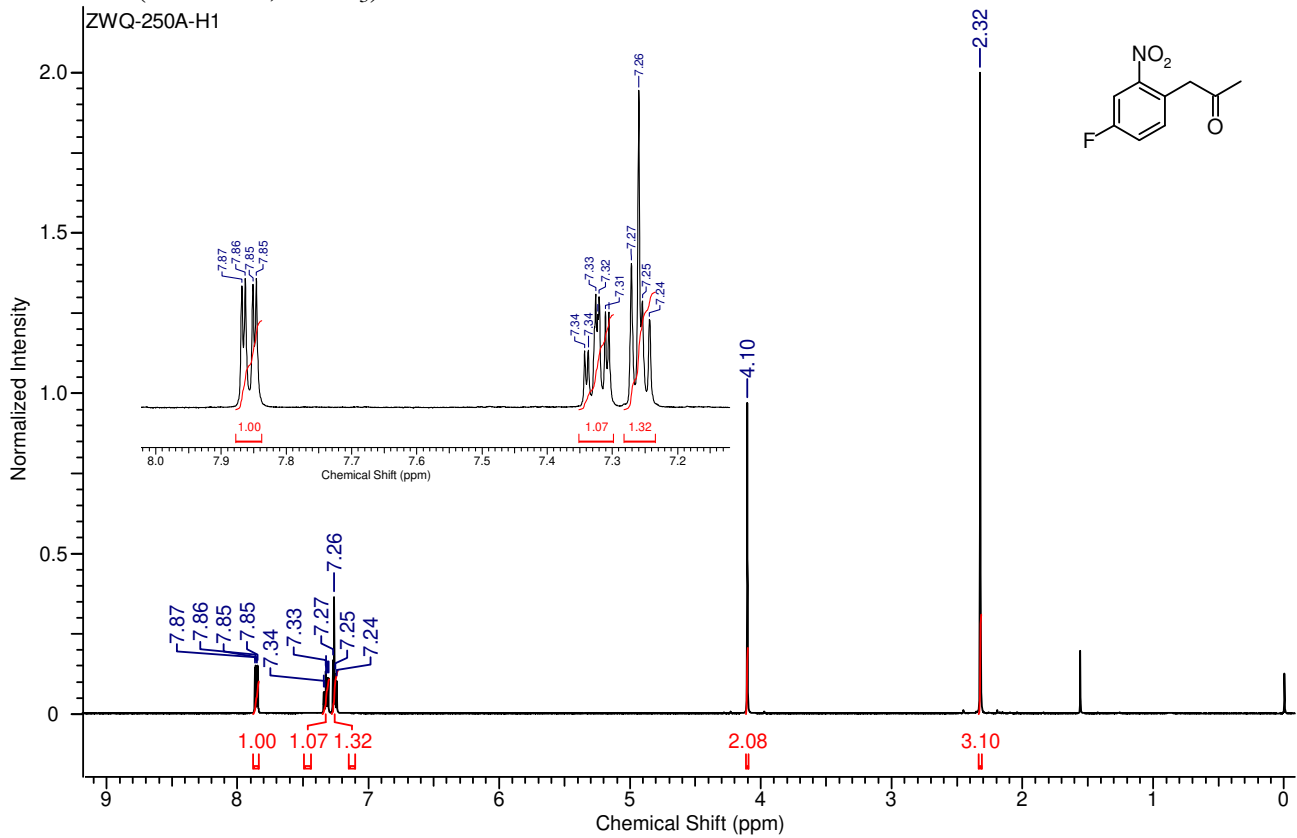


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

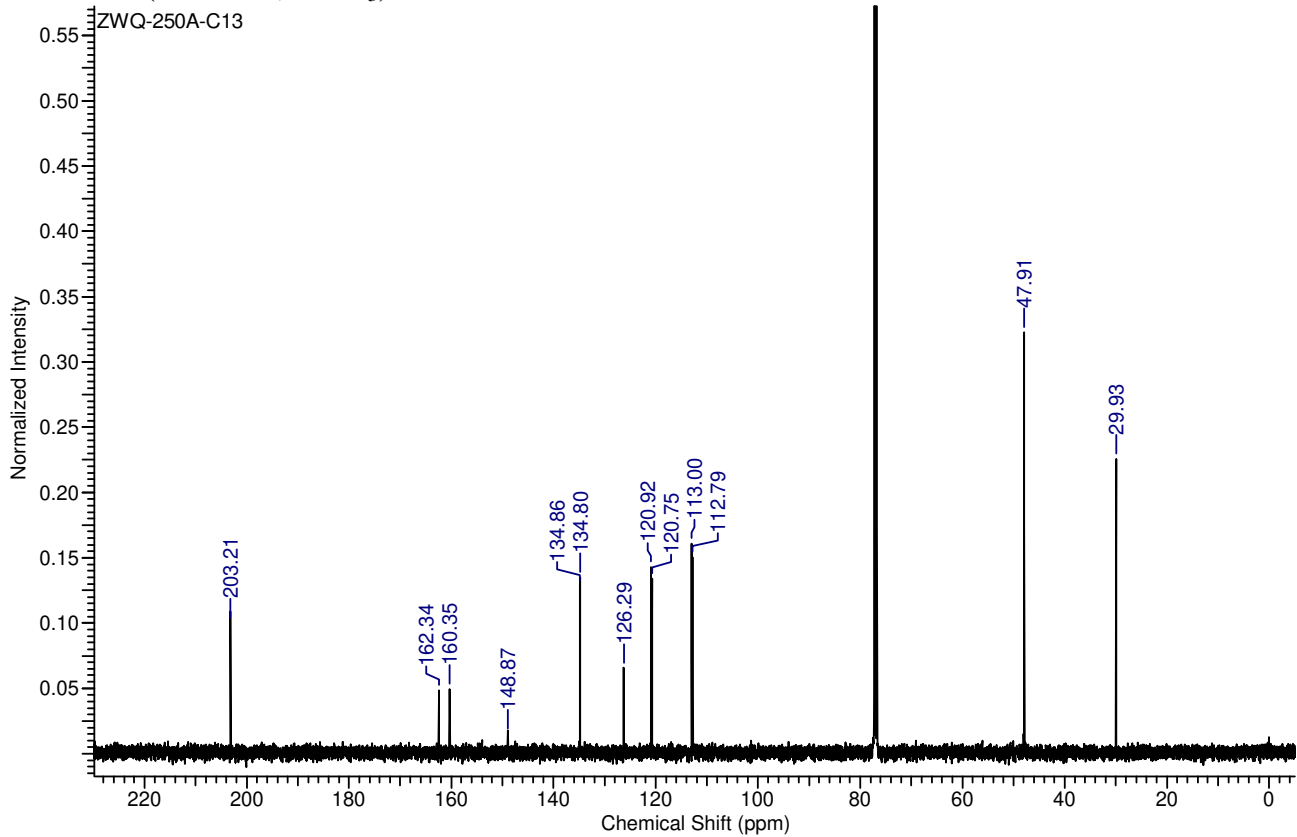


1v

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

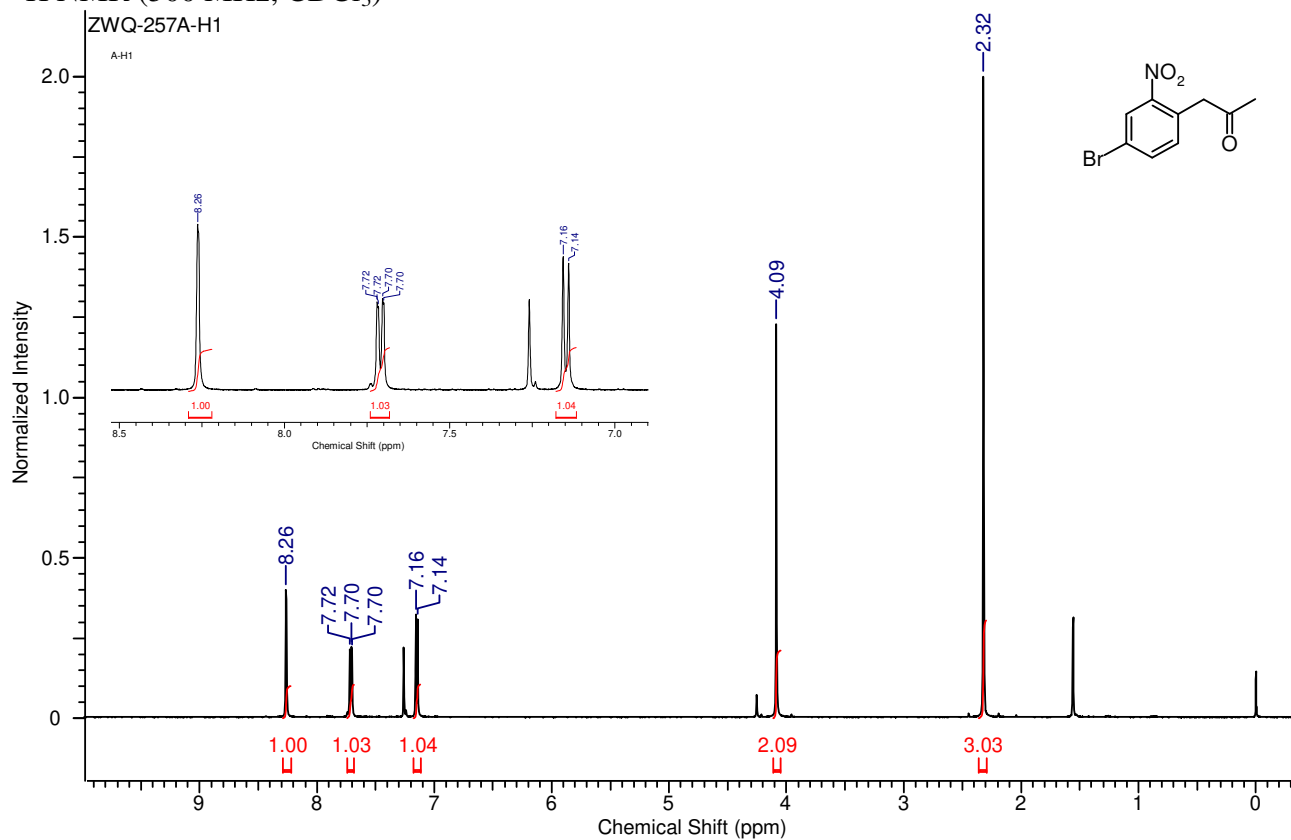


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

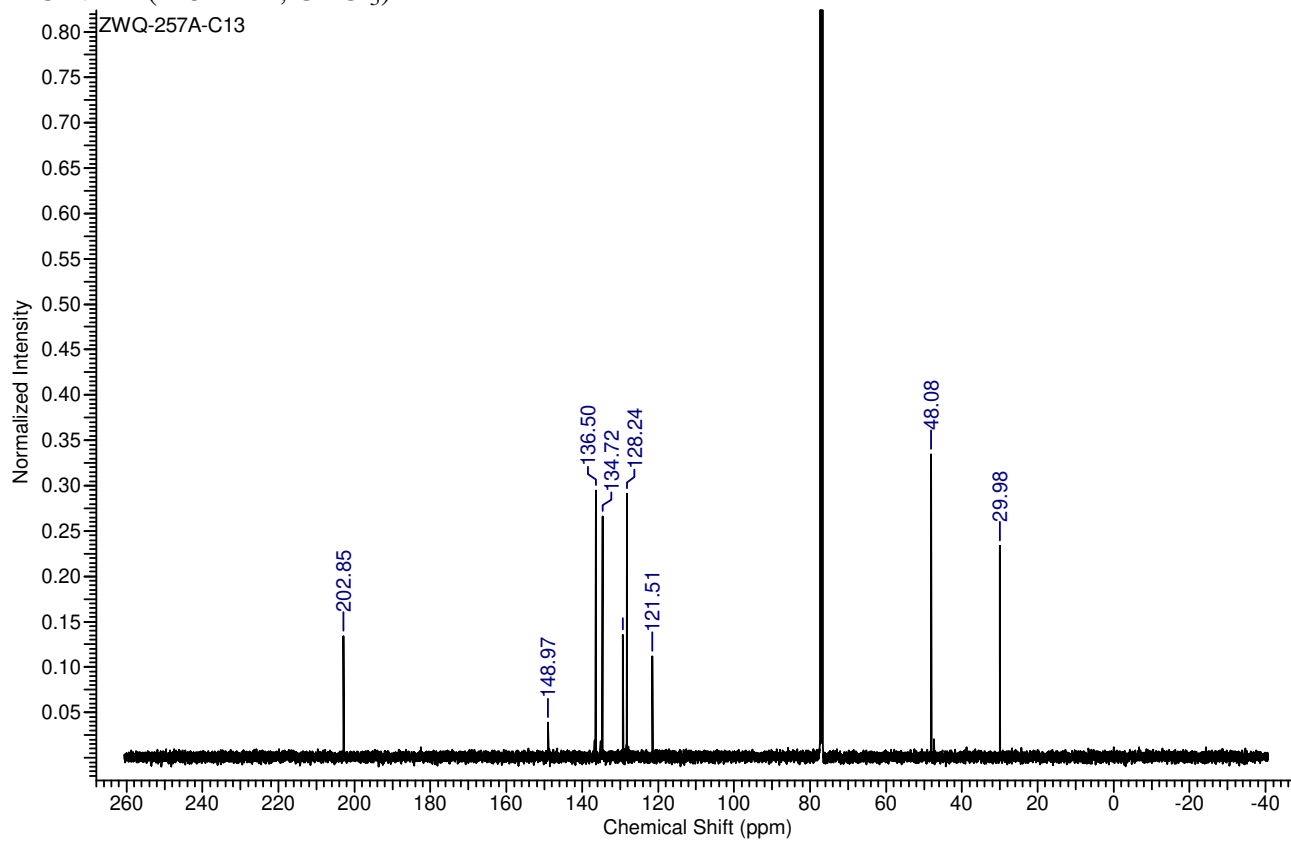


1w

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

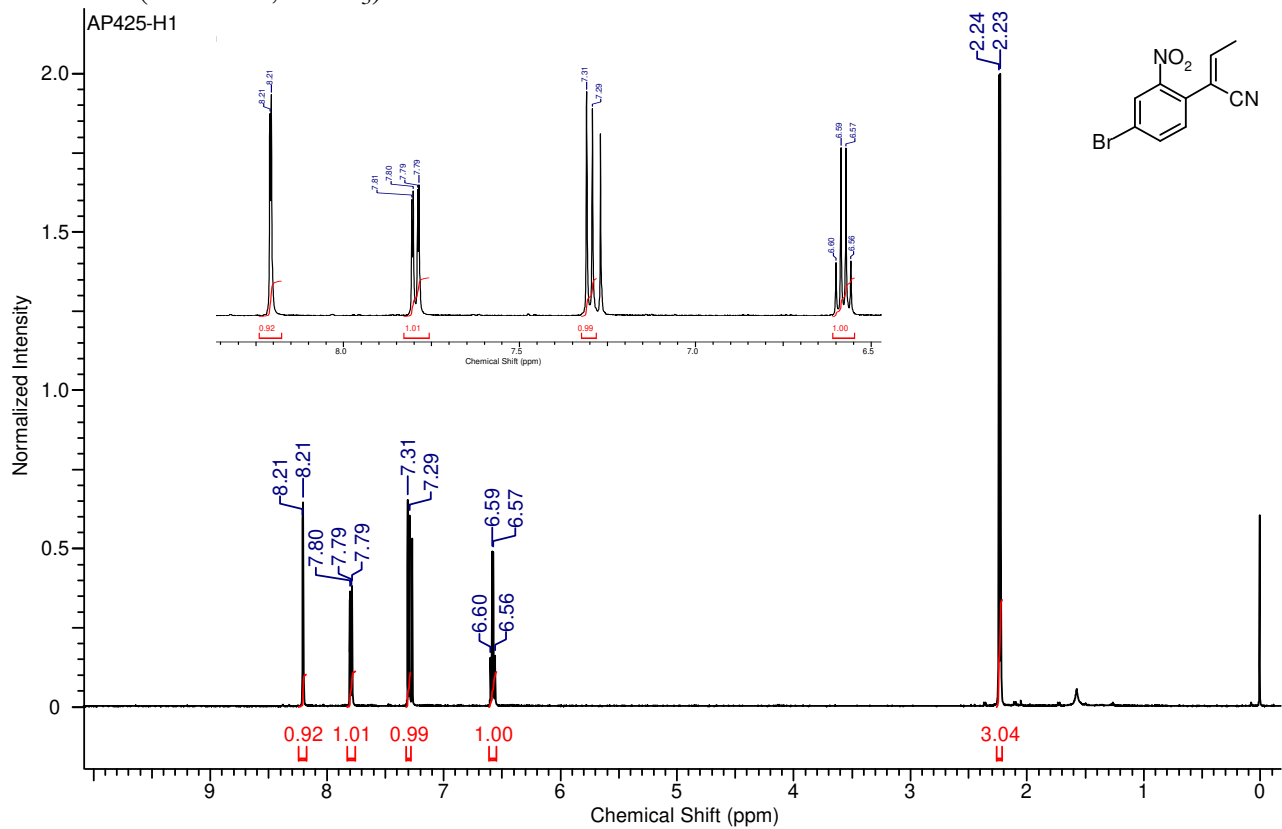


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

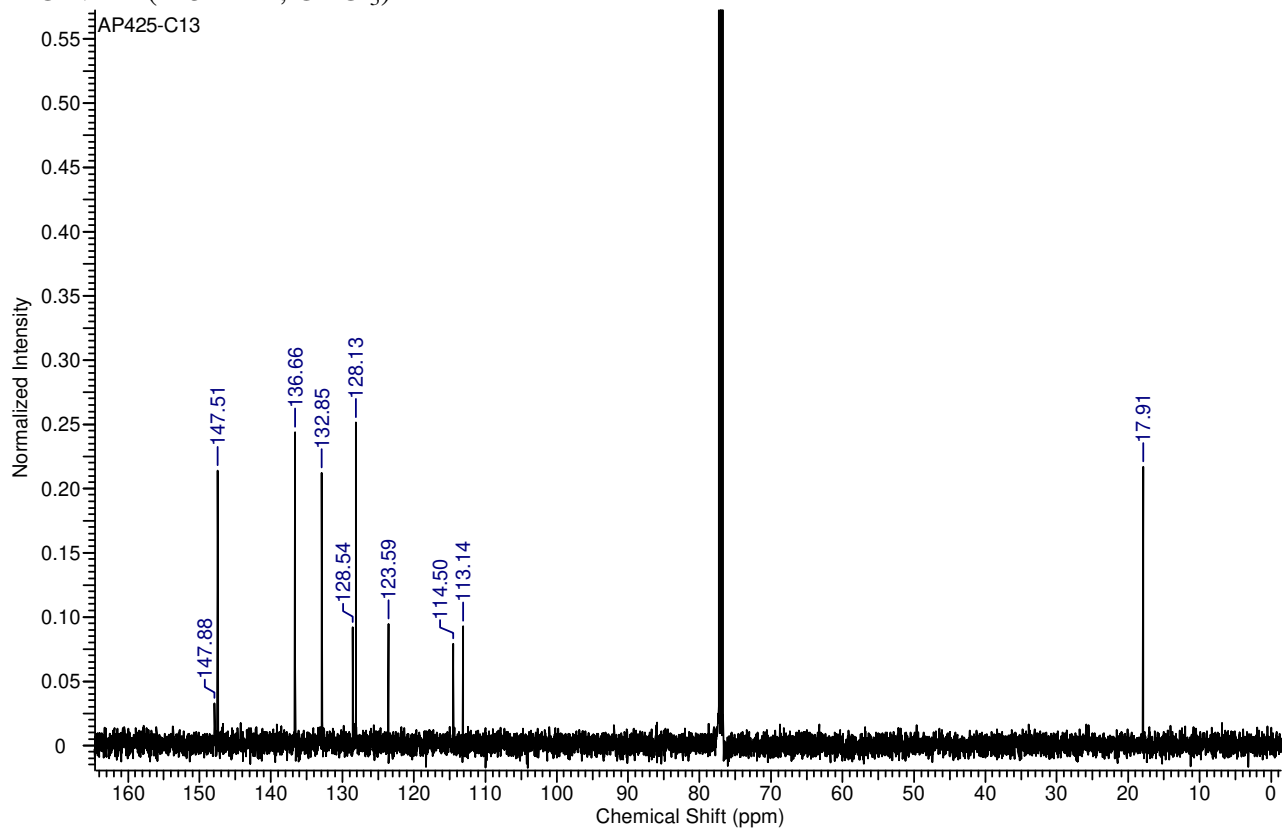


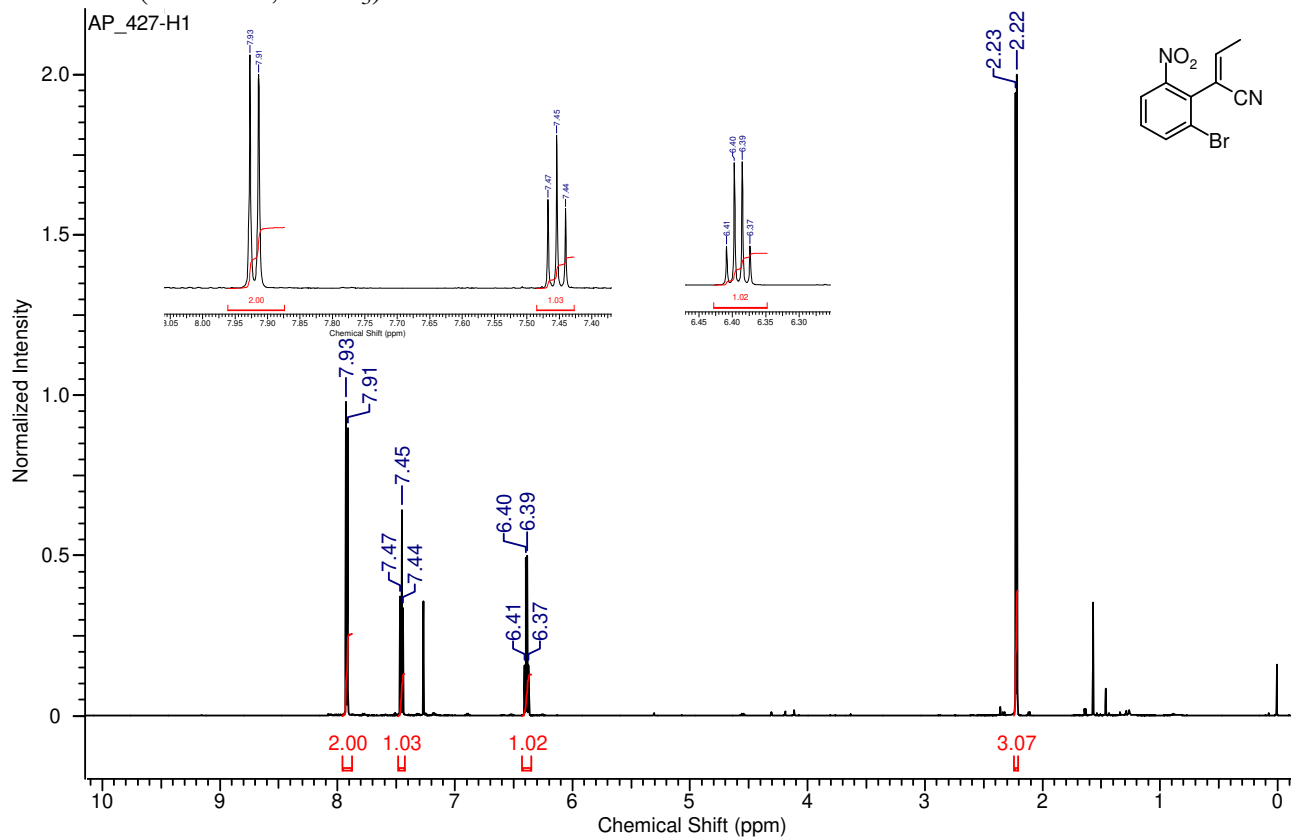
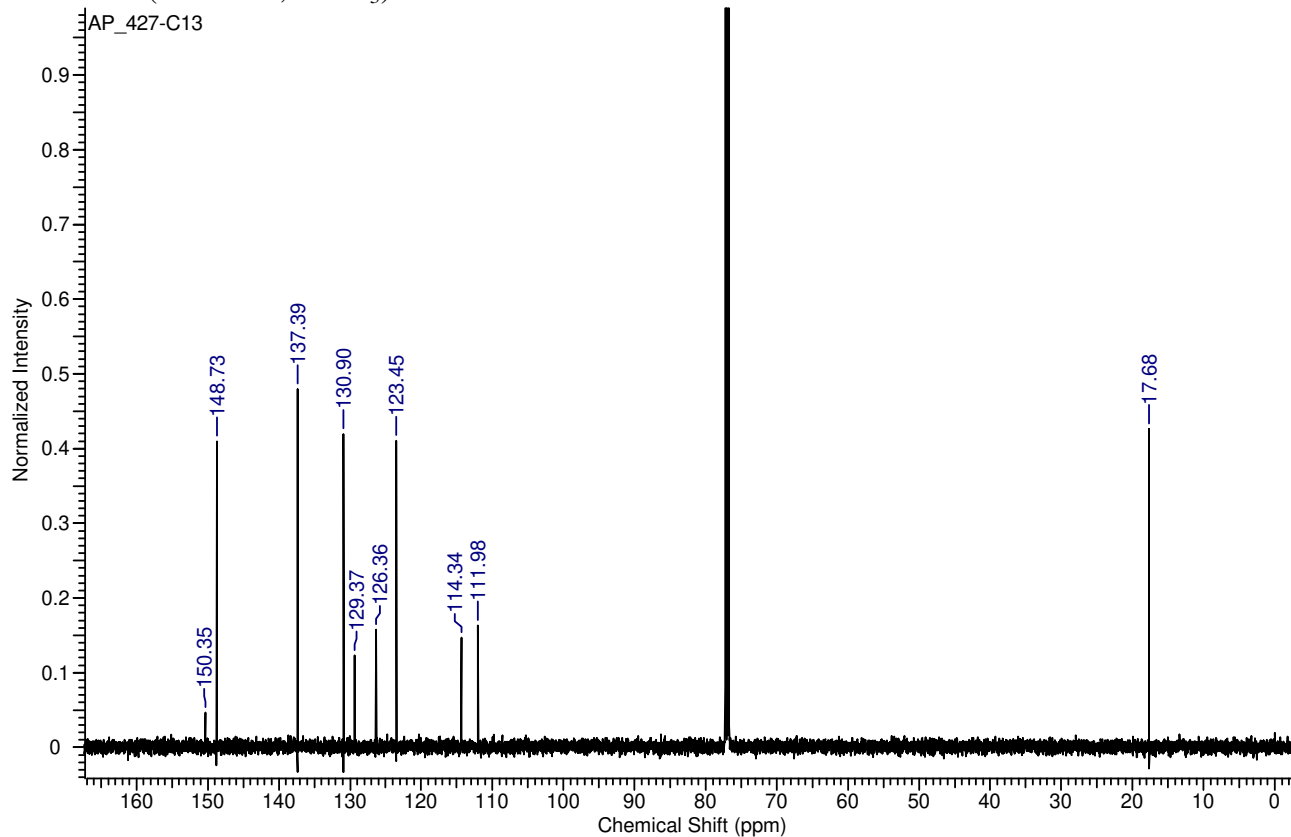
2a

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



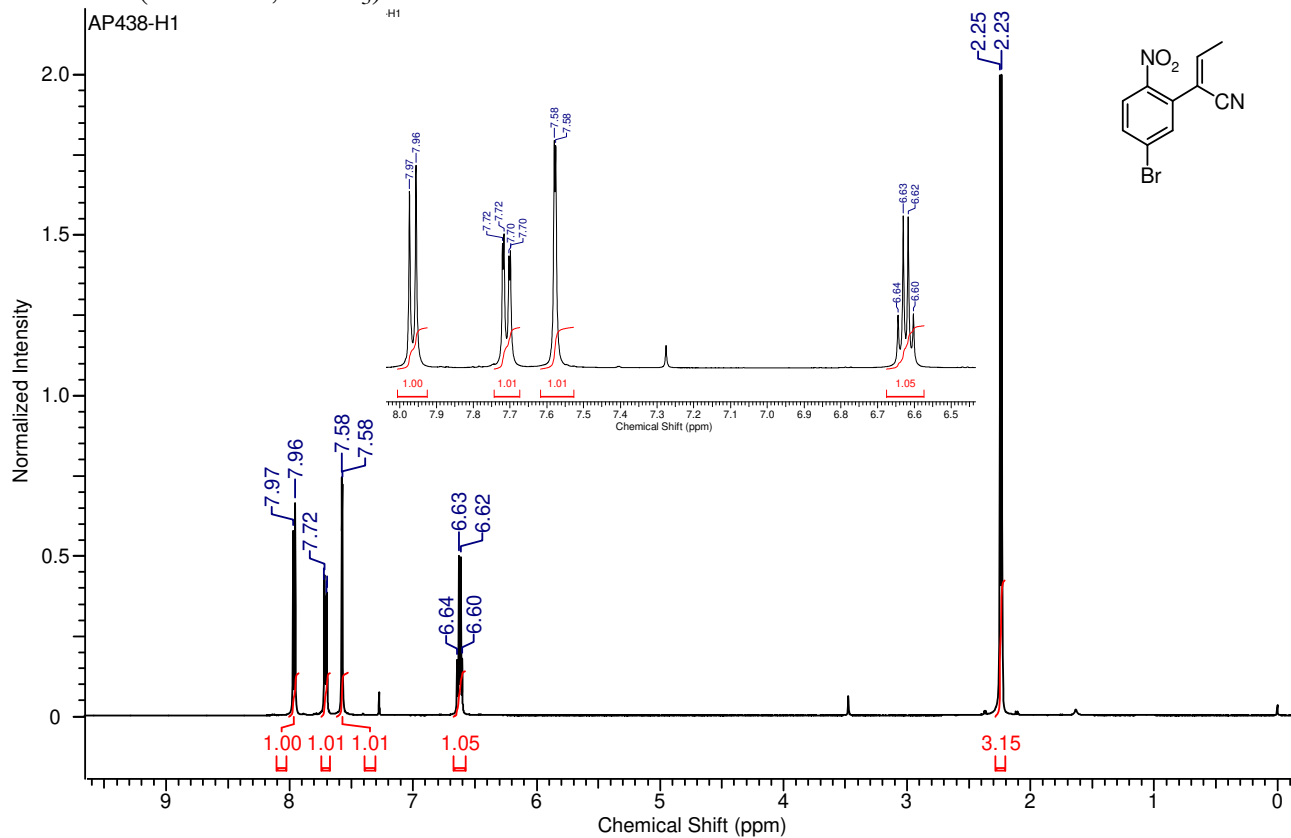
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



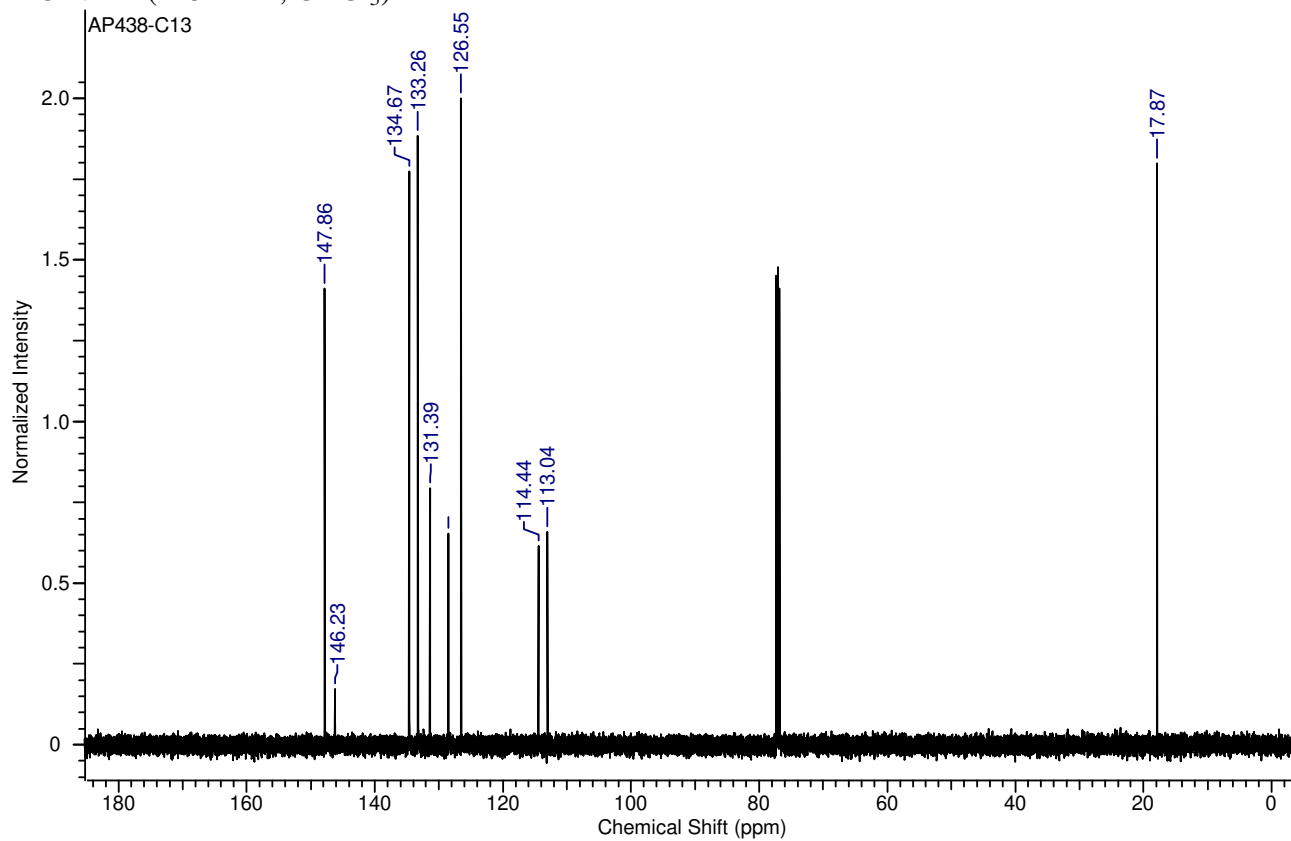
**2b**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2c

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

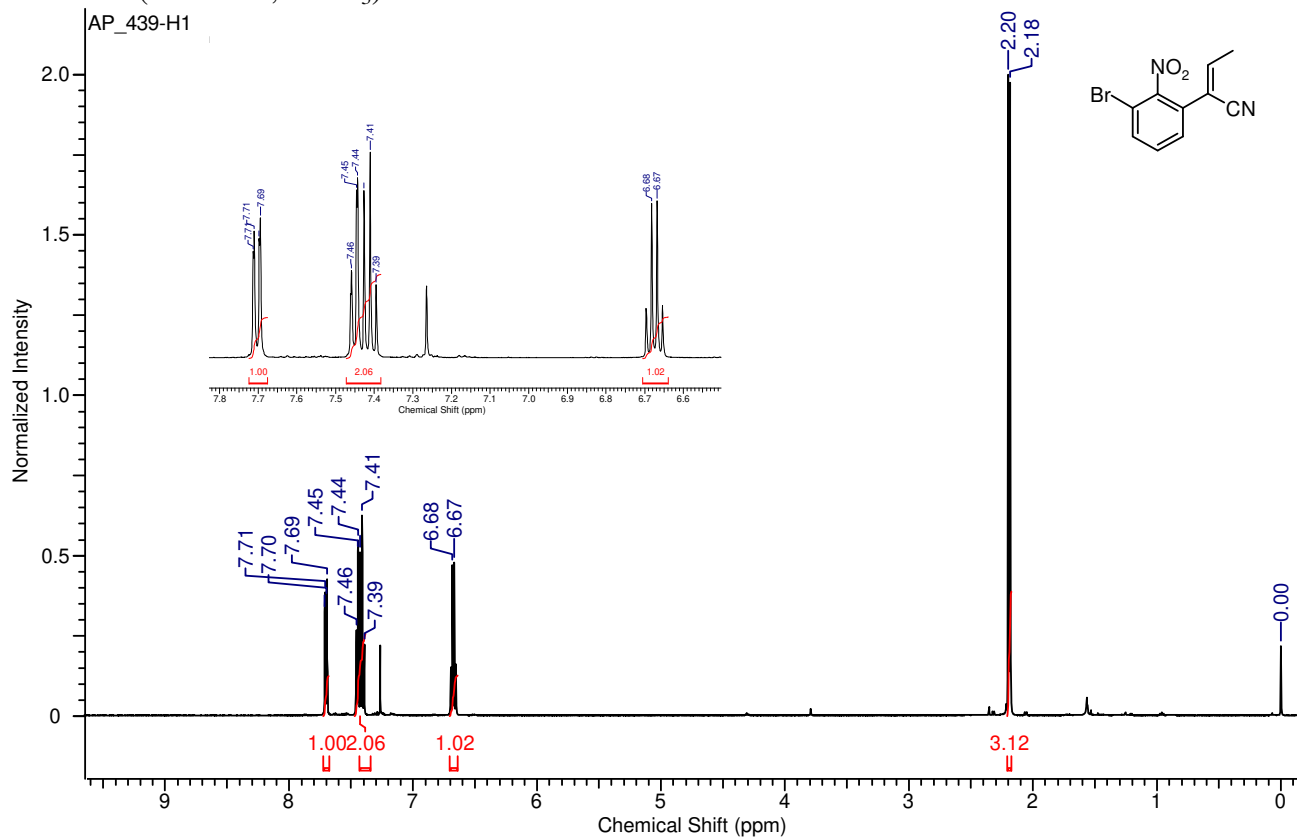


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

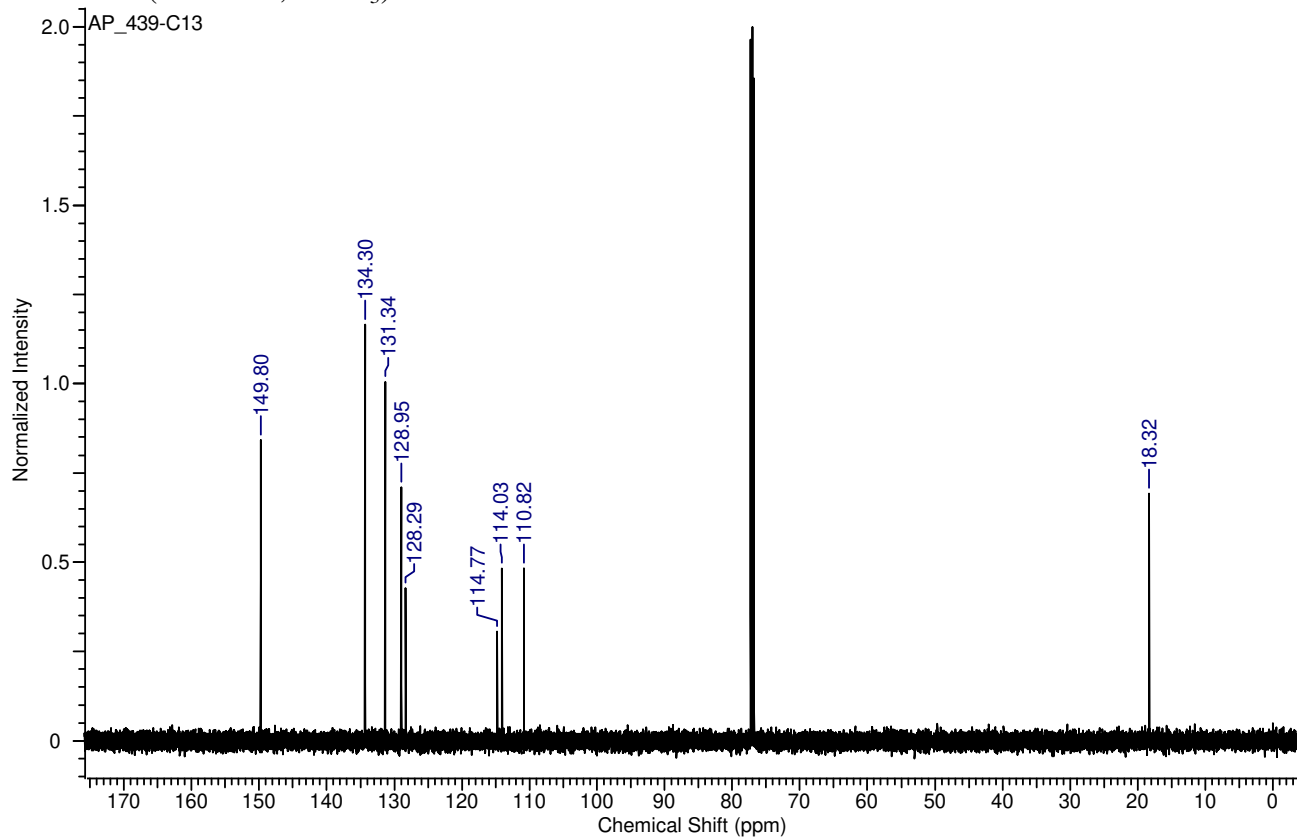


2d

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

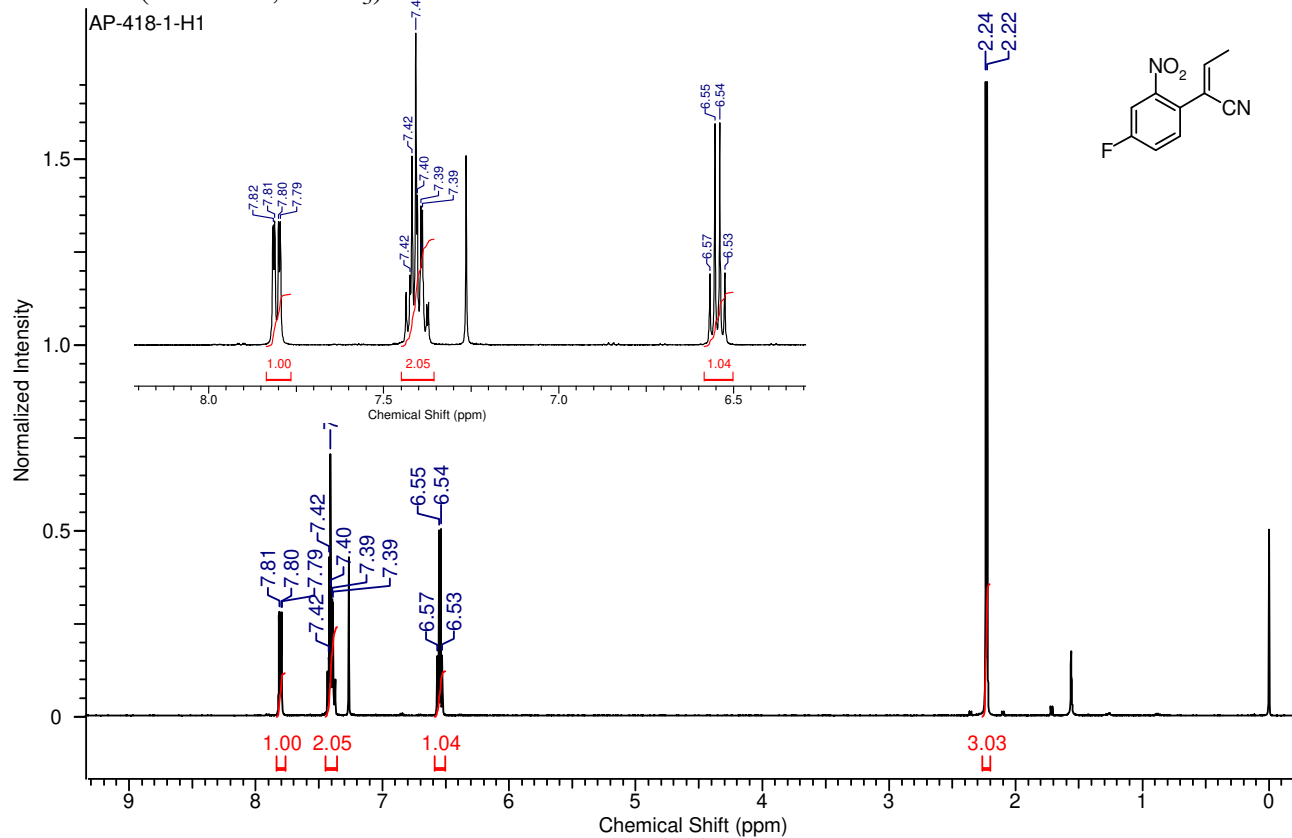


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

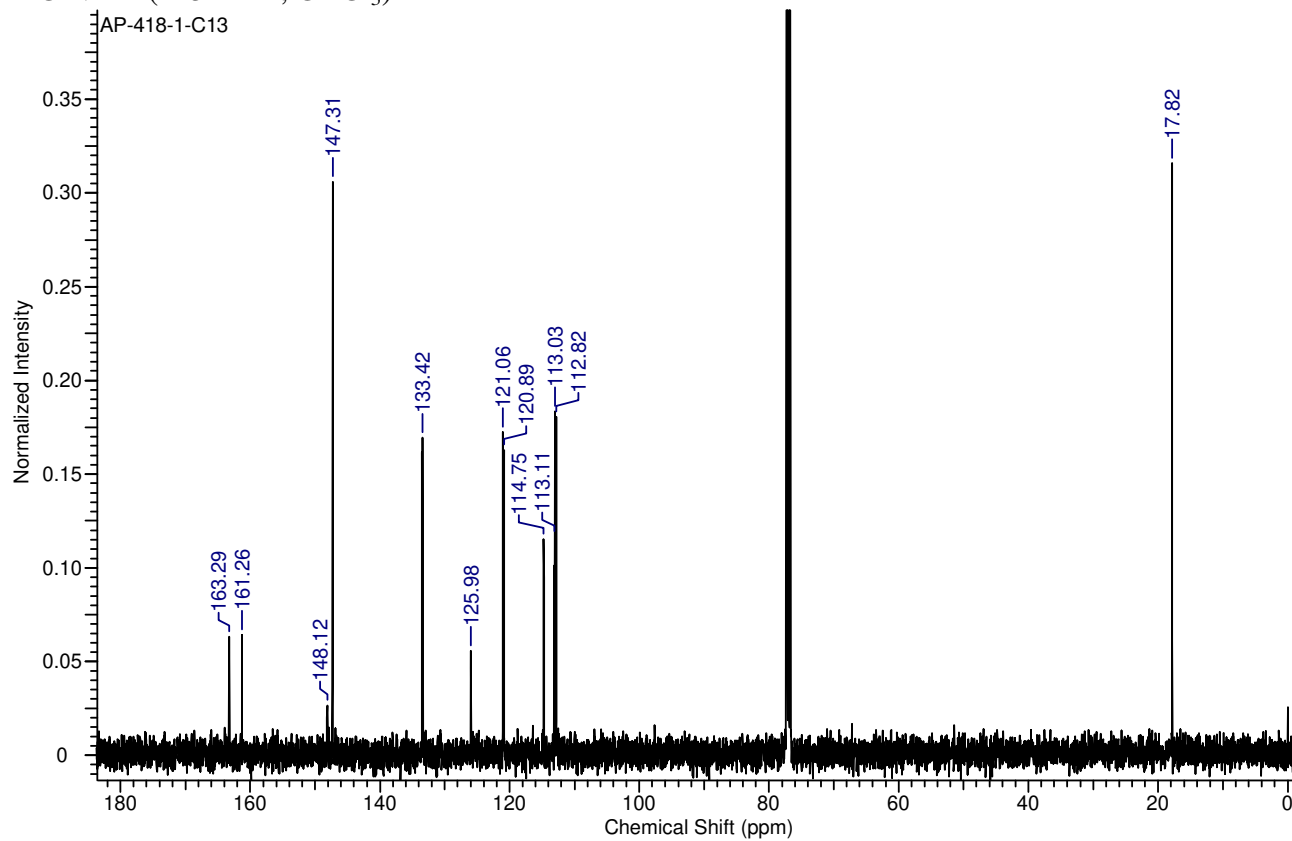


2e

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

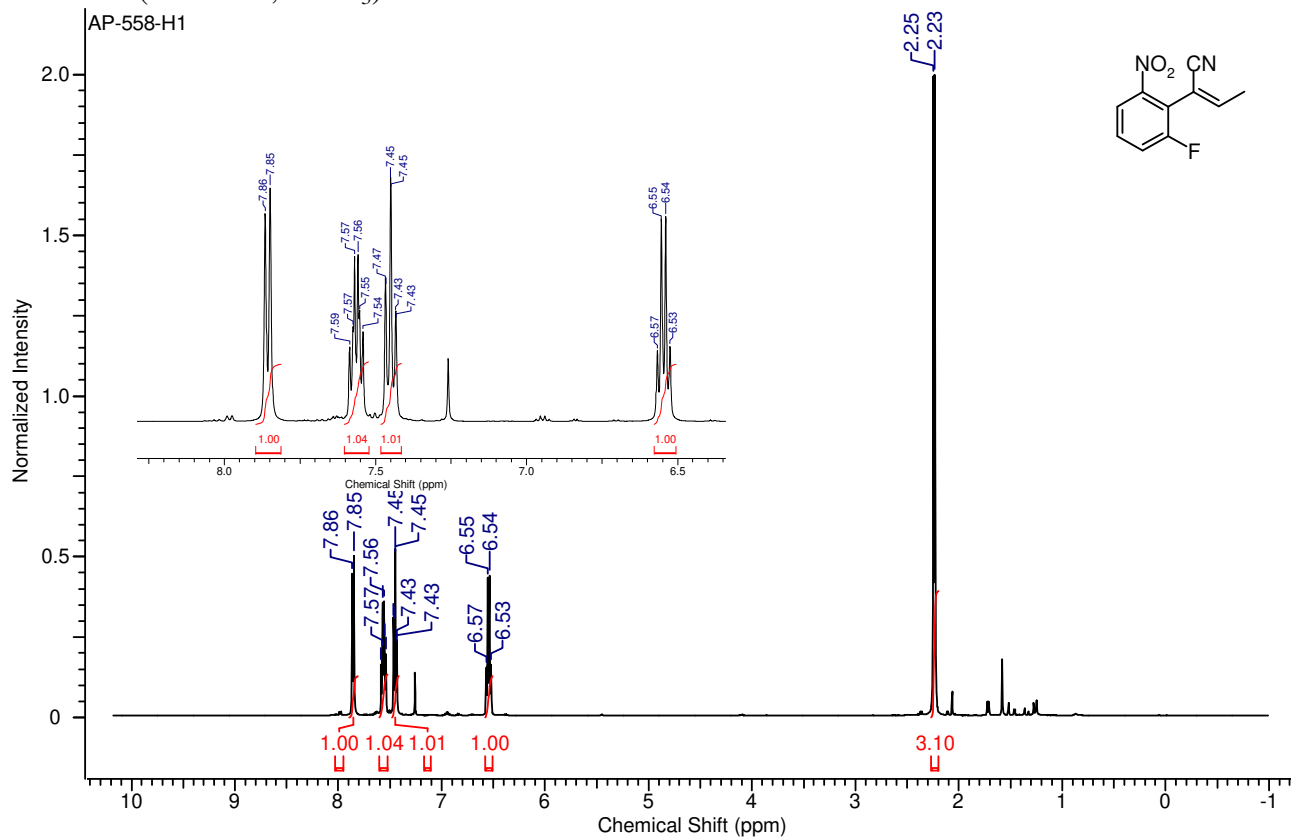


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

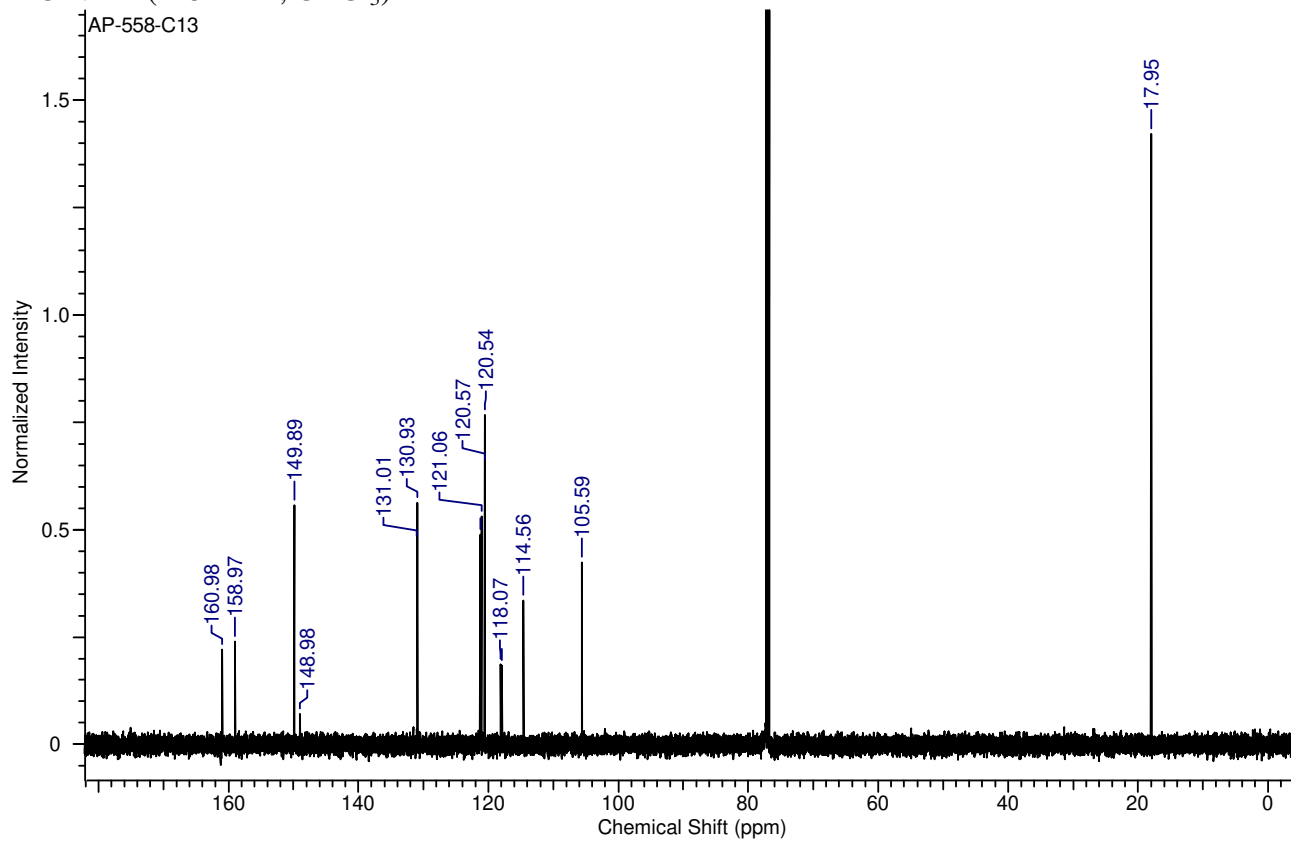


2f

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

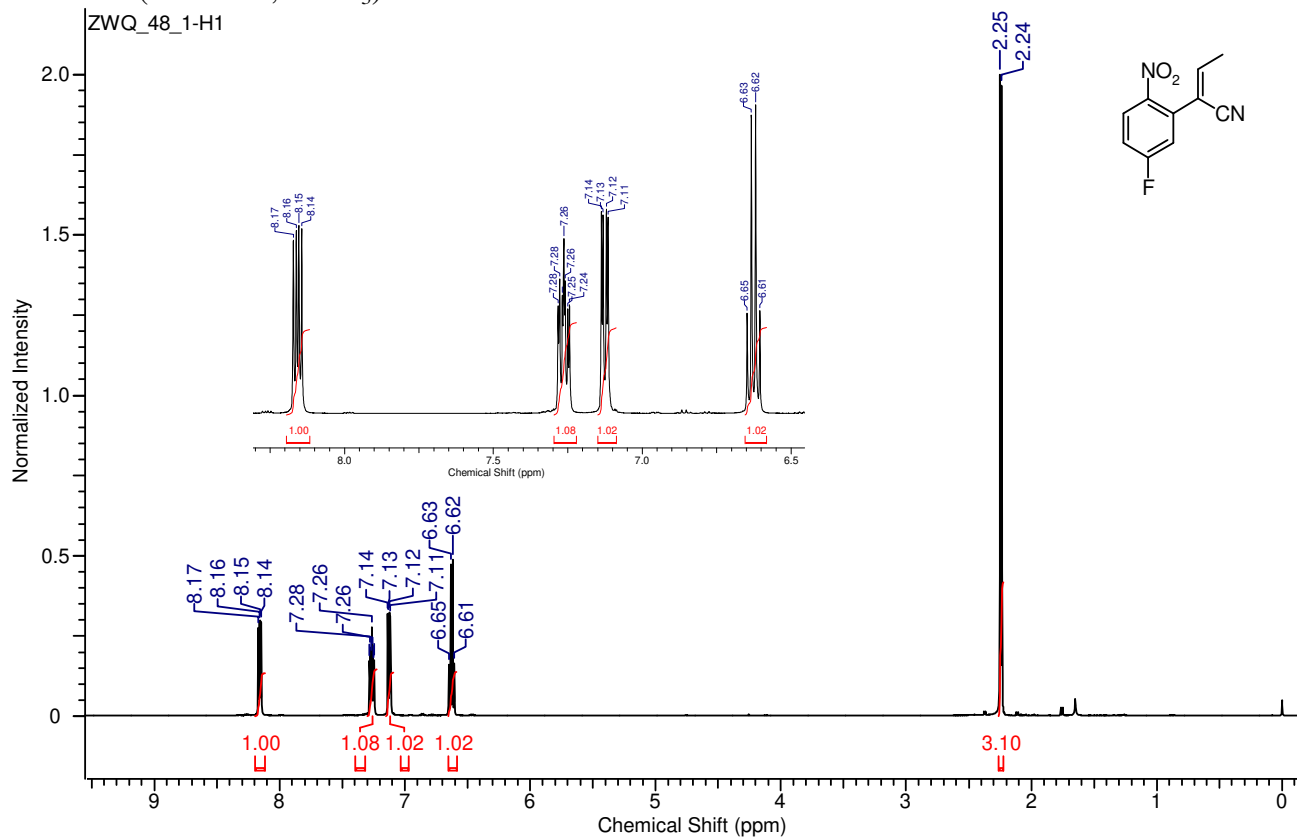


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

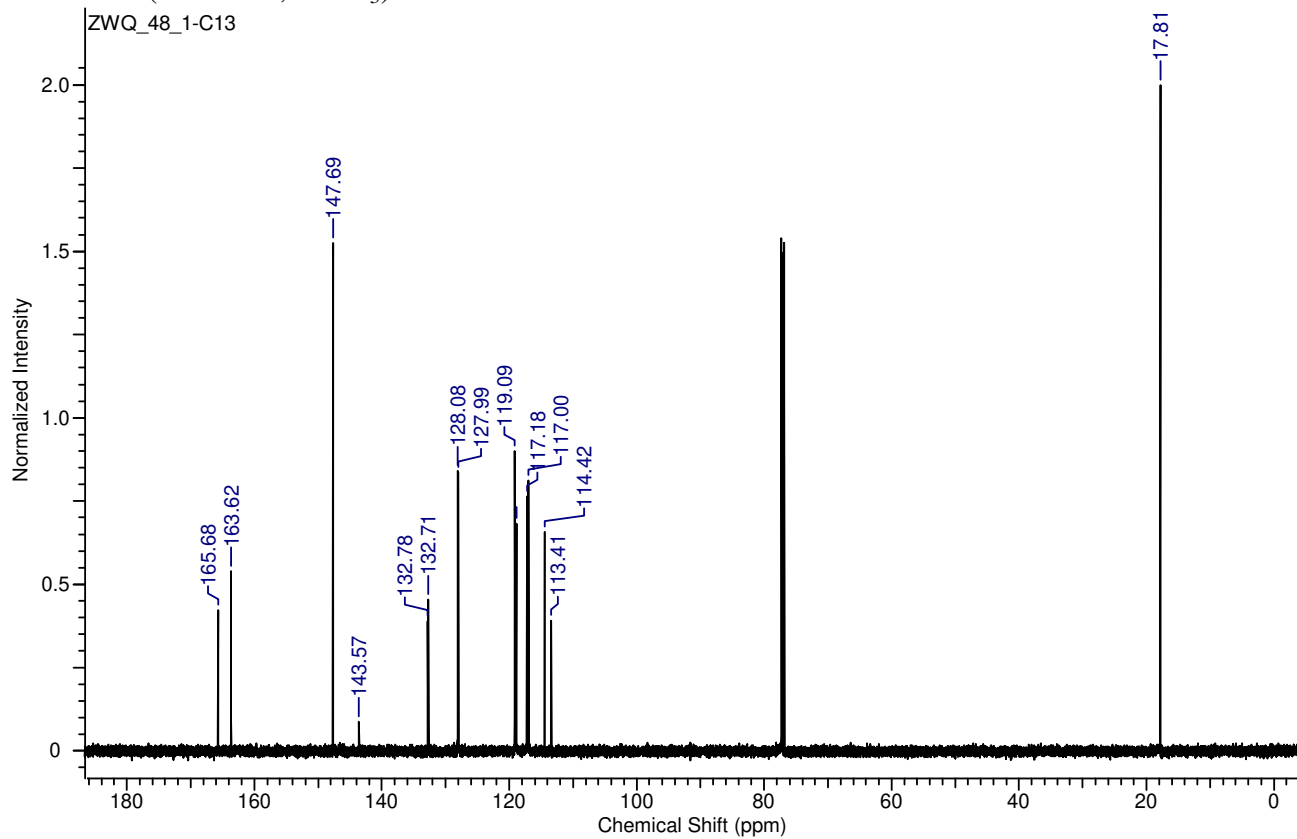


2g

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

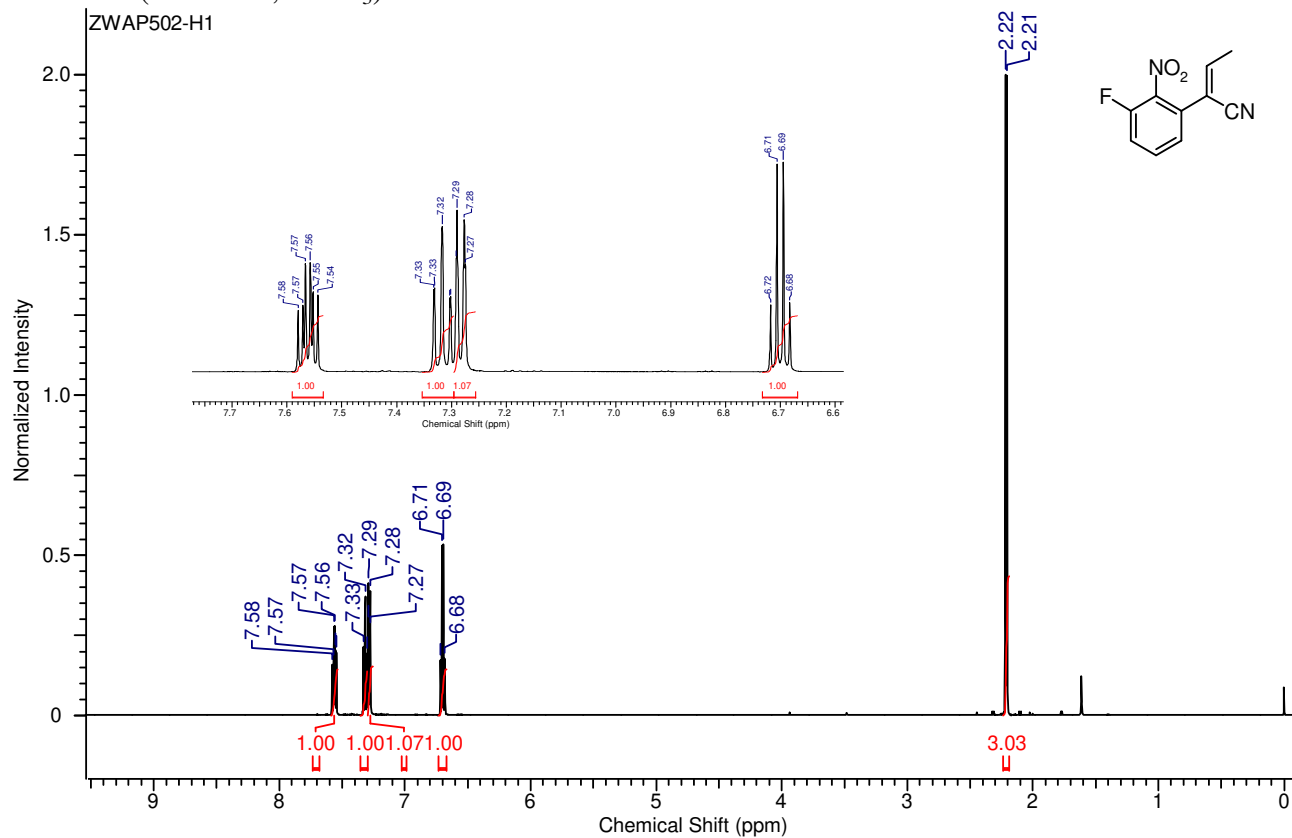


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

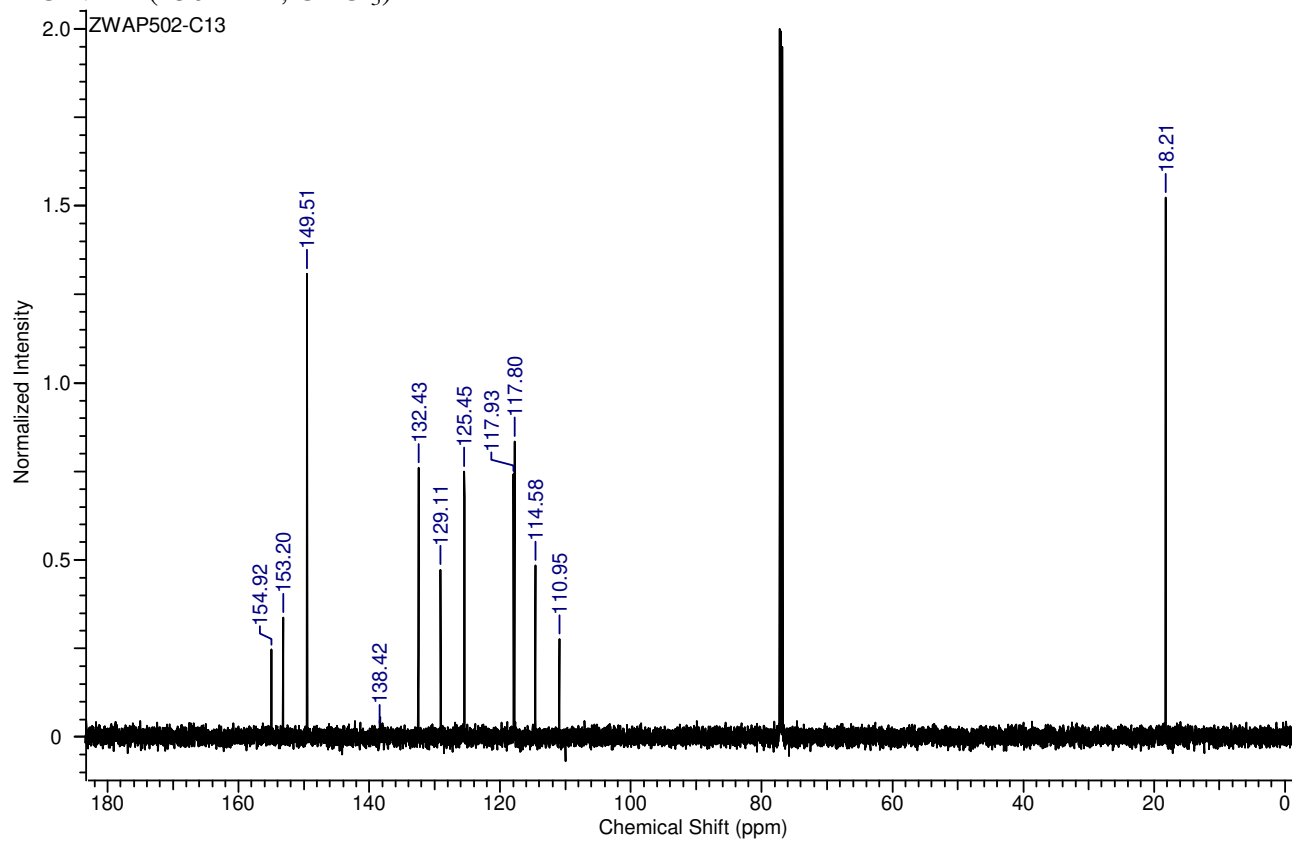


2h

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

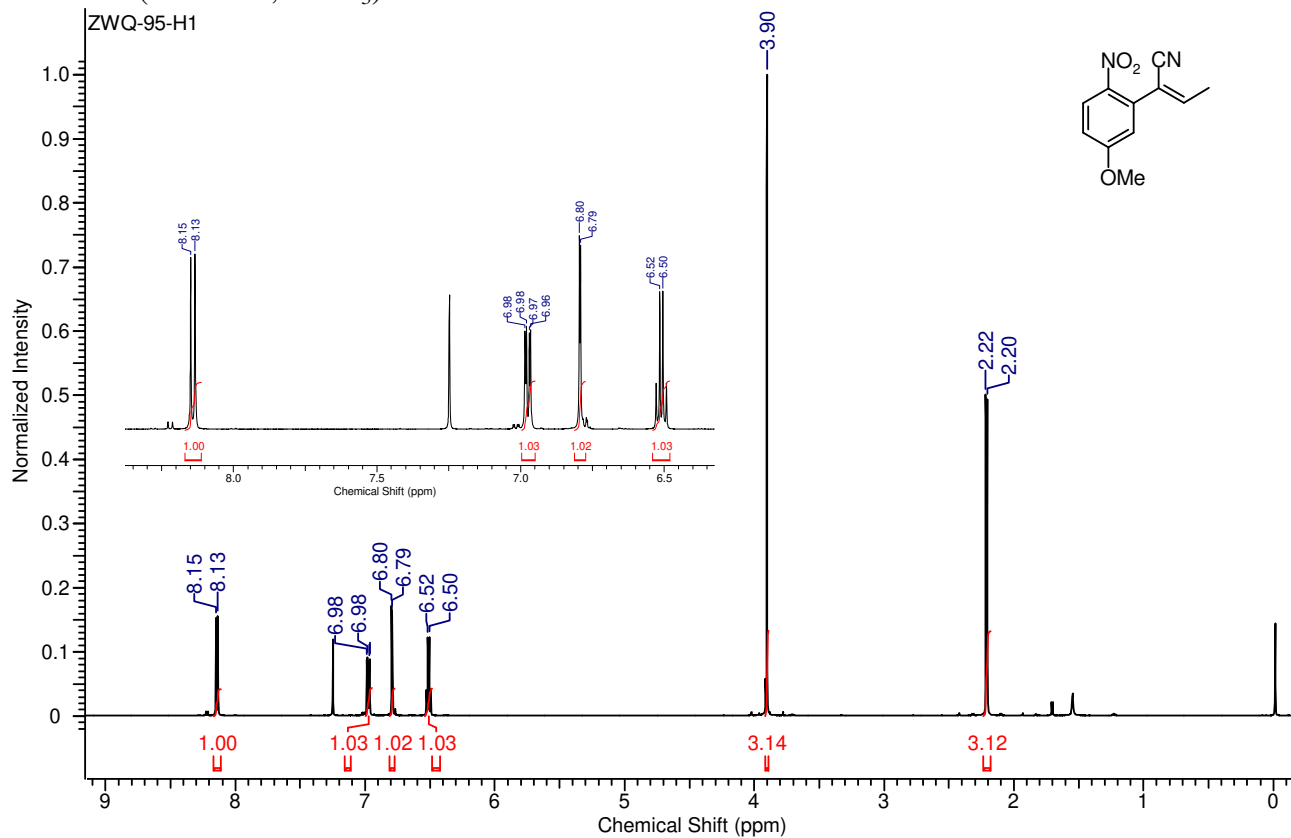


$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

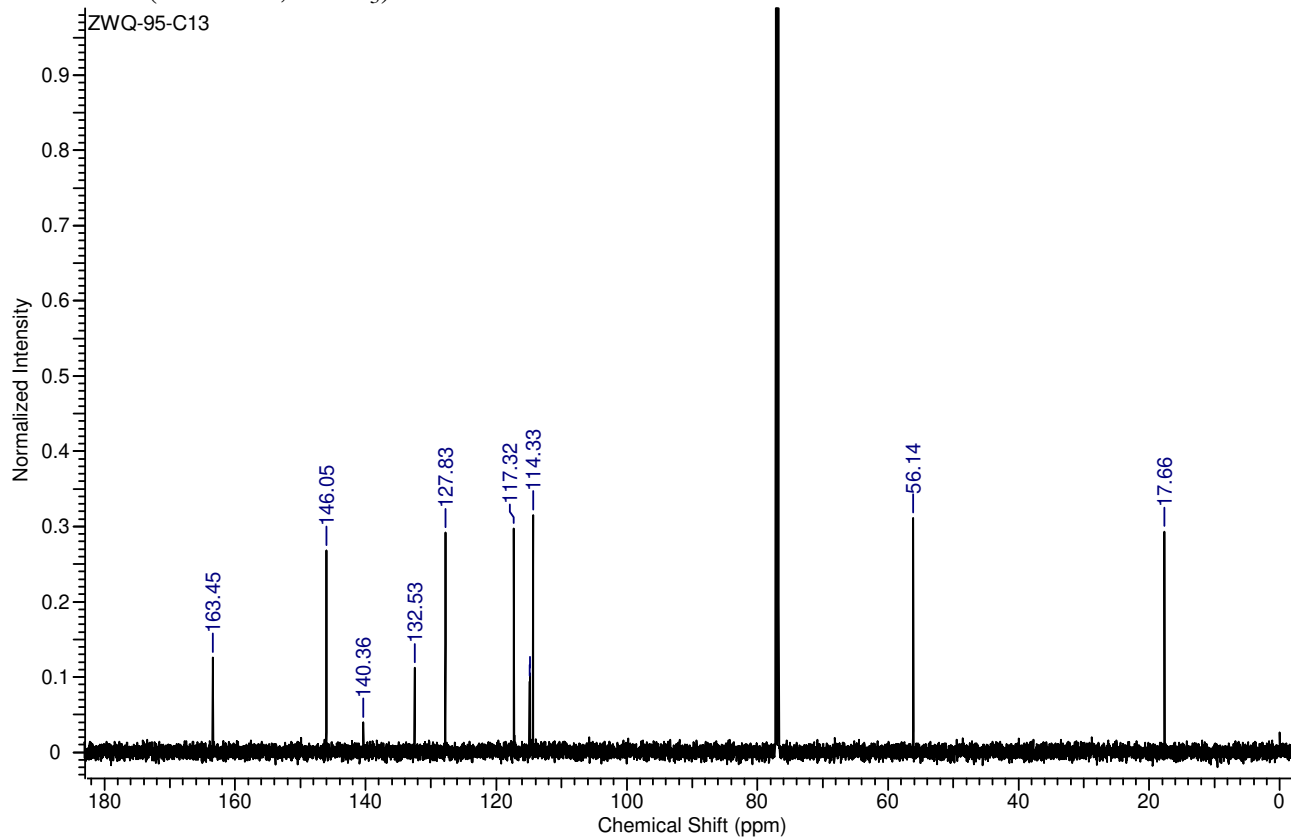


2i

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

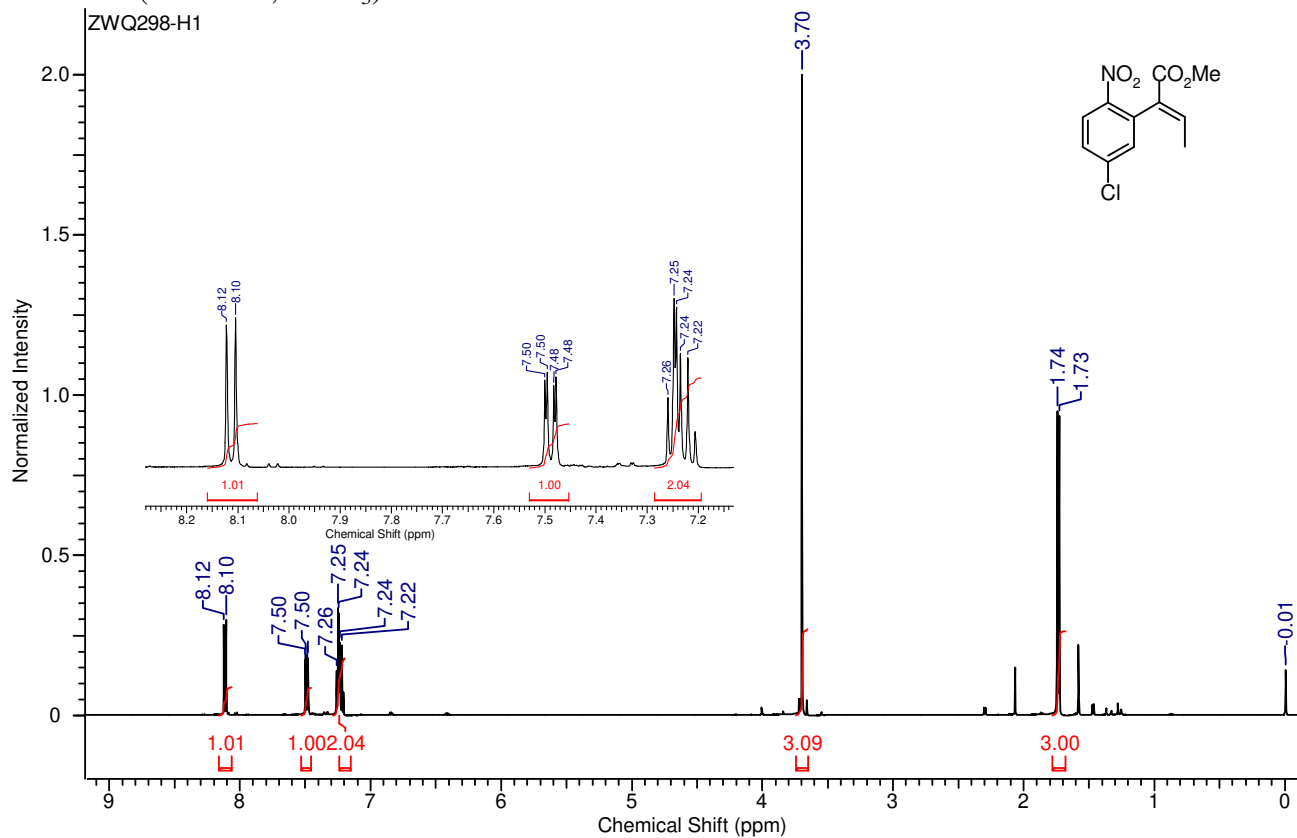


$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

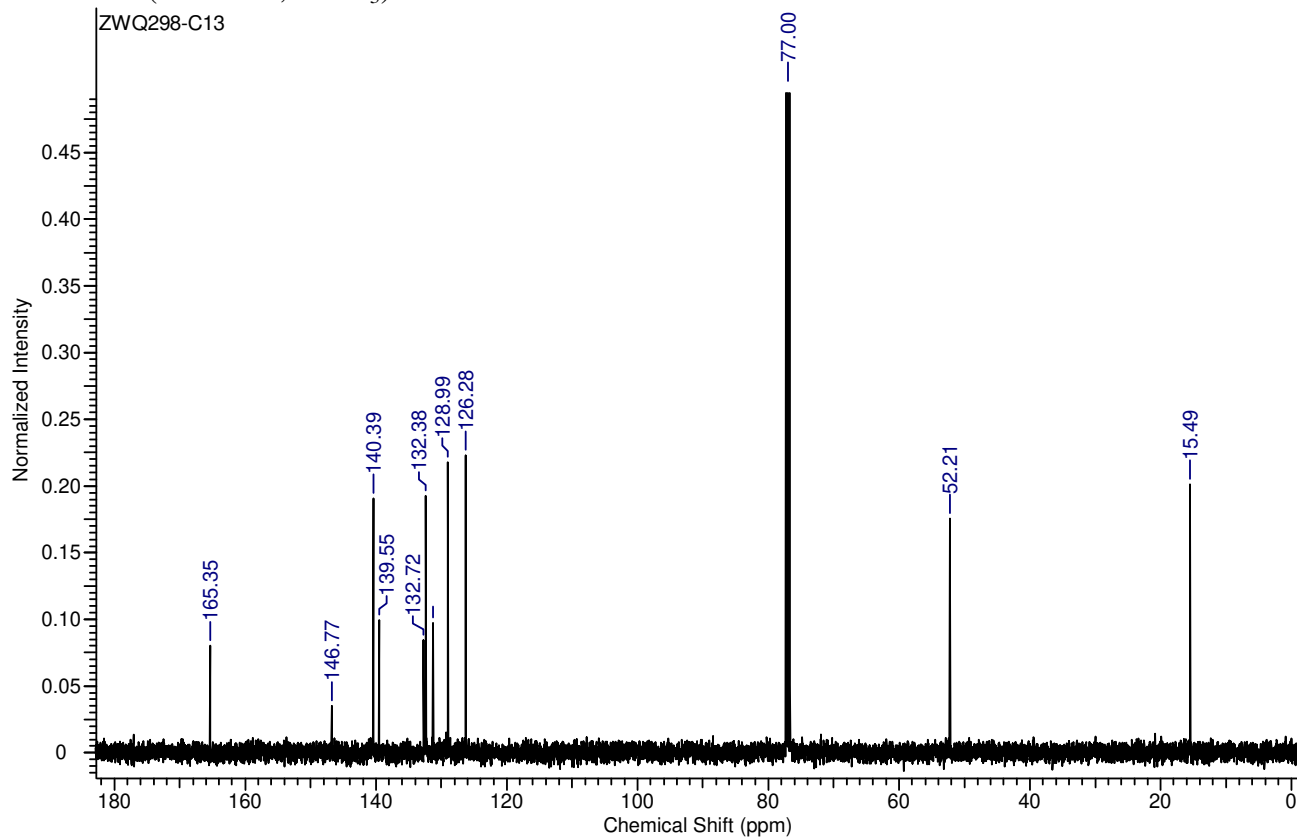


## 2j (E)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

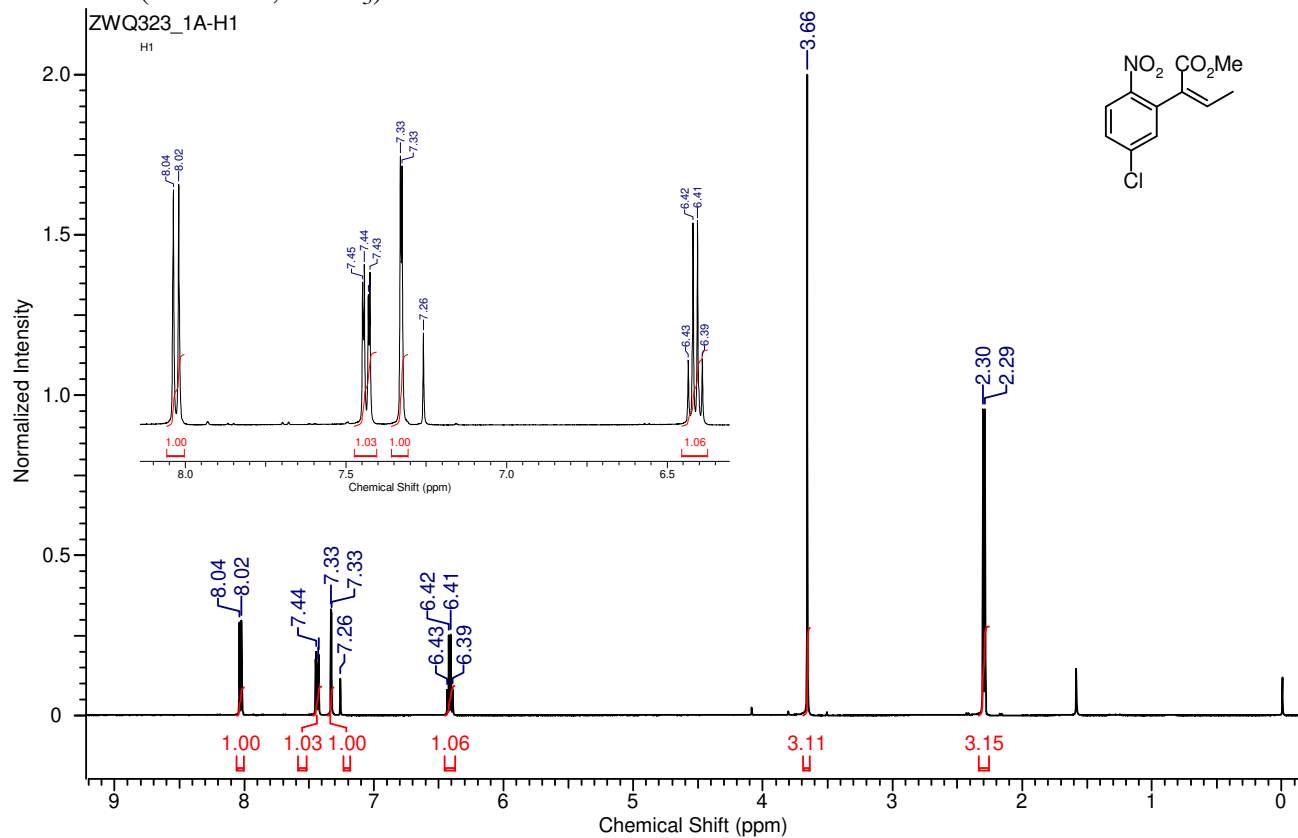


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

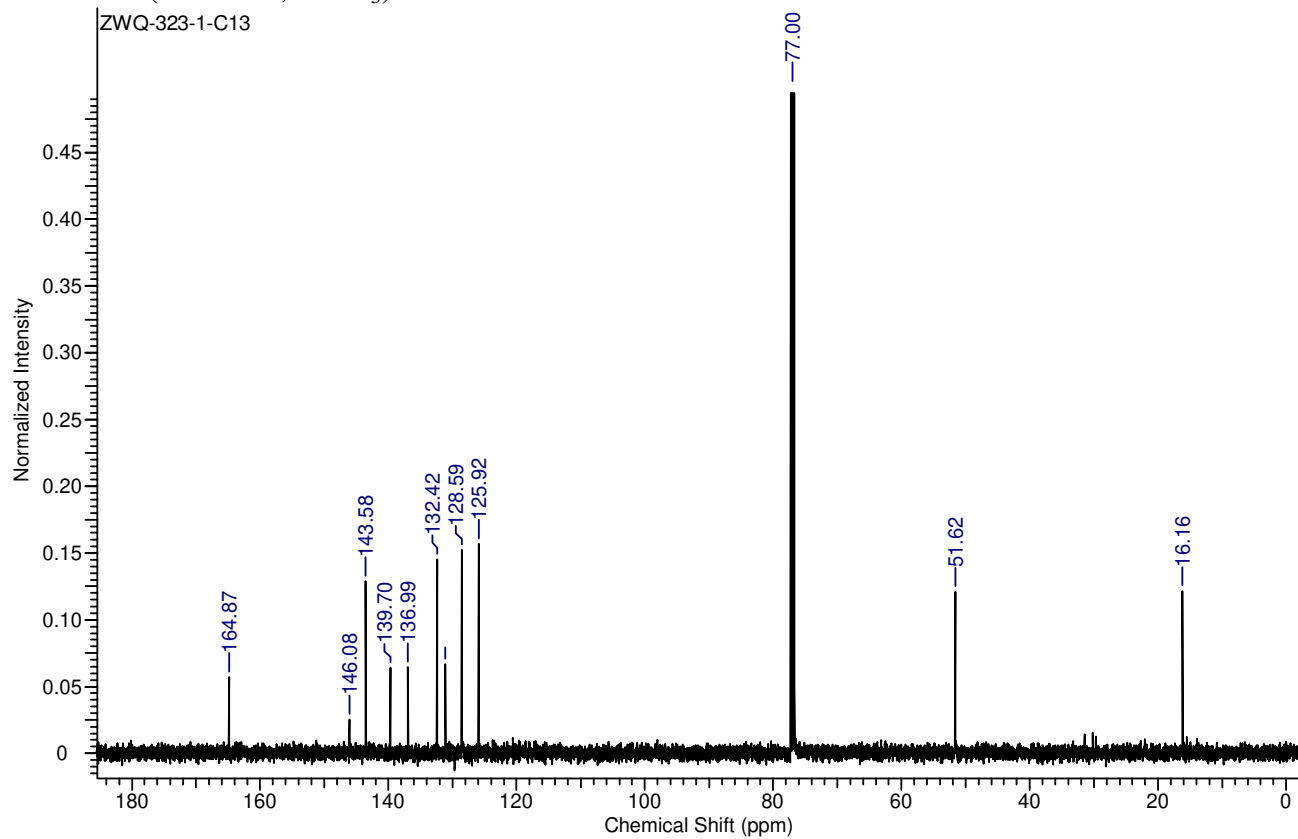


## 2j (Z)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

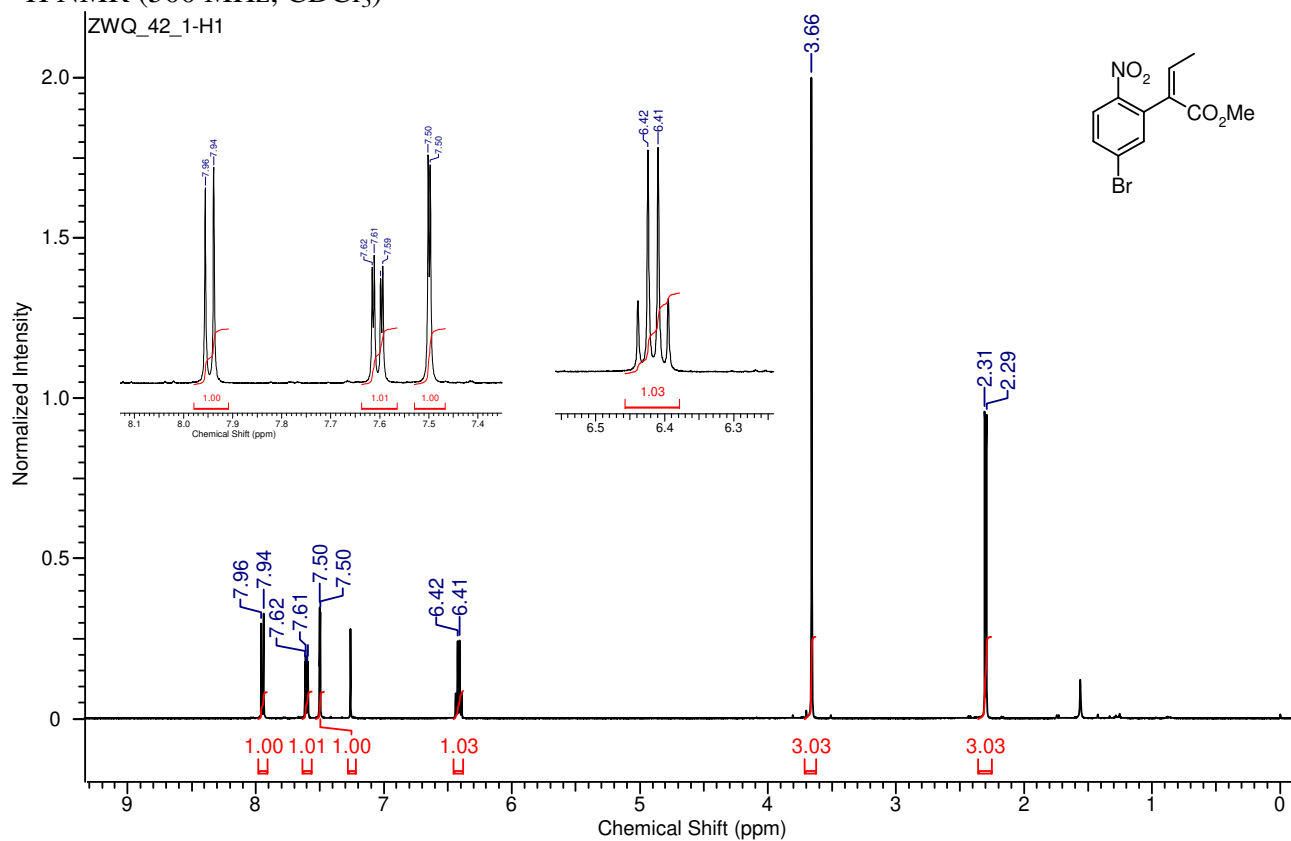


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

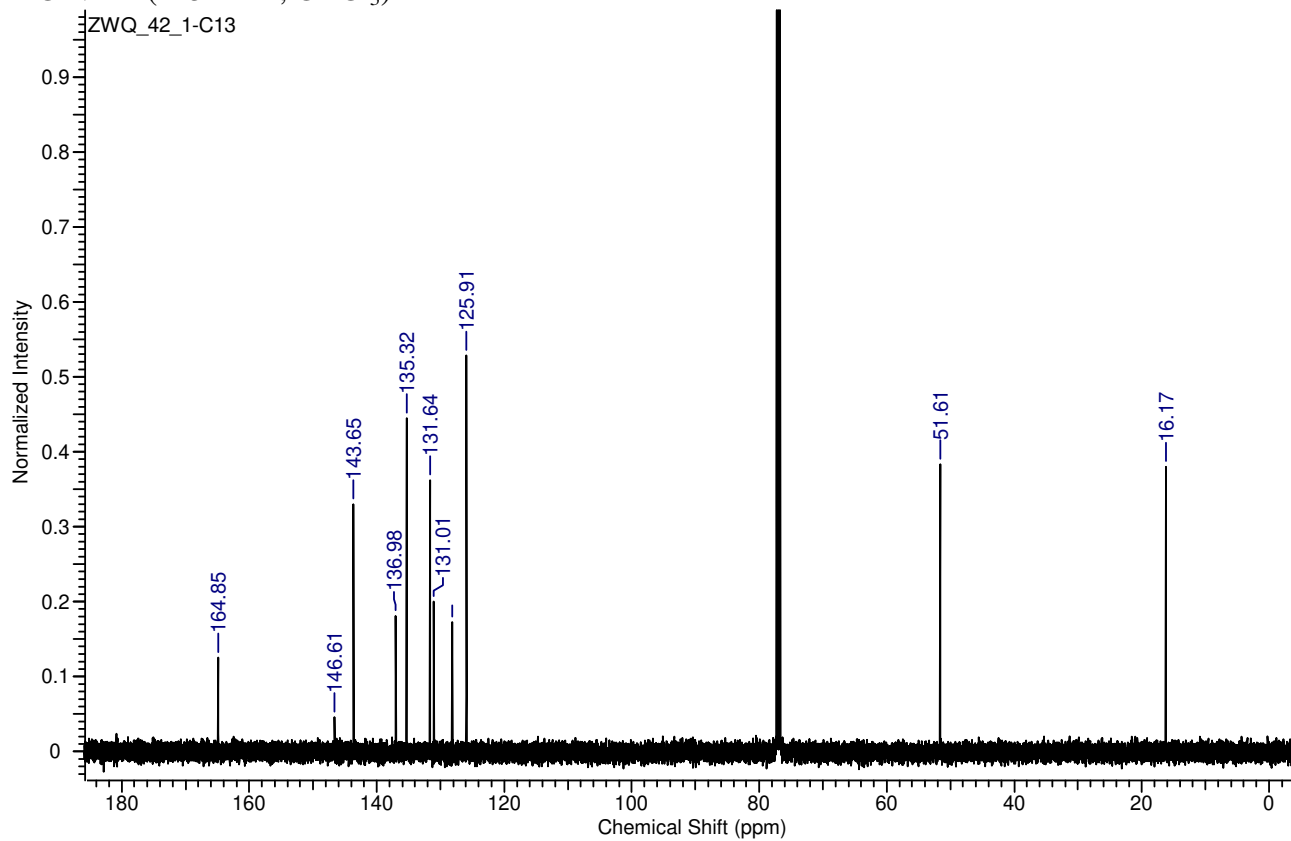


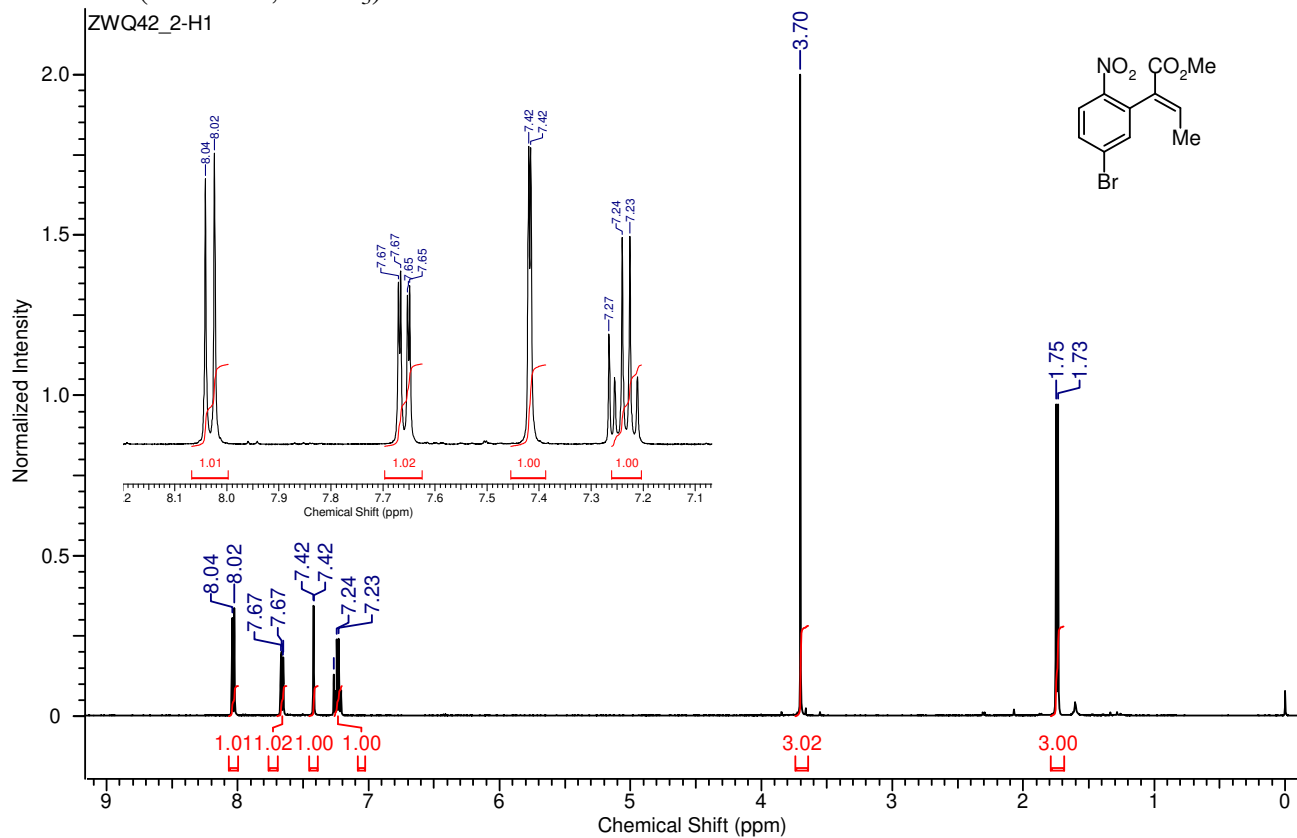
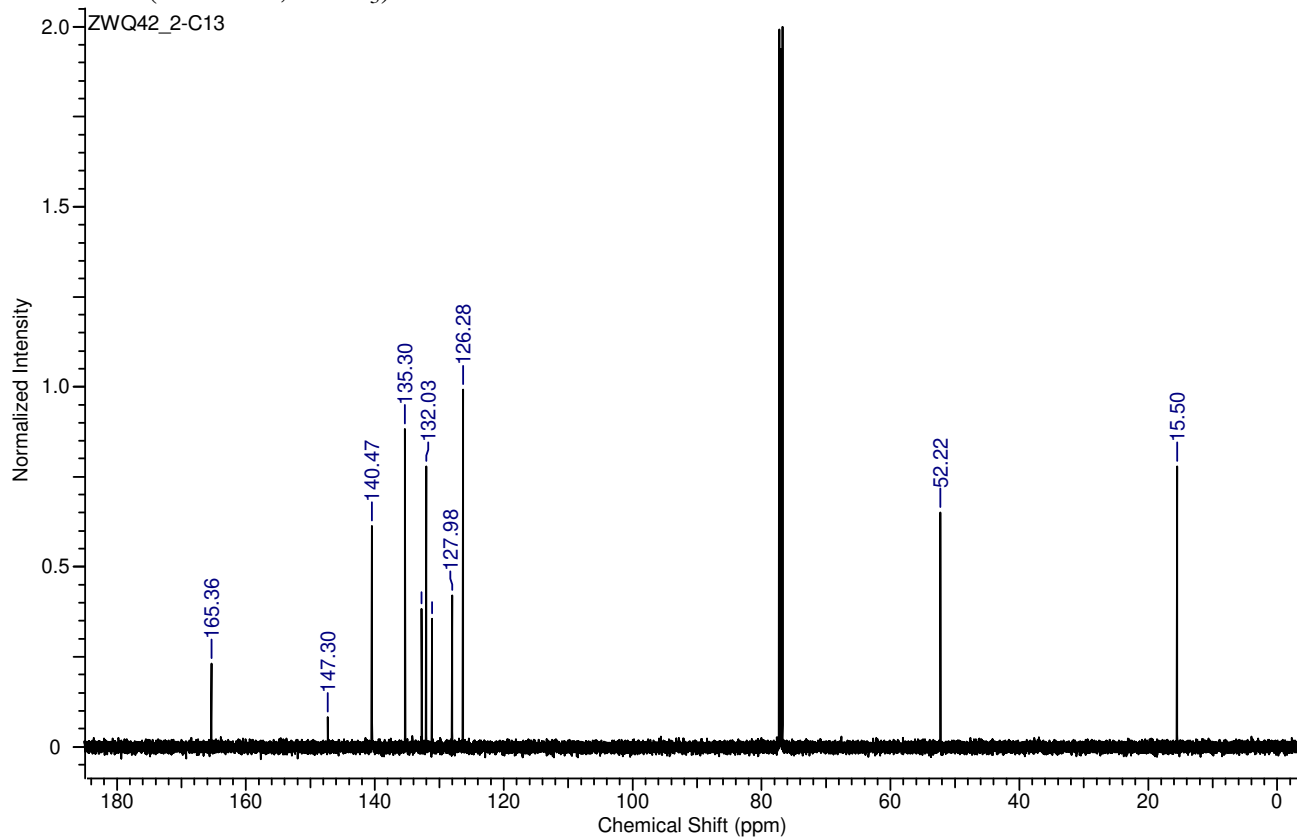
## 2k (Z)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

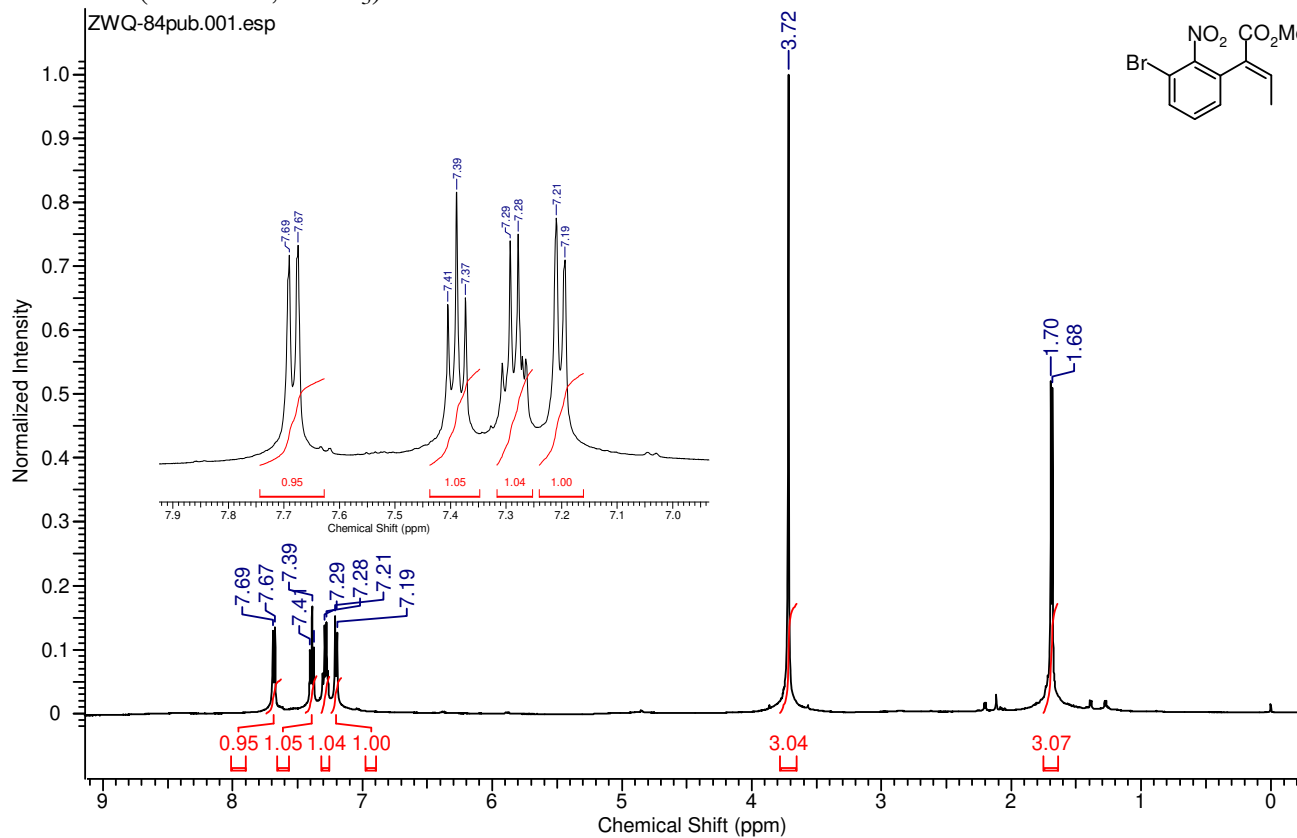
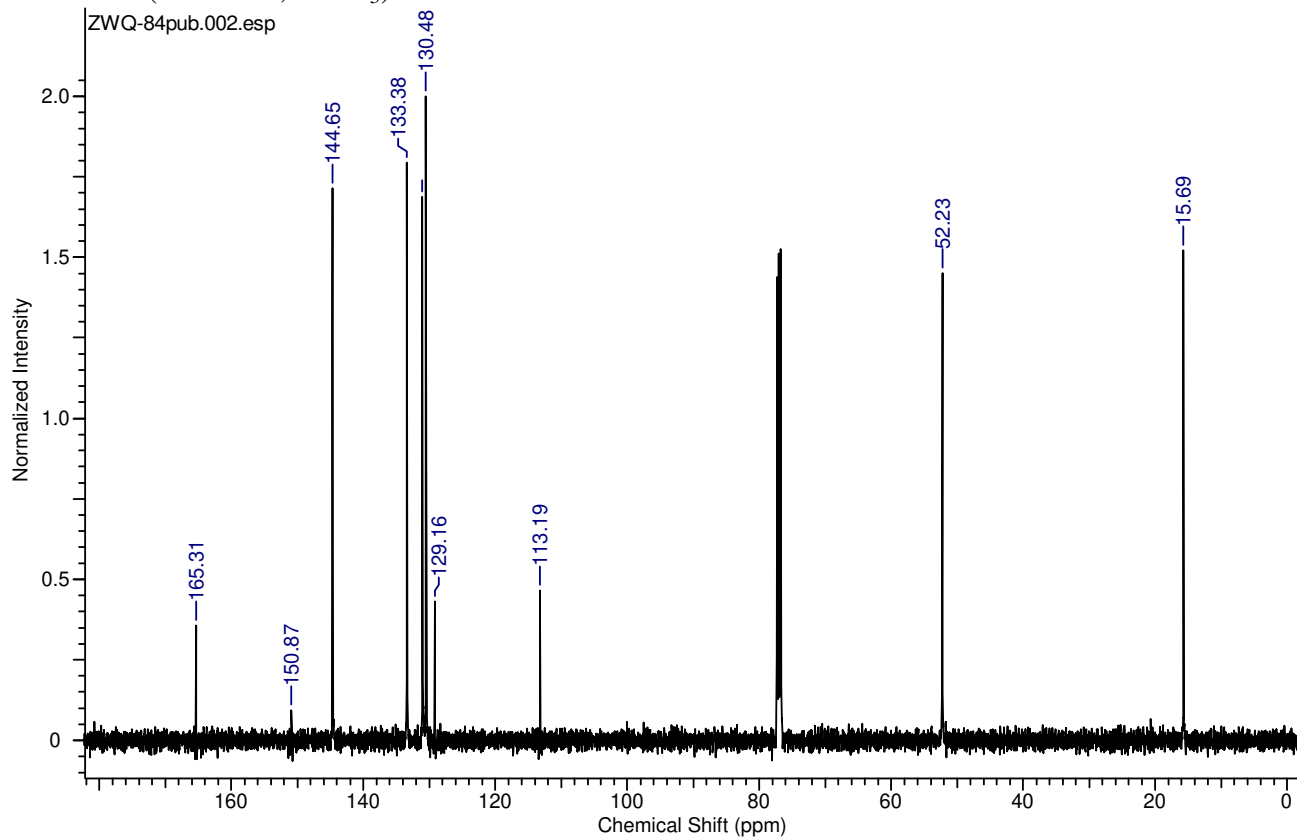


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



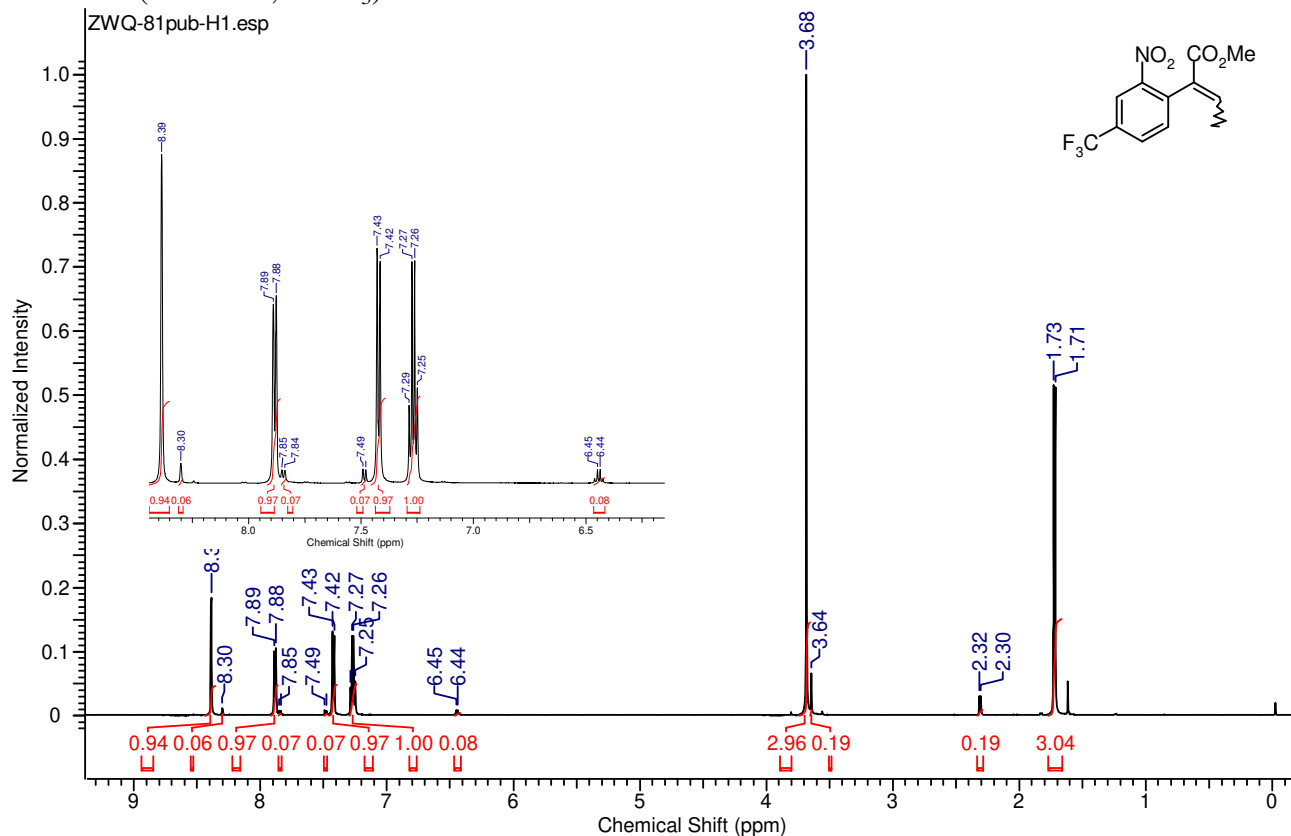
**2k (E)**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

21

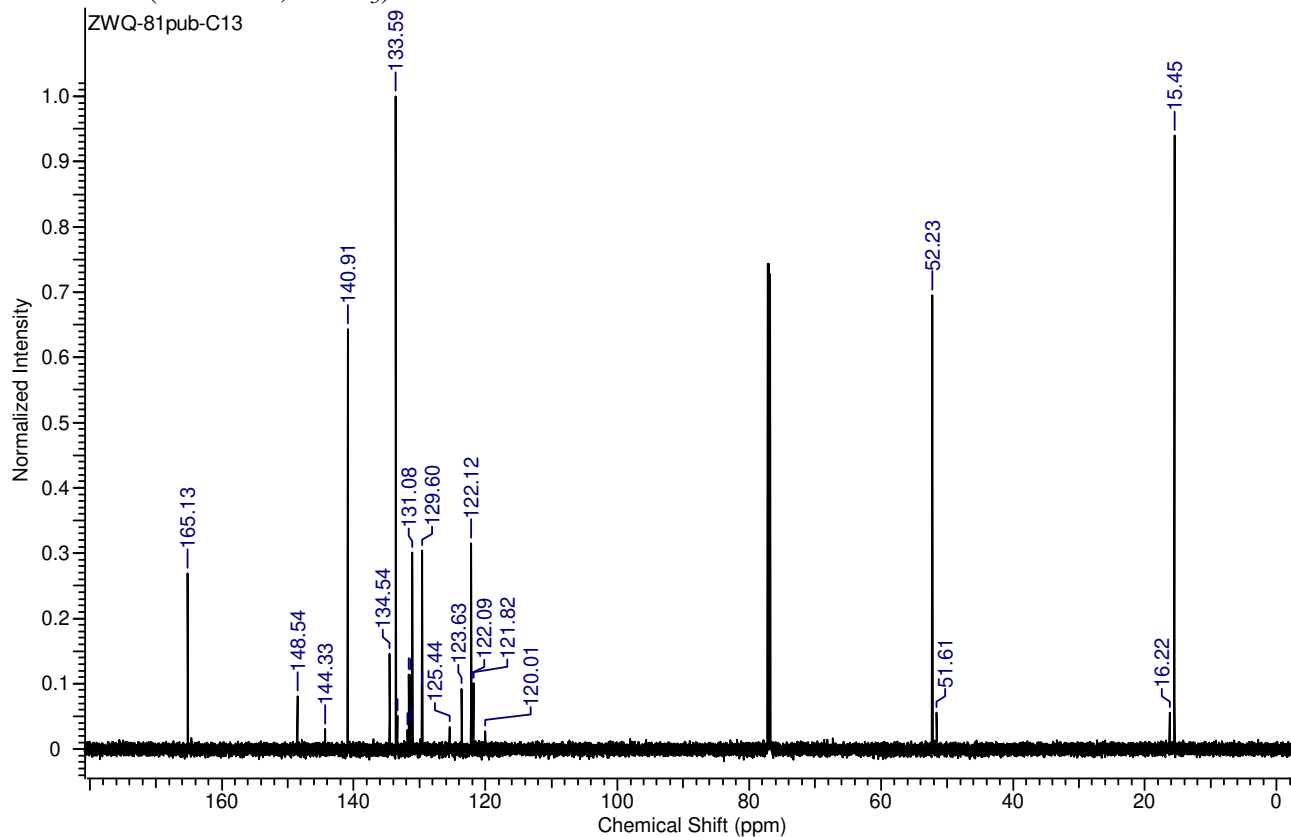
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**2m E/Z 94:6**

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

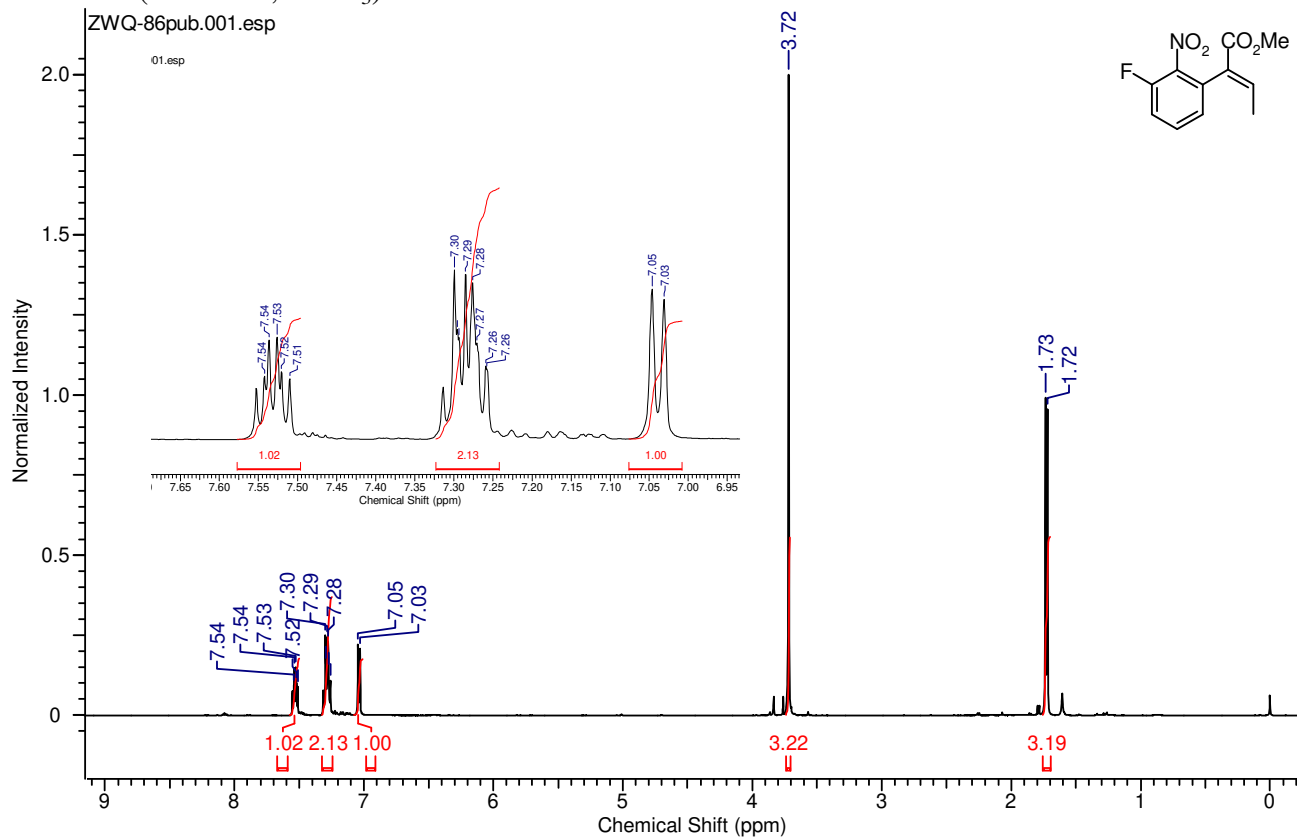


<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

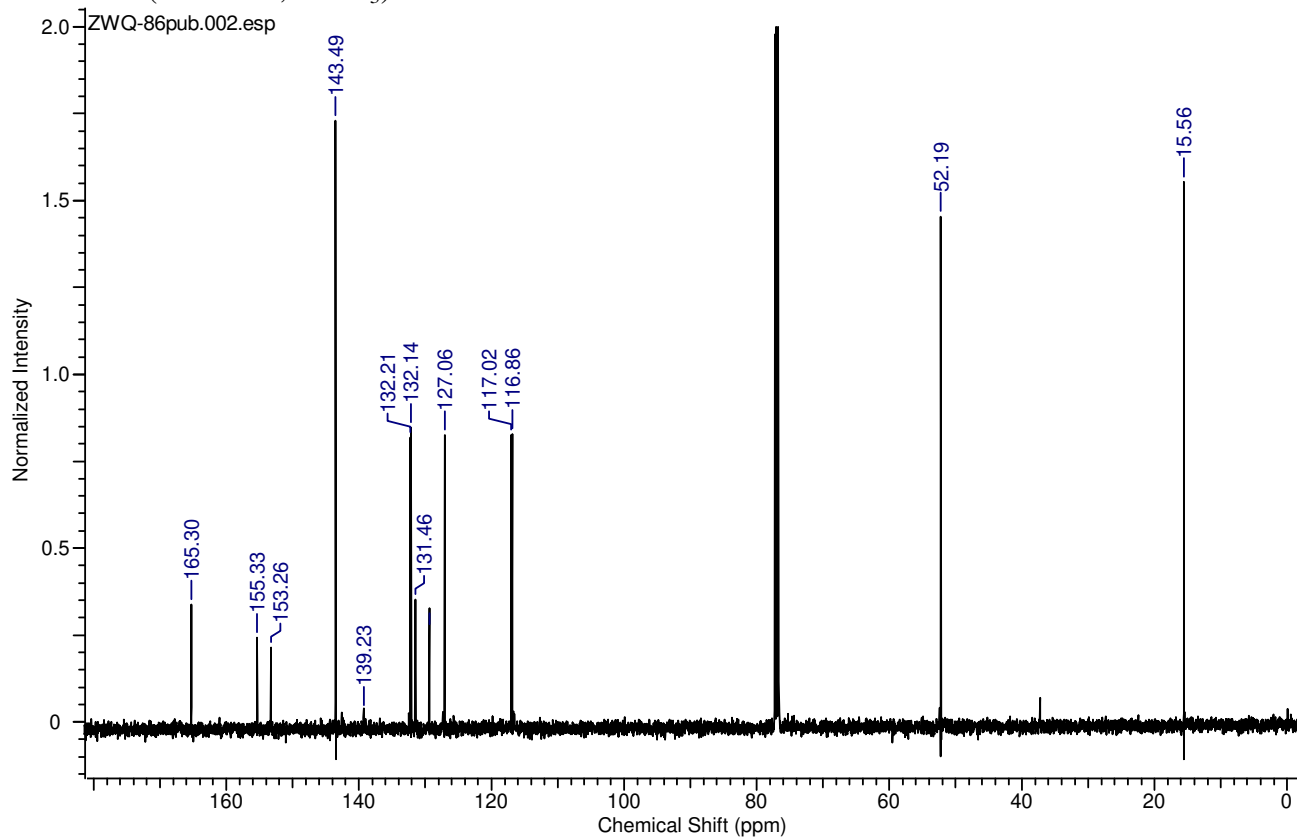


2n

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

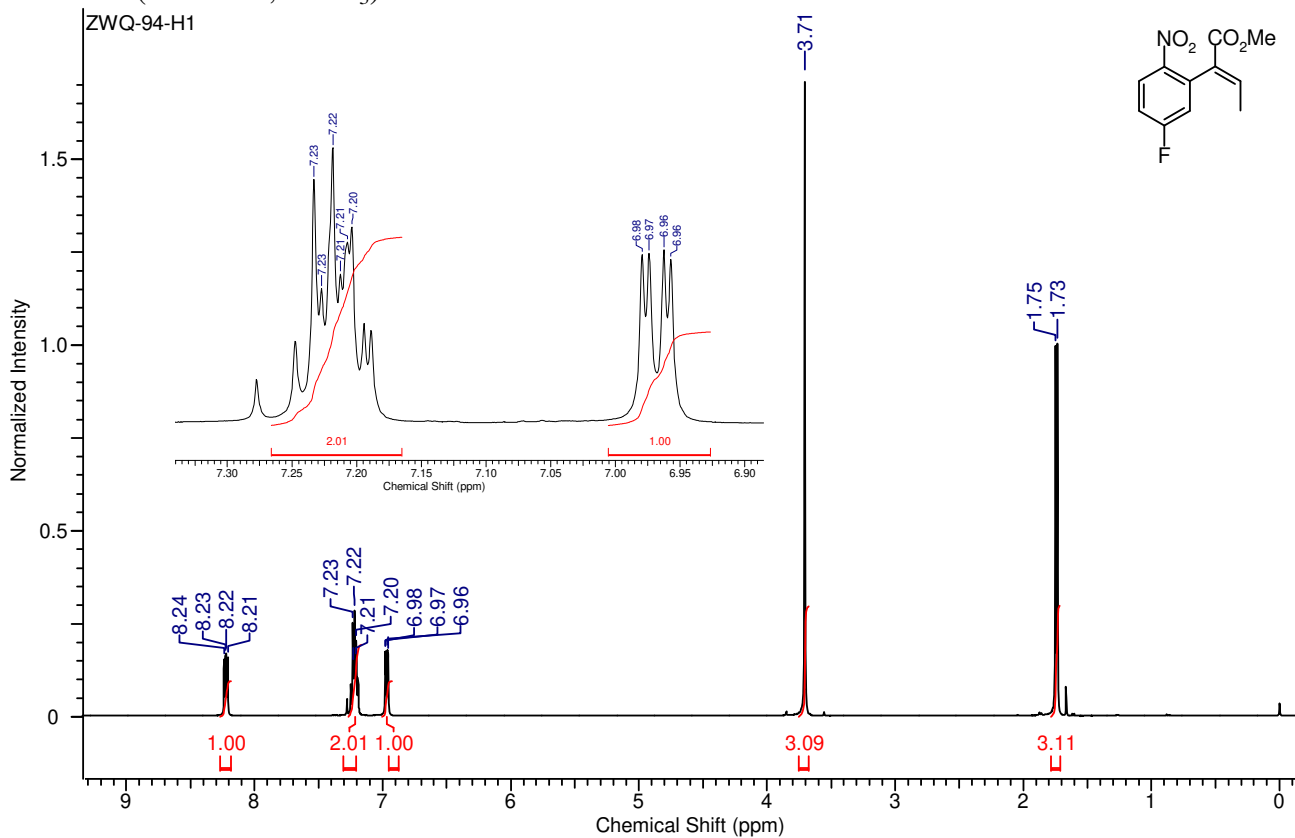


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

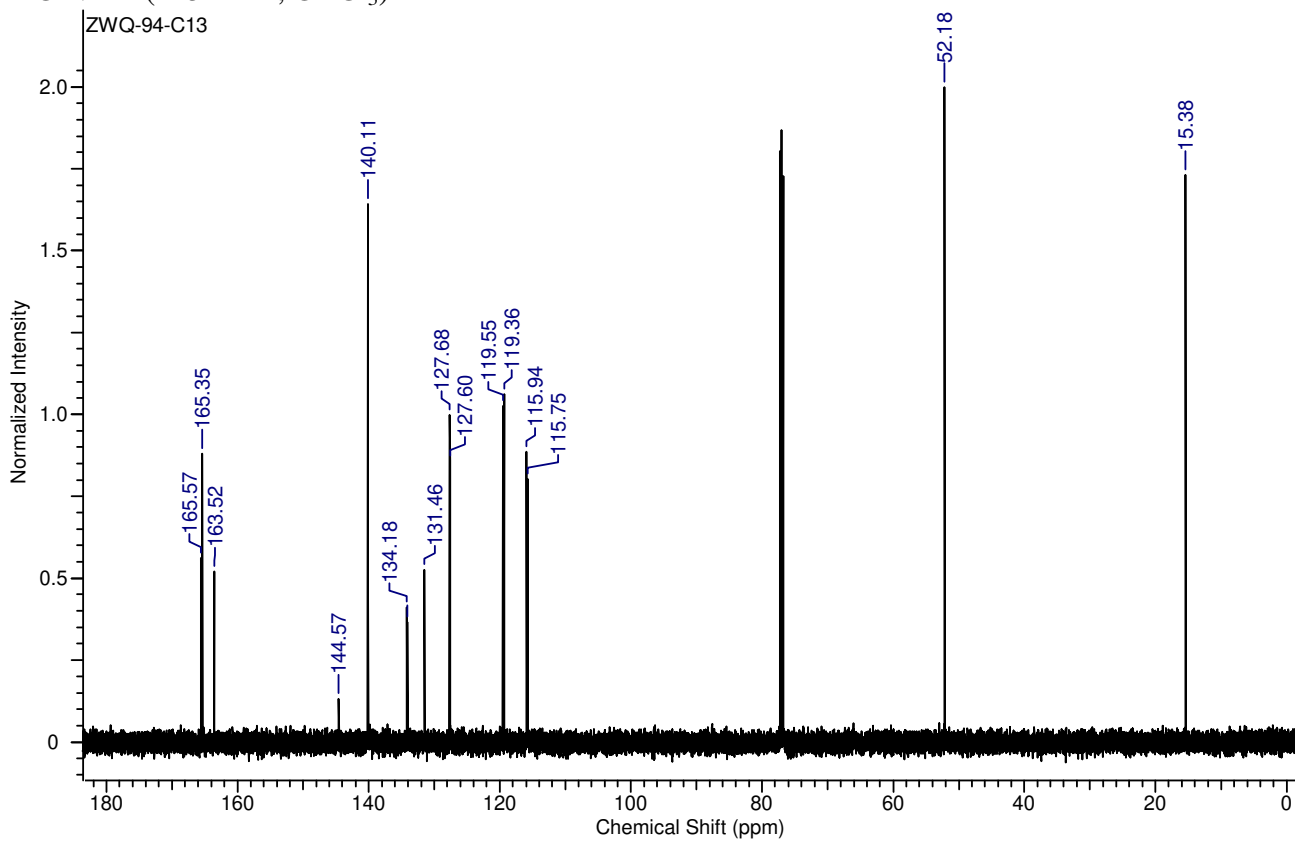


2o

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

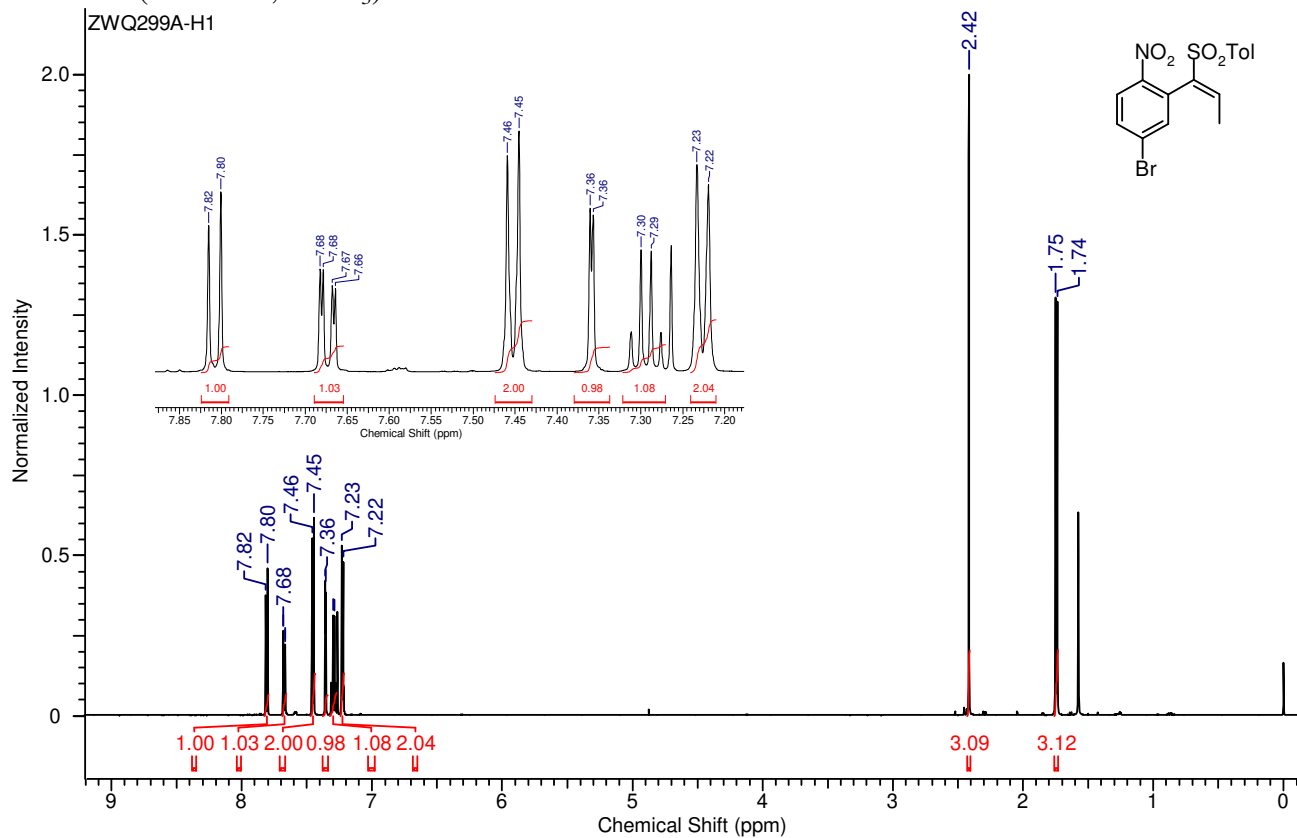


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

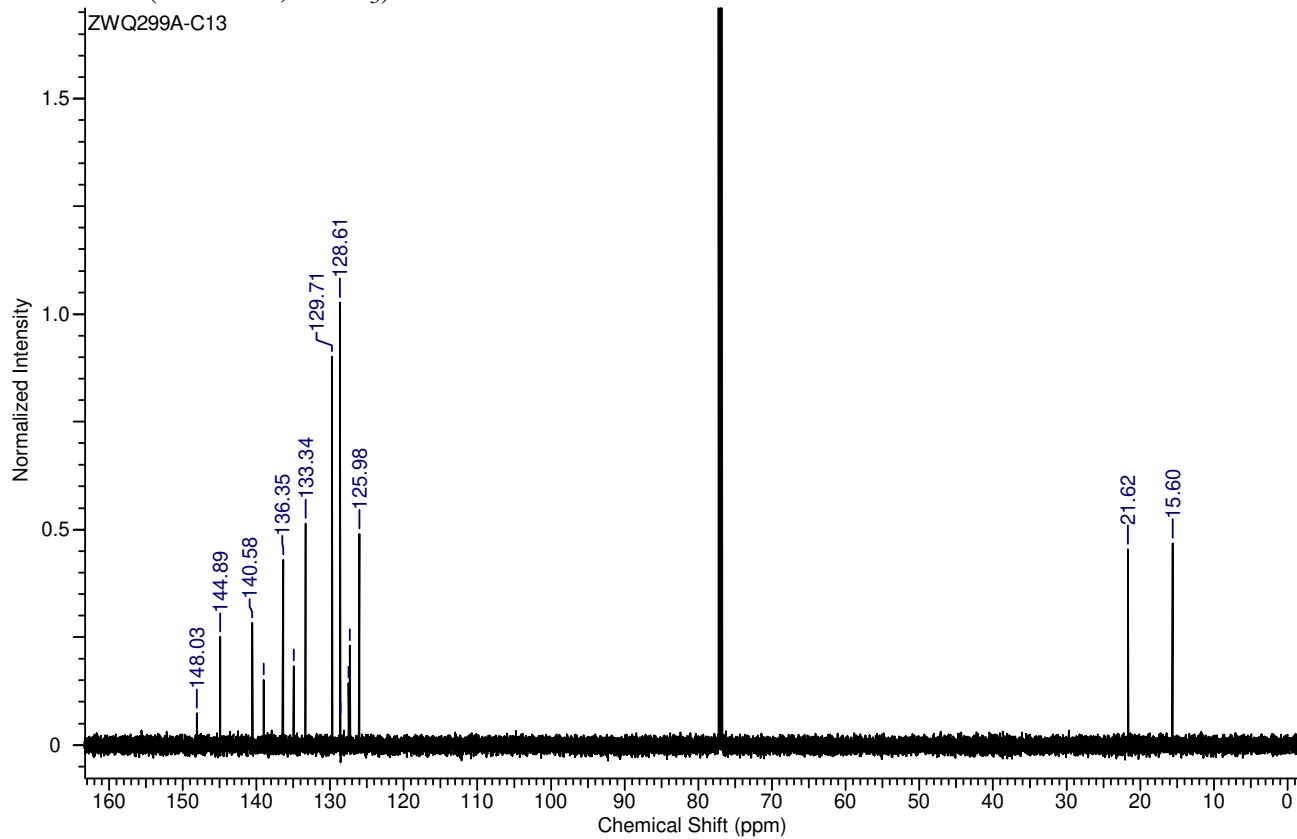


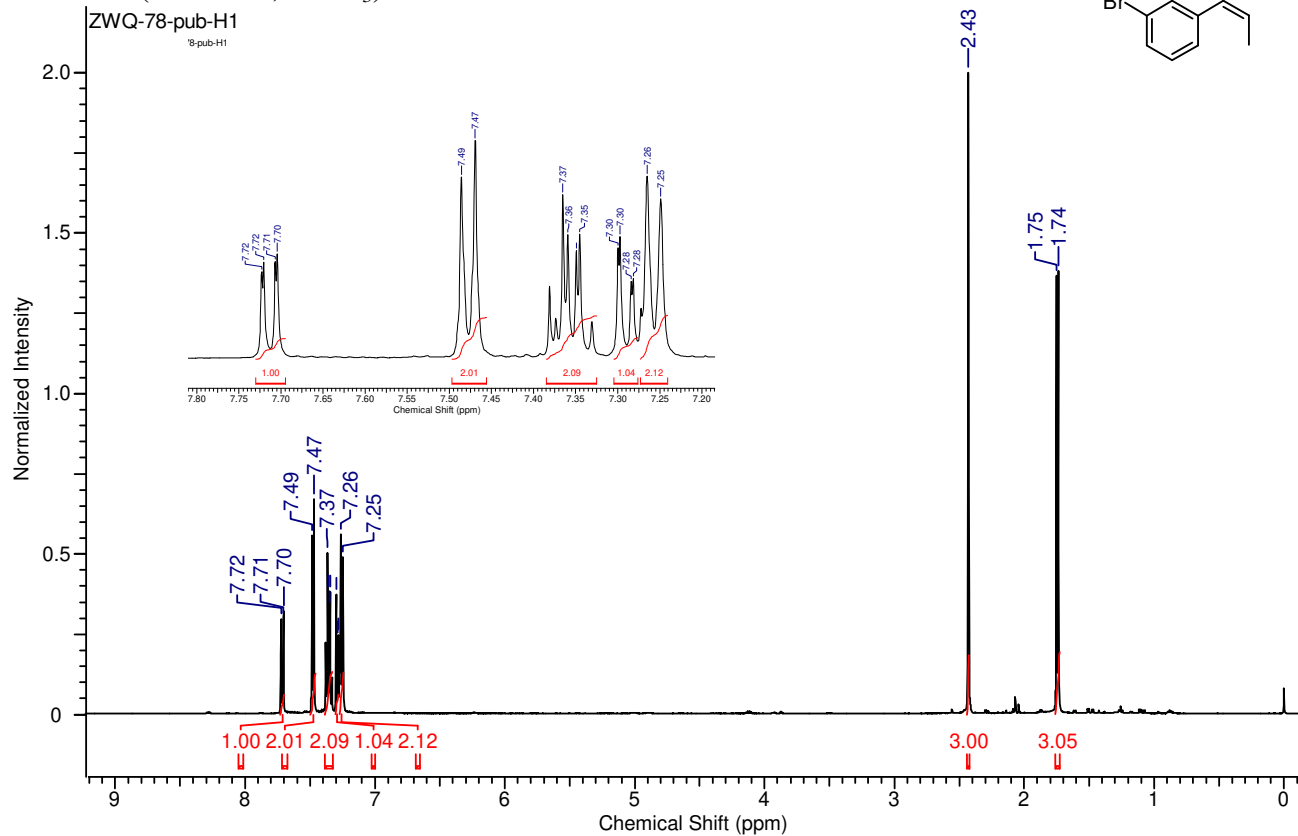
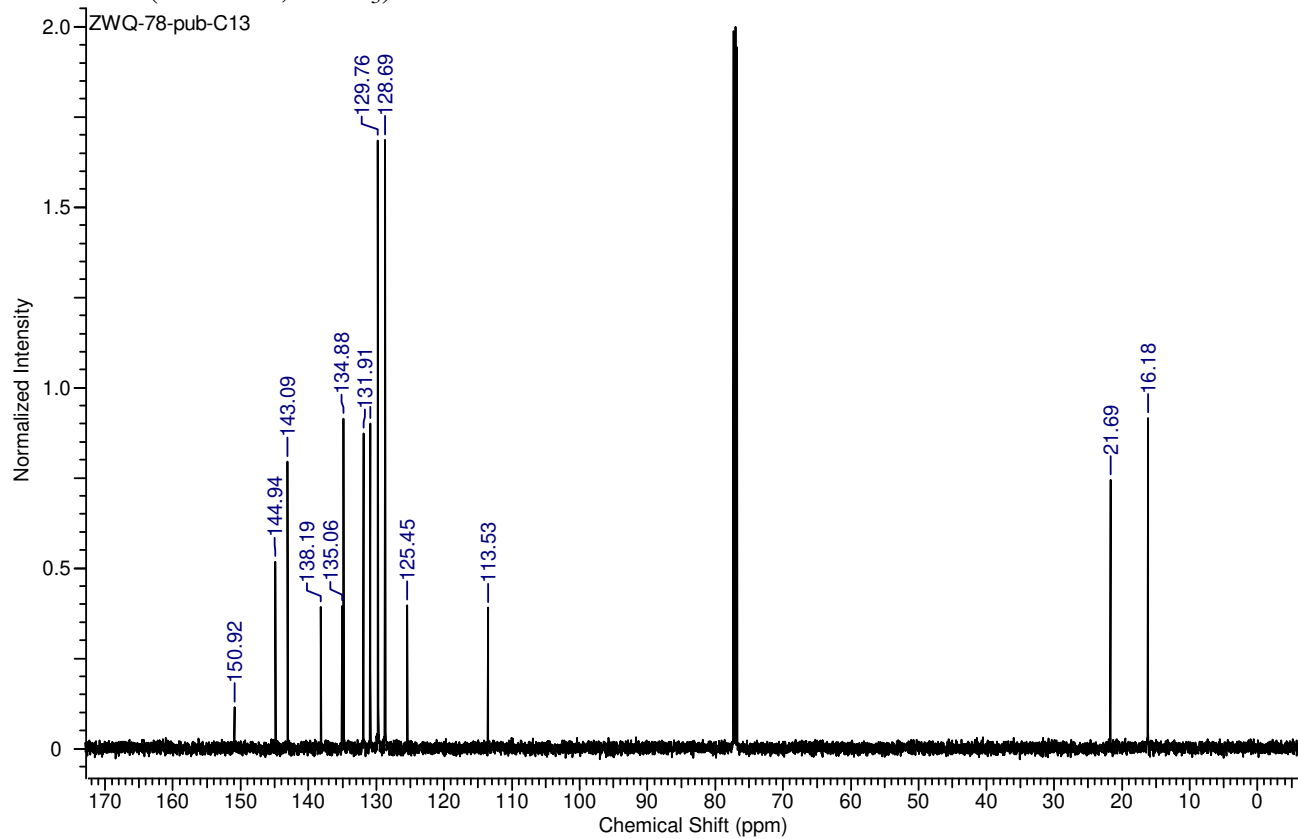
2p

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



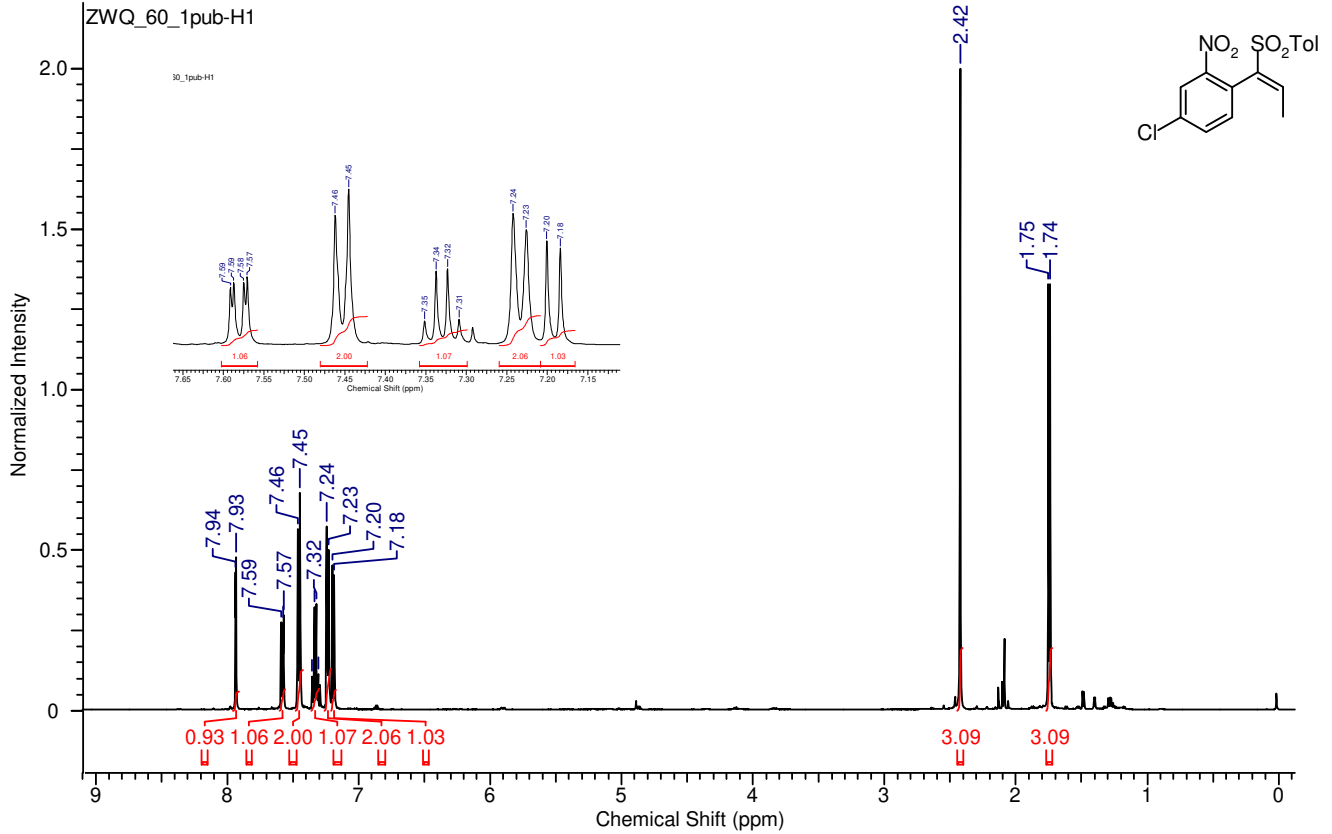
$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



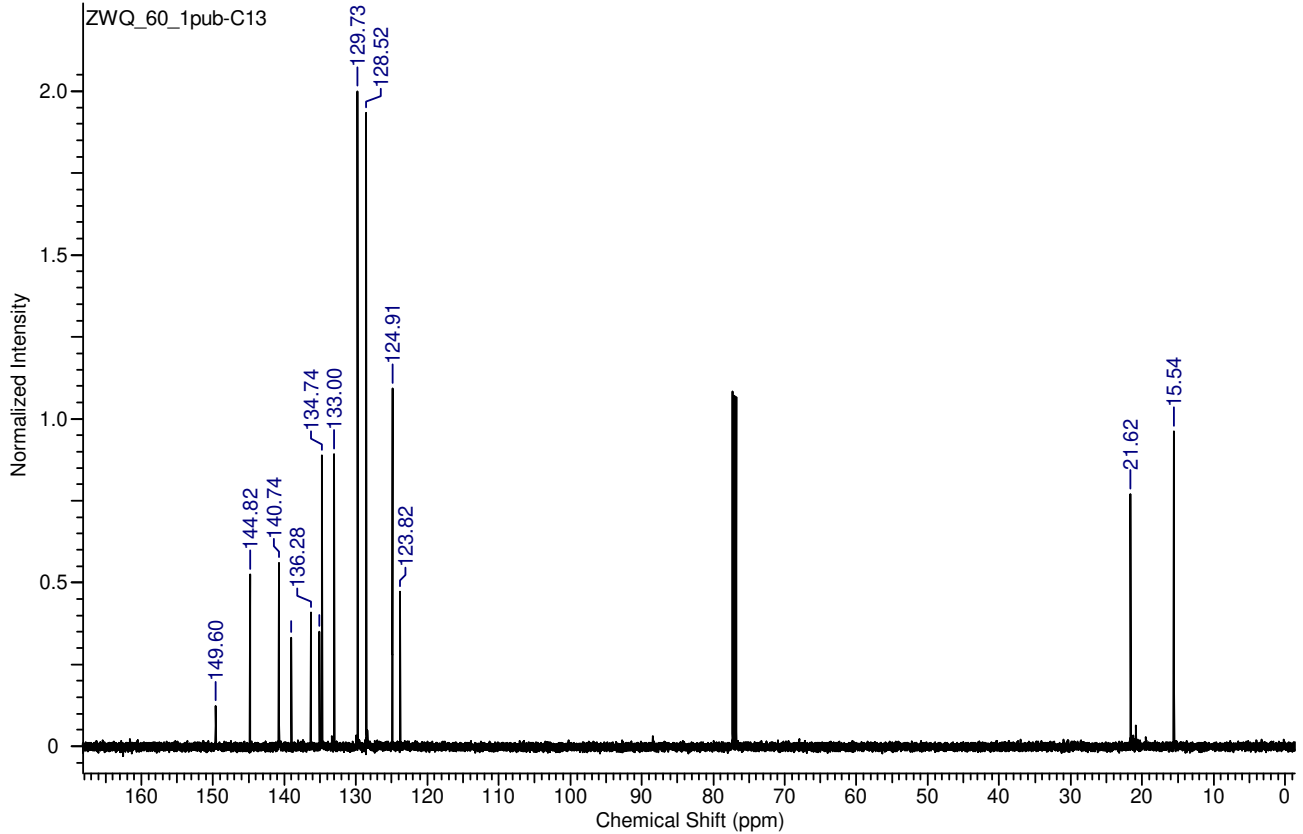
**2q**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2r

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

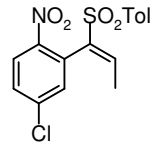
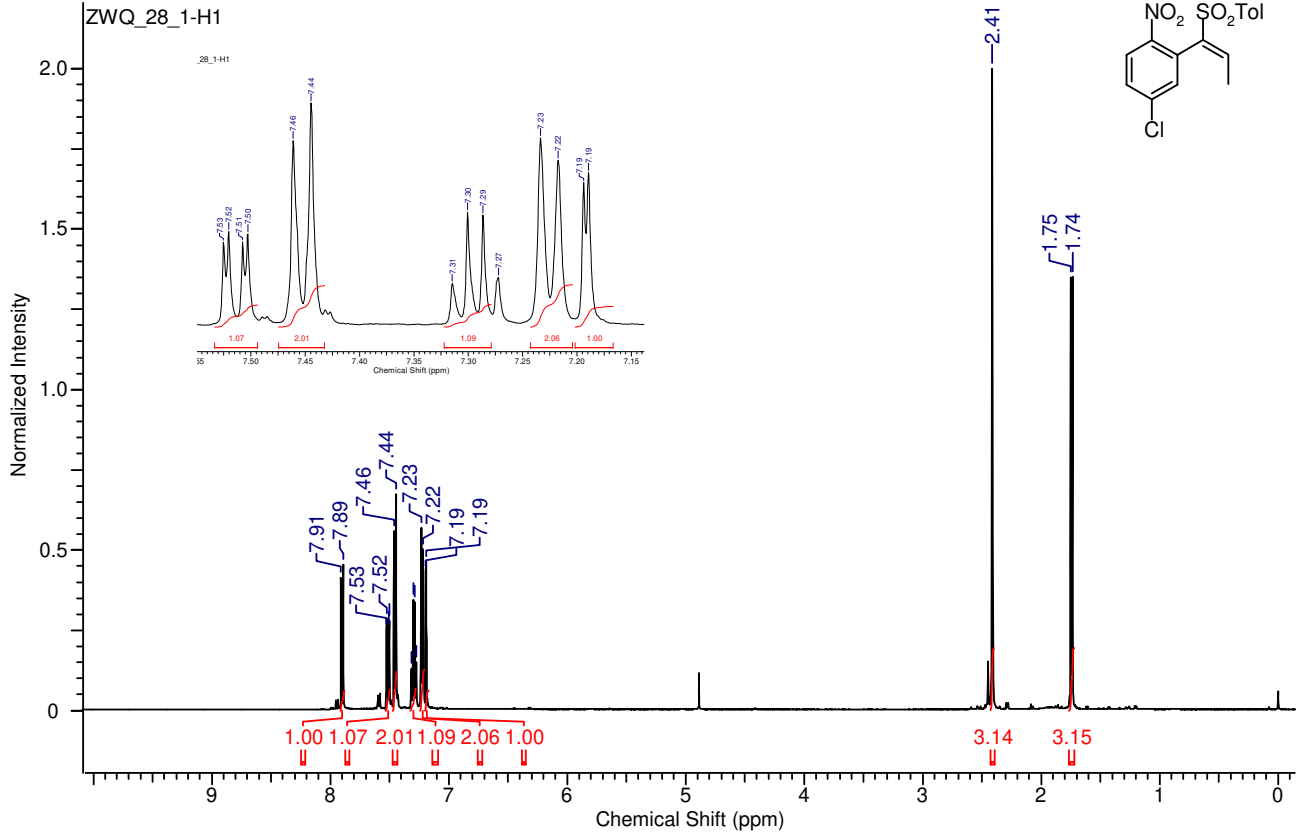


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

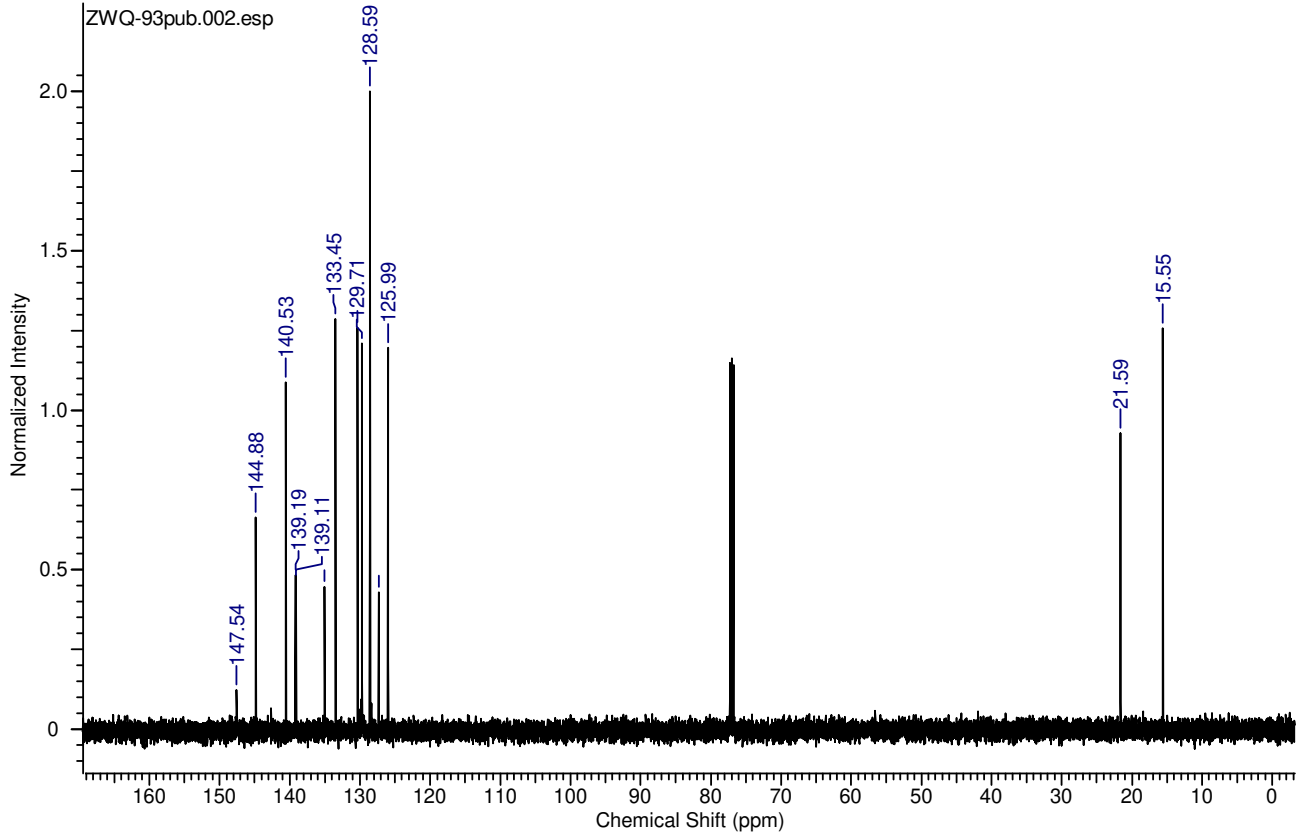


2s

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

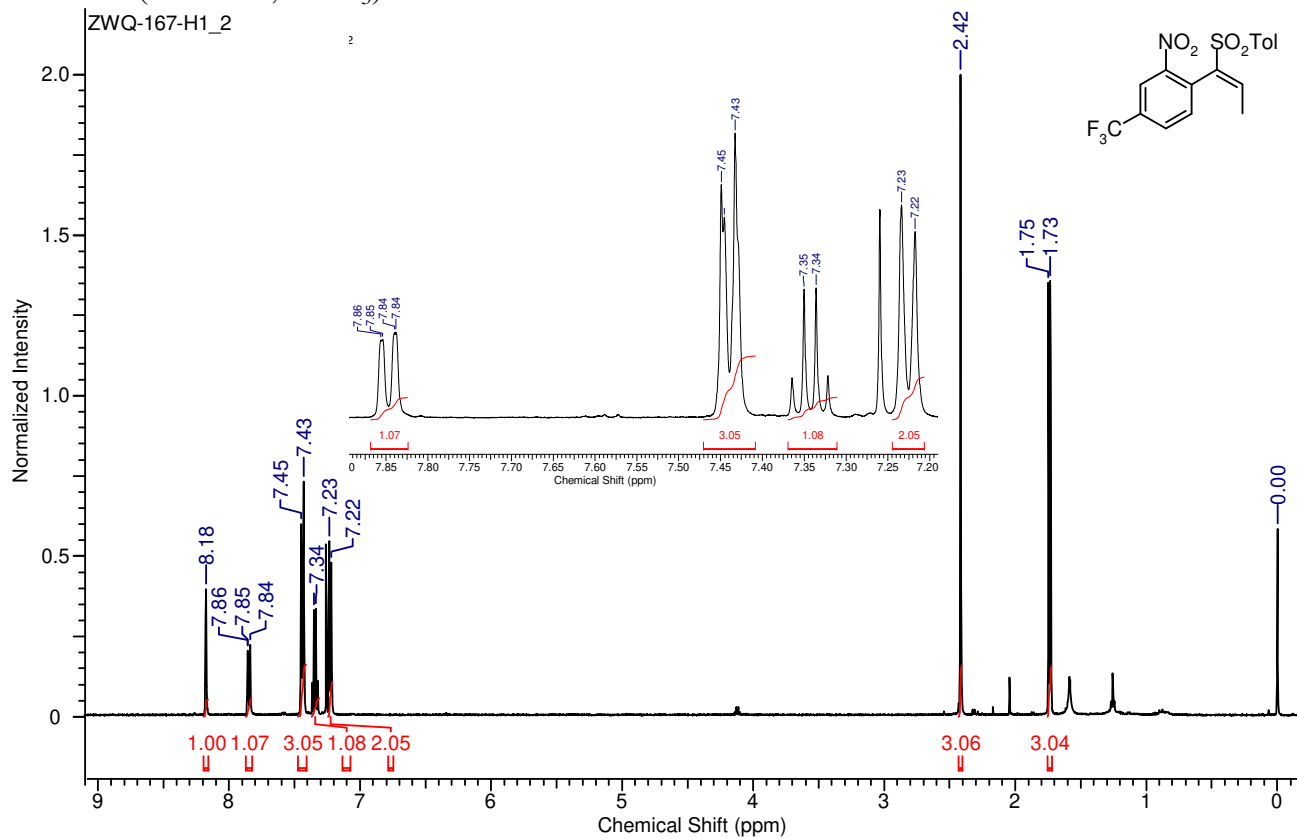


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

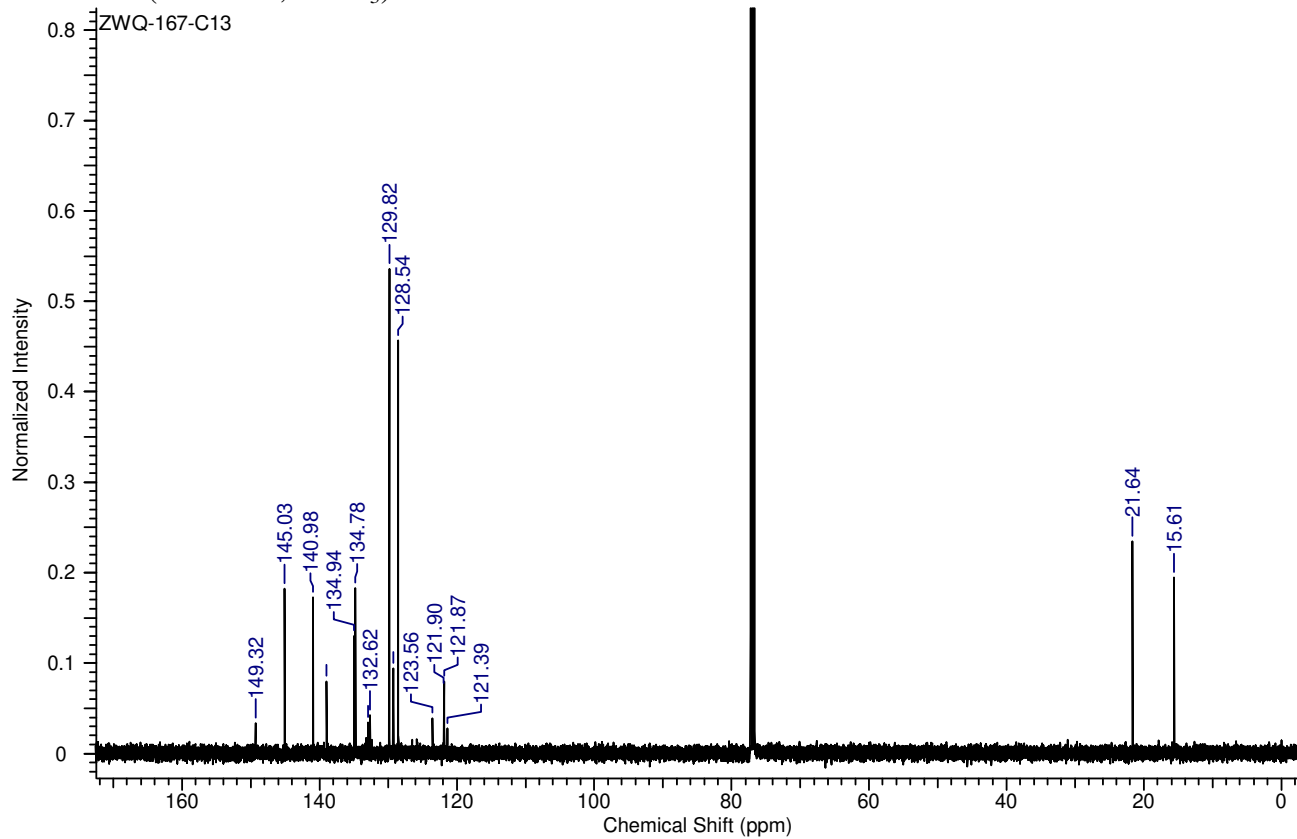


2t

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

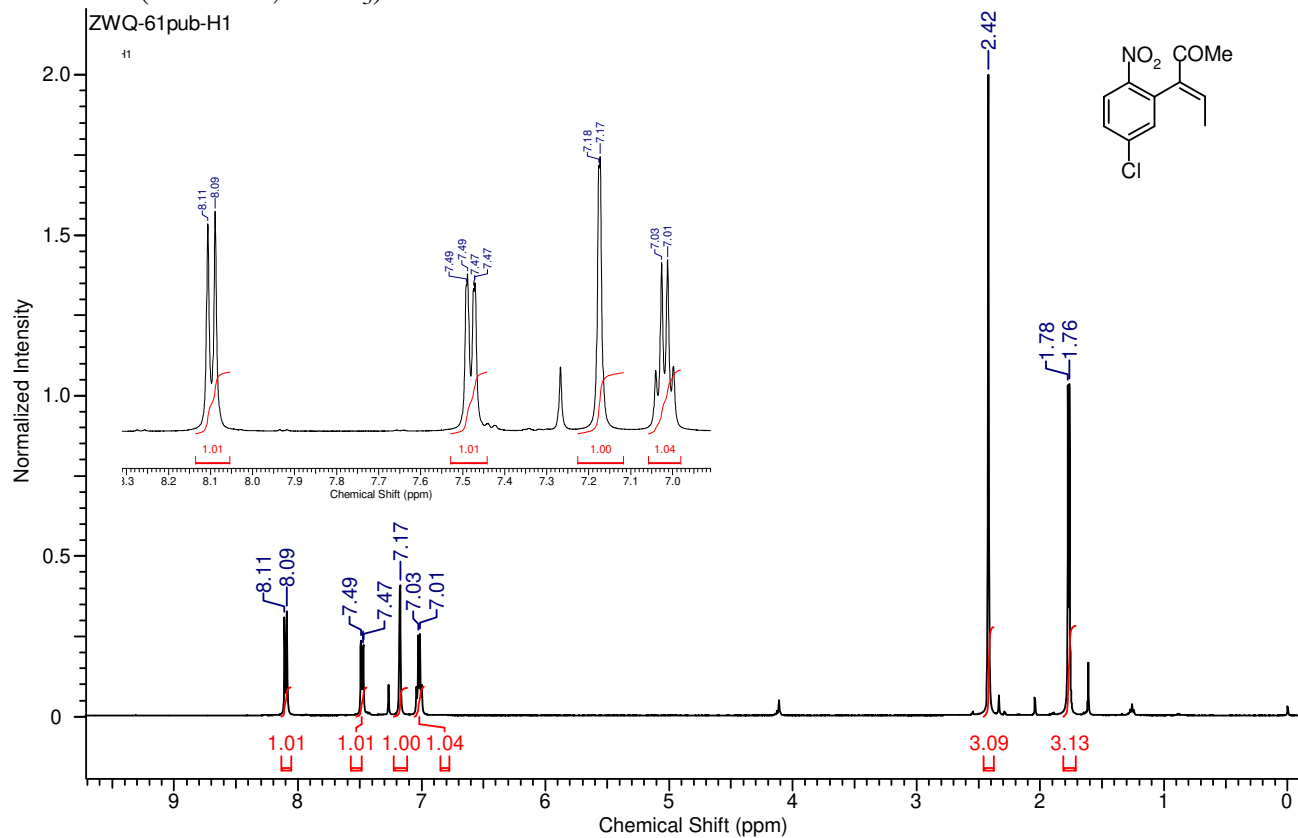


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

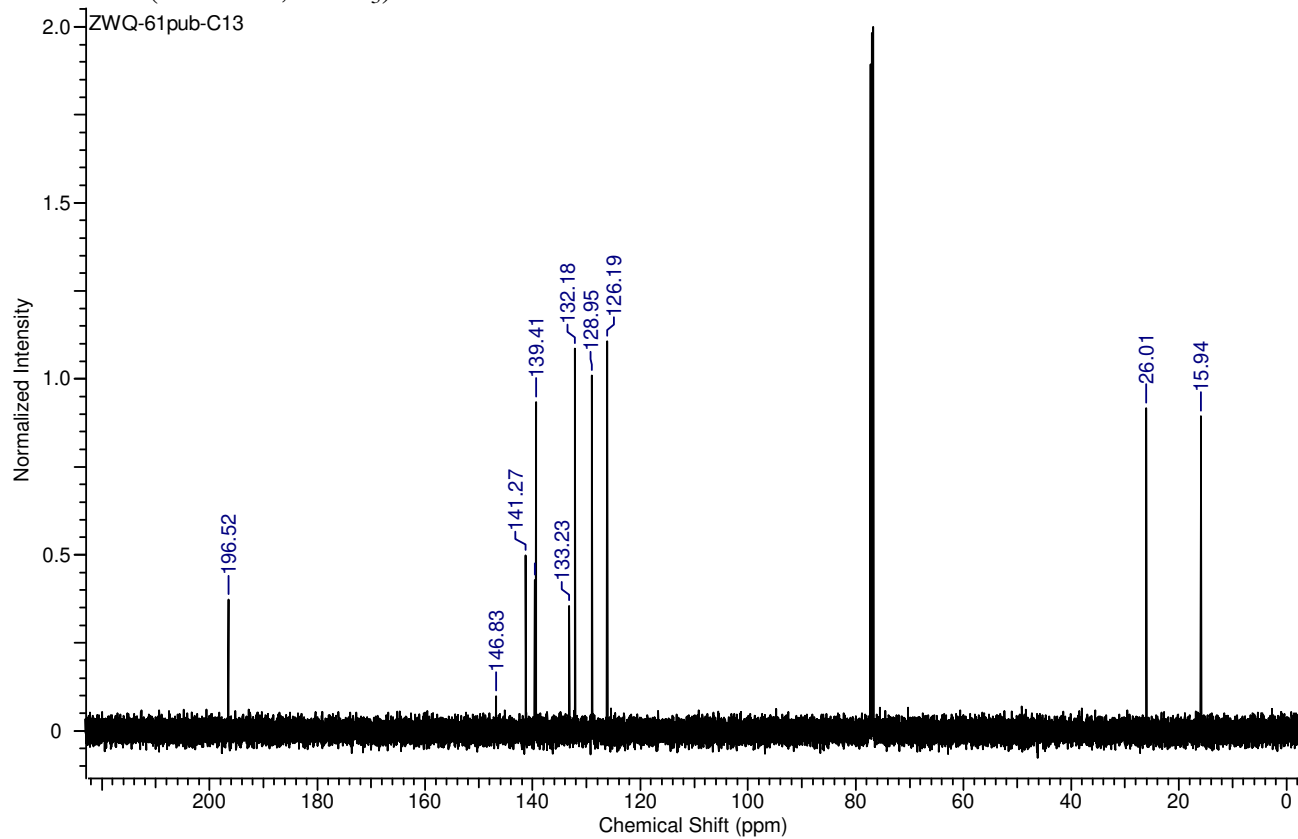


2u

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

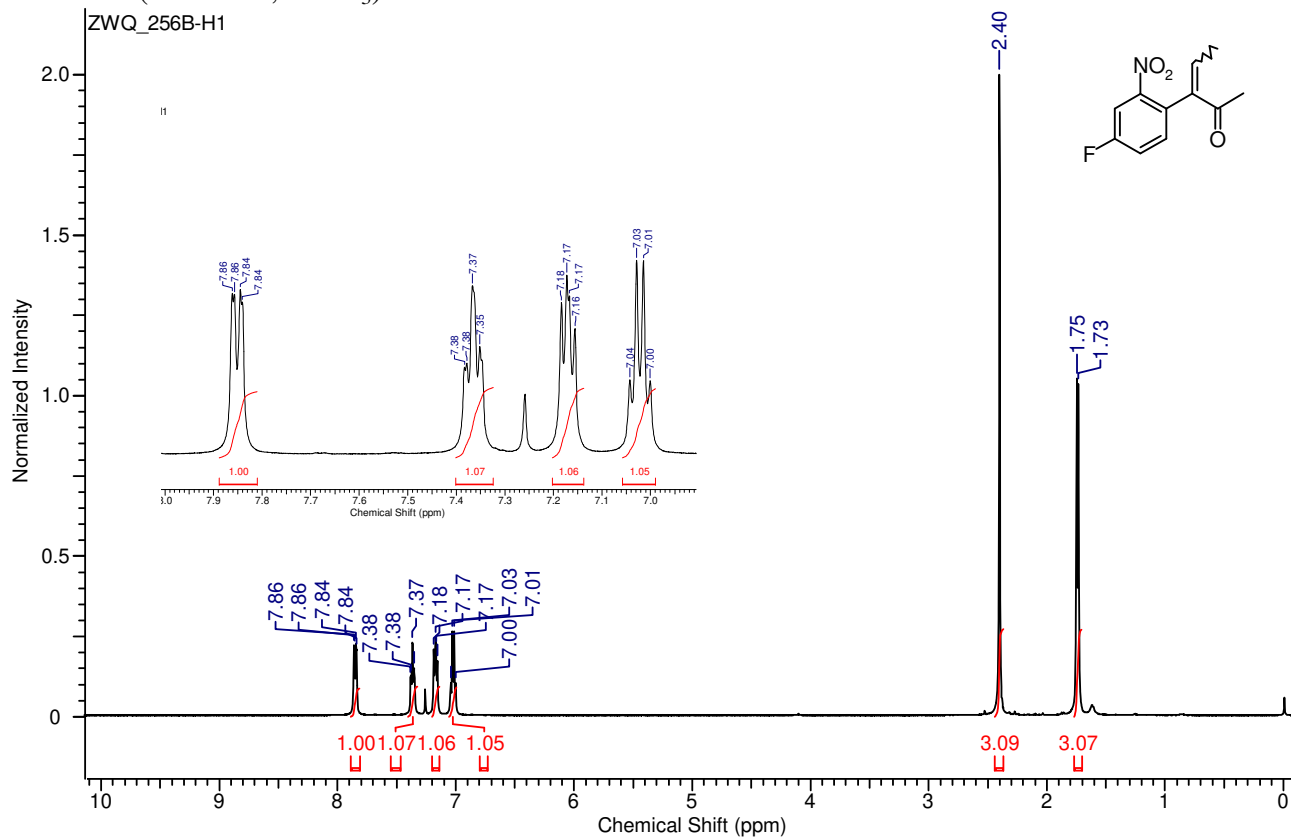


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

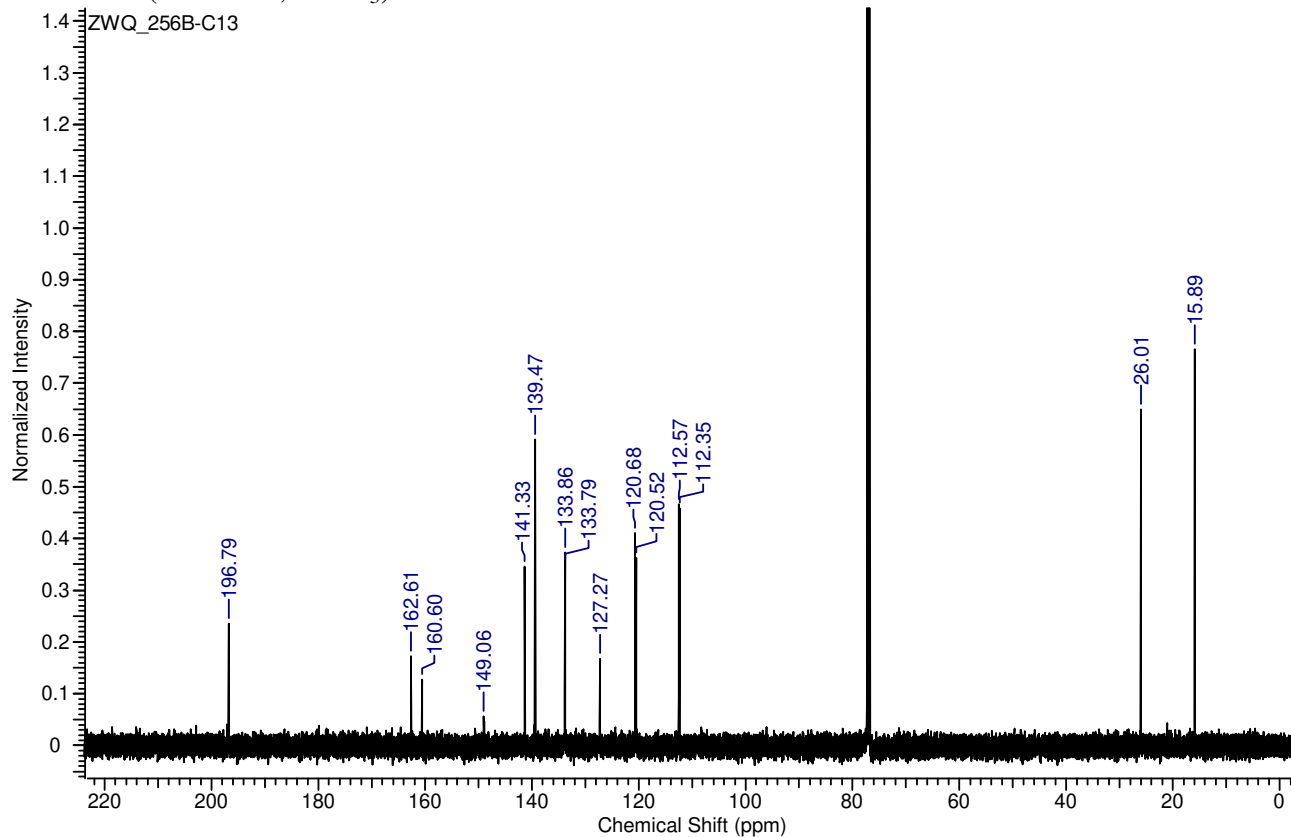


2v

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

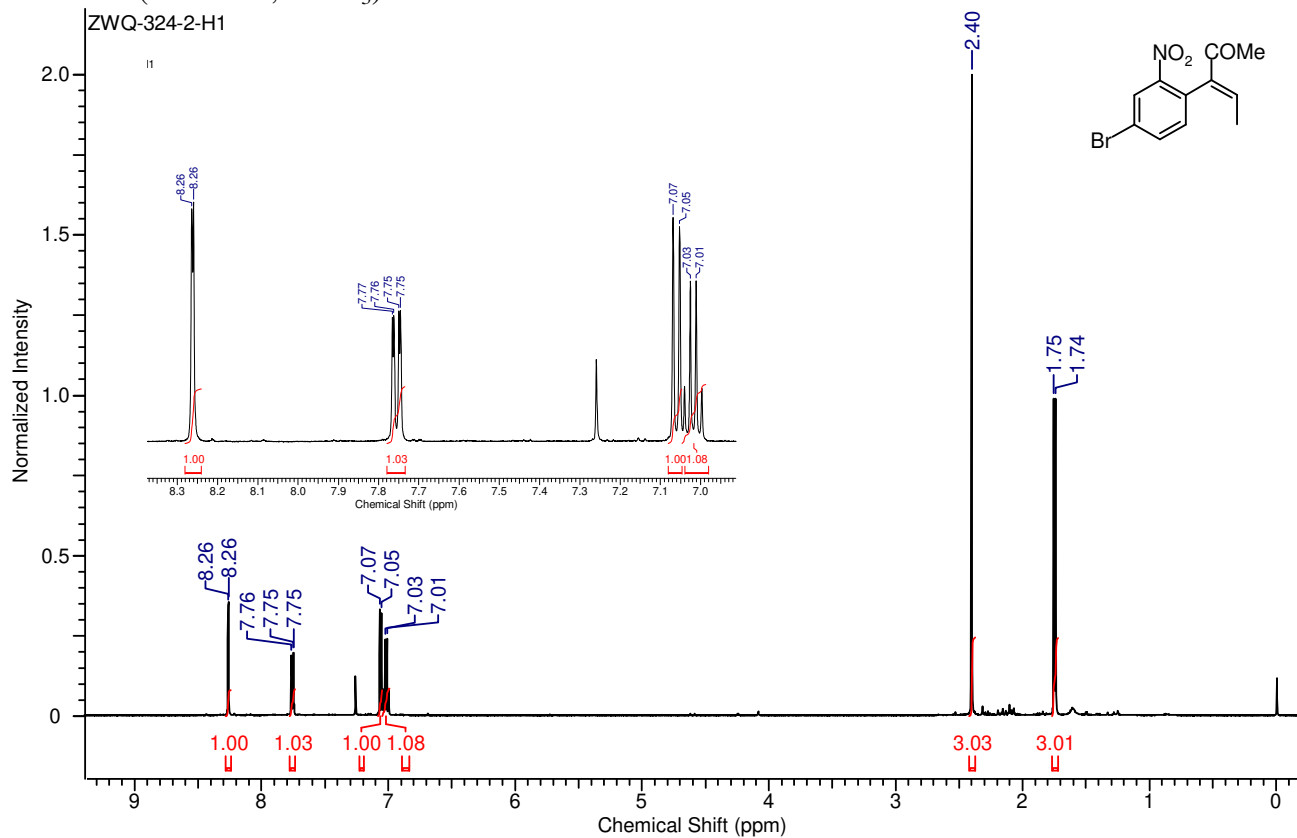


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

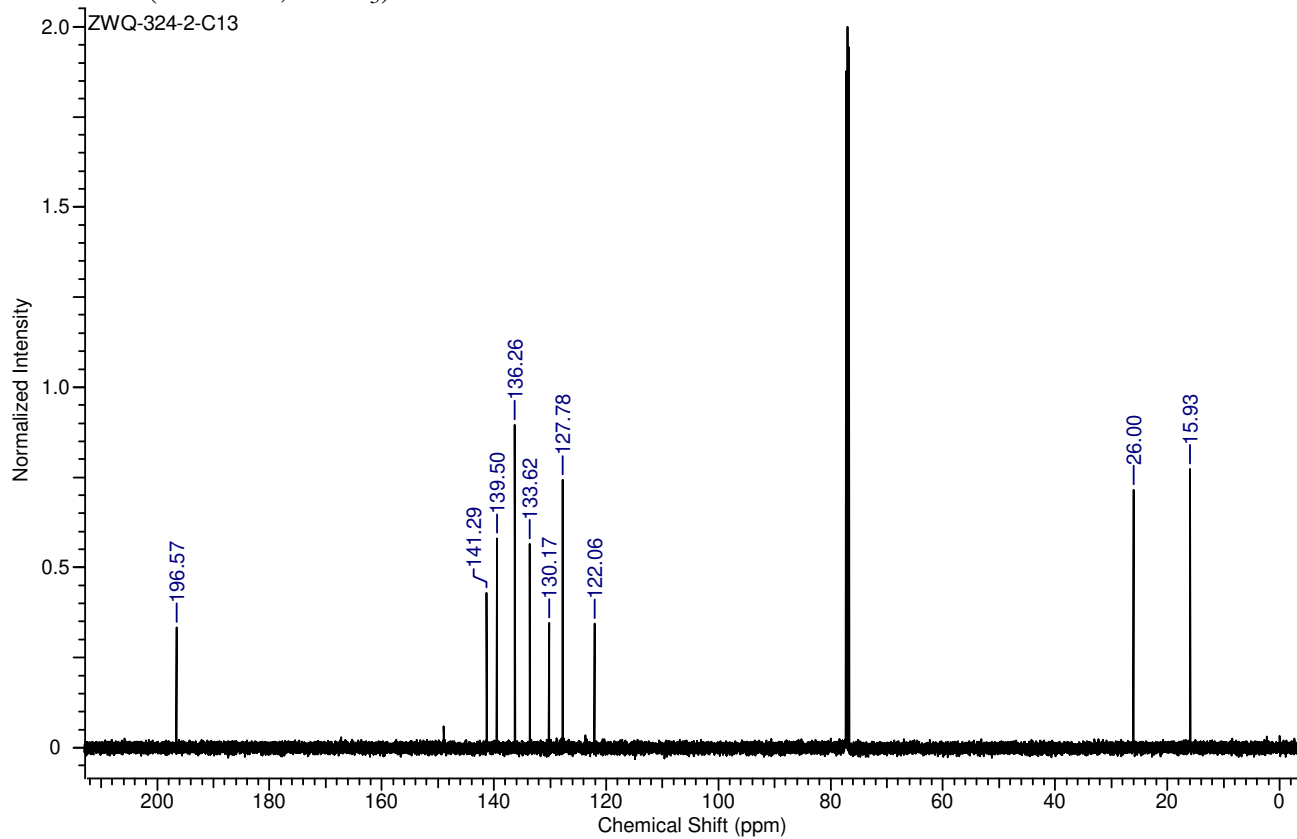


2w

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

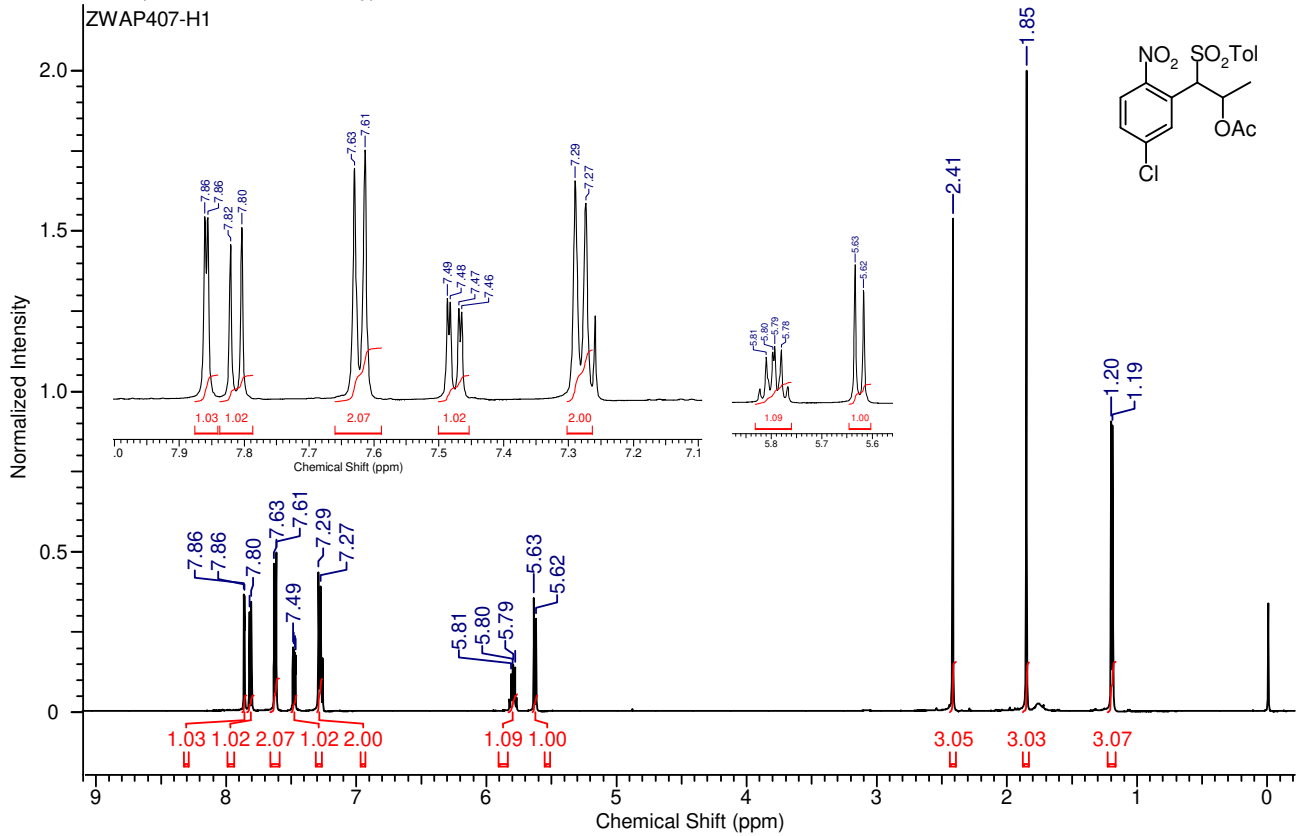


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

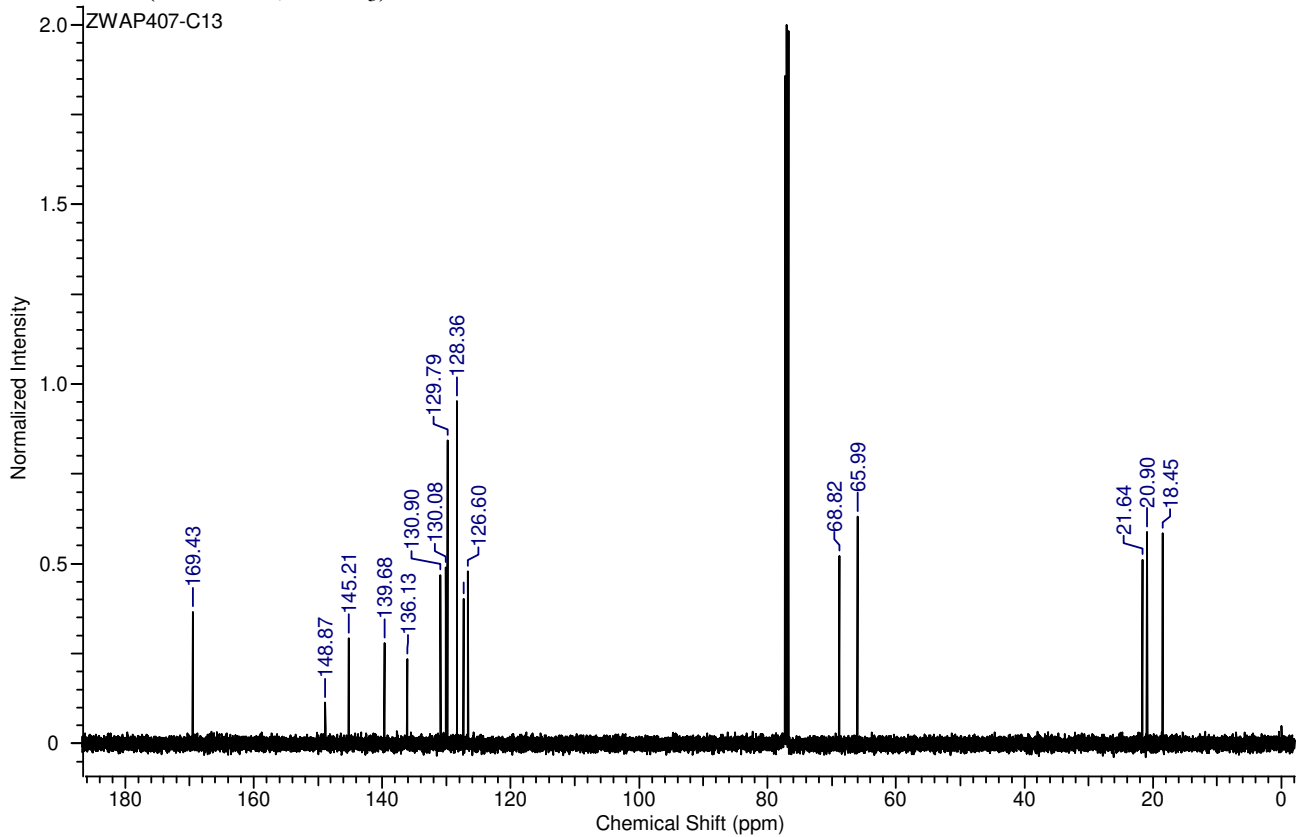


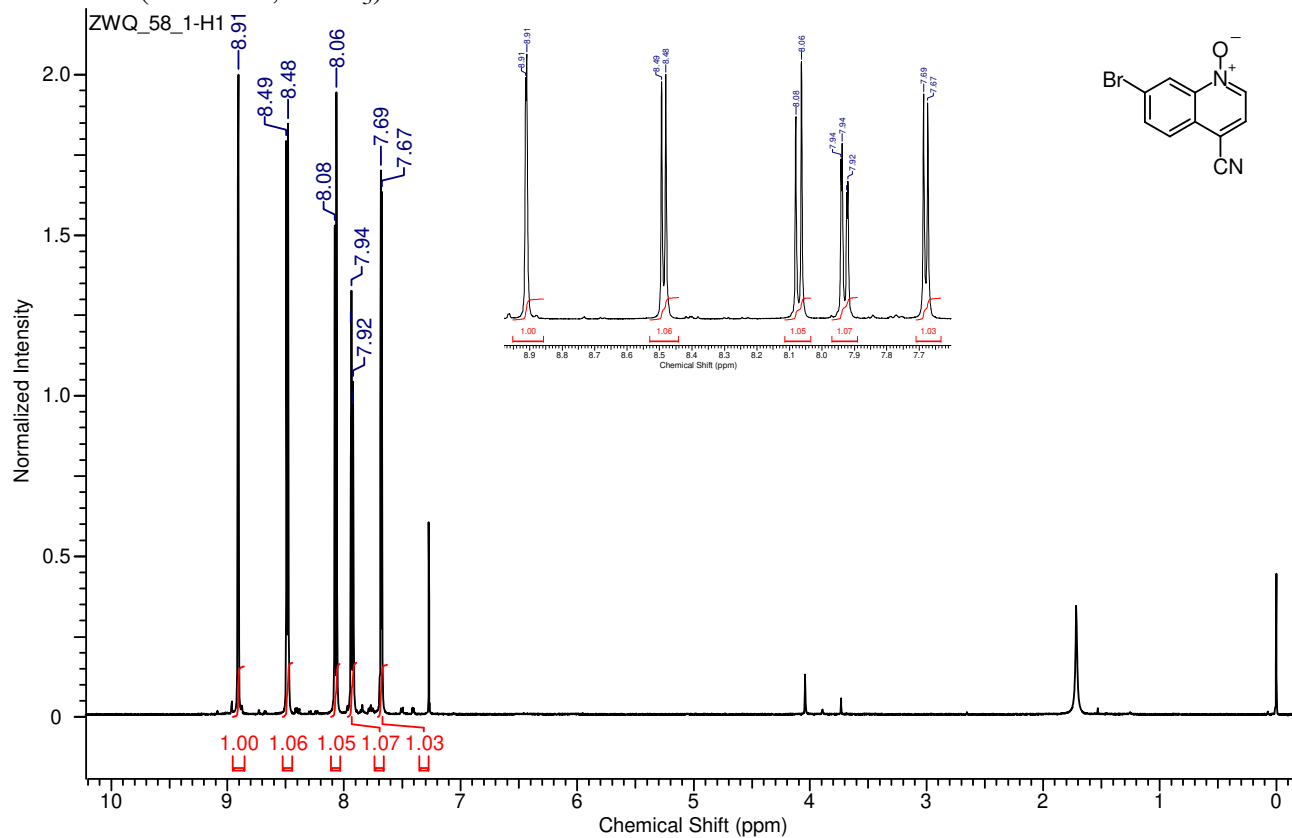
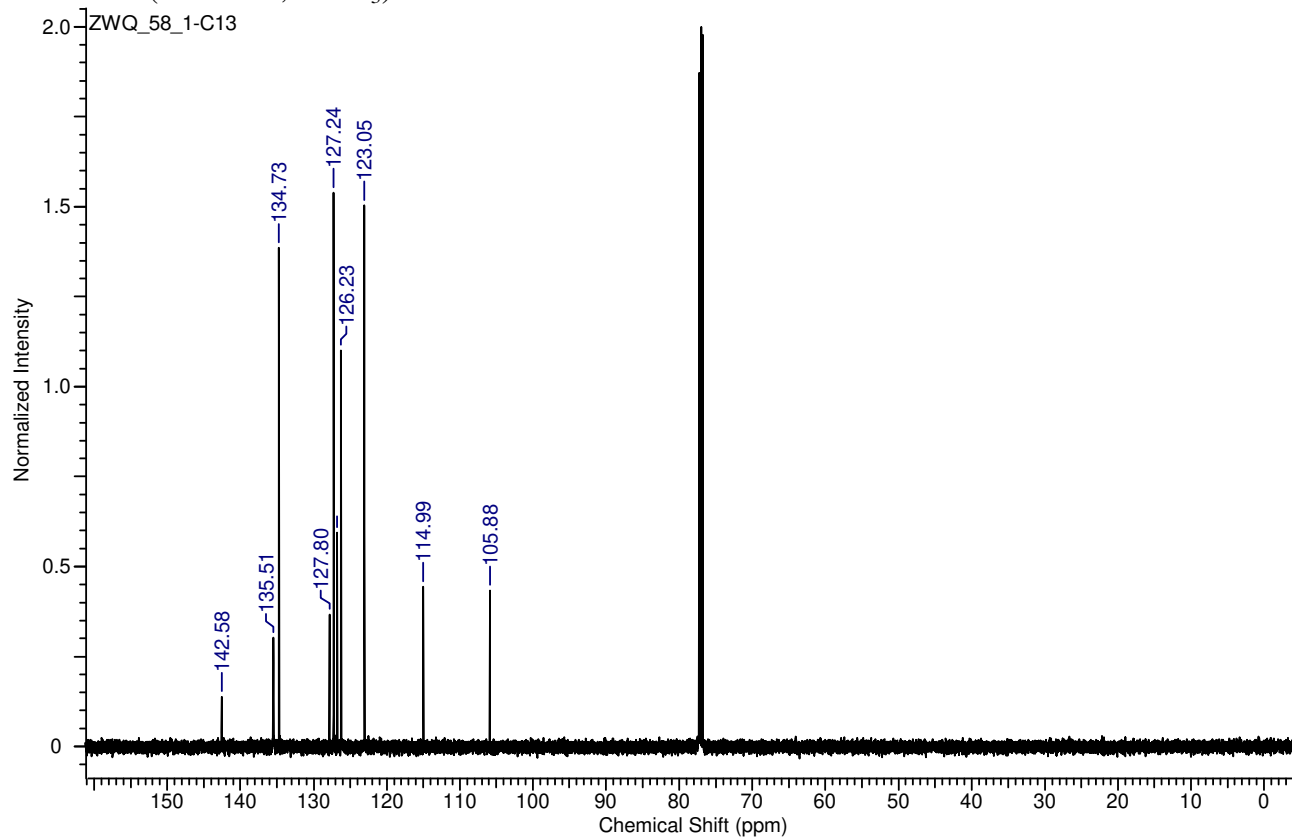
2x

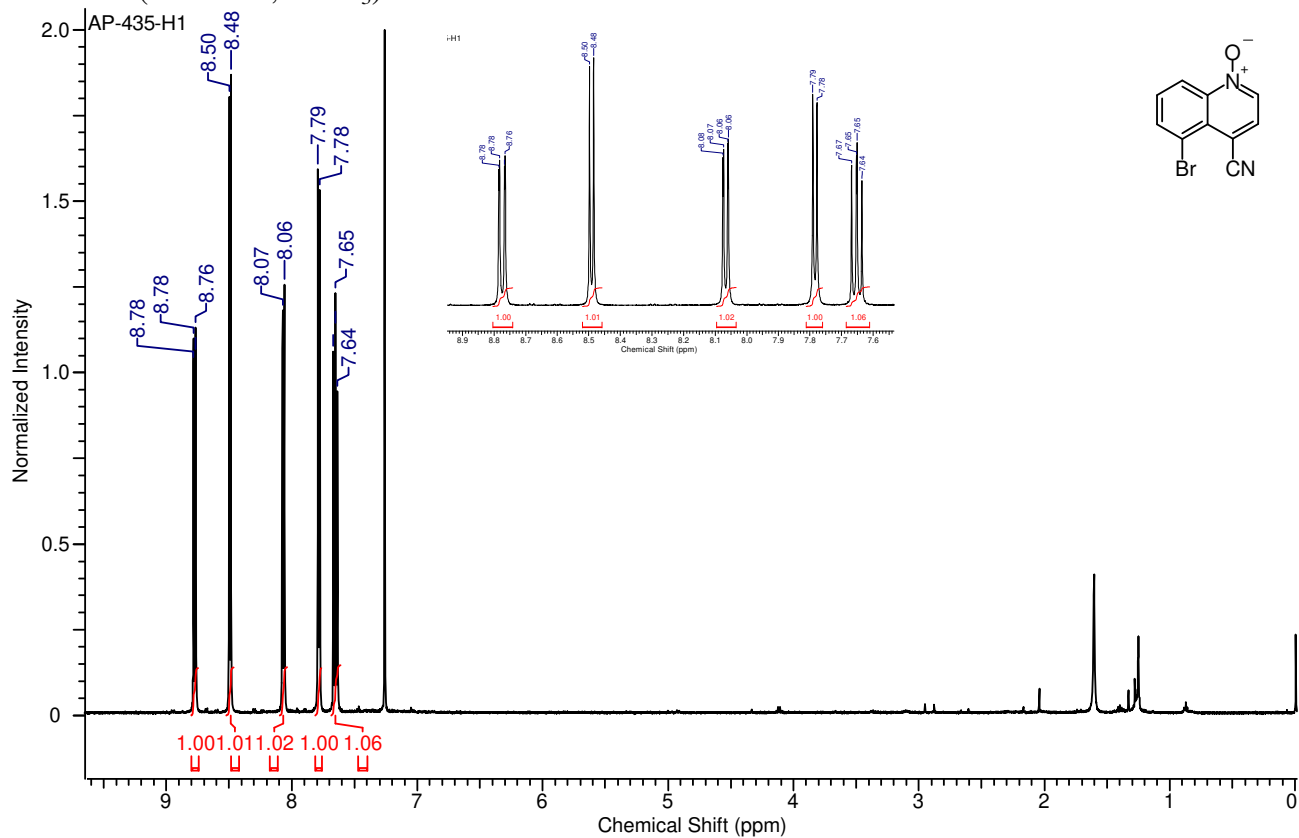
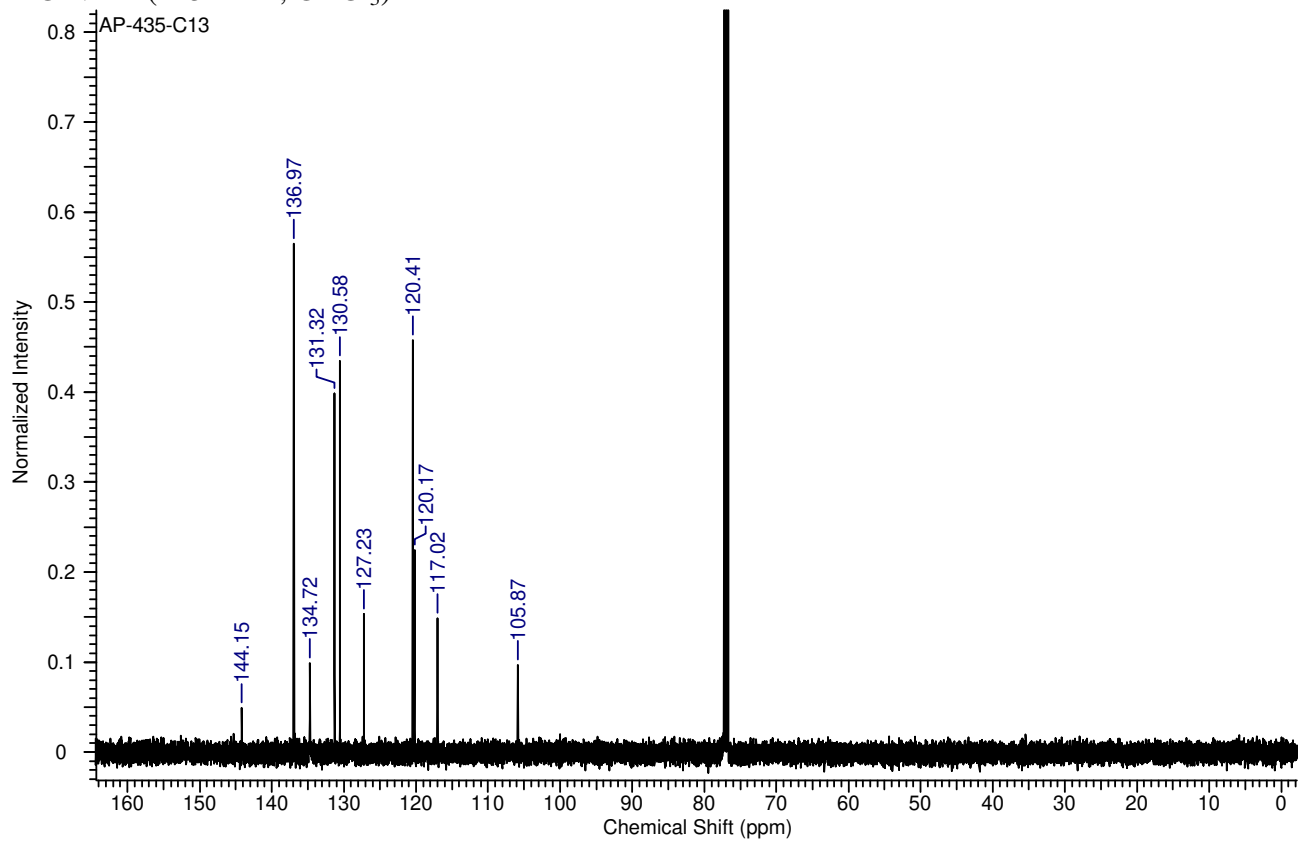
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

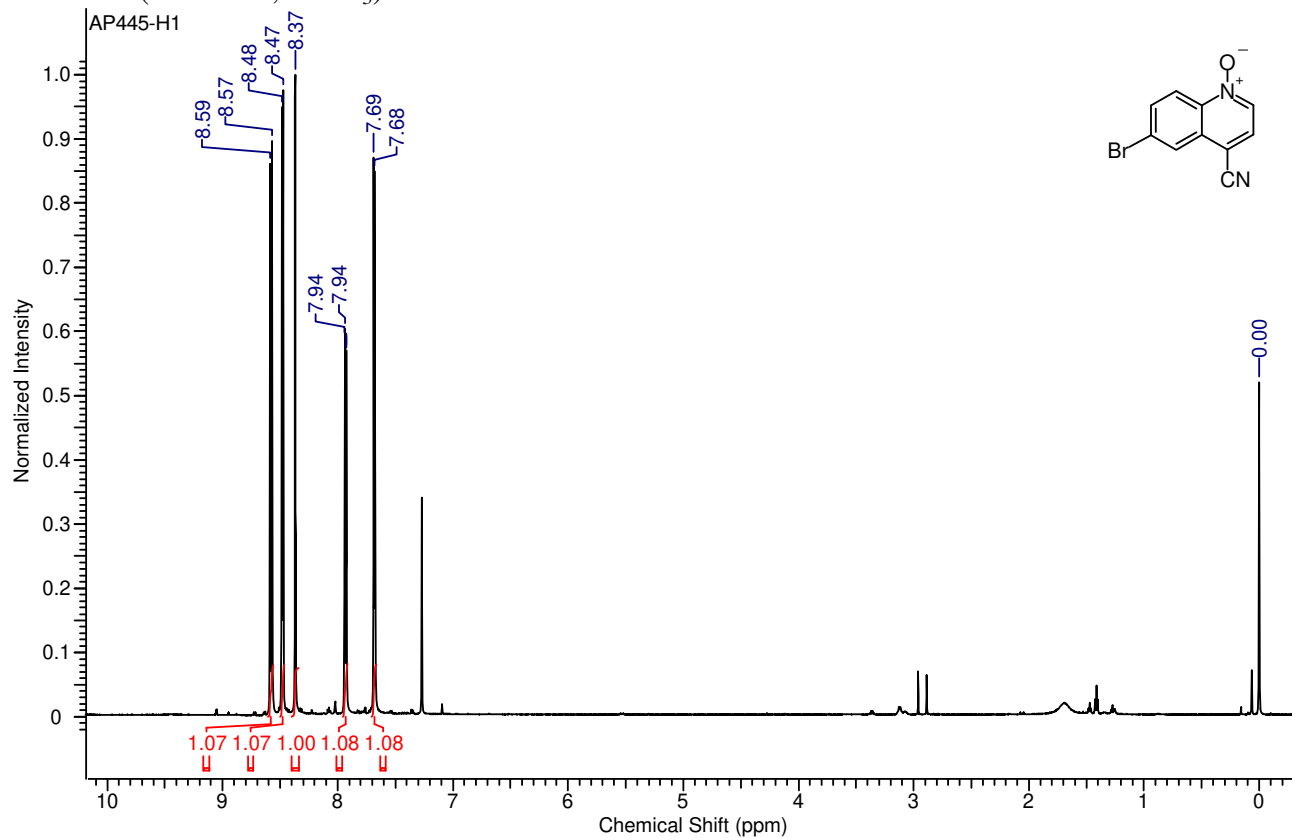


**3a**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

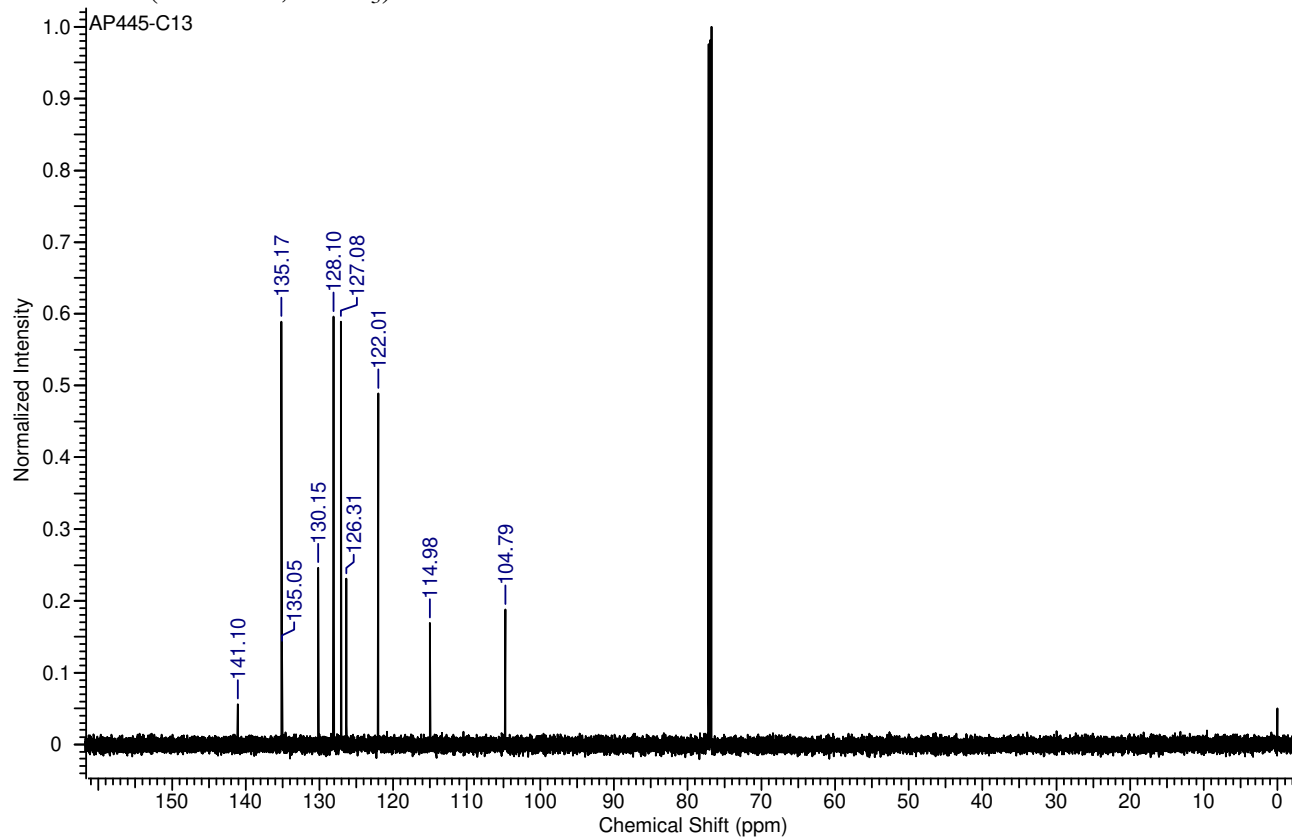
**3b**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3c

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

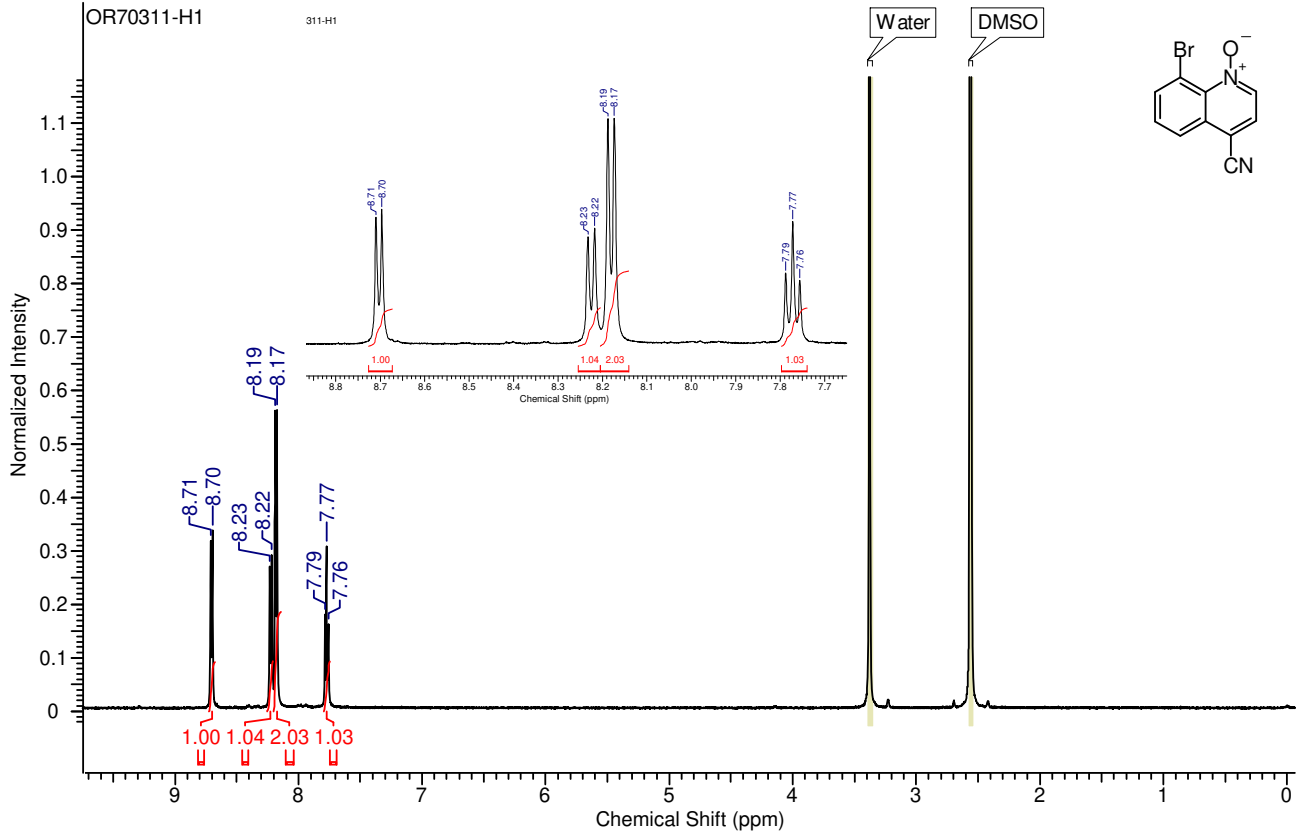


$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

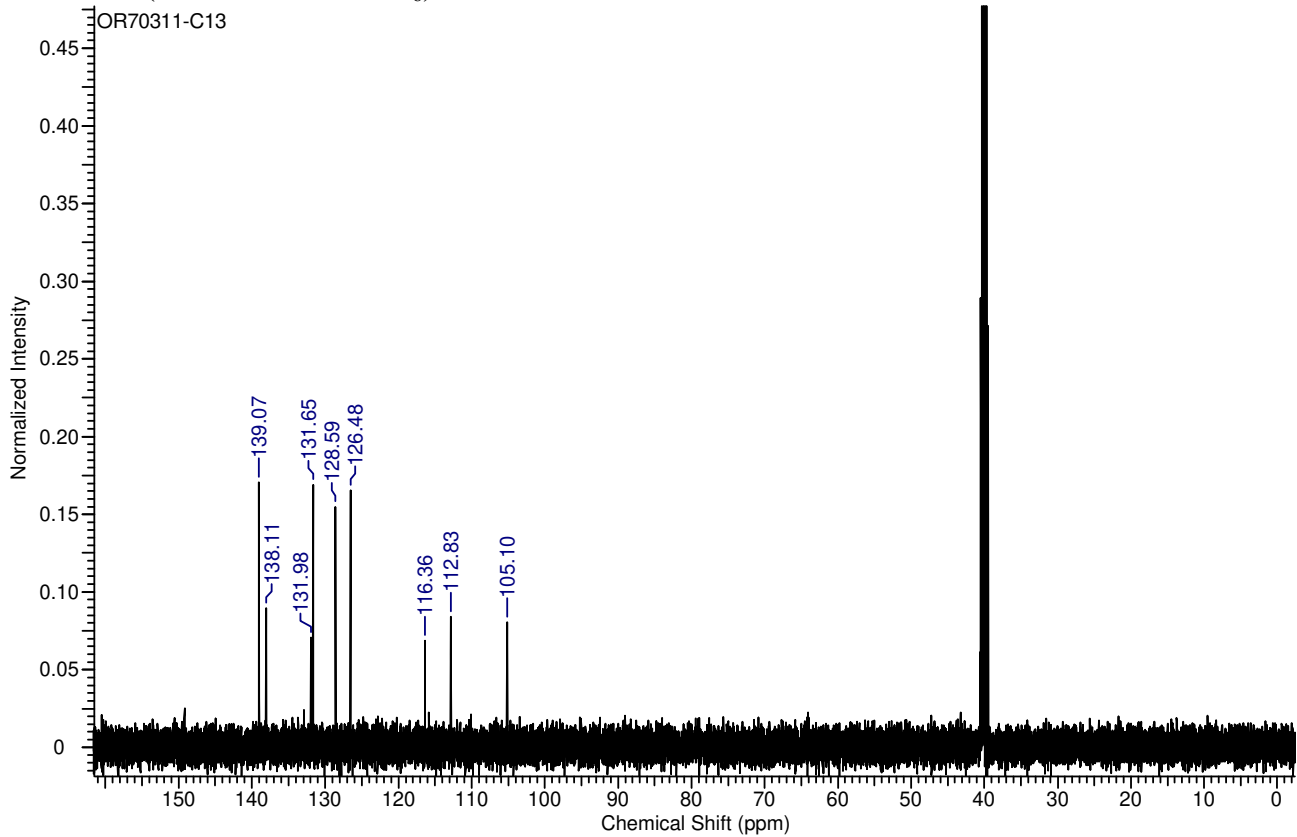


3d

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

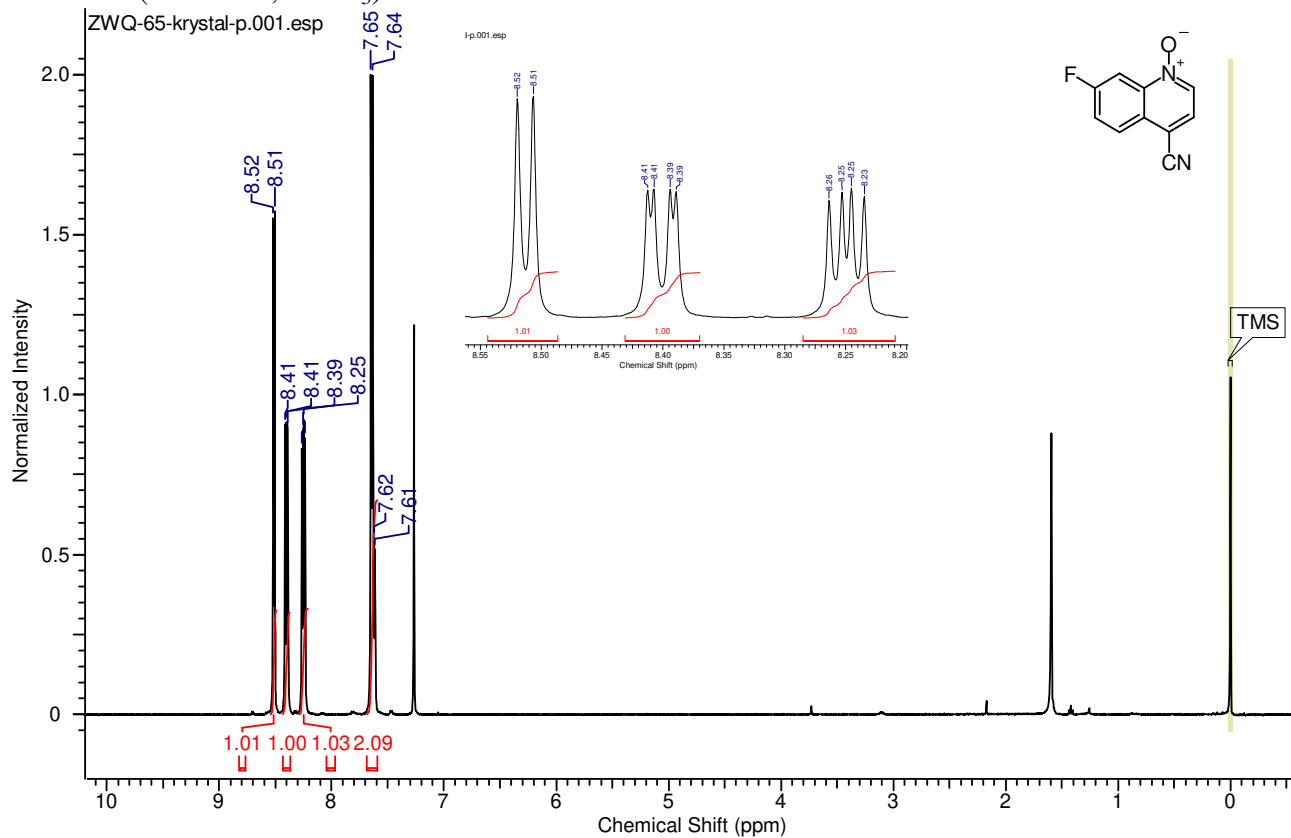


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

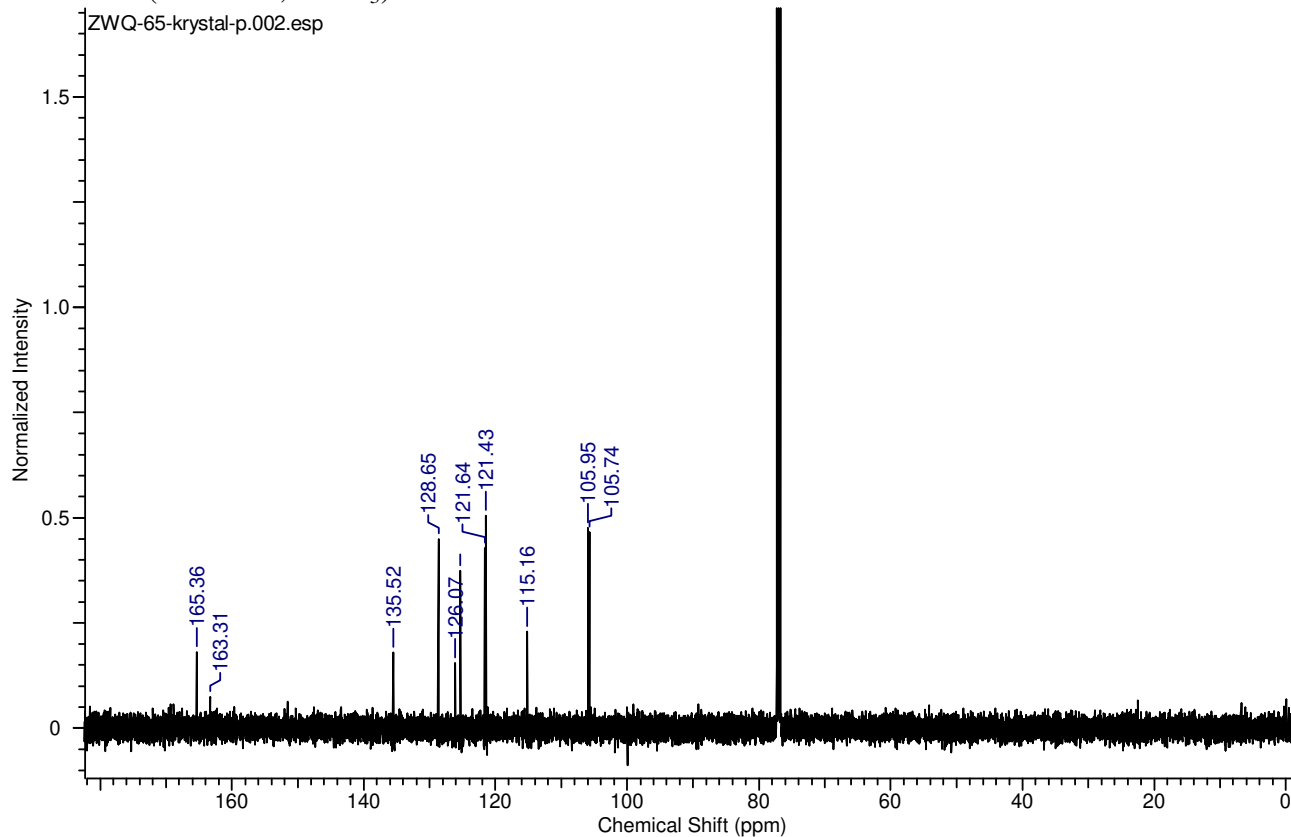


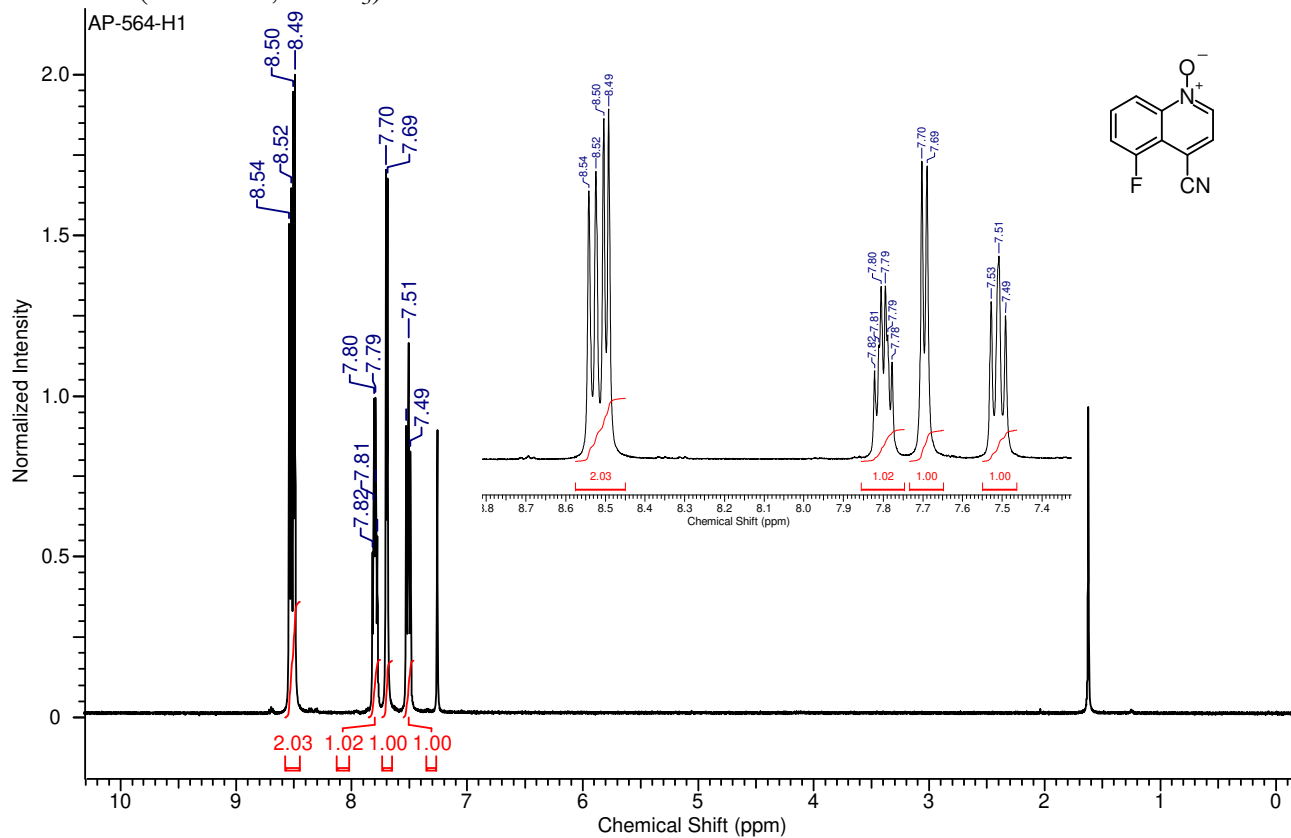
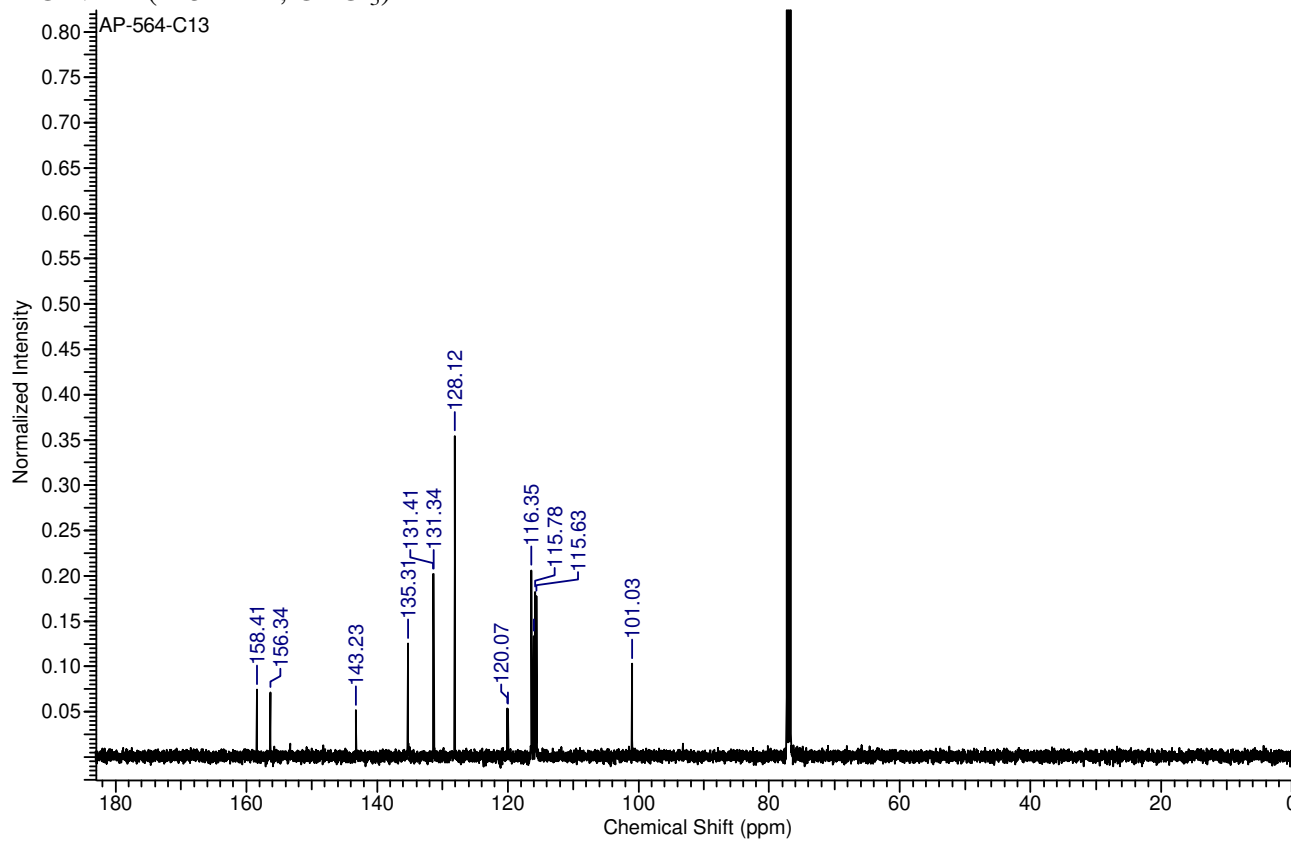
3e

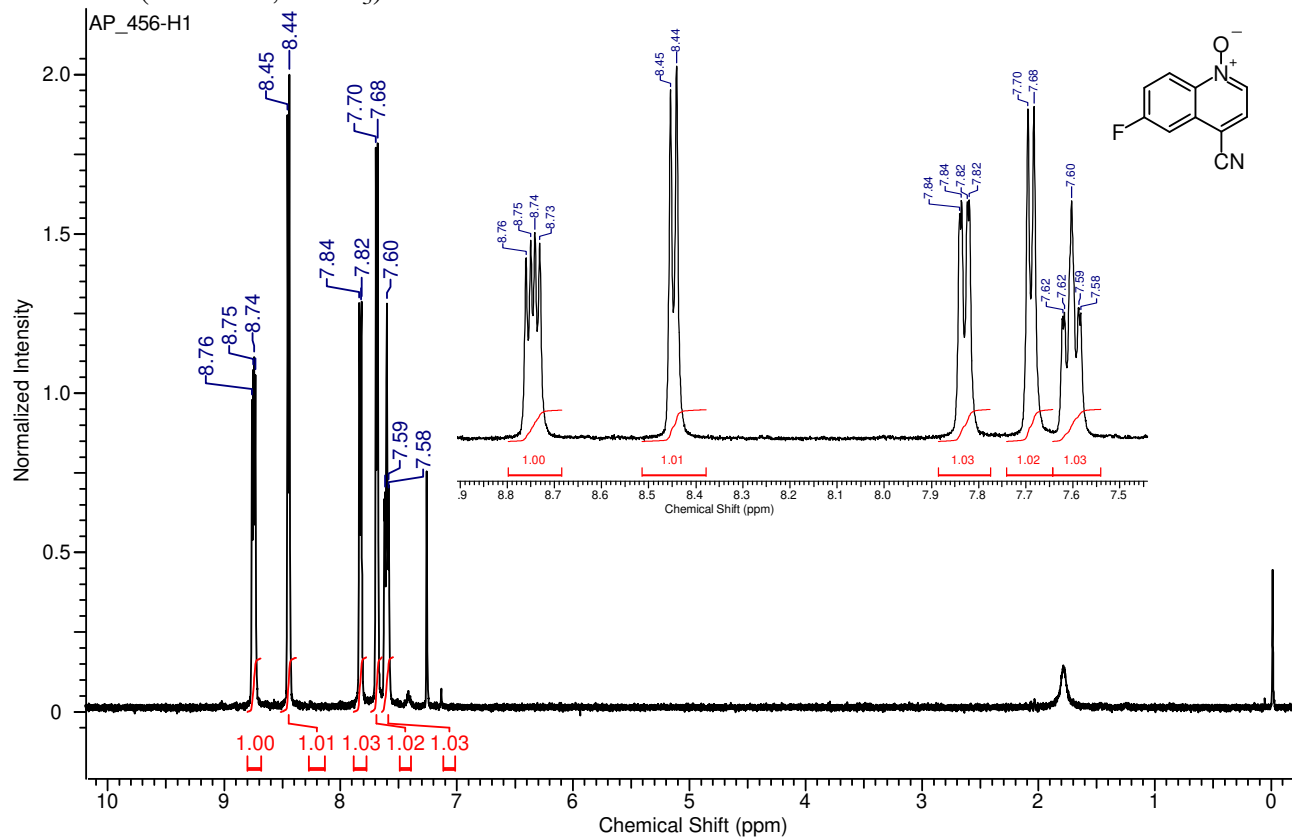
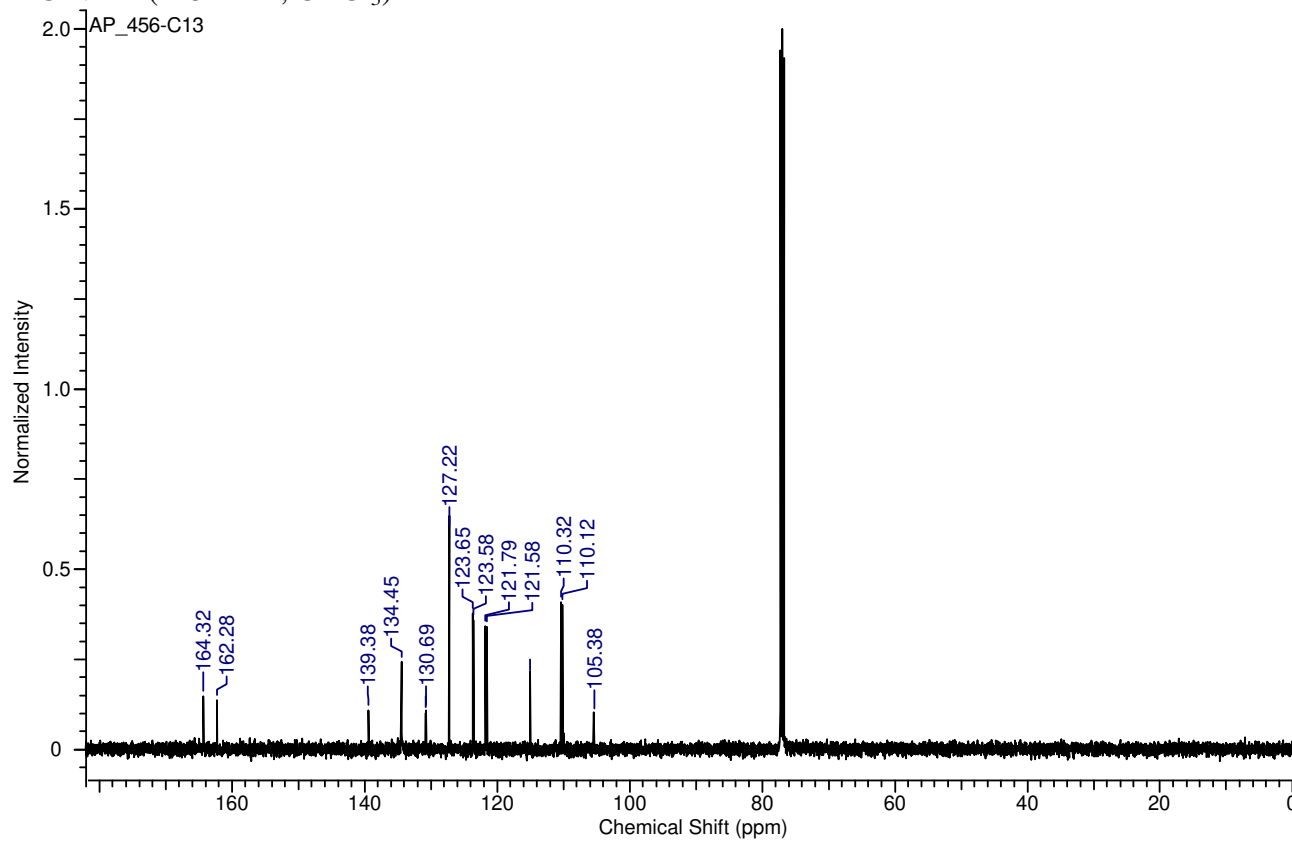
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

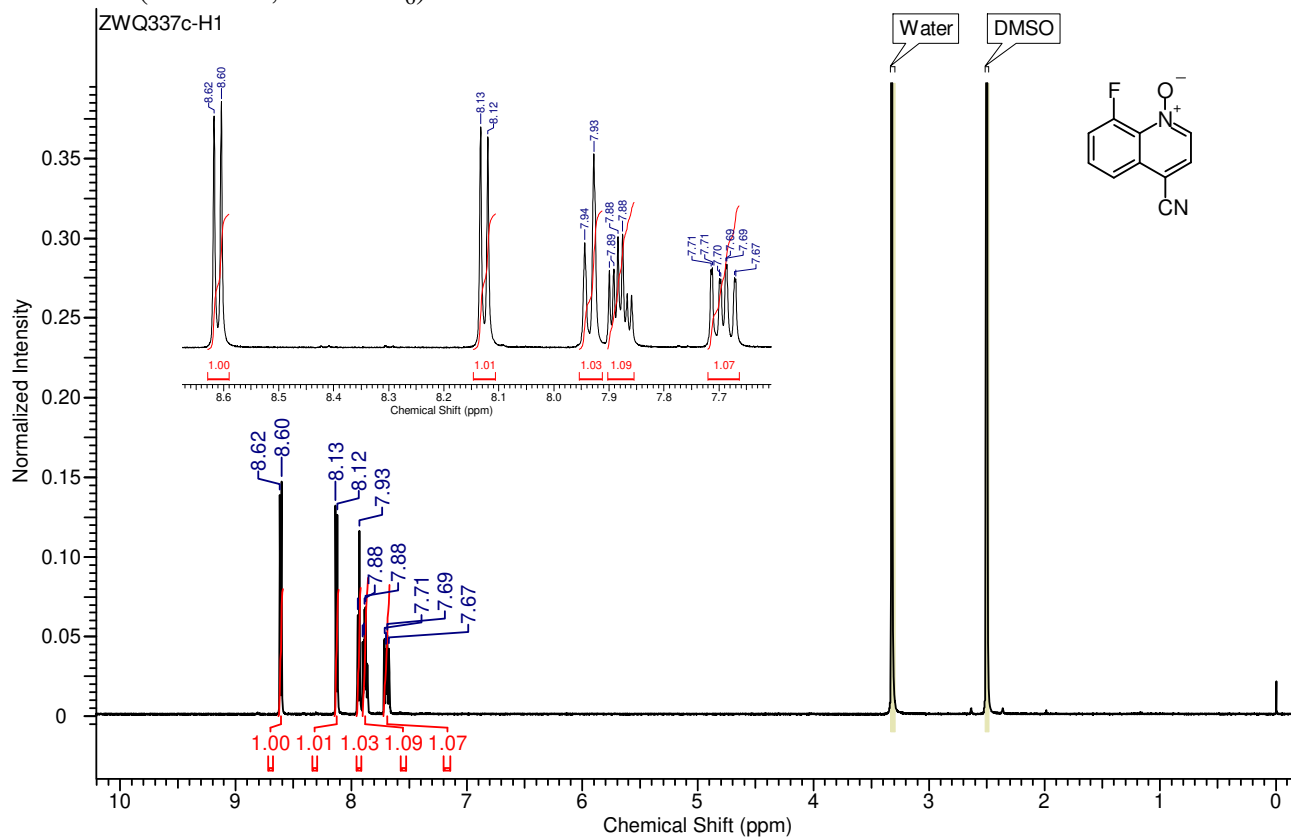


**3f**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

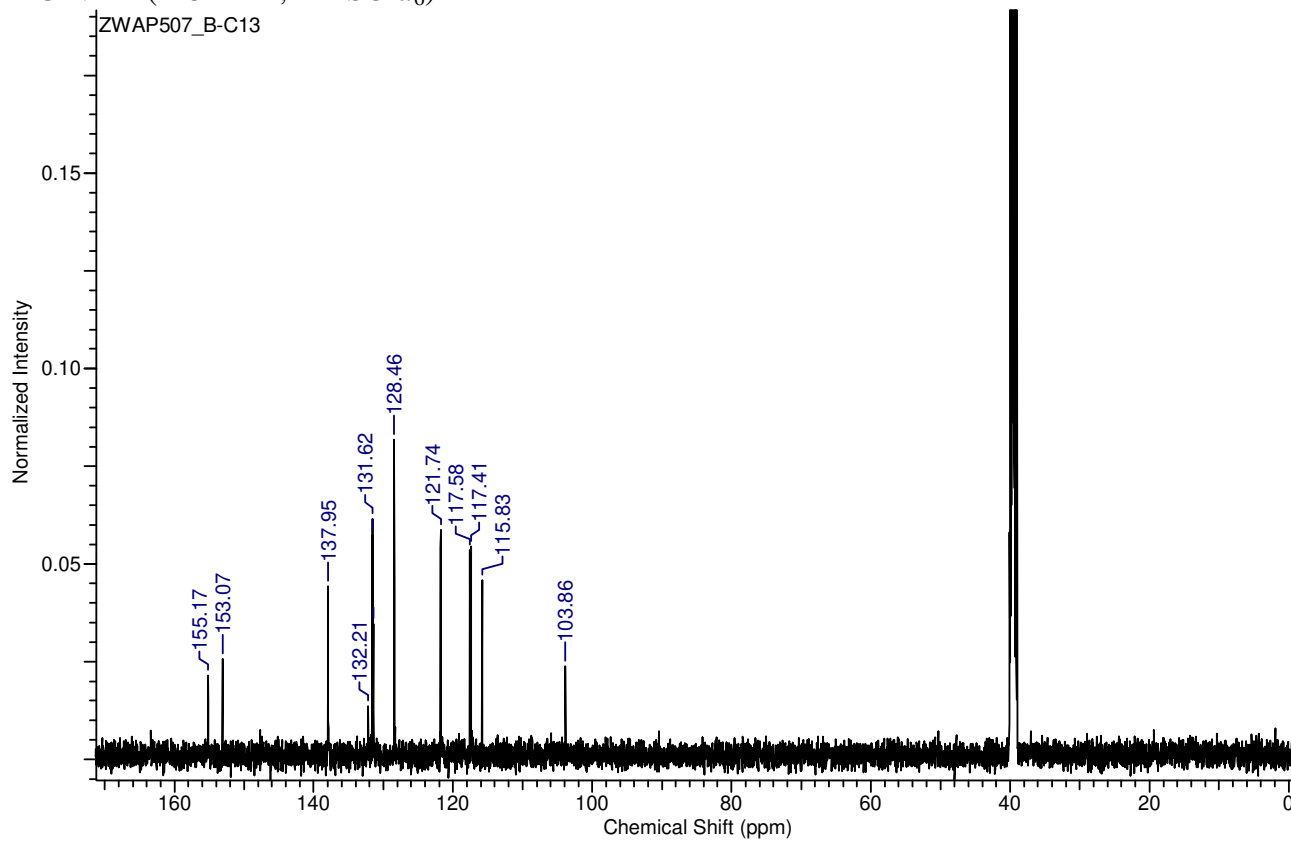
**3g**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

**3h**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

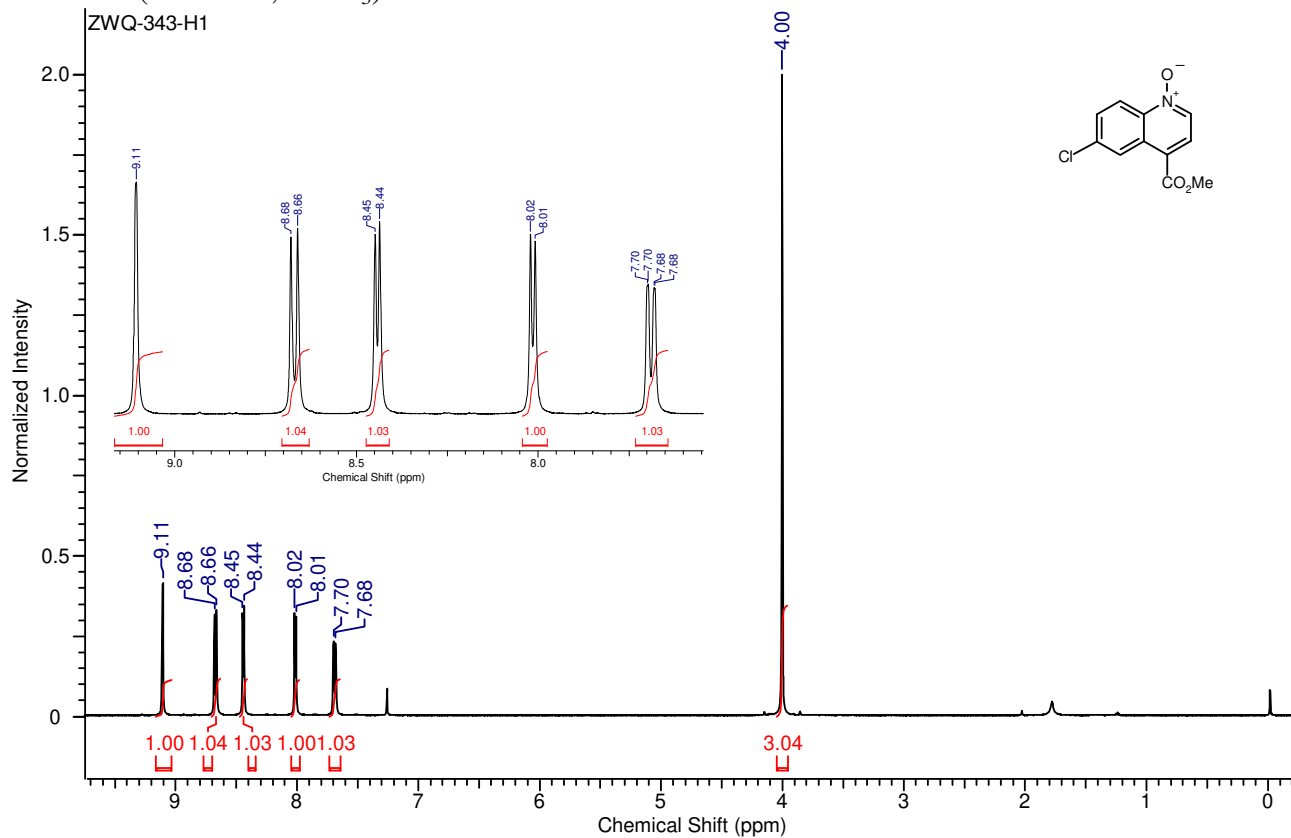


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

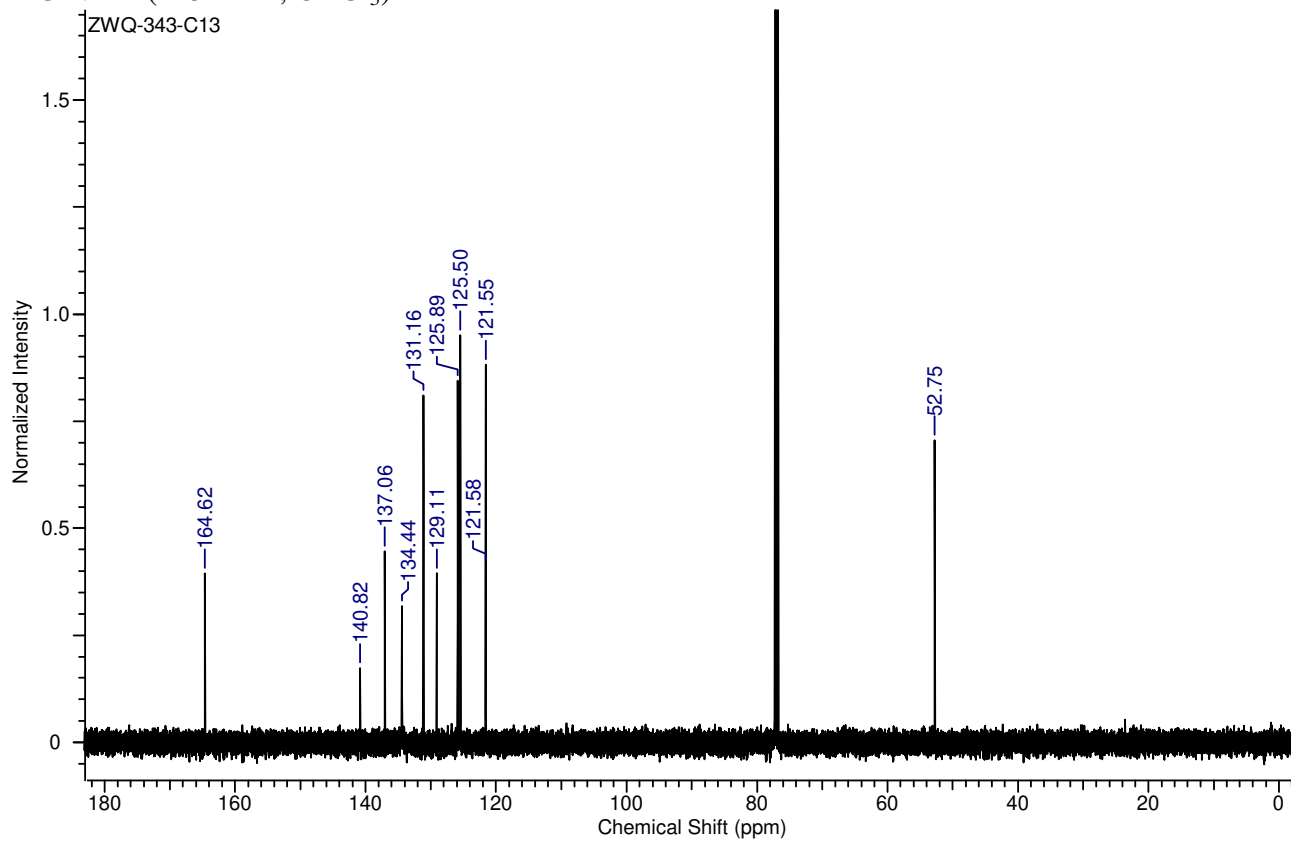


3j

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

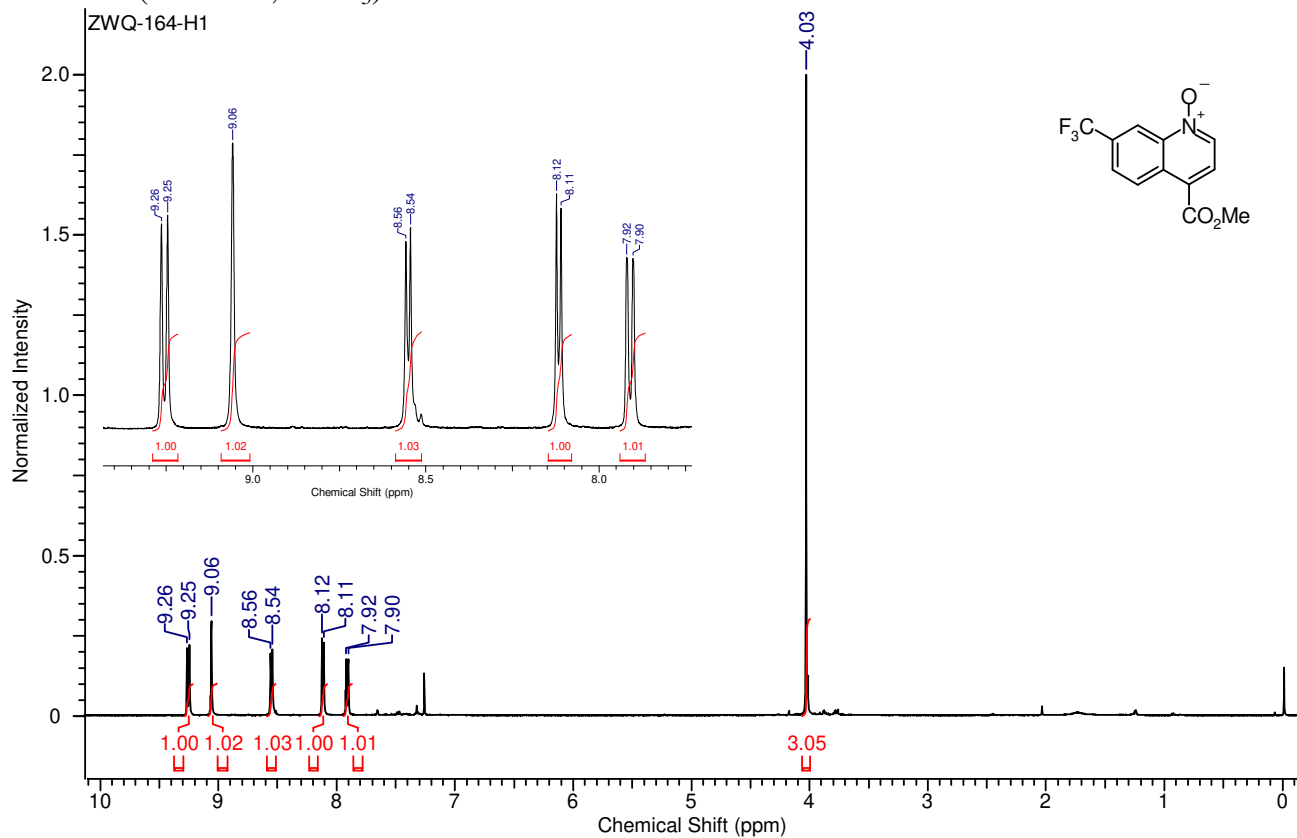


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

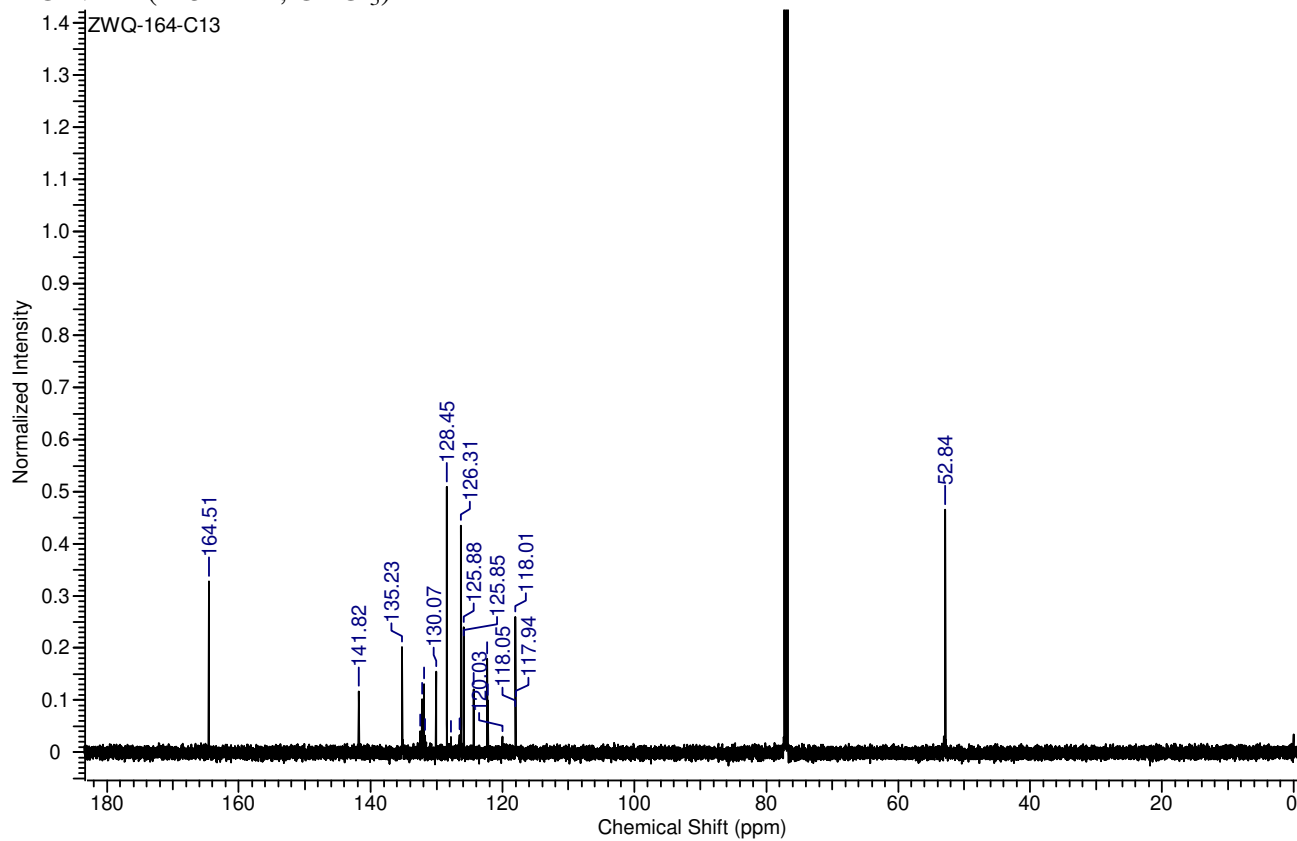


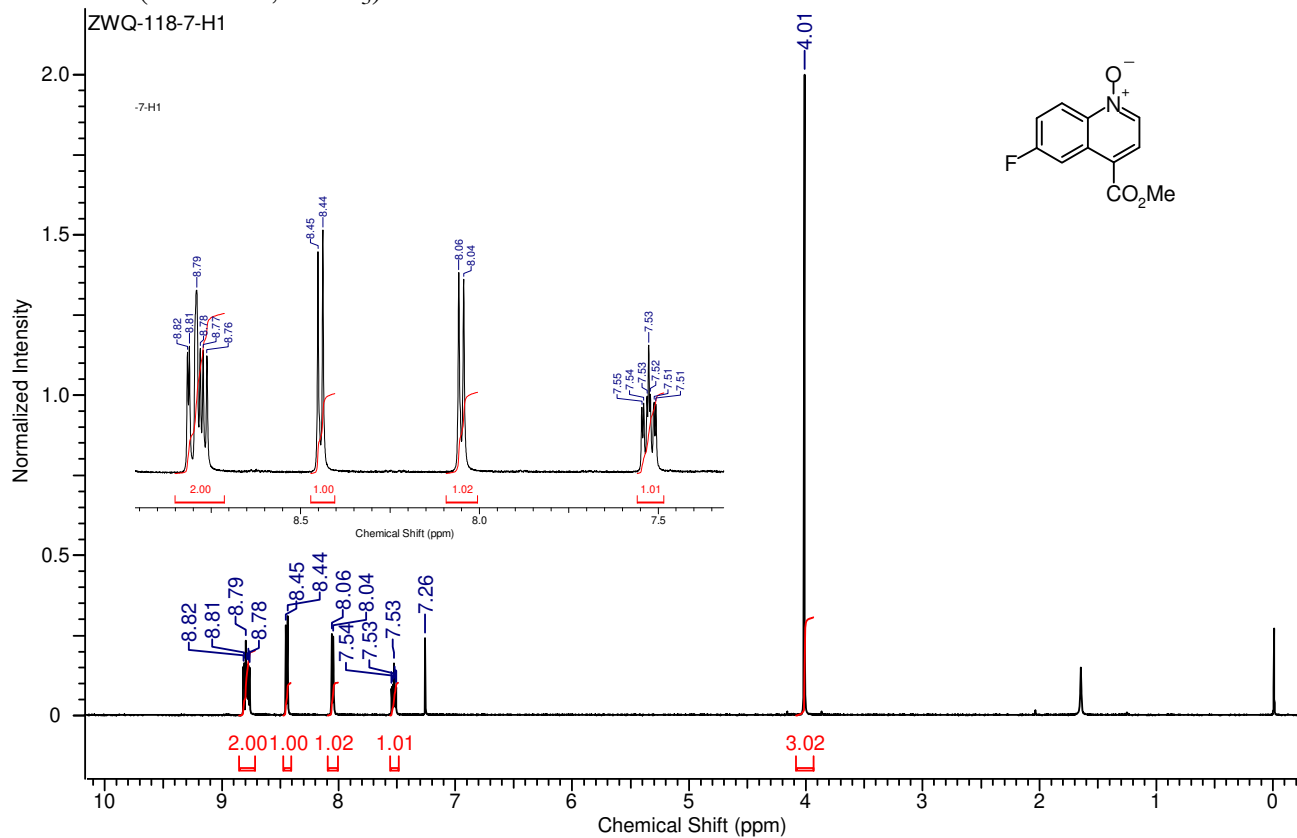
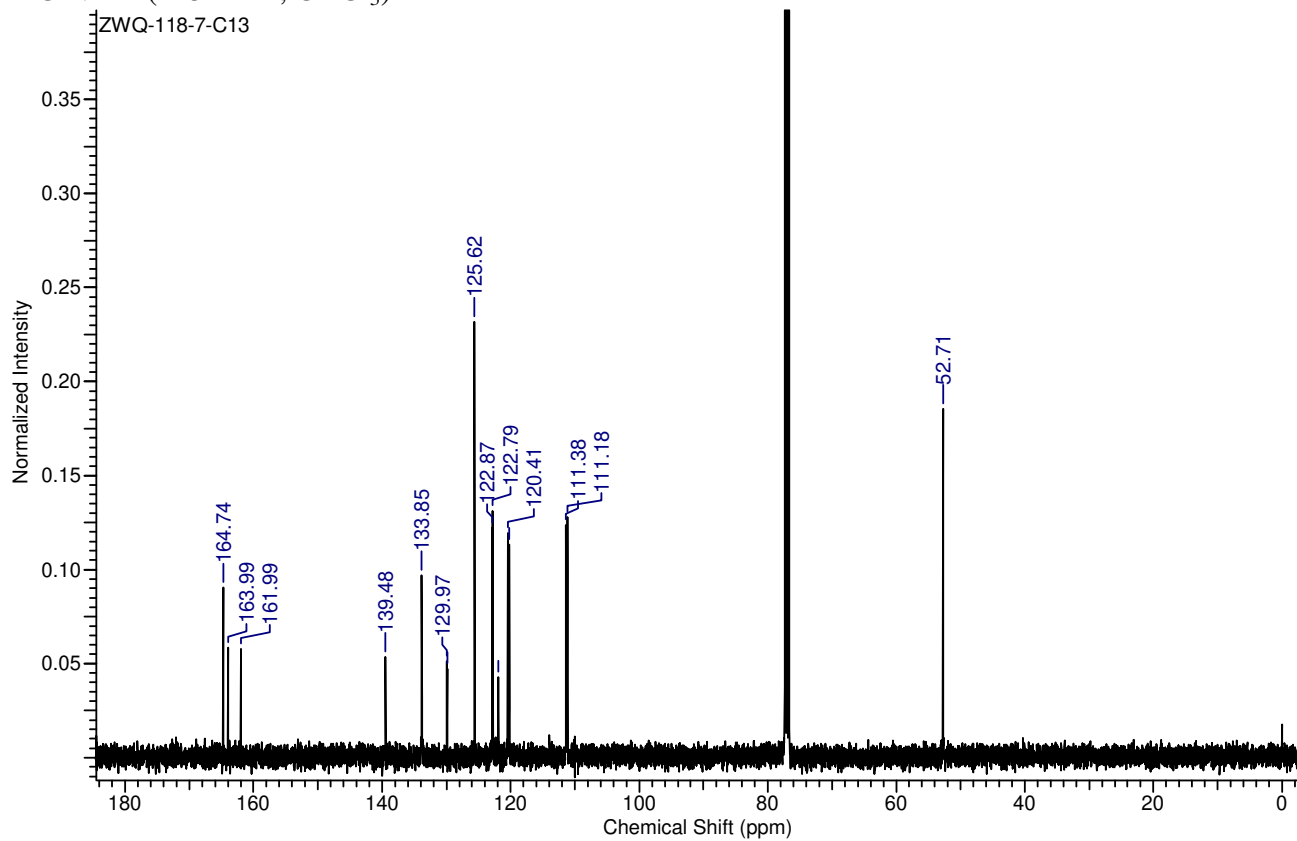
3m

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

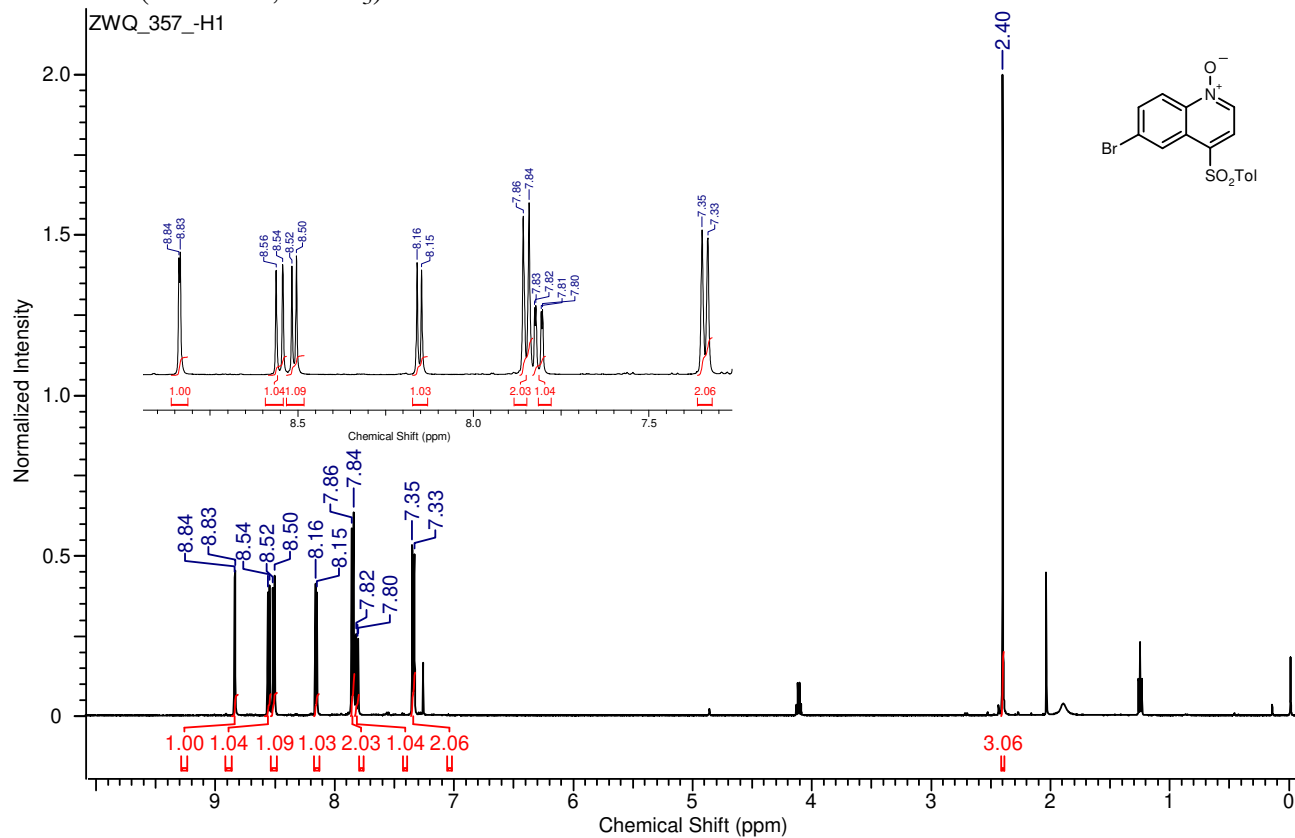


**3o**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

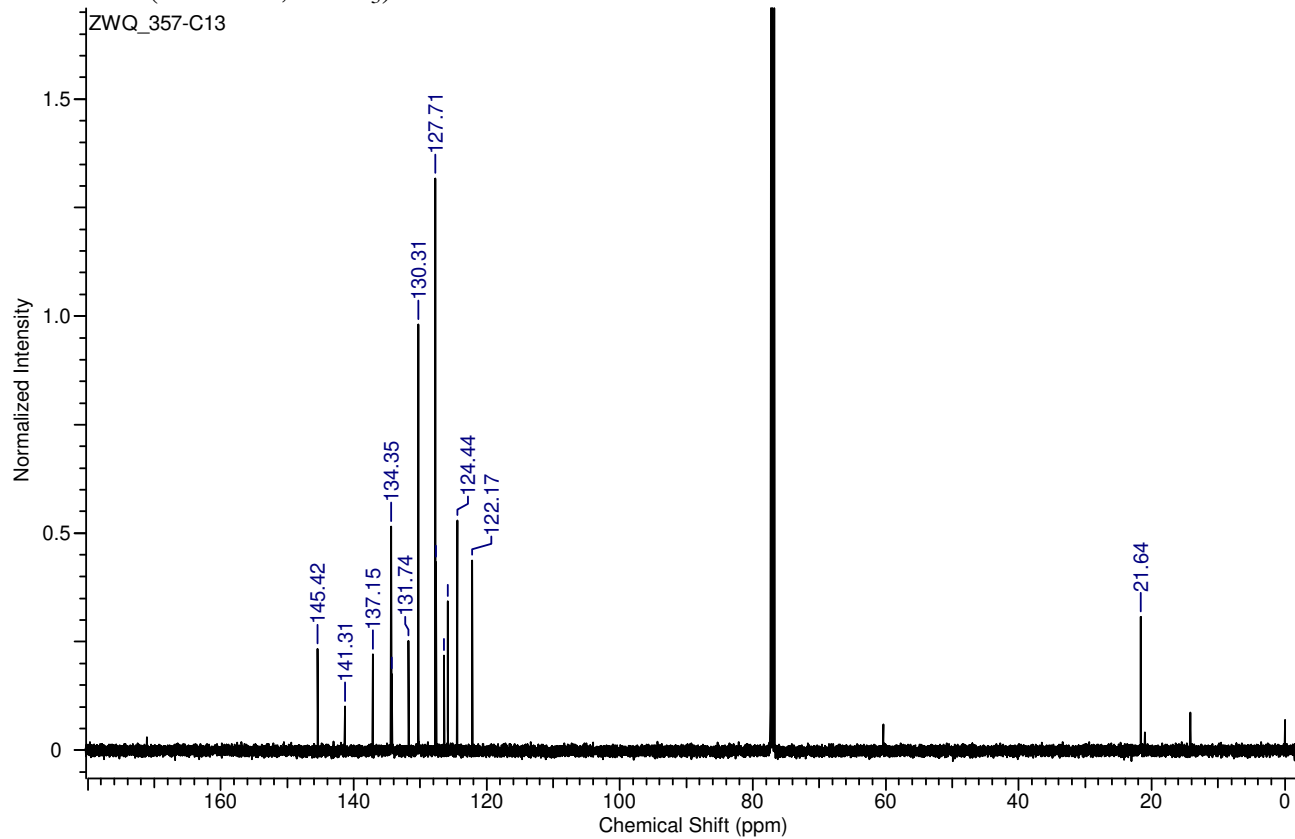
31 Q ox 3p [superfluous signals are derived from residual, non-removable ethyl acetate]

3p

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

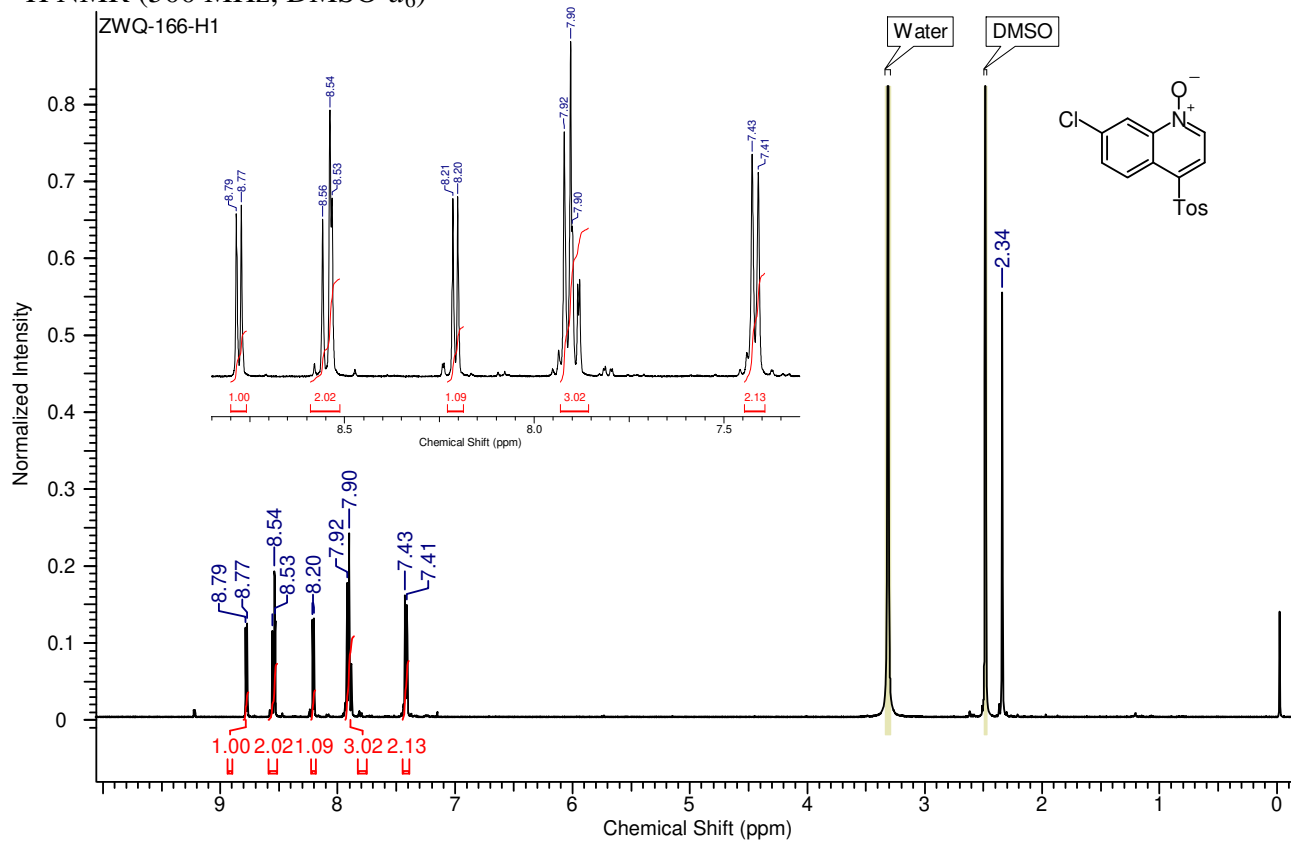


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

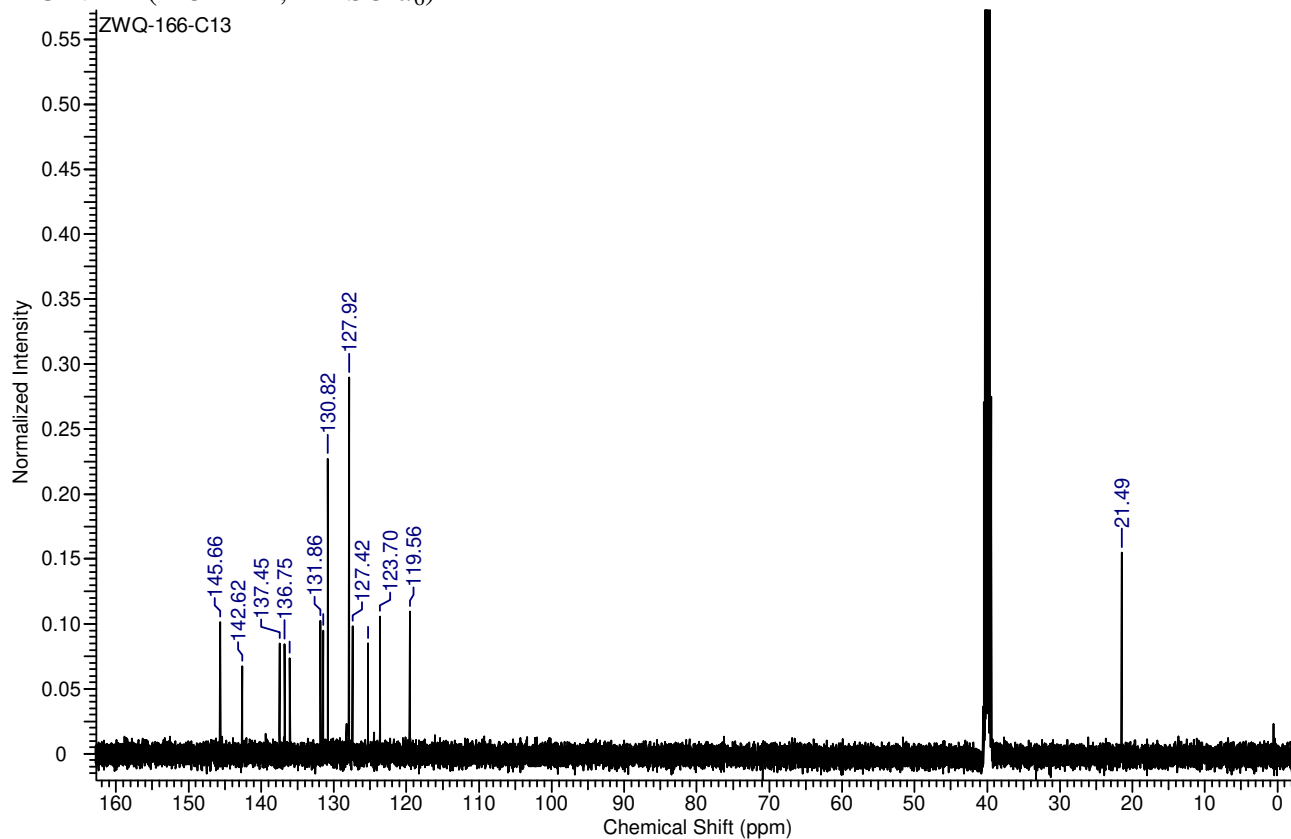


**3r**

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

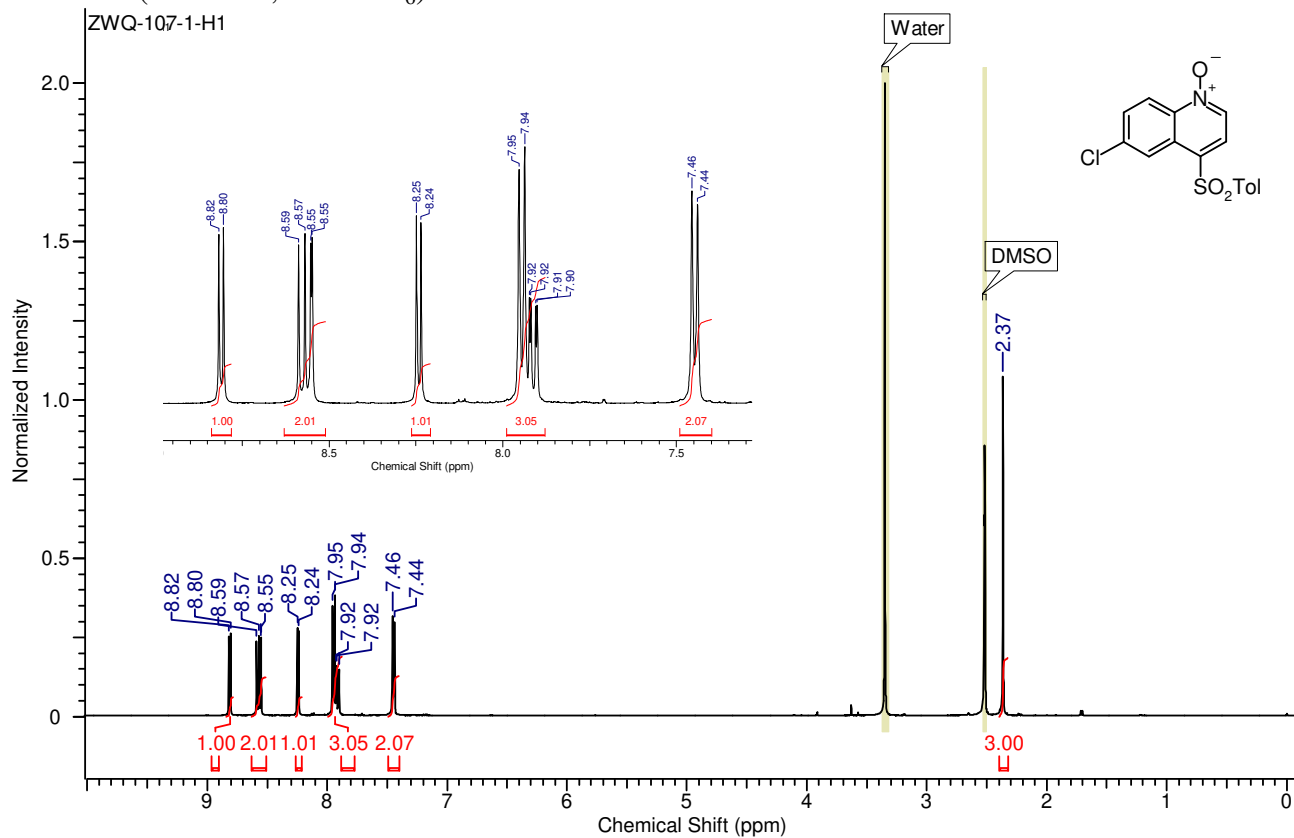


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

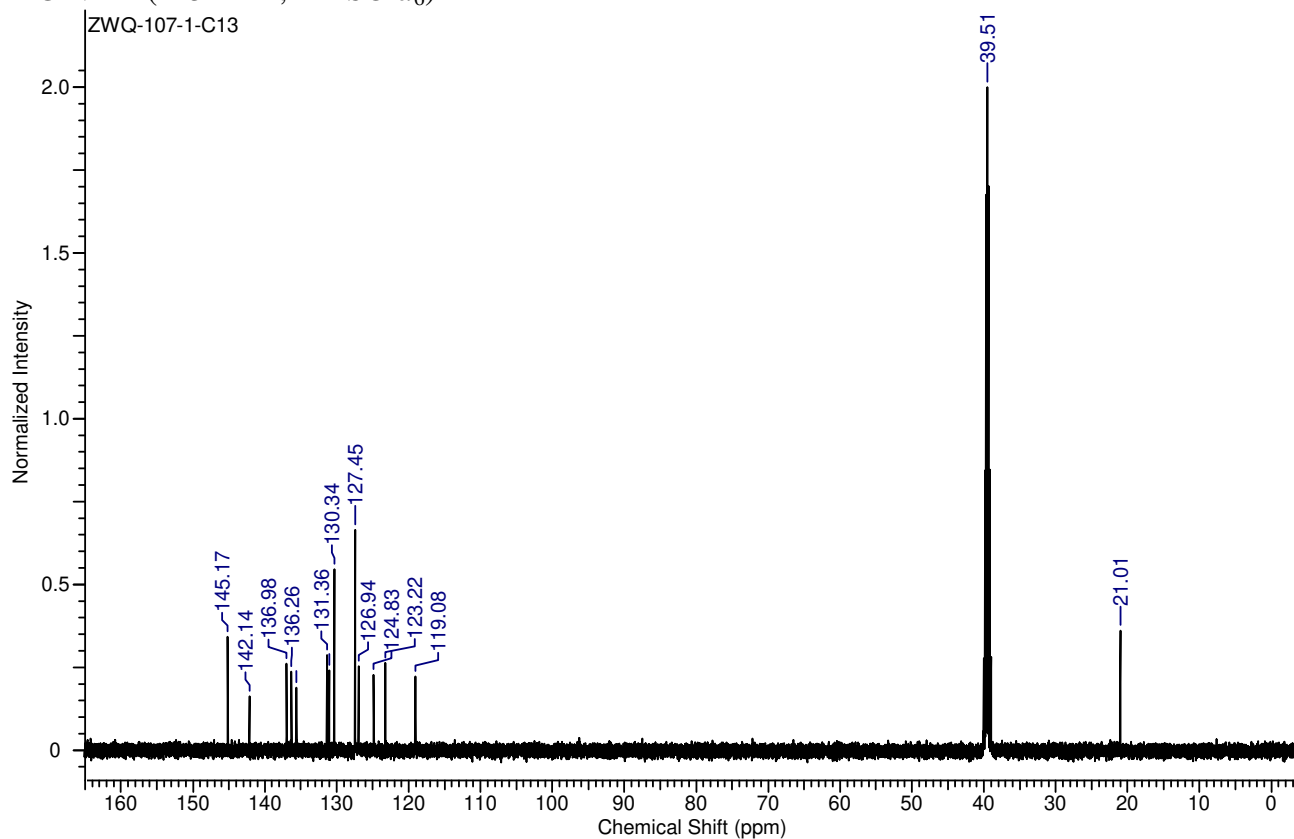


### 3s (DMSO) alternative

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

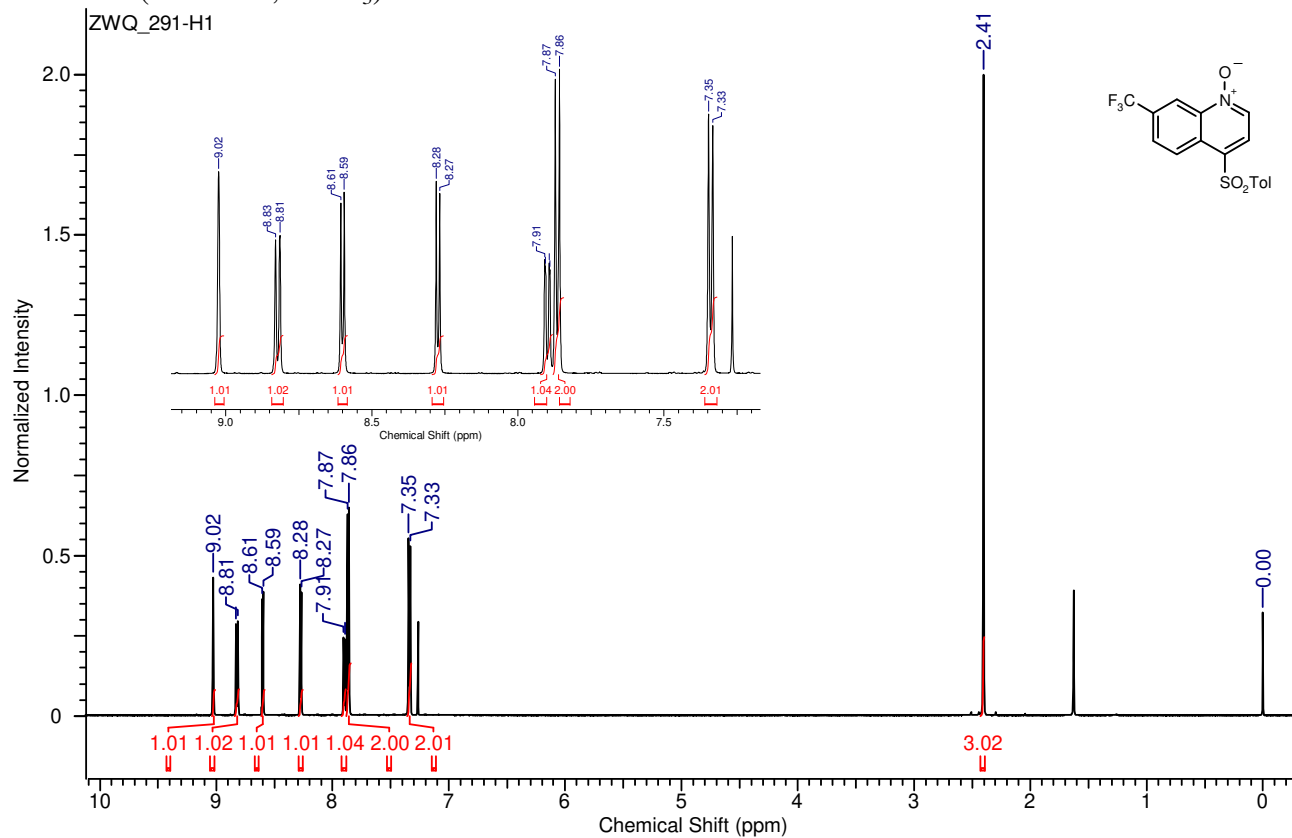


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

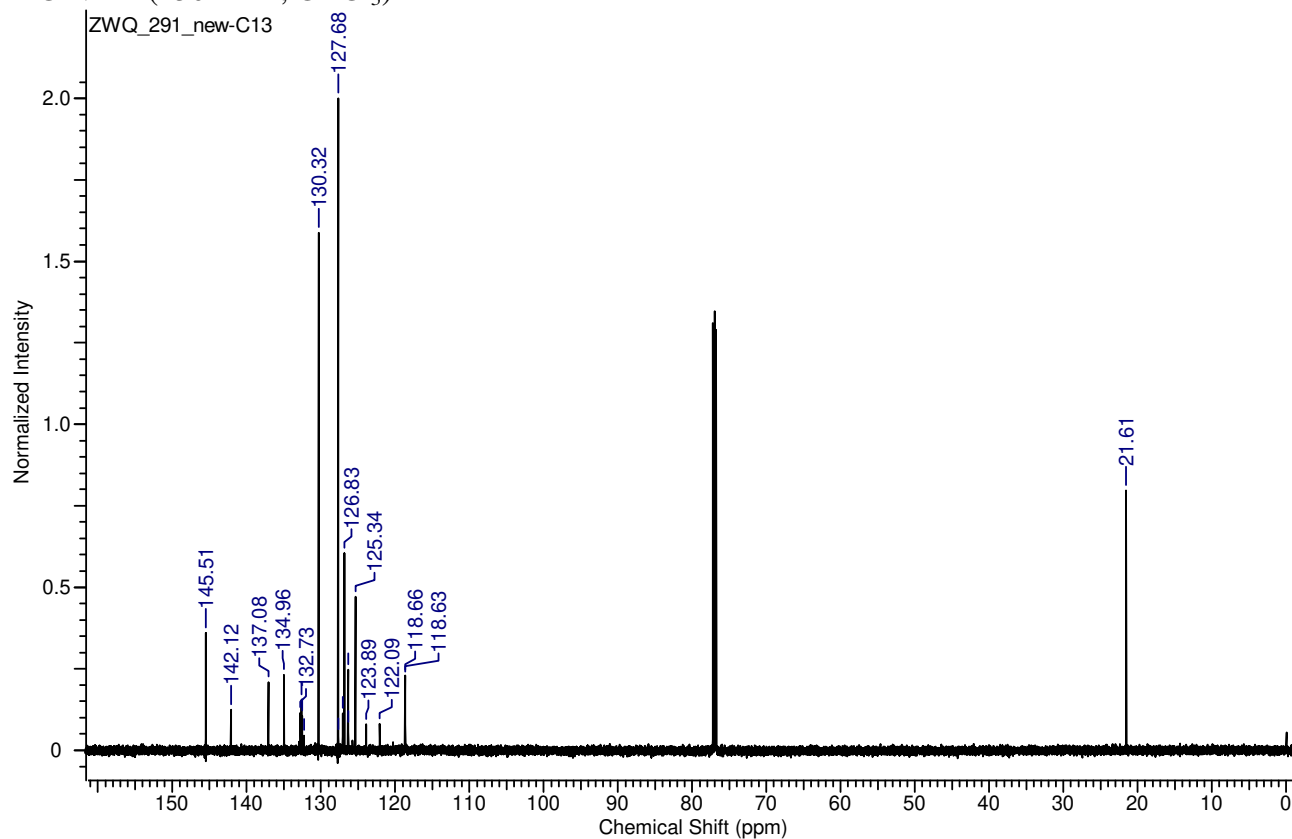


3t

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

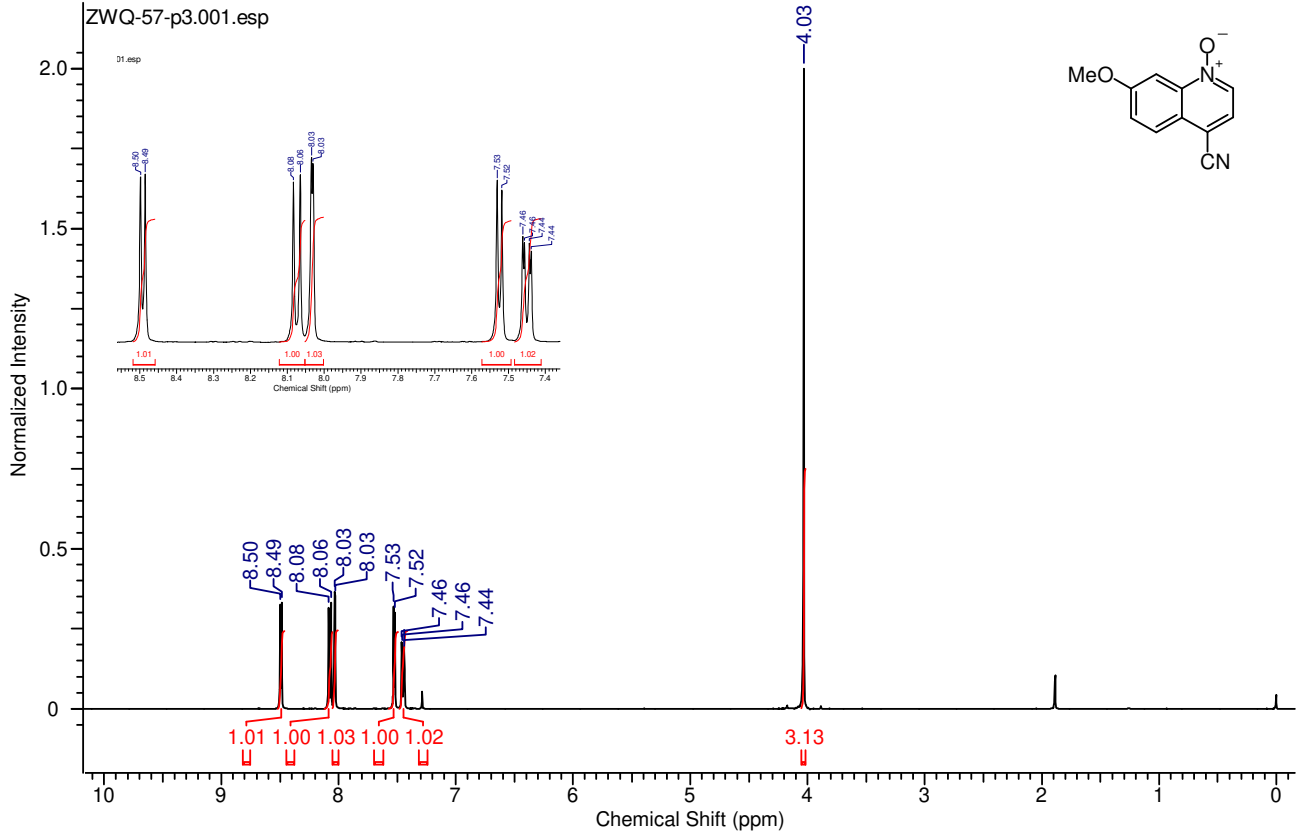


$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

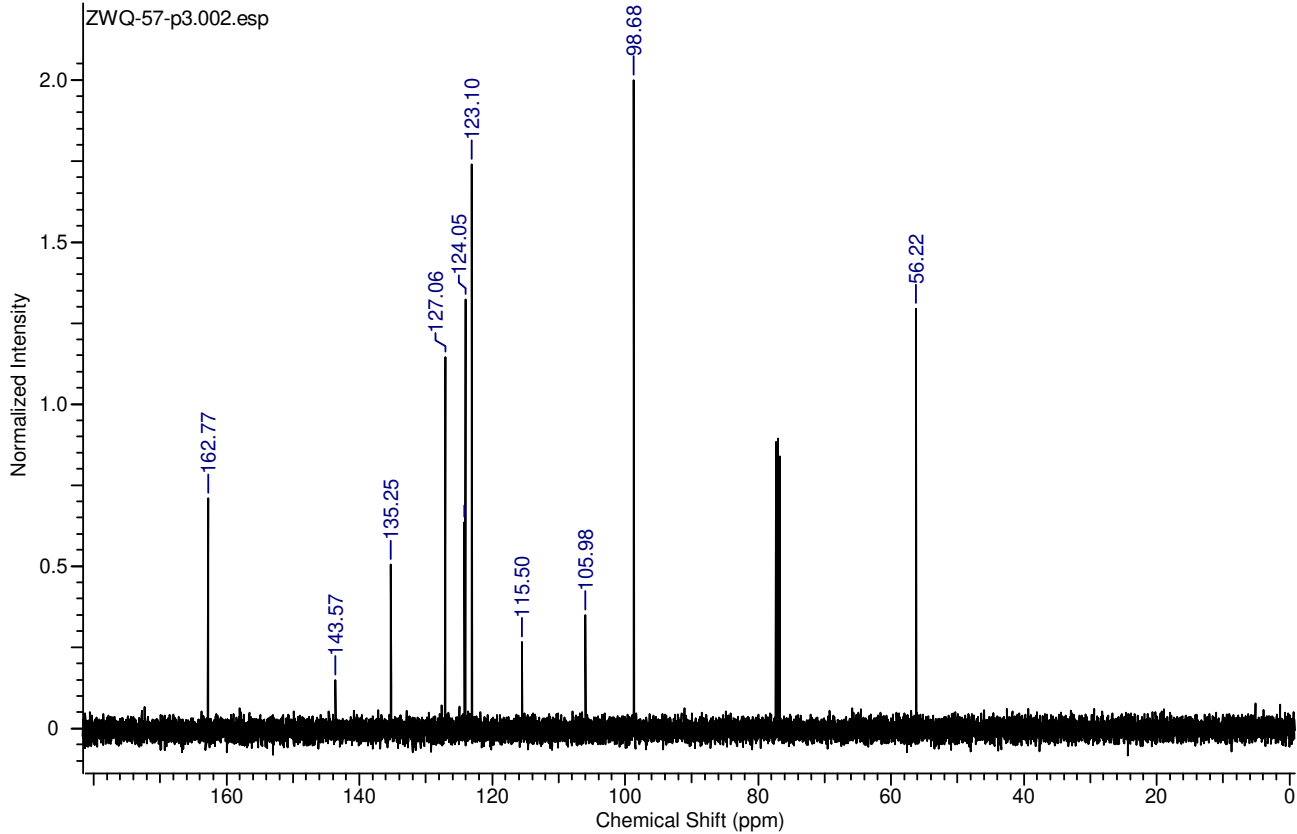


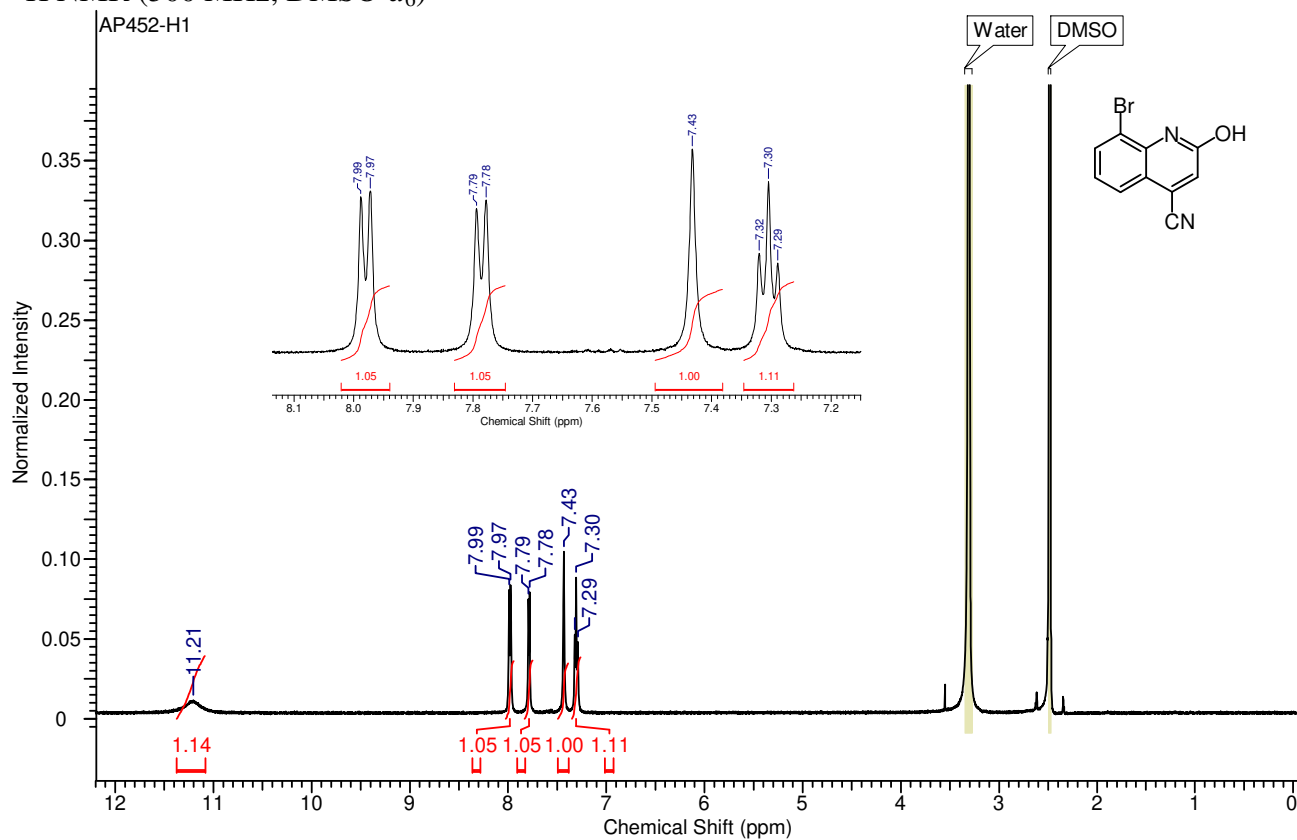
3x

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



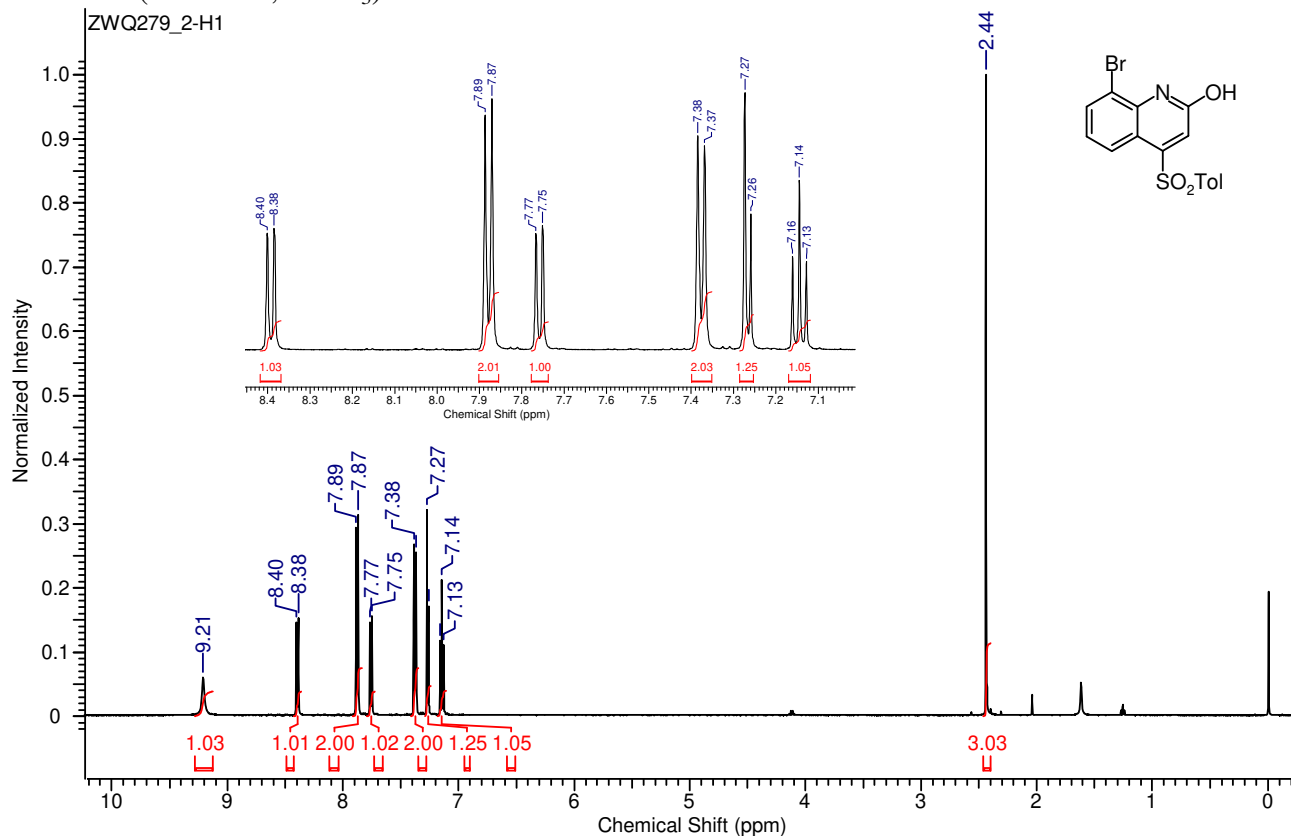
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



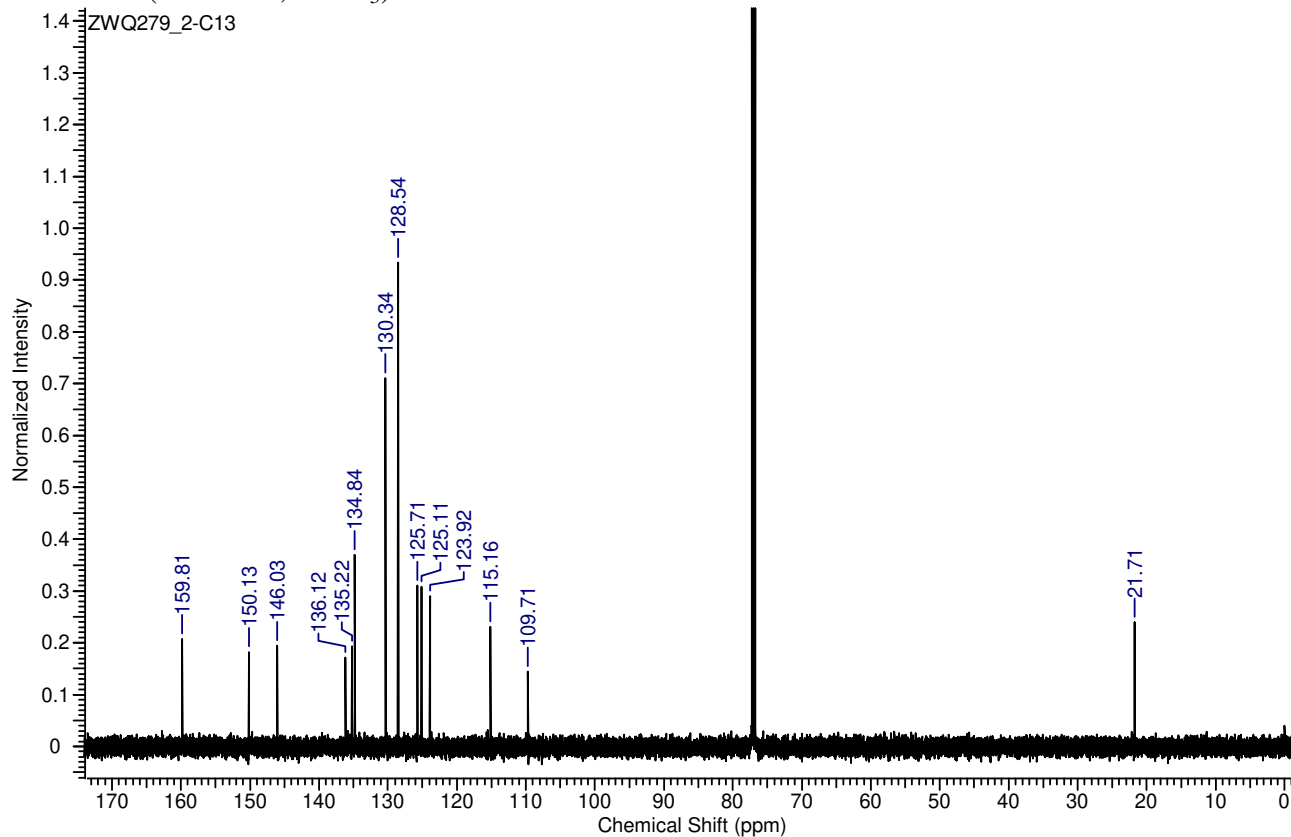
**5d**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)Not recorded due to extremely low solubility of **5d** in standard solvents.

5q

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

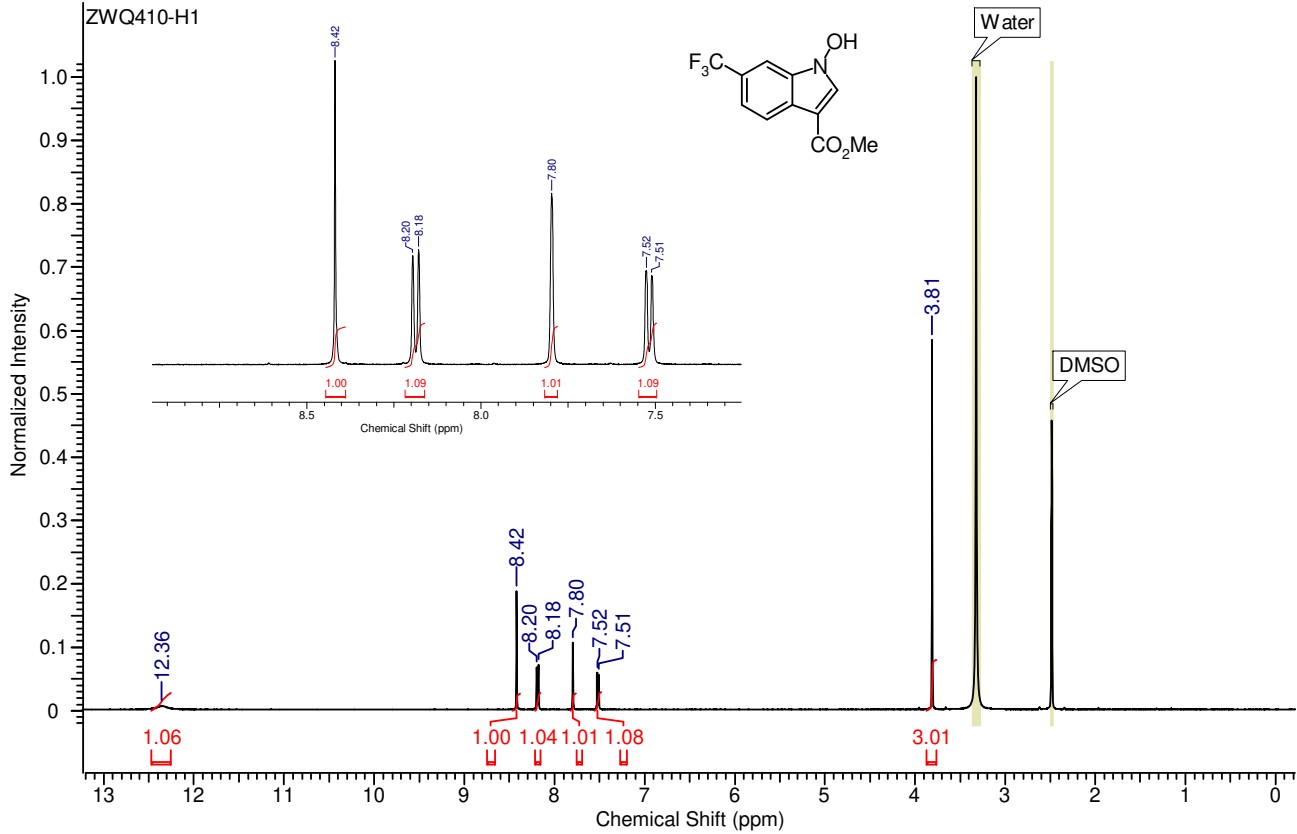


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

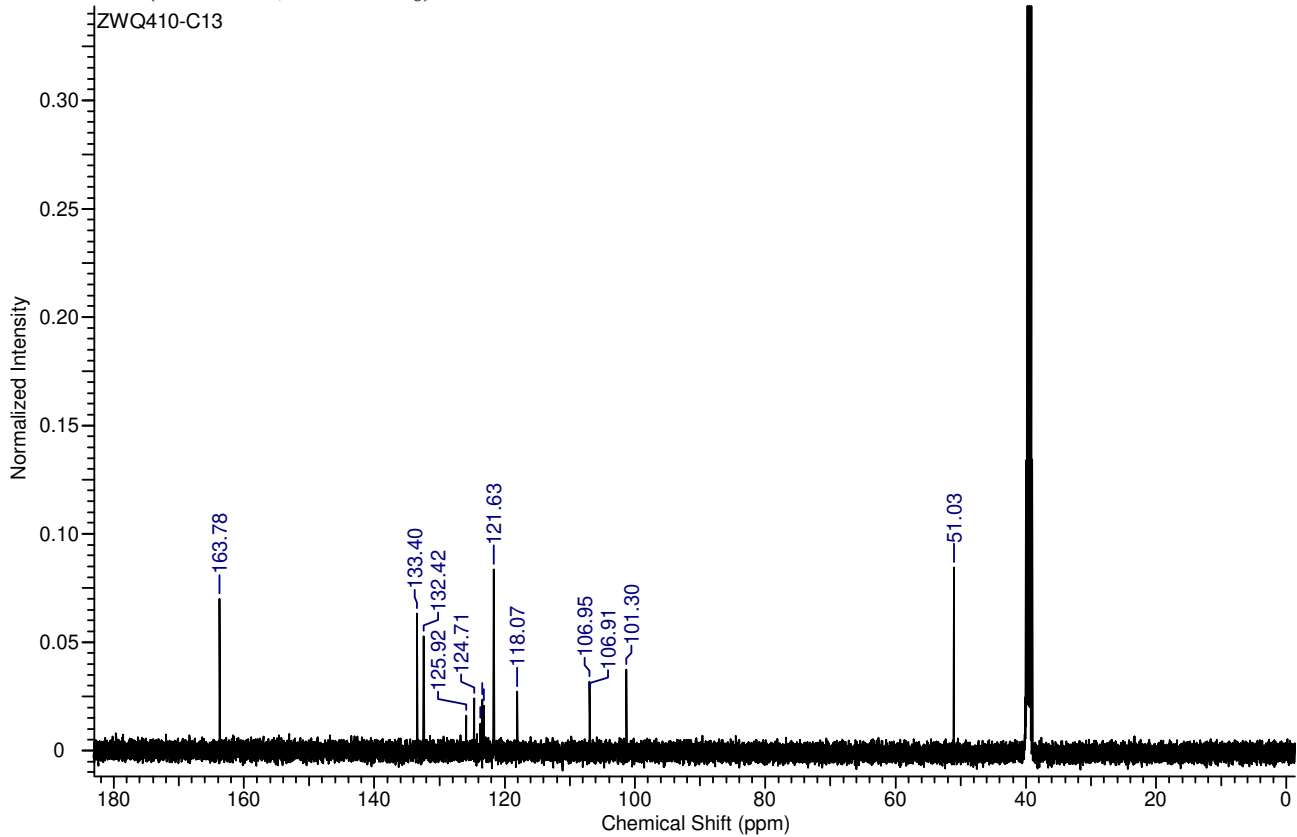


6m

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

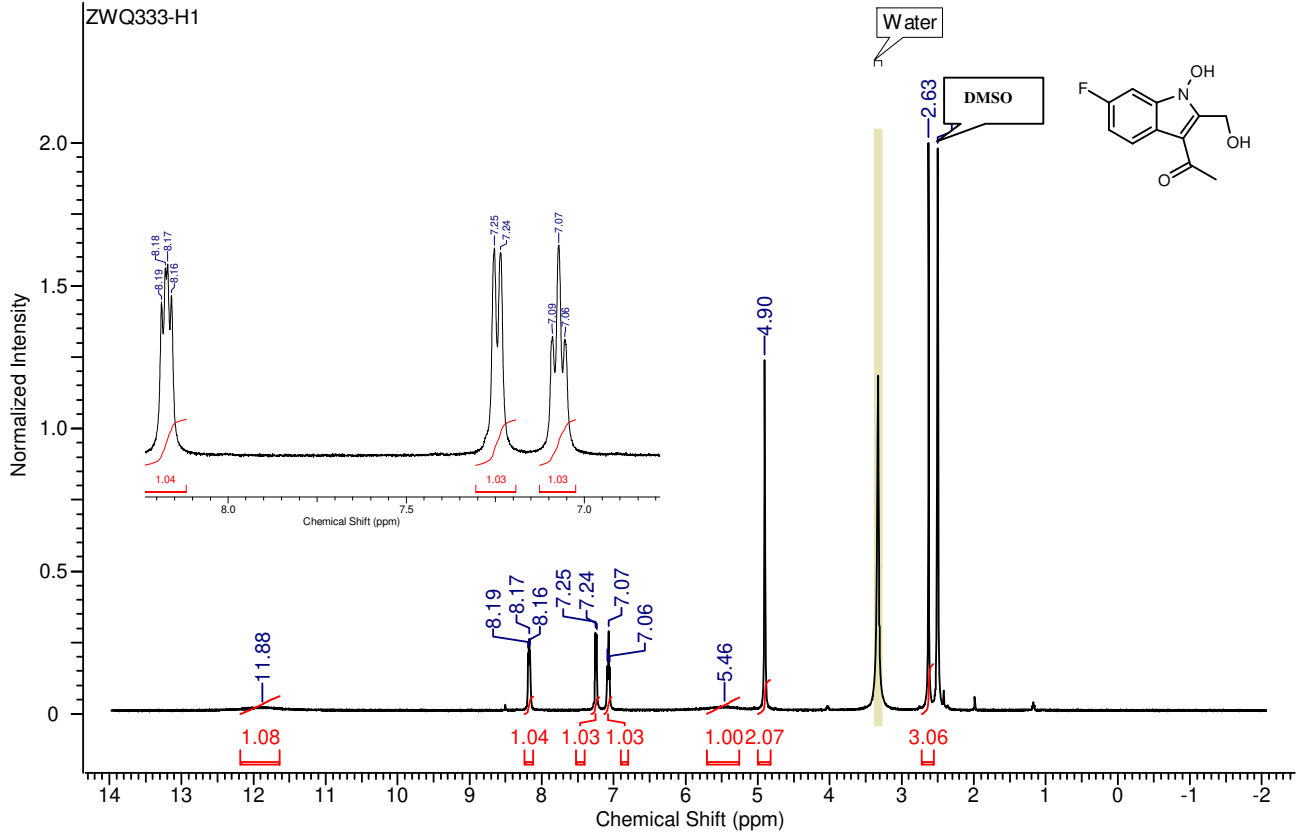
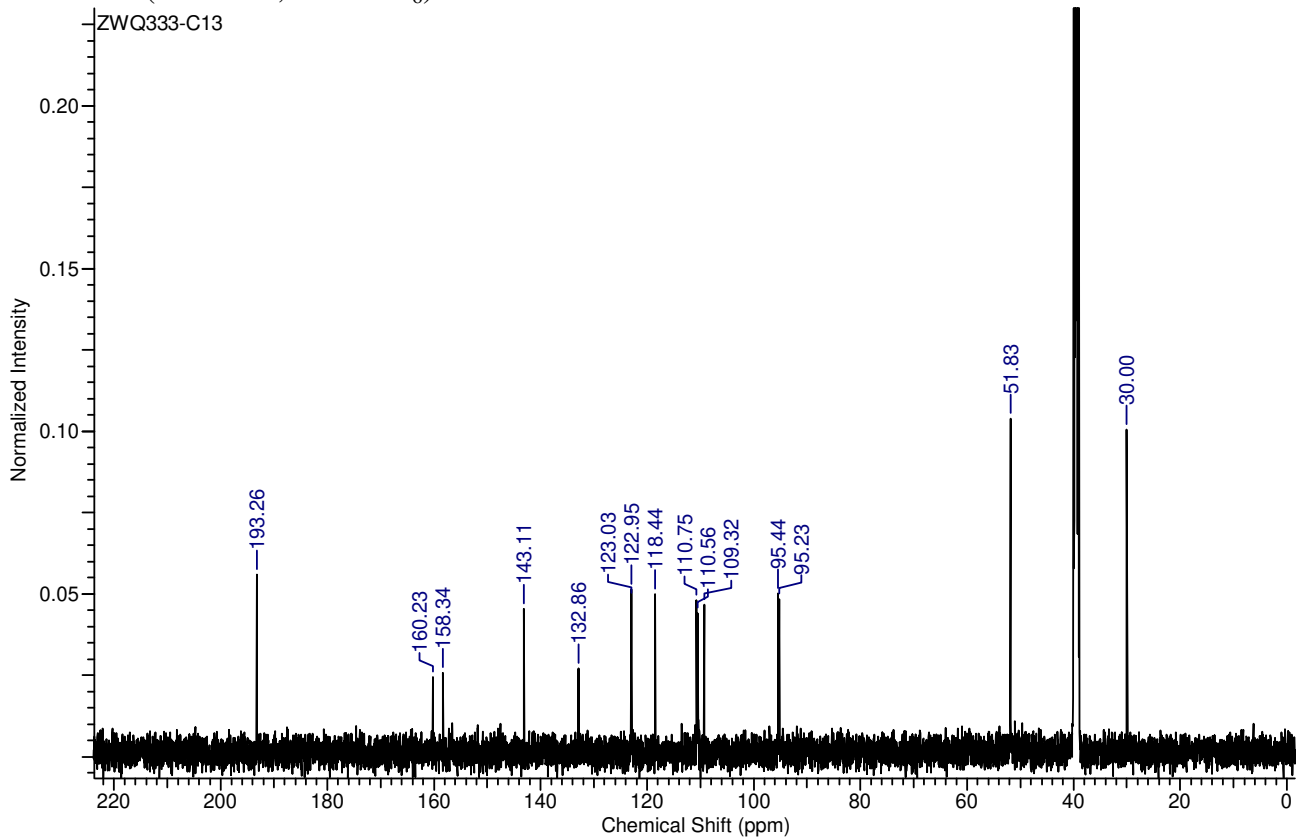


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)



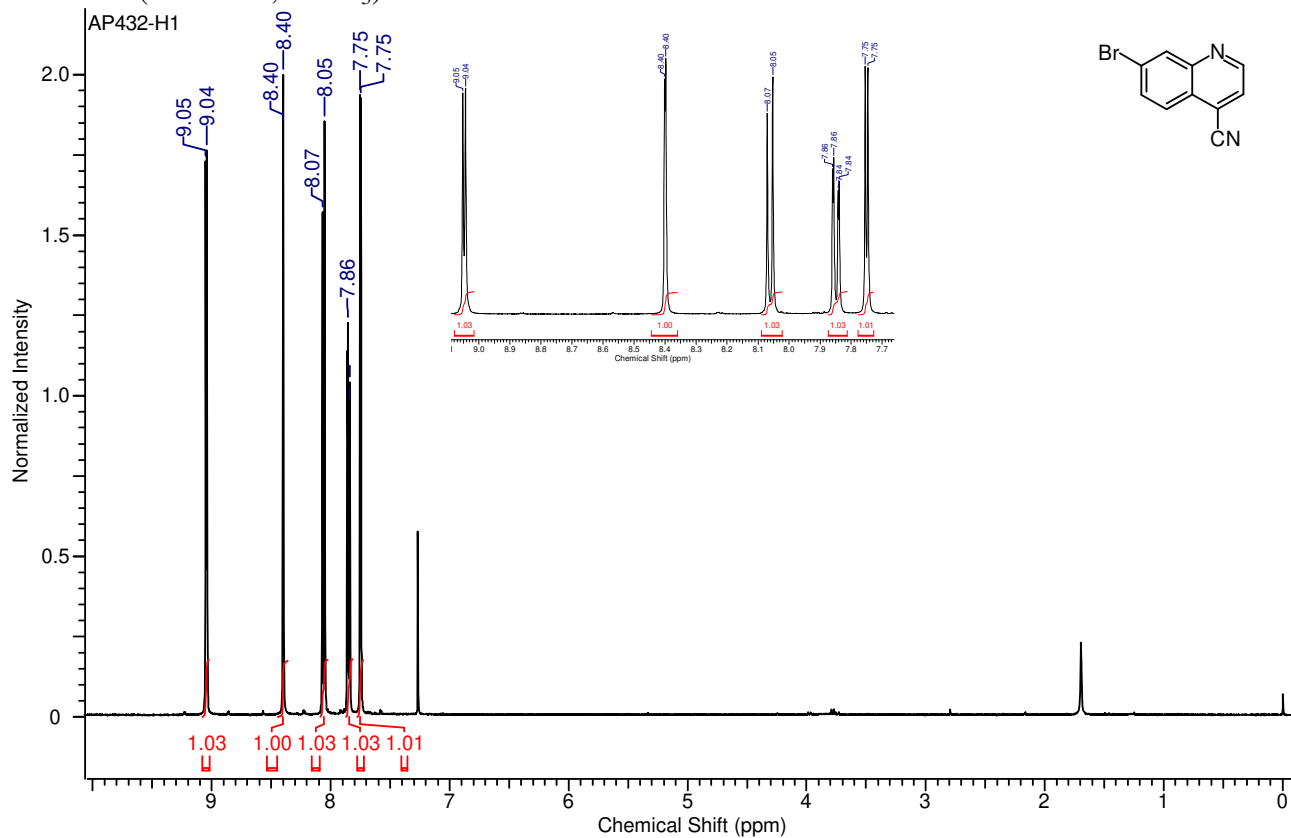


8

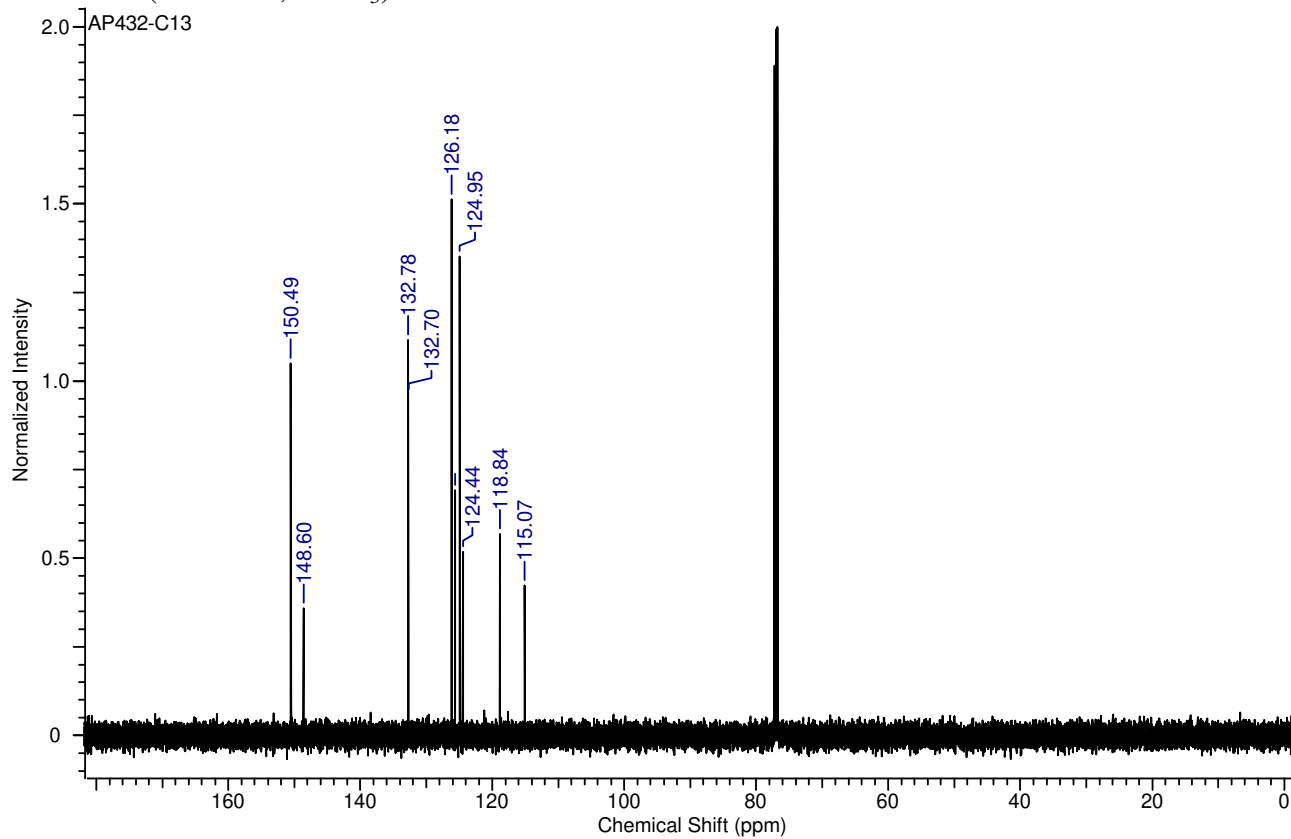
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

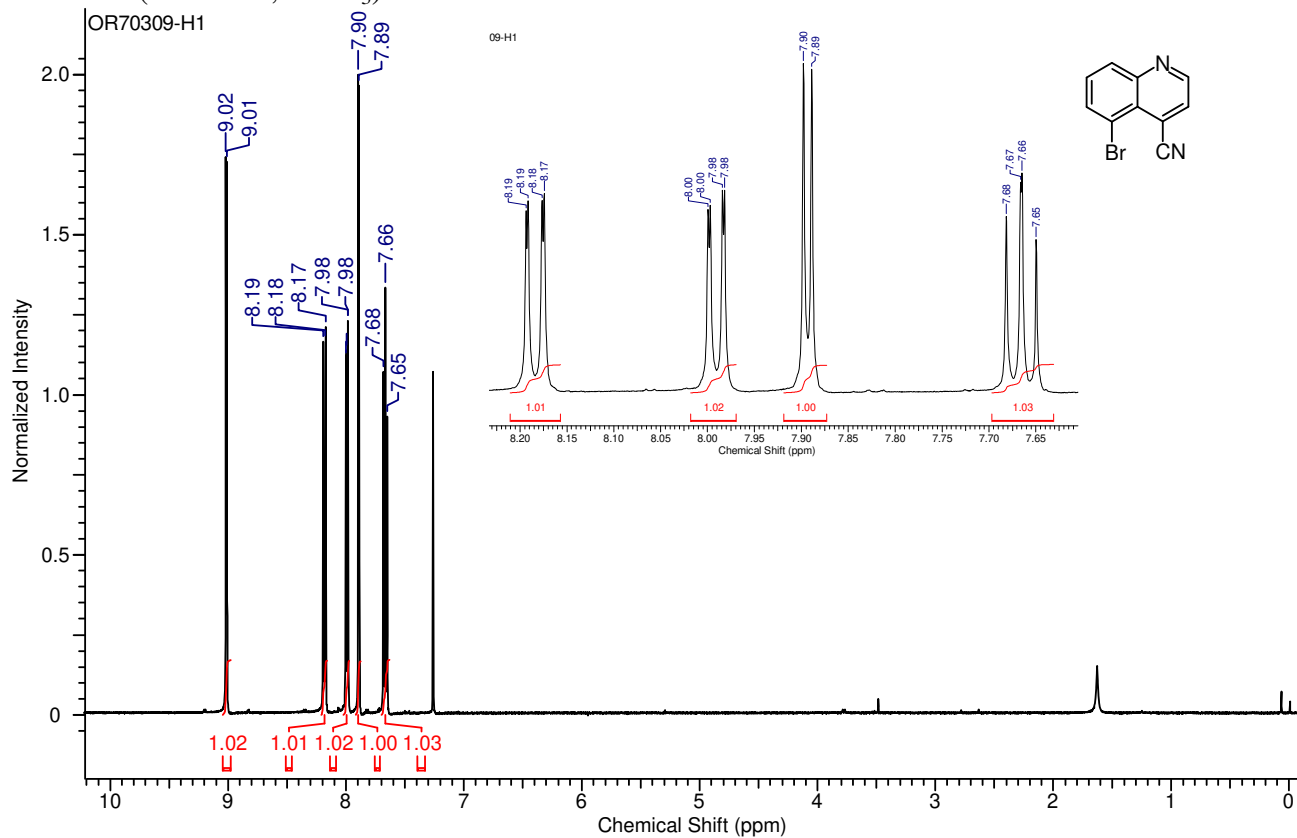
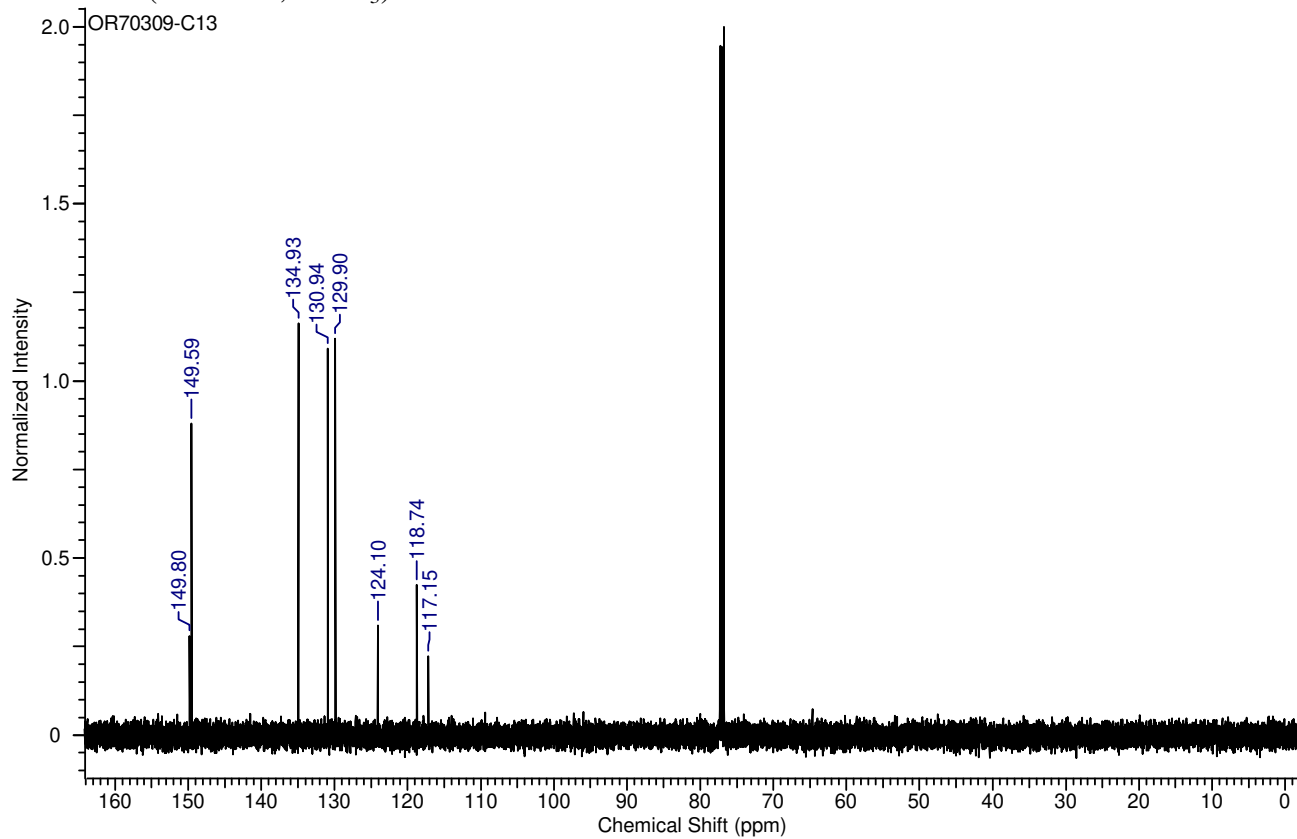
4a

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



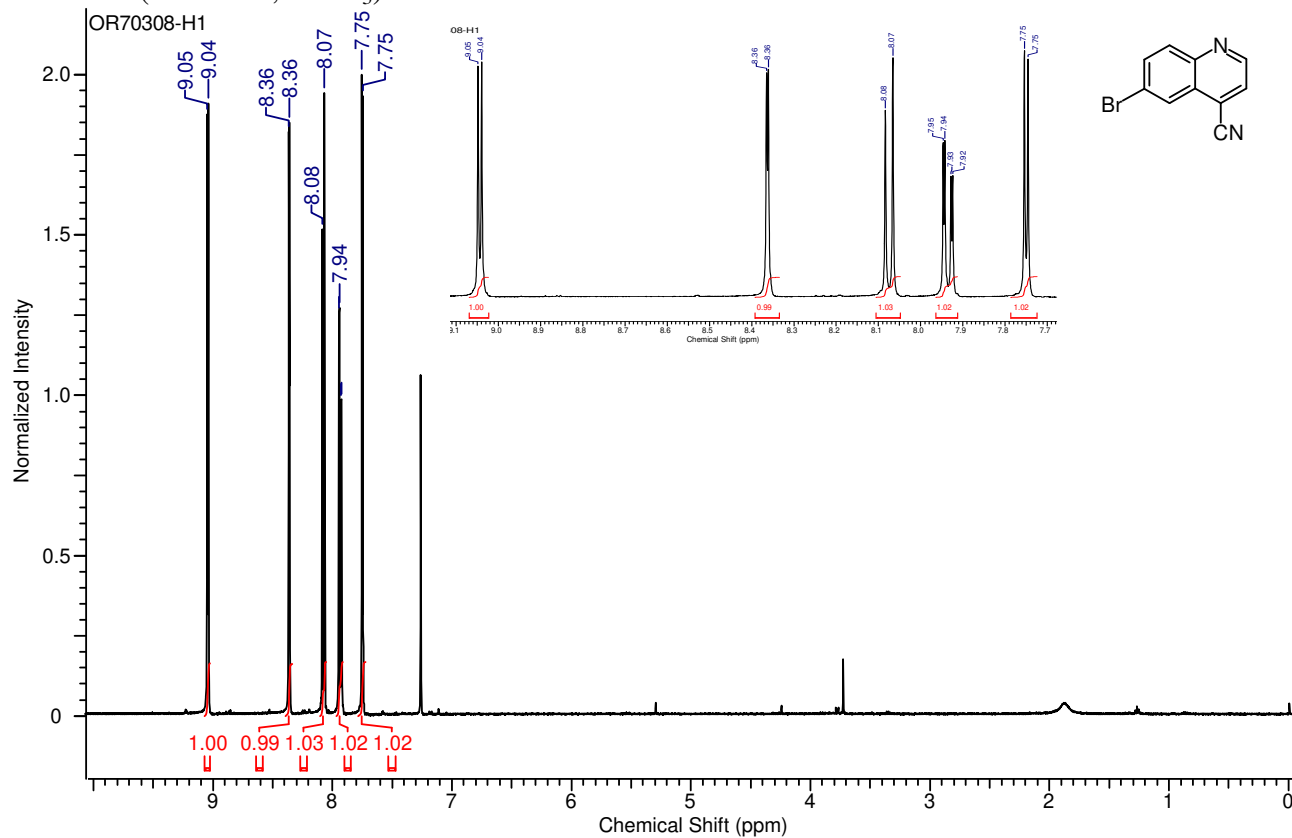
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



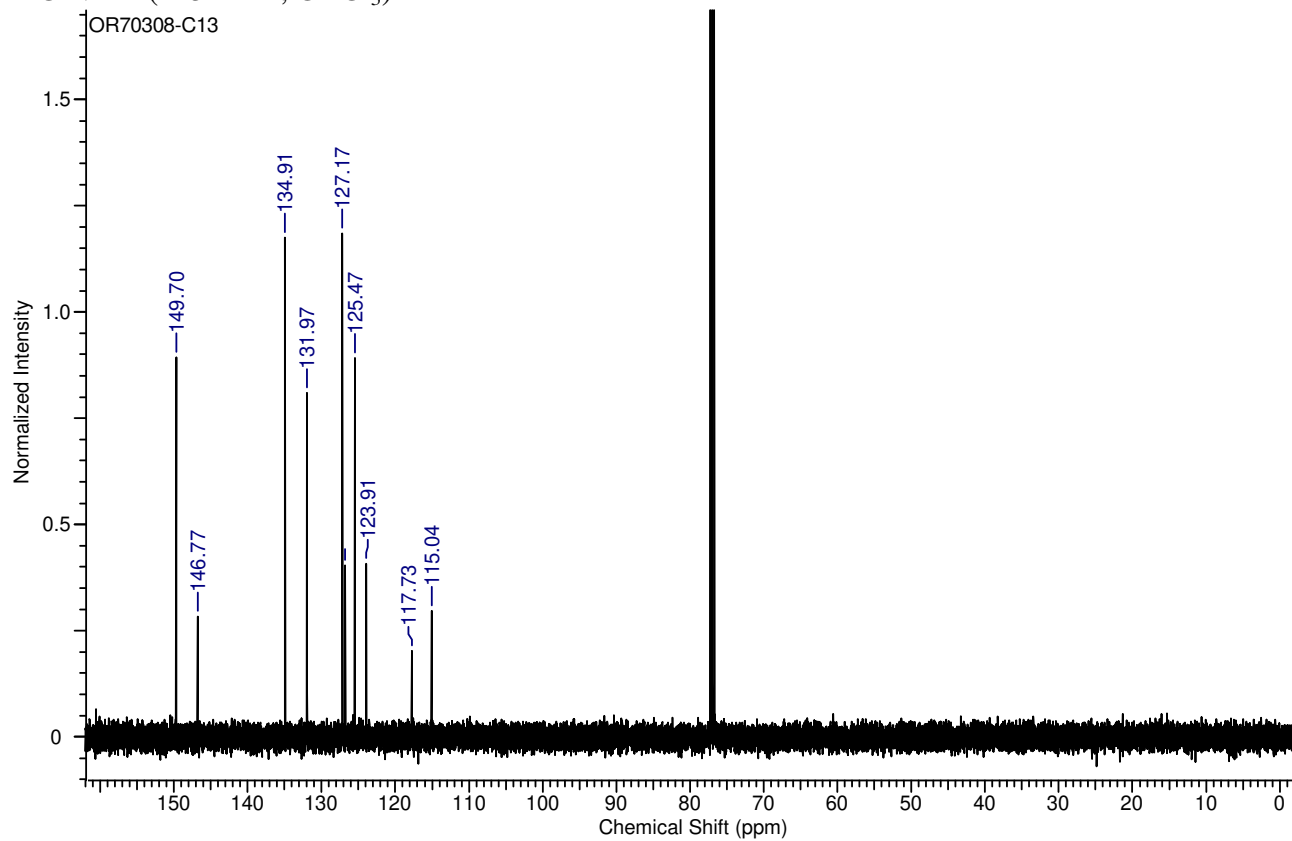
**4b**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

4c

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

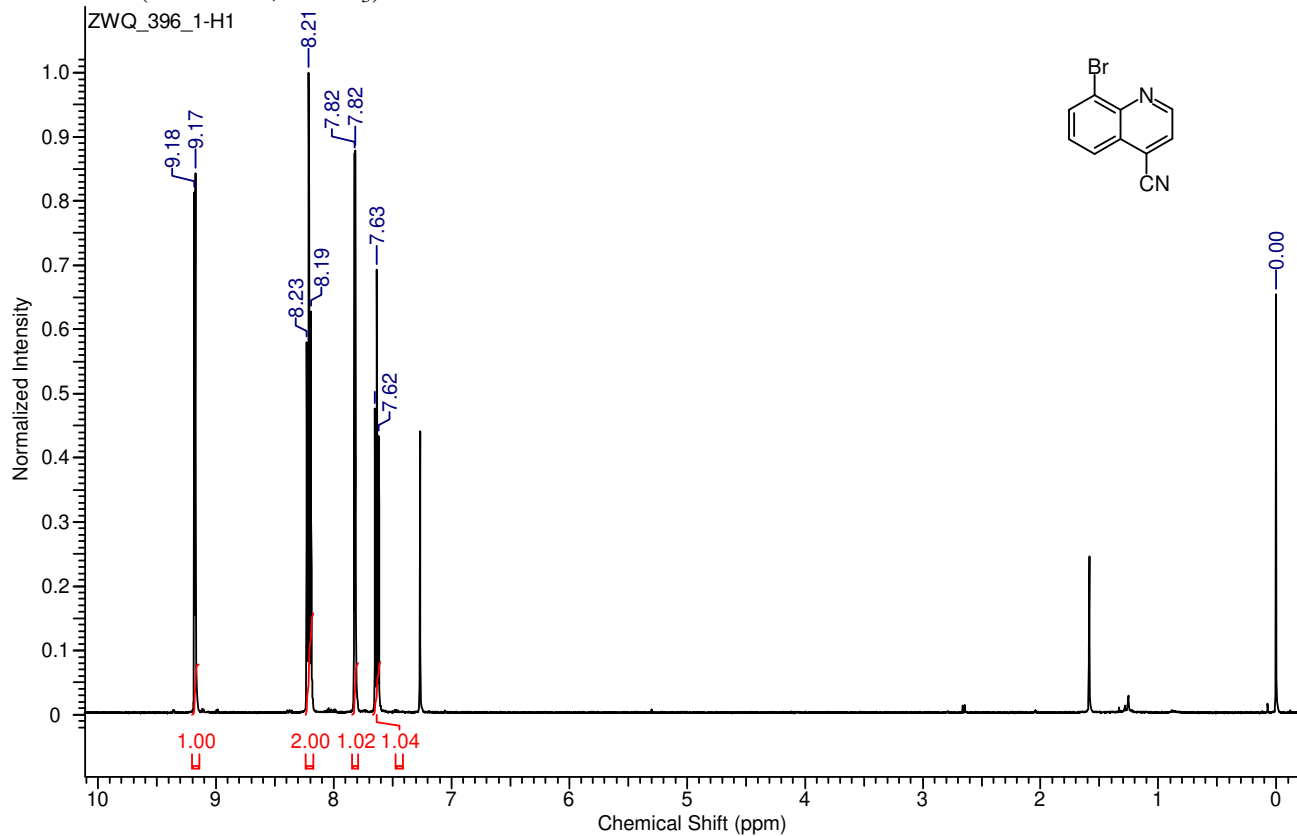


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

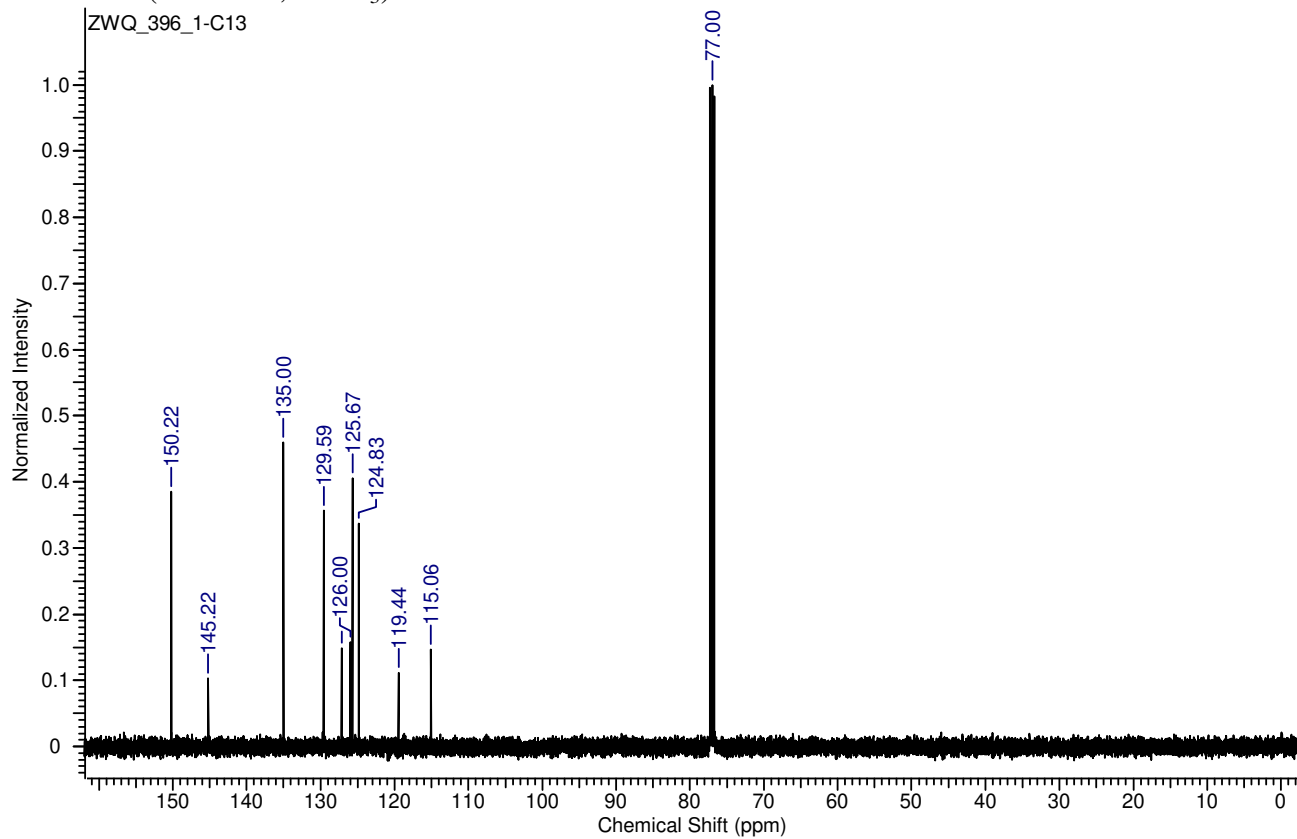


4d

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

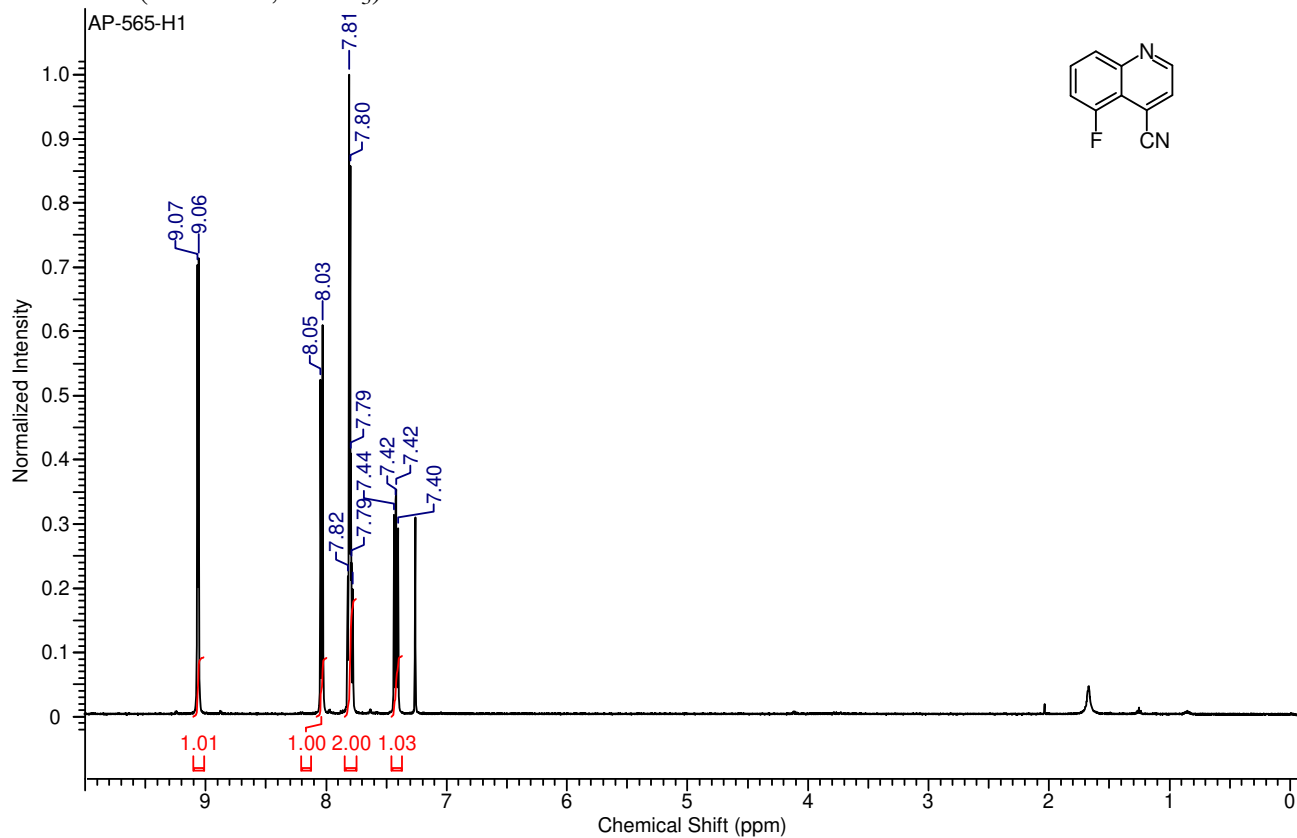


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

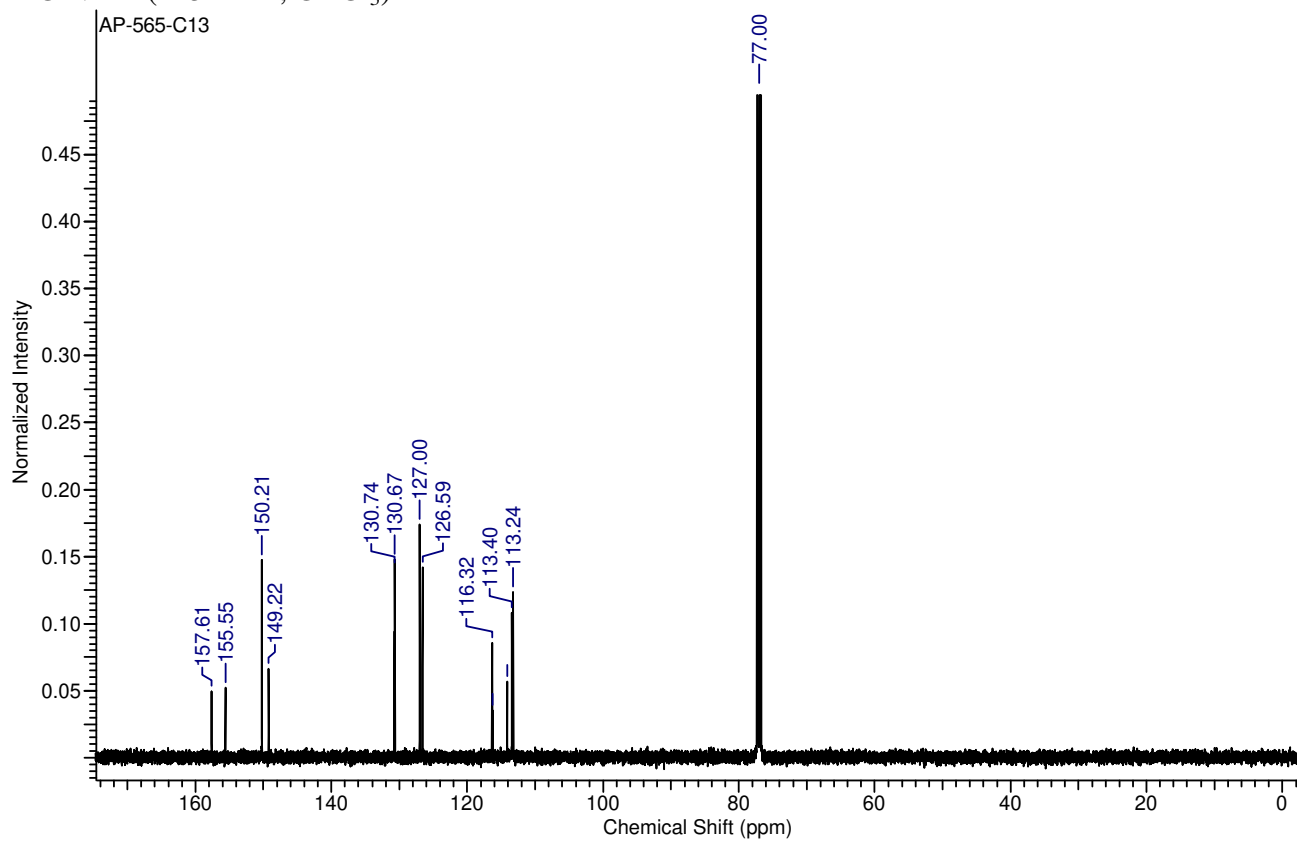


4f

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

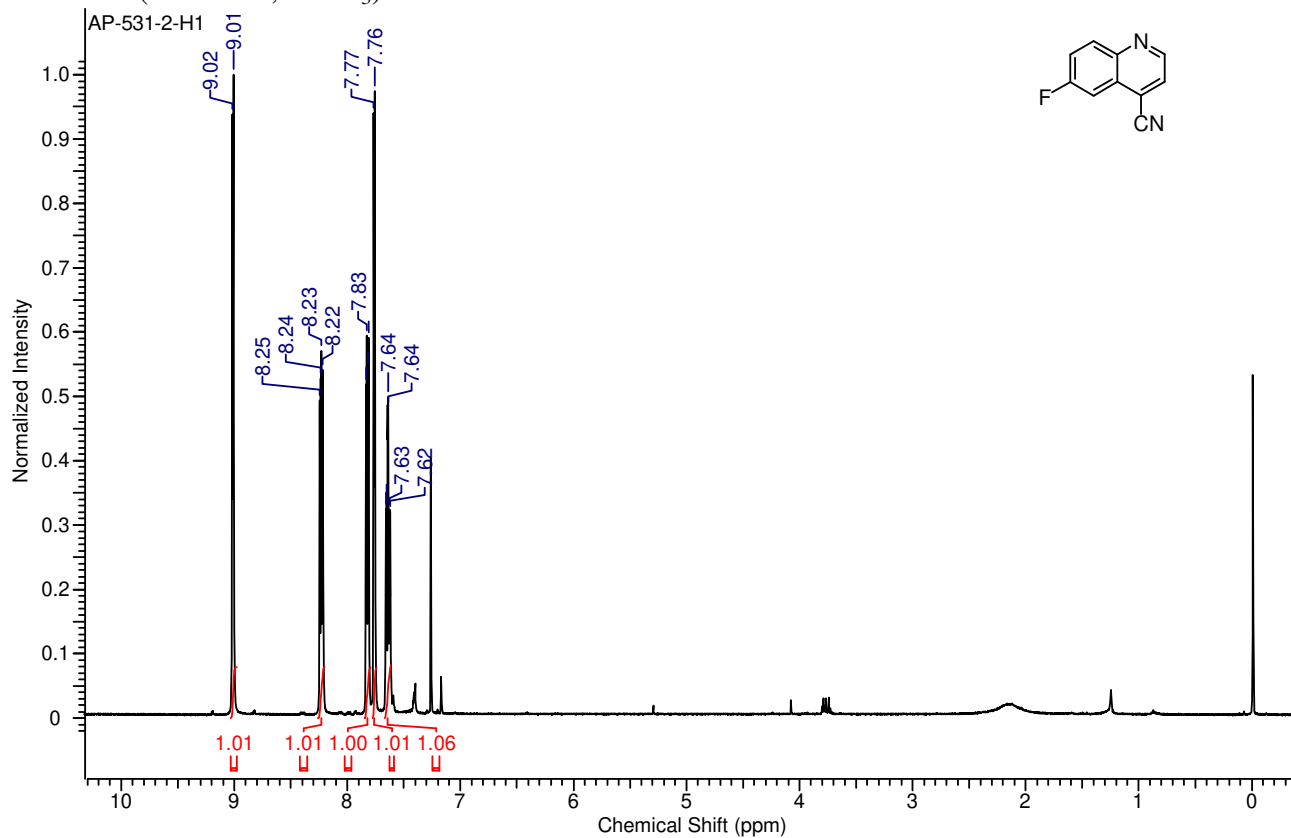


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

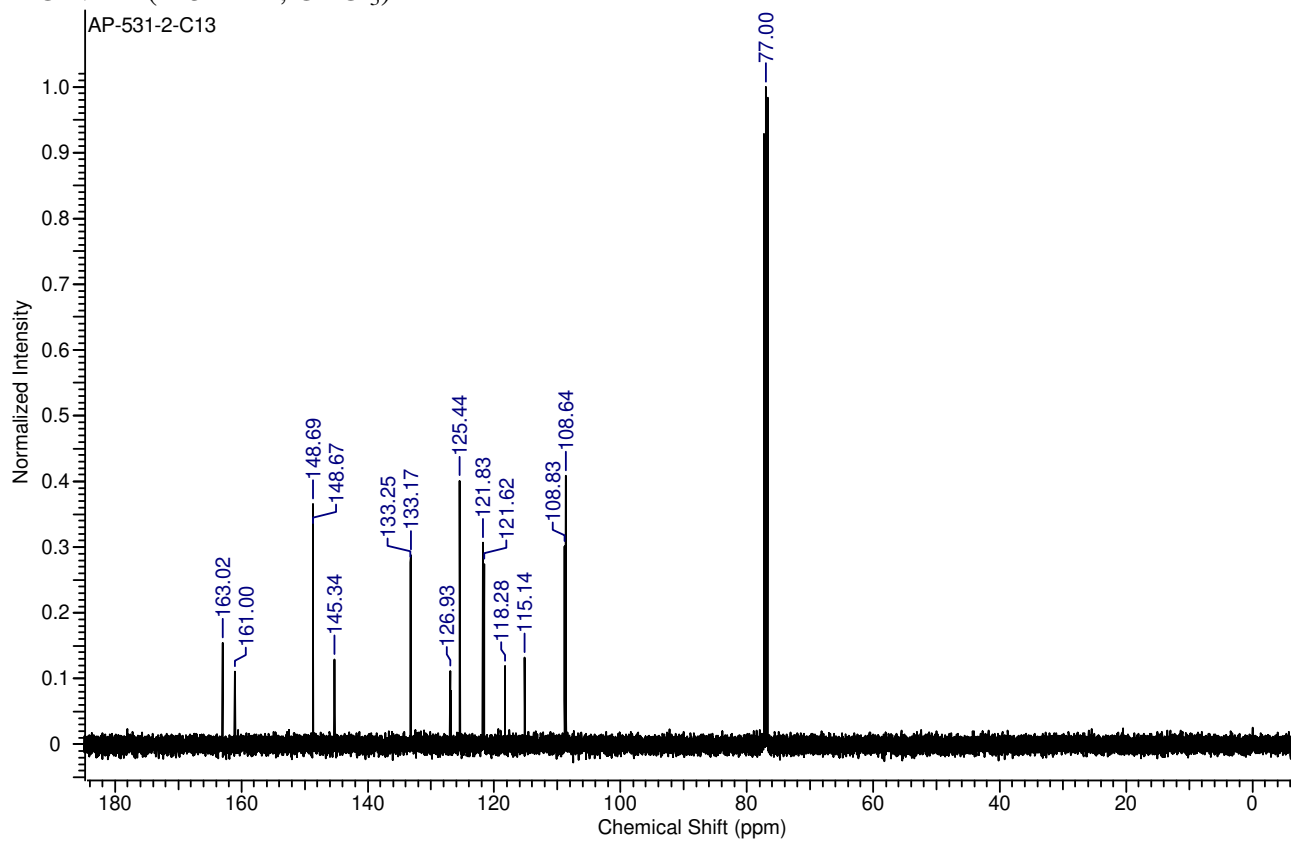


4g

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

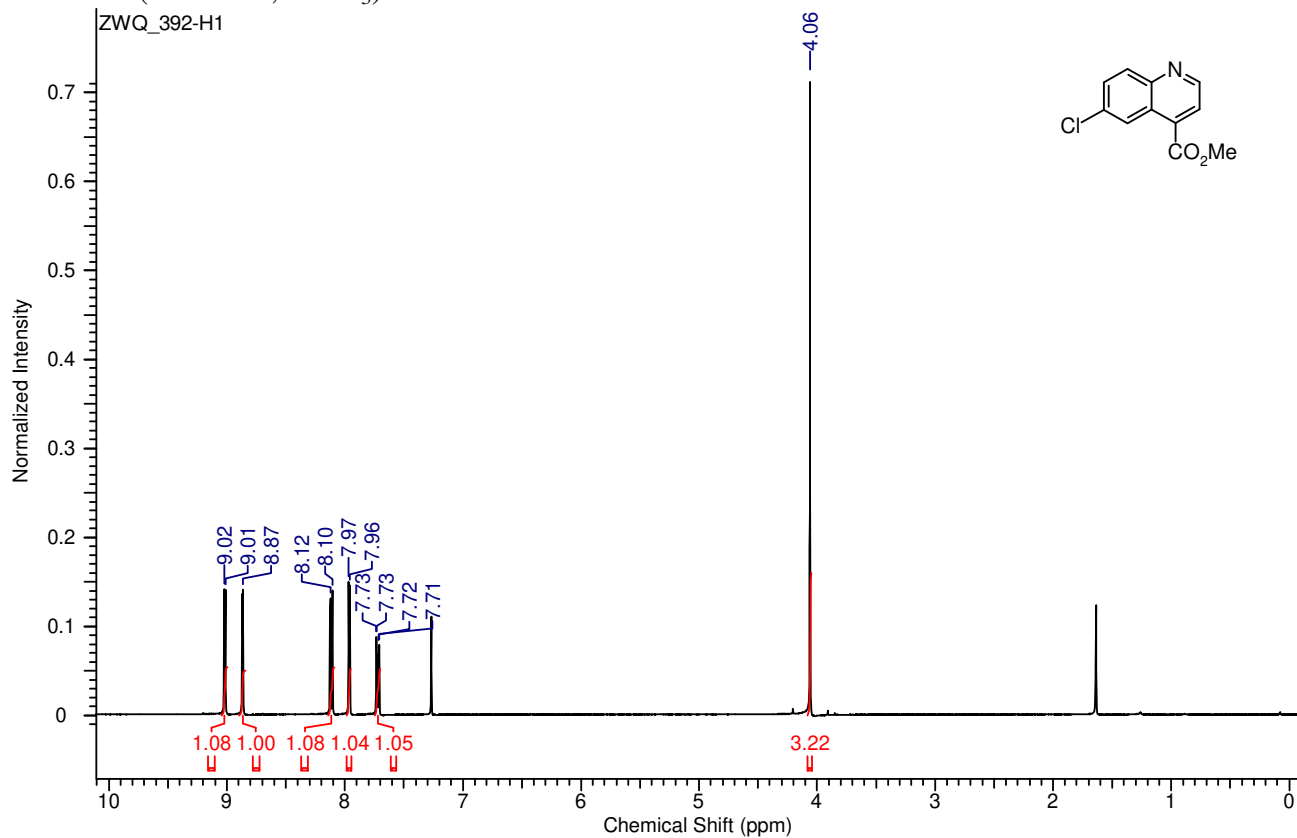


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

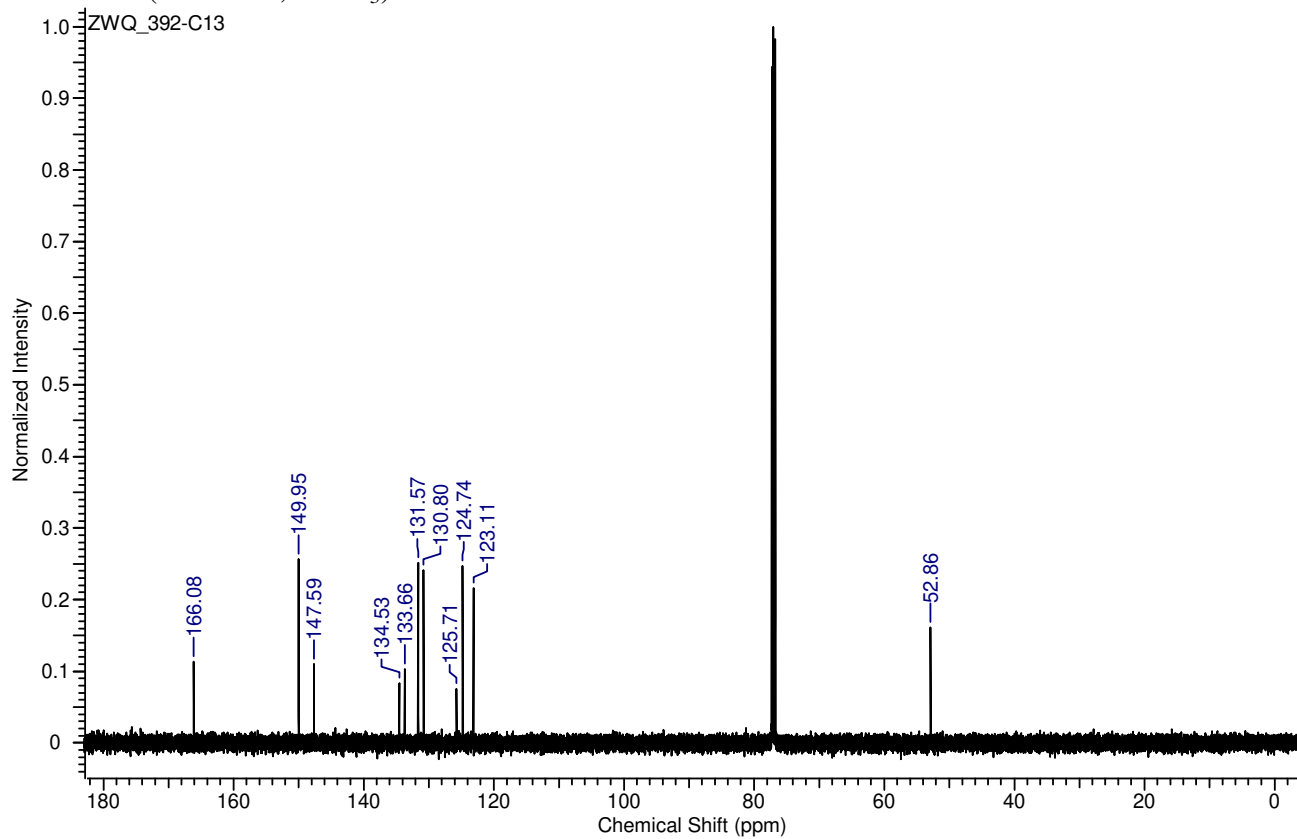


4j

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

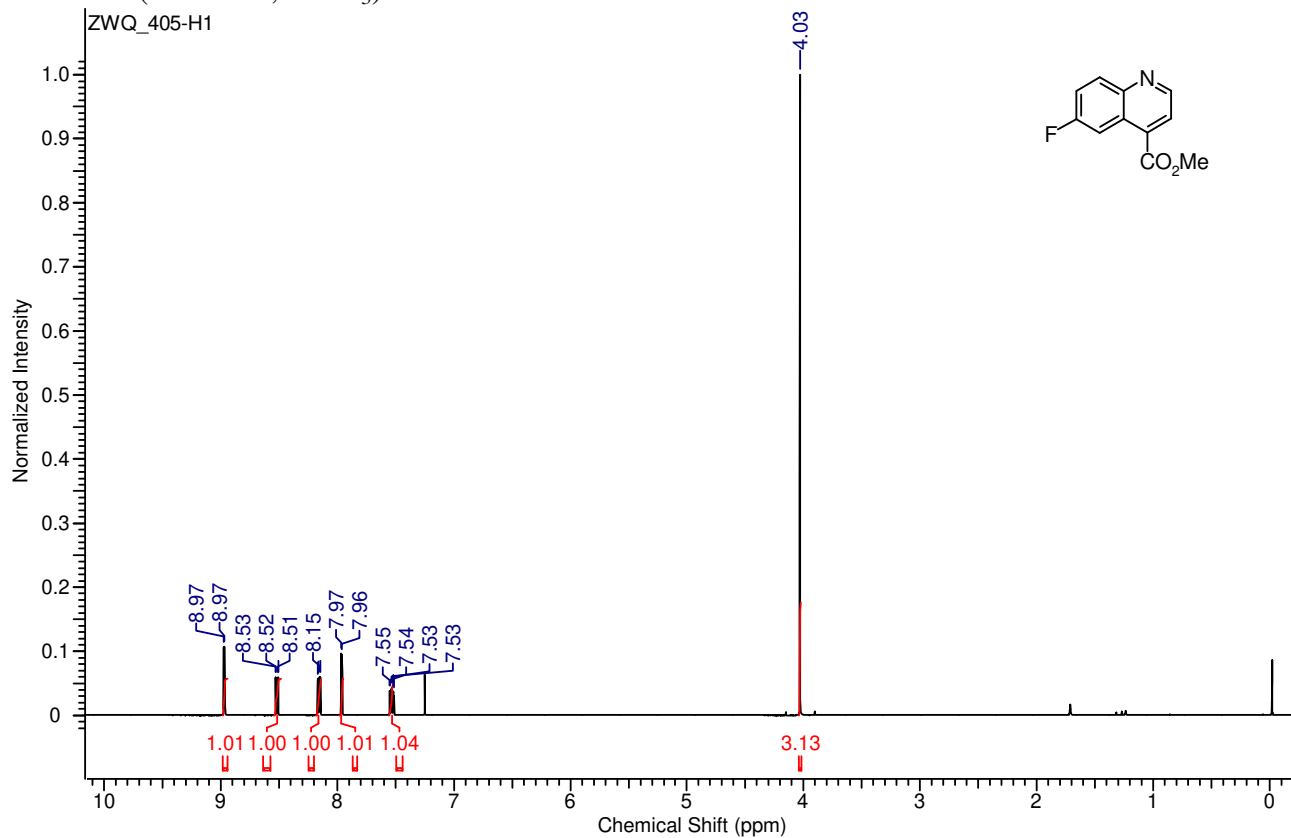


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

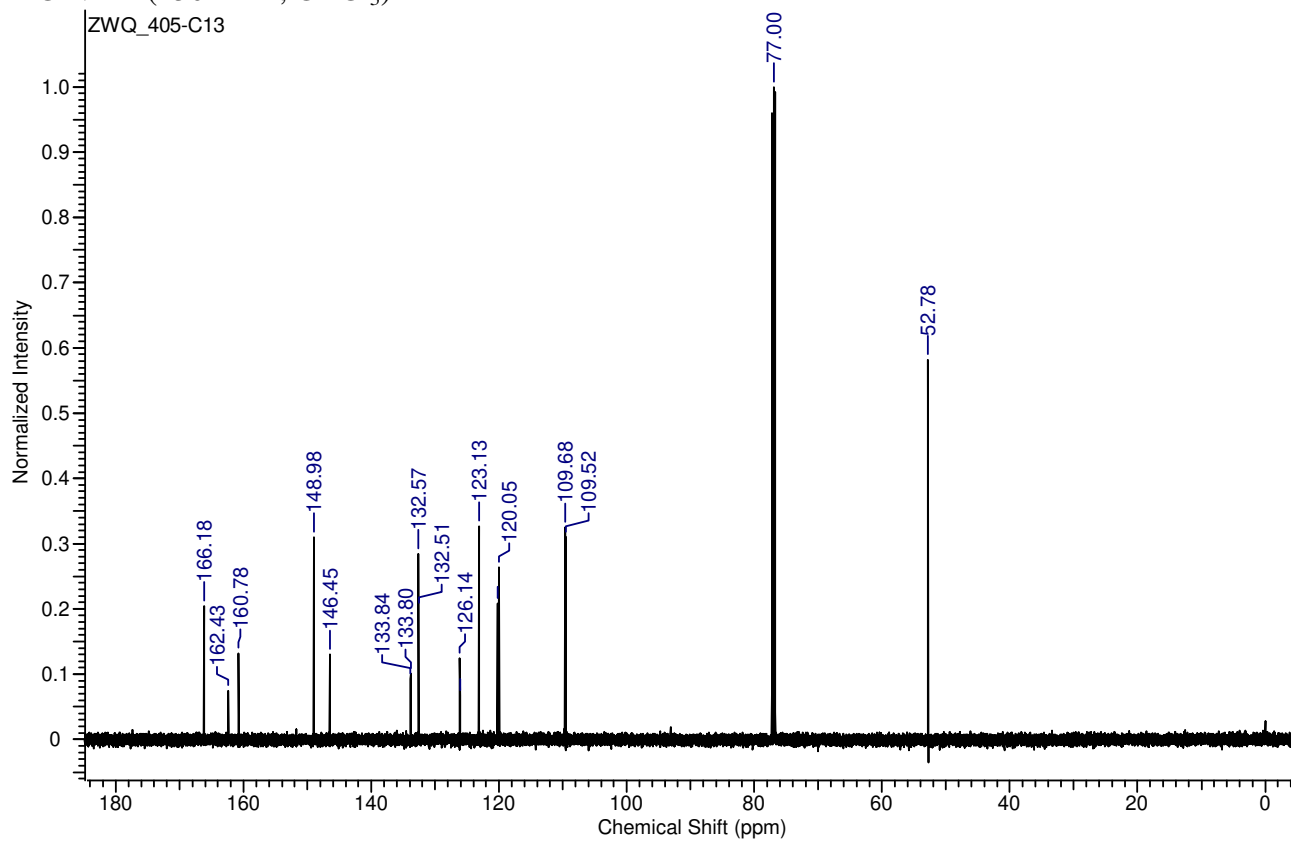


4o

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

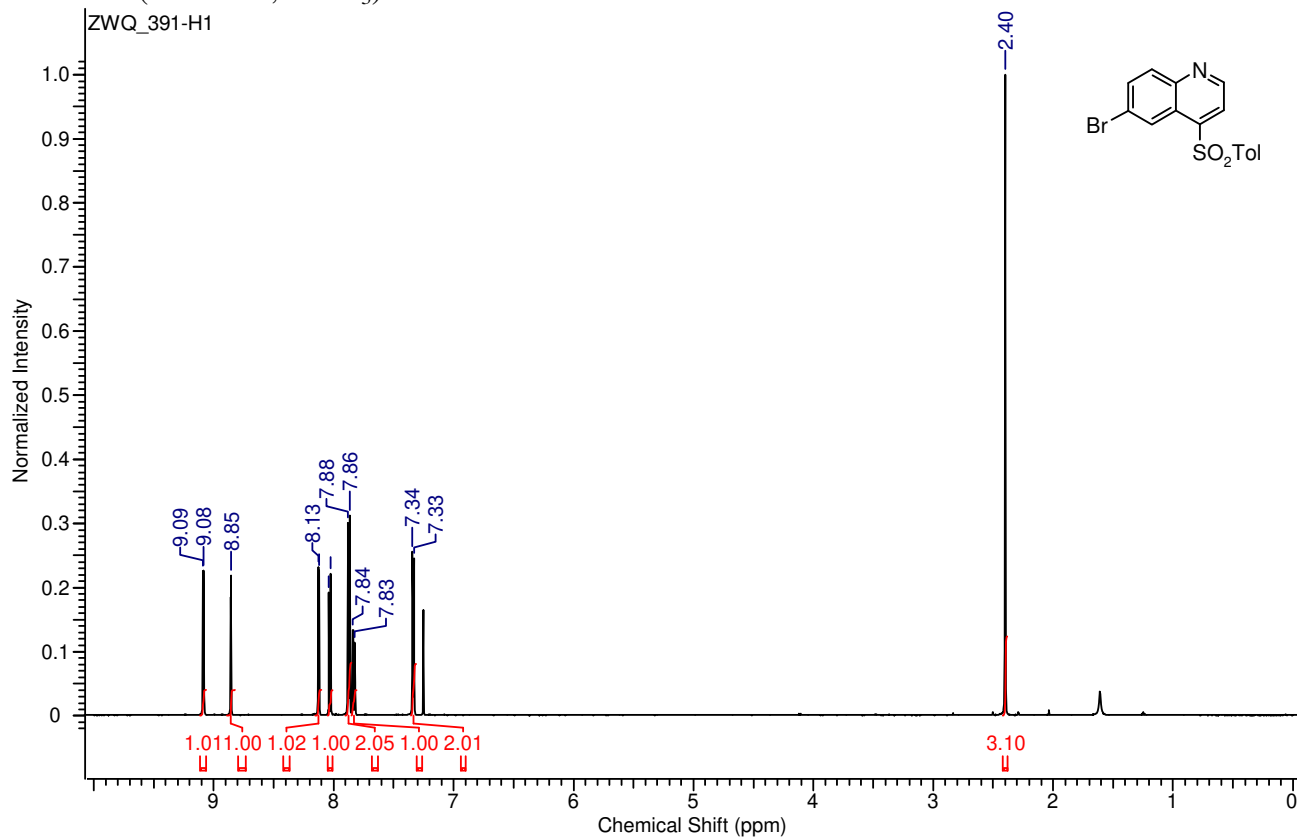


$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

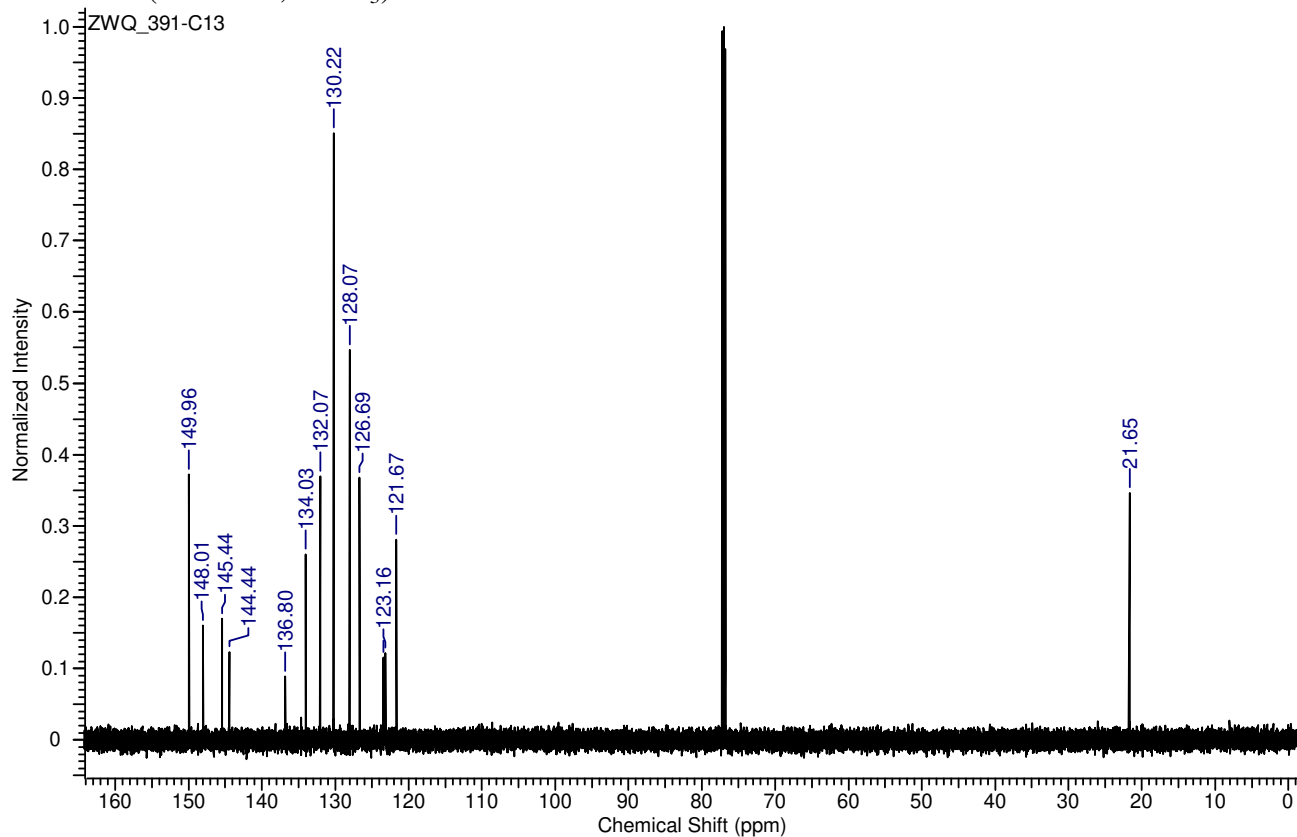


4p

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

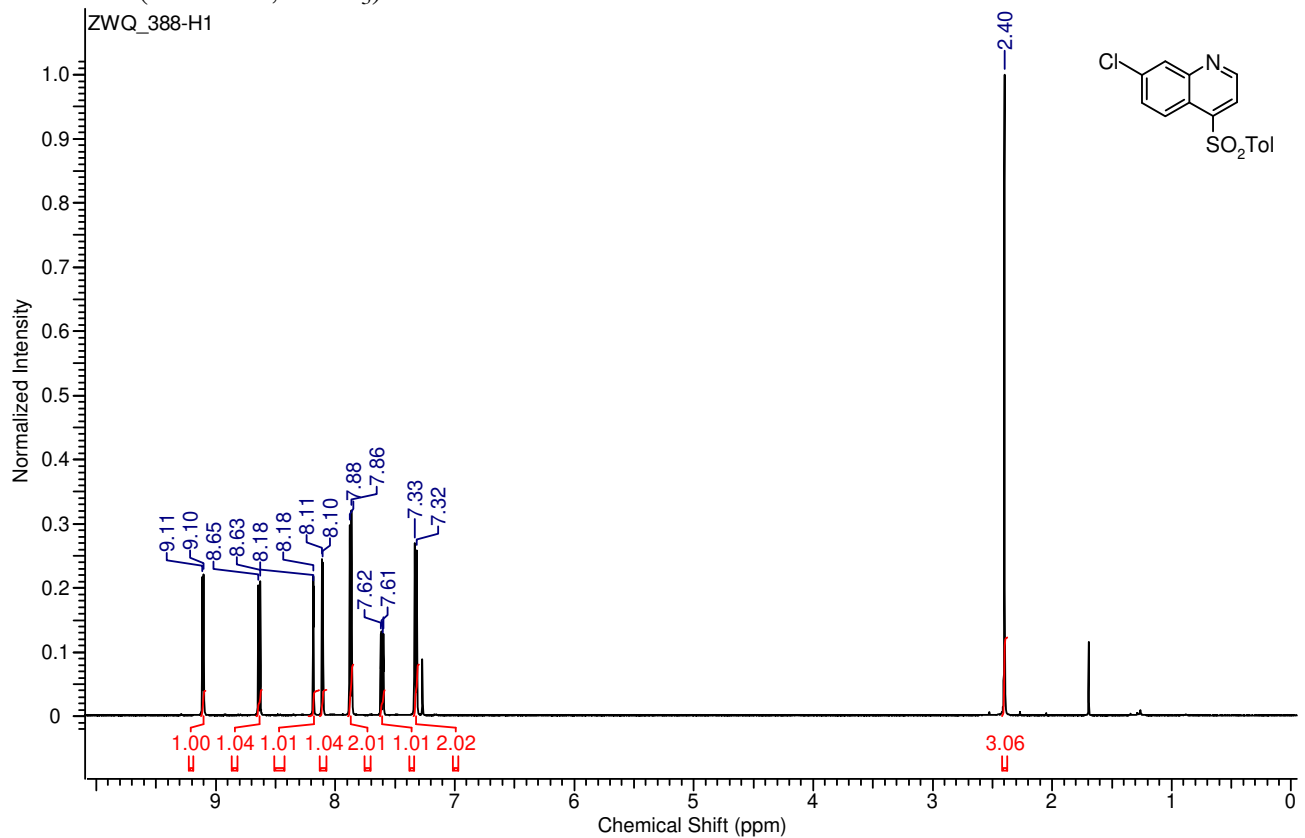


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

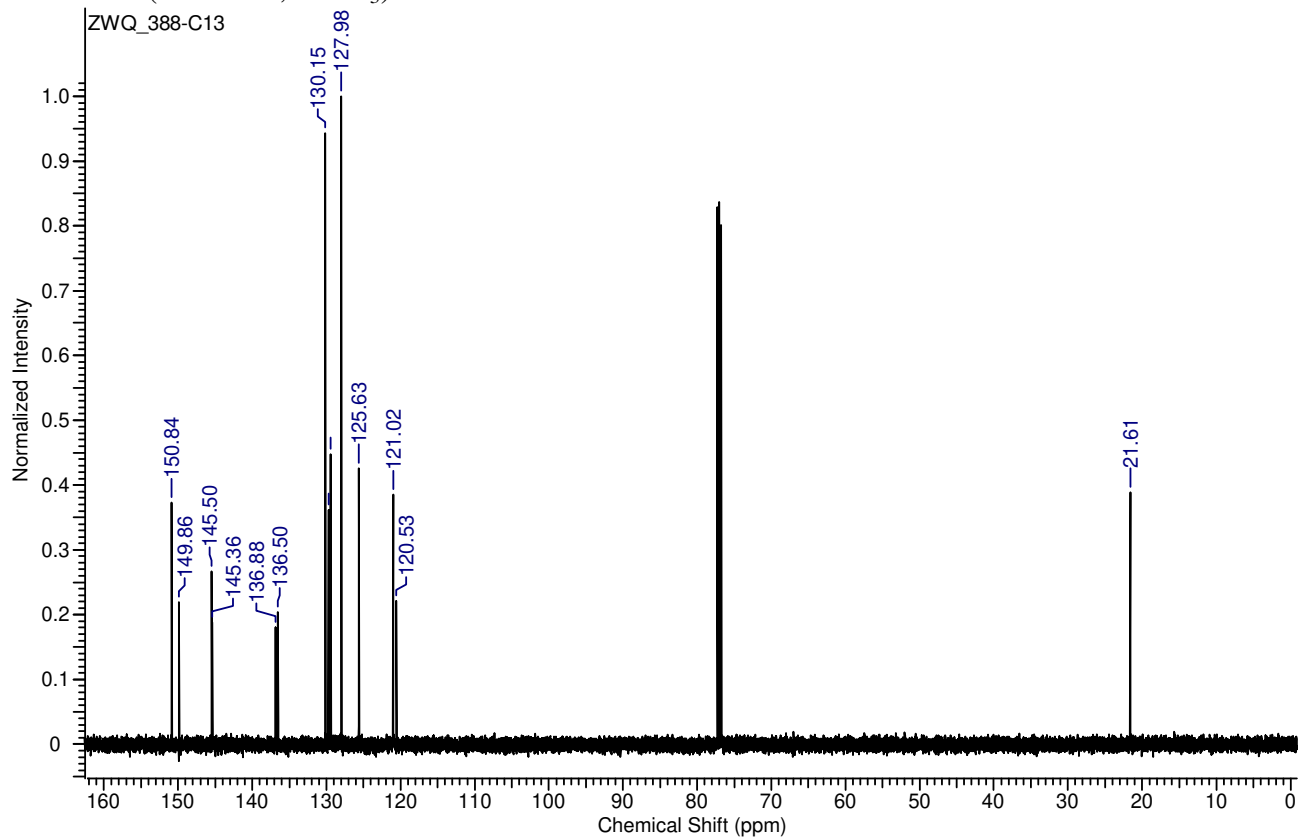


4r

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



# (2-Aminoaryl)iminophosphoranes as Versatile Starting Materials for the Synthesis of 1-Aryl-2-trifluoromethylbenzimidazoles

Magdalena Walewska-Królikiewicz<sup>a</sup>

Bogdan Wilk<sup>b</sup>

Andrzej Kwast<sup>a</sup>

Zbigniew Wróbel<sup>\*a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences,  
Kasprzaka 44, 01-224, Poland  
zbigniew.wrobel@icho.edu.pl

<sup>b</sup> Monmouth University, 400 Cedar Ave, West Long Branch,  
NJ 07764, USA

Received: 23.03.2022

Accepted after revision: 06.05.2022

Published online: 09.06.2022

DOI: 10.1055/s-0041-1737489; Art ID: st-2022-k0137-l

**Abstract** A new route to 2-(trifluoromethyl)benzimidazoles is described which involves the condensation of (2-arylamino)iminophosphoranes with trifluoroacetyl esters or trifluoroacetic anhydride. The method allows the synthesis of the title compounds from simple nitroarenes without the use of separate reduction steps and metallic reagents or expensive catalysts.

**Key words** cyclization, condensation, heterocycles, annulation, benzimidazoles

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

Supporting Information  
for DOI: 10.1055/s-0041-1737489

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

## Supporting Information

# (2-Aminoaryl)iminophosphoranes as Versatile Starting Materials for the Synthesis of 1-Aryl-2-trifluoromethylbenzimidazoles

Magdalena Walewska-Królikiewicz,<sup>a</sup> Bogdan Wilk,<sup>b</sup> Andrzej Kwast,<sup>a</sup> and Zbigniew Wróbel\*<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 00-266 Warsaw, Poland

<sup>b</sup>Monmouth University, 400 Cedar Ave, West Long Branch, NJ 07764, USA

Corresponding author: Fax: +48 22 632 66 81

E-mail: zbigniew.wrobel@icho.edu.pl

### CONTENTS:

General Remarks .....	S2
Synthesis and analytical data for new (2-aminoaryl)iminophosphoranes <b>1</b> .....	S2-S4
Analytical data for 1-aryl-2-trifluoromethylbenzimidazoles <b>2</b> .....	S4-S10
References .....	S10
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR spectra of all products .....	S11-S40
X-Ray crystallographic data for compound <b>3</b> .....	S41-S50

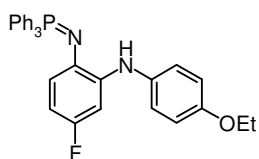
## General Remarks

Melting points were recorded in open capillary and are uncorrected. The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of all compounds studied were measured at temperature 298 K in  $\text{CDCl}_3$  or deuterated dimethyl sulfoxide ( $\text{DMSO}-d_6$ ) solutions with a Varian vnmrs-600 or Varian vnmrs-500 using tetramethylsilane (TMS) as the internal standard. Mass spectra (EI, 70 eV) were obtained on an AutoSpec Premier (Waters) spectrometer. Accurate mass measurements were obtained using magnetic sector mass analyzer (EI). Silica gel Merck 60 (230-400 mesh) was used for column chromatography. THF was distilled from sodium/benzophenone ketyl prior to use. DMF was dried over  $\text{CaH}_2$ , distilled and stored over molecular sieves. All commercial reagents were used without additional purification.

Except for **1f**, **1g**, **1m**, **1o**, **1s** and **1t** the starting (2-aminoaryl)iminophosphoranes were obtained according to the previously published procedures.<sup>1-6</sup>

## Synthesis of (2-aminoaryl)iminophosphoranes **1f**, **1g**, **1m** and **1o**. Representative procedure.<sup>2</sup>

To a stirred suspension of  $\text{PPh}_3$  (3.93 mg, 15.0 mmol) in dry MeCN (50 mL) solid *N*-(4-ethoxyphenyl)-4-fluoro-2-nitrosoaniline<sup>7</sup> (1.56 g, 6.0 mmol) was added portionwise during 30 minutes with external cooling with cold water, and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solid precipitated was filtered off, the filtrate was concentrated under vacuum and chromatographed using hexane-ethyl acetate mixtures (8:1 to 2:1) to obtain sufficiently pure iminophosphorane **1o**.



### Iminophosphorane **1o**

Yield 7.82 g (99%); Pale green crystals, mp 174-177 °C.

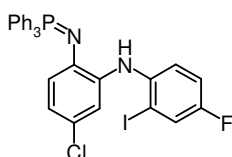
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 1.29 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 3.96 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 6.01 (td,  $J$  = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 6.15 (ddd,  $J$  = 8.5, 5.8, 1.4 Hz, 1H), 6.61 (dt,  $J$  = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.47 (br s, 1H), 7.53-7.55

(m, 6H), 7.59-7.62 (m, 3H), 7.72-7.76 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 15.2, 63.6, 98.0 (d,  $J$  = 27.2 Hz), 102.9 (d,  $J$  = 21.4 Hz), 115.7, 118.3 (dd,  $J$  = 9.2, 8.5 Hz), 121.9, 129.4 (d,  $J$  = 11.6 Hz), 130.5 (d,  $J$  = 99.4 Hz), 132.5 (d,  $J$  = 9.8 Hz), 132.55, 134.4 (d,  $J$  = 1.7 Hz), 135.9, 140.2 (dd,  $J$  = 11.6, 9.4 Hz), 154.0, 155.3 (d,  $J$  = 230.6 Hz).

MS (EI)  $m/z$  506 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 477 (49), 262 (22).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{OP}$   $[\text{M}]^+$ : 506.1923. Found: 506.1920.



### Iminophosphorane **1f**

Obtained from *N*-(4-fluoro-2-iodophenyl)-4-chloro-2-nitrosoaniline<sup>8</sup> (3.05 g, 8.1 mmol). Yield 4.43 g (88%); Brown crystals, mp 190-192 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 6.25 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.38 (dd,  $J$  = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 7.20 (dt,  $J$  = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J$  = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 7.53-7.57 (m, 6H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.76-7.80 (m, 6H).

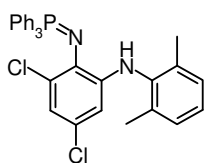
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 91.5 (d,  $J$  = 8.1 Hz), 111.8, 116.3 (d,  $J$  = 22.0 Hz), 118.3 (d,  $J$  = 8.1 Hz), 119.2, 121.1, 126.1 (d,  $J$  = 24.3 Hz), 129.5 (d,  $J$  = 11.6 Hz), 129.8 (d,  $J$  = 100.0 Hz), 132.6 (d,  $J$  = 9.8 Hz), 132.8 (d,  $J$  = 2.3 Hz), 138.3, 138.4, 138.5, 140.1 (d,  $J$  = 1.7 Hz), 156.6 (d,  $J$  = 242.2 Hz).

$^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -121.84$ .

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.202$ .

MS (EI)  $m/z$  624 (44), 622 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 496 (36), 262 (58), 233 (27).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{22}^{35}\text{ClFIN}_2\text{P}$   $[\text{M}]^+$ : 622.0238. Found: 622.0217.



### Iminophosphorane 1g

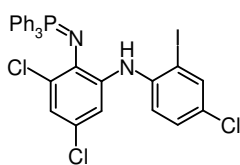
Obtained from *N*-(2,6-dimethylphenyl)-3,5-dichloro-2-nitrosoaniline<sup>9</sup> (5.90 g, 20 mmol). Yield 10.1 g (93%); Colorless crystals, mp 153-155 °C.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta = 1.89$  (s, 6H), 5.60 (dd,  $J = 2.4, 1.8$  Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.48 (dd,  $J = 2.4, 0.7$  Hz, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 6H), 7.55-7.59 (m, 3H), 7.64-7.69 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta = 18.1, 107.0, 116.7$  (d,  $J_{\text{PC}} = 2.9$  Hz), 122.8 (d,  $J_{\text{PC}} = 2.9$  Hz), 126.3, 127.4 (d,  $J_{\text{PC}} = 7.0$  Hz), 128.9, 129.3 (d,  $J_{\text{PC}} = 12.1$  Hz), 132.0 (d,  $J_{\text{PC}} = 101.7$  Hz), 132.2 (d,  $J_{\text{PC}} = 9.2$  Hz), 132.4 (d,  $J_{\text{PC}} = 2.9$  Hz), 133.2 (d,  $J_{\text{PC}} = 1.9$  Hz), 135.3, 138.1, 144.0 (d,  $J_{\text{PC}} = 9.2$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  542 (36), 540 (53,  $[\text{M}]^+$ ), 278 (100), 262 (62), 183 (62).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{27}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{P}$   $[\text{M}]^+$ : 540.1289. Found: 540.1292



### Iminophosphorane 1m

*N*-(4-Chloro-2-iodophenyl)-3,5-dichloro-2-nitrosoaniline was obtained from 2,4-dichloronitrobenzene (3.07 g, 16.0 mmol) and 4-chloro-2-iodoaniline (4.05 g, 16.0 mmol) following the published general procedure.<sup>8</sup>

Yield: 4.19 g (61%); mp 133-134 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 6.65$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 12.2 (br s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 96.8, 113.7, 120.1, 127.5, 129.8, 132.8, 133.8, 137.0, 139.6, 144.8, 147.2, 150.9$ .

MS (EI)  $m/z$  428 (2), 426 (2,  $[\text{M}]^+$ ), 408 (5), 301 (98), 299 (100), 236 (39), 234 (36).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_6^{35}\text{Cl}_3\text{IN}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 425.8590. Found: 425.8596.

Iminophosphorane **1m** was obtained from the above nitrosoaniline (3.69 g, 8.6 mmol). Yield 5.36 g (92%); Colorless crystals, mp 179-181 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 6.71$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 6H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.64-7.69 (m, 7H).

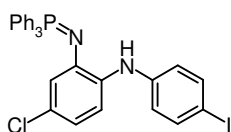
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 90.9, 111.9, 119.0, 120.7$  (d,  $J_{\text{PC}} = 2.3$  Hz), 123.1 (d,  $J_{\text{PC}} = 2.9$  Hz), 126.3, 128.2 (d,  $J_{\text{PC}} = 6.9$  Hz), 128.5 (d,  $J_{\text{PC}} = 12.1$  Hz), 128.8, 131.6 (d,  $J_{\text{PC}} = 2.9$  Hz), 131.9 (d,  $J_{\text{PC}} = 102.9$  Hz), 132.4 (d,  $J_{\text{PC}} = 9.8$  Hz), 135.4 (d,  $J_{\text{PC}} = 1.6$  Hz), 138.4, 139.9 (d,  $J_{\text{PC}} = 11.6$  Hz), 142.1.

MS (EI)  $m/z$  674 (80), 672 (80,  $[\text{M}]^+$ ), 622 (60), 263 (61), 262 (100).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{21}^{35}\text{Cl}_3\text{IN}_2^{31}\text{P}$   $[\text{M}]^+$ : 671.9553 Found: 671.9533.

## Synthesis of 2-(arylamino) iminophosphoranes 1 from 2-nitrodiarylamines. General procedure:<sup>5</sup>

To a solid 2-nitrodiarylamine (1 equiv.) was added  $\text{Ph}_3\text{P}$  (5 equiv.) and the mixture was heated up to melt, then it was stirred at 150 °C for 12 h. After cooling down, the crude mixture was chromatographed using hexane–EtOAc gradient eluent (9:1–2:1) to isolate sufficiently pure product 1.



### Iminophosphorane 1s

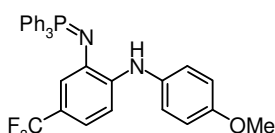
Obtained from *N*-(4-chloro-2-nitrophenyl)-4-iodoaniline (6.74 g, 18 mmol). Yield 7.18 g (66%); Colorless crystals, mp 150-152 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.38-6.39 (m, 1H), 6.60 (dd,  $J$  = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.93-6.95 (m, 2H), 7.13 (dd,  $J$  = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.45-6.54 (m, 8H), 6.55-7.00 (m, 3H), 7.70-7.75 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 80.9, 114.1, 117.1, 117.9, 119.4, 124.1, 128.8, (d,  $J_{\text{CP}}$  = 12.1 Hz), 129.9 (d,  $J_{\text{CP}}$  = 100.6 Hz), 132.1 (d,  $J_{\text{CP}}$  = 2.9 Hz), 132.4 (d,  $J_{\text{CP}}$  = 9.8 Hz), 135.5 (d,  $J_{\text{CP}}$  = 19.6 Hz), 137.9, 141.0, 143.6.

MS (EI)  $m/z$  604 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 478 (20), 262 (60), 183 (55).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{35}\text{ClIN}_2\text{P}$   $[\text{M}]^+$ : 604.0332. Found: 604.0331.



### Iminophosphorane 1t

Obtained from *N*-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-methoxyaniline (4.68 g, 15 mmol). Yield 5.77 g (71%); Pale pink crystals, mp 152-153 °C.

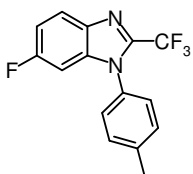
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.83 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 7.00 (dd,  $J$  = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.48-7.60 (m, 10H), 7.75-7.81 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 55.6, 108.8, 114.6, 115.1 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 4.4 Hz), 118.8 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 31.2 Hz), 123.1, 124.0, 125.1 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 270.5 Hz), 128.8 (d,  $J_{\text{CP}}$  = 12.1 Hz), 130.2 (d,  $J_{\text{CP}}$  = 100.1 Hz), 132.1 (d,  $J_{\text{CP}}$  = 2.9 Hz), 132.5 (d,  $J_{\text{CP}}$  = 9.8 Hz), 135.7, 137.5, 142.8 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 19.6 Hz), 155.2.

MS (EI)  $m/z$  542 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 527 (32), 262 (24).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{OP}$   $[\text{M}]^+$ : 542.1735. Found: 542.1726.

## Analytical data for 2-trifluoromethylbenzimidazoles 2b-t.



### 6-Chloro-1-(4-methylphenyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2b)

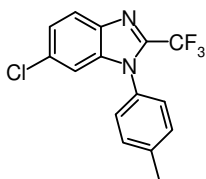
Procedure A: 885 mg (95%); Brown crystals, mp 70-73 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.49 (s, 3H), 7.14 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.36 (dd,  $J$  = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.84 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 21.3, 111.3, 118.6 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 271.7 Hz), 122.4, 124.9, 127.0, 130.5, 131.2, 131.7, 137.9, 139.2, 140.5, 141.8 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 38.7 Hz).

MS (EI)  $m/z$  312 (42), 310 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 91 (25).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}^{35}\text{ClF}_3\text{N}_2$   $[\text{M}]^+$ : 310.0485. Found: 310.0483.



### 6-Bromo-1-(4-methylphenyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2c)

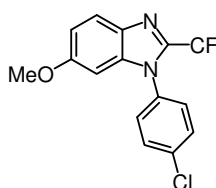
Procedure B2: Yield 533 mg (50%); Brick-red crystals, mp 101-103 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.49 (s, 3H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.30 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.50 (dd,  $J$  = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 21.3, 114.3, 118.6 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 272.2 Hz), 119.2, 122.7, 117.1, 127.6, 130.5, 131.2, 138.2, 139.6, 140.5, 141.6 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 38.7 Hz).

MS (EI)  $m/z$  356 (99), 354 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 206 (14), 205 (14), 91 (28).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}^{79}\text{BrF}_3\text{N}_2$   $[\text{M}]^+$ : 353.997. Found: 353.9977.



### 1-(4-Chlorophenyl)-6-methoxy-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2d)

Procedure C: Yield 784 mg (80%); Procedure A: 685 mg (70%); Pale pink crystals, mp 152-155 °C (lit.<sup>10</sup> mp 152-154 °C).

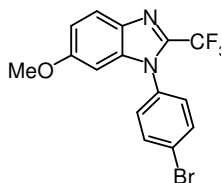
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.77 (s, 3H), 6.49 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J$  = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.79 (d,  $J$  = 9.0 Hz,

1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 55.8, 93.0, 114.6, 118.7 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 271.7 Hz), 122.2, 128.8, 130.2, 133.0, 135.0, 136.1, 137.9, 139.7 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 38.5 Hz), 159.0.

MS (EI)  $m/z$  328 (43), 326 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 311 (31), 276 (10).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}^{35}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 326.0434. Found: 326.0423.



### 1-(4-Bromophenyl)-6-methoxy-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2e)

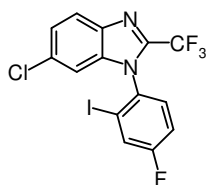
Procedure B1: Yield 981 mg (88%); Colorless crystals, mp 139-141 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.78 (s, 3H), 6.49 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J$  = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.79 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 55.8, 93.0, 114.7, 118.7 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 271.4 Hz), 122.2, 124.1, 129.1, 133.2, 133.5, 135.0, 137.8, 139.5, 149.4 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 38.7 Hz).

MS (EI)  $m/z$  372 (99), 370 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 357 (32), 355 (33), 276 (28), 248 (29).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}^{79}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 369.9929. Found: 369.9931.



### 6-Chloro-1-(4-fluoro-2-iodophenyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2f)

Procedure B1: Yield 477 mg (36%); Coral-red crystals, mp 150-153 °C.

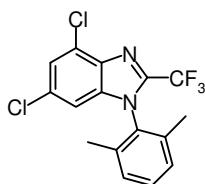
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.00 (dd,  $J$  = 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.30 (ddd,  $J$  = 8.7, 7.6, 2.8 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J$  = 8.7, 5.0 Hz,

1H), 7.78 (dd,  $J$  = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 98.1 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 8.7 Hz), 111.2, 116.8 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 22.5 Hz), 118.2 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 272.2 Hz), 122.7, 125.3, 127.5 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 24.8 Hz), 130.4 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 9.2 Hz), 132.3, 133.1 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 3.5 Hz), 136.6, 139.2, 140.1 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 39.2 Hz), 161.8, 163.5.

MS (EI)  $m/z$  442 (37), 440 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 314 (65).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_6^{35}\text{ClF}_4\text{IN}_2$   $[\text{M}]^+$ : 439.9200. Found: 439.9199.



**4,6-Dichloro-1-(2,6-dimethylphenyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2g)**

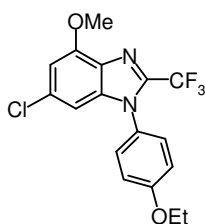
Procedure B1: Yield 97 mg (9%); Colorless crystals, mp 125-128 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.92 (s, 6H), 6.87 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 17.1, 109.5, 118.2 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 272.2 Hz), 124.9, 127.4, 130.0, 130.6, 131.5, 132.0, 136.6, 136.7, 137.4, 141.9 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 39.3 Hz).

MS (EI)  $m/z$  360 (64), 358 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 291 (36), 289 (60), 254 (30).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}^{35}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2$   $[\text{M}]^+$ : 358.0251. Found: 358.0253.



**6-Chloro-1-(4-ethoxyphenyl)-4-methoxy-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2h)**

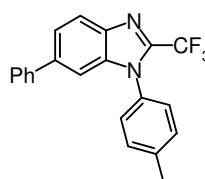
Procedure C: Yield 655 mg (59%); Colorless crystals, mp 138-141 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.47 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.11 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 6.71 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.75 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14.7, 56.2, 63.9, 103.8, 105.6, 115.3, 118.5 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 272.2 Hz), 126.2, 128.5, 130.0, 132.3, 139.0, 140.4 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 38.7 Hz), 152.5, 160.1.

MS (EI)  $m/z$  372 (38), 370 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 341 (64), 326 (68), 311 (19).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}^{35}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 370.0696. Found: 370.0686.



**1-(4-Methylphenyl)-6-phenyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2i)**

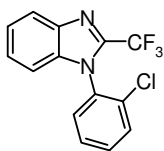
Procedure B3: Yield 897 mg (85%); Orange crystals, mp 116-118 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.49 (s, 3H), 7.30-7.35 (m, 4H), 7.38-7.43 (m, 4H), 7.54-7.55 (m, 2H), 7.65 (dd,  $J$  = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 21.3, 109.5, 118.8 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 272.2 Hz), 121.5, 123.9, 127.2, 127.47, 127.51, 128.8, 130.4, 131.7, 137.9, 139.6, 140.1, 140.2, 141.0, 141.3 (q,  $J_{\text{FC}}$  = 38.1 Hz).

MS (EI)  $m/z$  352 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 166 (12), 91 (9).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2$   $[\text{M}]^+$ : 352.1187. Found: 352.1176.



### 1-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2j)

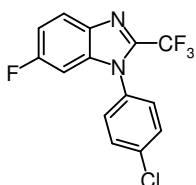
Procedure A: Yield 578 mg (65%); Yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.00-7.02 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 111.0, 118.6 (q,  $J_{\text{FC}} = 272.2$  Hz), 127.6, 124.1, 126.0, 128.0, 130.1, 130.7, 131.6, 132.1, 133.2, 136.4, 140.70, 140.70 (q,  $J_{\text{FC}} = 38.7$  Hz)

MS (EI)  $m/z$  298 (34), 296 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 261 (25), 192 (22).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_8^{35}\text{ClF}_3\text{N}_2$   $[\text{M}]^+$ : 296.0328. Found: 296.0339.



### 1-(4-Chlorophenyl)-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2k)

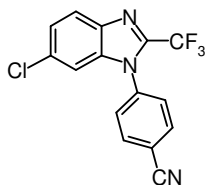
Procedure B1: Yield 860 mg (91%); Orange crystals, mp 75-79 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.81 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 1H), 7.16 (dt,  $J = 9.0, 2.5$  Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.87 (dd,  $J = 9.0, 4.7$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 97.5 (d,  $J_{\text{FC}} = 28.3$  Hz), 113.3 (d,  $J_{\text{FC}} = 25.4$  Hz), 118.5 (q,  $J_{\text{FC}} = 271.7$  Hz), 122.8 (d,  $J_{\text{FC}} = 10.4$  Hz), 128.6, 130.3, 132.5, 136.4, 137.1, 137.3 (d,  $J_{\text{FC}} = 14.4$  Hz), 141.3 (qd,  $J_{\text{FC}} = 39.3, 3.5$  Hz), 161.4 (d,  $J_{\text{FC}} = 245.1$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  316 (37), 314 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 210 (22).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_7^{35}\text{ClF}_4\text{N}_2$   $[\text{M}]^+$ : 314.0234. Found: 314.0246.



### 4-[6-Chloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]benzonitrile (2l)

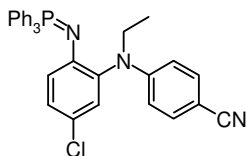
Procedure B5: Yield 510 mg (53%); Pale pink crystals, mp 143-145 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.13 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz, 1H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.92-7.95 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 110.8, 114.6, 117.2, 118.4 (q,  $J_{\text{FC}} = 272.2$  Hz), 122.8, 125.6, 128.3, 132.5, 134.0, 137.0, 137.8, 139.3, 141.1 (q,  $J_{\text{FC}} = 39.3$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  323 (36), 321 (100,  $[\text{M}]^+$ ).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_7^{35}\text{ClF}_3\text{N}_3$   $[\text{M}]^+$ : 321.0281. Found: 321.0279.



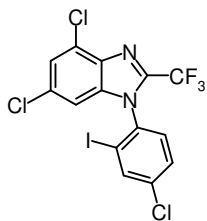
**5-Chloro-1-N-(4-cyanophenyl)-1-N-ethyl-2-N-(triphenyl- $\lambda$ 5-phosphanylidene)benzene-1,2-diamine** was isolated in addition to **2l** from the reaction.

Procedure B5: Yield 520 mg (24%); Colorless crystals, mp 192-195 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.77 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.45 (dd,  $J = 8.6, 1.1$  Hz, 1H), 6.53-6.56 (m, 2H), 6.81 (dd,  $J = 8.6, 2.7$  Hz, 1H), 7.09 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 6H), 7.46-7.52 (m, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 12.7, 46.5, 96.7, 112.5, 121.2 (d,  $J_{\text{PC}} = 14.4$  Hz), 123.0 (d,  $J_{\text{PC}} = 10.4$  Hz), 127.3, 128.6 (d,  $J_{\text{PC}} = 12.1$  Hz), 129.8, 130.4 (d,  $J_{\text{PC}} = 100.0$  Hz), 131.8 (d,  $J_{\text{PC}} = 2.9$  Hz), 132.2 (d,  $J_{\text{PC}} = 9.8$  Hz), 132.9, 138.6 (d,  $J_{\text{PC}} = 22.5$  Hz), 147.0, 151.6.

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{27}^{35}\text{ClN}_3^{31}\text{P}$   $[\text{M}]^+$ : 531.1631 Found: 531.1628.



**4,6-Dichloro-1-(4-chloro-2-iodophenyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2m)**

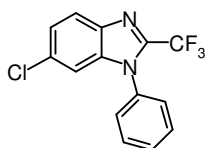
Procedure A: Yield 915 mg (62%); Colorless crystals, mp. 81-83 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.91 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 98.1, 110.1, 118.0 (q, *J*<sub>FC</sub> = 272.8 Hz), 125.1, 127.6, 129.9, 130.1, 132.4, 135.2, 136.9, 137.1, 137.7, 139.9, 141.4 (q, *J*<sub>FC</sub> = 39.3 Hz).

MS (EI) *m/z* 494 (37), 492 (98), 490 (100, [M]<sup>+</sup>), 330 (24), 328 (36), 198 (26).

HRMS (EI) *m/z* Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>5</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 489.8515. Found: 489.8505.



**6-Chloro-2-1-phenyl-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2n)**

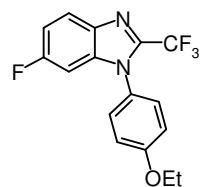
Procedure A: Yield 820 mg (92%); Pale pink crystals, mp 157-160 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.13 (dd, *J* = 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 3H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 0.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 111.2, 118.4 (q, *J*<sub>FC</sub> = 272.2 Hz), 122.4, 125.0, 127.3, 129.9, 130.2, 131.8, 133.9, 137.1, 139.2, 141.5 (q, *J*<sub>FC</sub> = 38.7 Hz).

MS (EI) *m/z* 298 (47), 296 (100, [M]<sup>+</sup>), 192 (16).

HRMS (EI) *m/z* Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>8</sub><sup>35</sup>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 296.0328. Found: 296.0328.



**1-(4-Ethoxyphenyl)-6-fluoro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2o)**

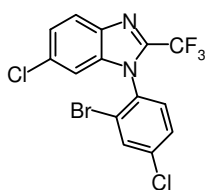
Procedure A: Yield 875 mg (90%); Yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.11 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.80 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.11 (dt, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.83 (dd, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 14.7, 63.9, 97.7 (d, *J*<sub>FC</sub> = 37.7 Hz), 113.0 (d, *J*<sub>FC</sub> = 25.4 Hz), 115.4, 118.6 (q, *J*<sub>FC</sub> = 272.2 Hz), 122.5 (d, *J*<sub>FC</sub> = 10.4 Hz), 126.2, 128.4, 137.0, 137.8 (d, *J*<sub>FC</sub> = 14.4 Hz), 141.7 (q, *J*<sub>FC</sub> = 38.3 Hz), 160.1, 161.3 (d, *J*<sub>FC</sub> = 244.5 Hz).

MS (EI) *m/z* 324 (100, [M]<sup>+</sup>), 296 (97), 227 (26).

HRMS (EI) *m/z* Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O [M]<sup>+</sup>: 324.0886. Found: 324.0870.



**1-(2-Bromo-4-chlorophenyl)-6-chloro-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2p)**

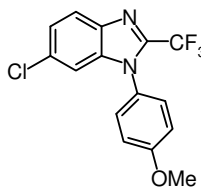
Procedure A: Yield 681 mg (55%); Pale yellow crystals, mp 157-160 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.01 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 111.0, 118.3 (q,  $J_{\text{FC}} = 272.2$  Hz), 122.7, 123.6, 125.4, 129.1, 130.7, 131.9, 132.3, 133.8, 136.4, 137.7, 139.2, 141.2 (q,  $J_{\text{FC}} = 39.3$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  412 (54), 410 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 408 (71), 294 (26).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_6^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2$   $[\text{M}]^+$ : 407.9043. Found: 407.9057.



### 6-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2q)

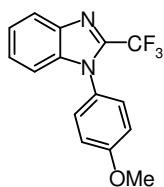
Procedure A: Yield 950 mg (97%); Pale purple crystals, mp 112-115 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.90 (s, 3H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.13 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.35 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 55.6, 111.2, 115.0, 118.6 (q,  $J_{\text{FC}} = 272.7$  Hz), 122.3, 124.9, 126.2, 128.6, 131.7, 138.1, 139.2, 141.8 (q,  $J_{\text{FC}} = 38.1$  Hz), 160.7.

MS (EI)  $m/z$  328 (25), 330 (100,  $[\text{M}]^+$ ).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}^{35}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 326.0434. Found: 326.0437.



### 1-(4-Methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2r)

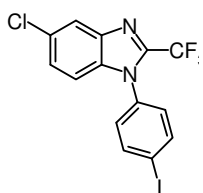
Procedure A: Yield 658 mg (75%); Colorless crystals, mp 87-89 °C (lit.<sup>10</sup> mp 84-88 °C).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.89 (s, 3H), 7.04-7.06 (m, 2H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.90-7.92 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 55.6, 111.2, 114.8, 118.8 (q,  $J_{\text{FC}} = 272.7$  Hz), 121.3, 123.9, 125.7, 126.8, 128.6, 137.5, 140.6, 141.1 (q,  $J_{\text{FC}} = 38.1$  Hz), 160.5.

MS (EI)  $m/z$  292 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 277 (12), 249 (10).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 292.0823. Found: 292.0815.



### 5-Chloro-1-(4-iodophenyl)-2-trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2s)

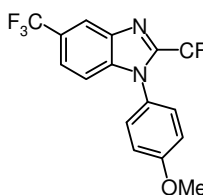
Procedure A: Yield 975 mg (77%); Pink crystals, mp 151-153 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.08 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.16-7.18 (m, 2H), 7.37 (dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.93-7.95 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 96.1, 111.9, 118.5 (q,  $J_{\text{FC}} = 272.2$  Hz), 121.2, 126.8, 129.0, 130.0, 133.7, 135.5, 139.3, 141.4, 141.7 (q,  $J_{\text{FC}} = 39.3$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  424 (37), 422 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 260 (37).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_7^{35}\text{ClF}_3\text{IN}_2$   $[\text{M}]^+$ : 421.9295. Found: 421.9282.



### 1-(4-Methoxyphenyl)-2,5-bis(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (2t)

Procedure A: Yield 766 mg (71%); Yellow crystals, mp 77-79 °C.

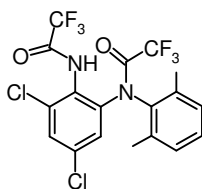
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.92 (s, 3H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.21 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 55.6, 112.0, 115.1, 118.5 (q,  $J_{\text{FC}} = 272.2$  Hz),

119.3 (q,  $J_{FC} = 4.6$  Hz), 122.5 (q,  $J_{FC} = 3.5$  Hz), 124.1 (q,  $J_{FC} = 271.7$  Hz), 126.1, 126.6 (q,  $J_{FC} = 32.9$  Hz), 128.5, 139.3, 140.0, 143.0 (q,  $J_{FC} = 38.7$  Hz), 160.8.

MS (EI)  $m/z$  360 (100,  $[M]^+$ ), 317 (12), 291 (15), 222 (30).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $C_{16}H_{10}F_6N_2O$   $[M]^+$ : 360.0697. Found: 360.0703.



***N*-{2,4-Dichloro-6-[(2,6-dimethylphenyl)(trifluoroacetyl)amino]phenyl}-2,2,2-trifluoroacetamide (3)**

Procedure A: Yield 1.26 g (89%); Colorless crystals, mp 149-151 °C.

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 2.15$  (s, 6H), 6.71 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.66 (br s,

1H).

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 17.9$ , 115.6 (q,  $J_{FC} = 287.8$  Hz), 115.7 (q,  $J_{FC} = 288.4$  Hz), 123.4, 125.7, 129.5, 129.6, 130.6, 135.3, 135.5, 135.7, 137.0, 137.8, 154.5 (q,  $J_{FC} = 38.1$  Hz), 158.4 (q,  $J_{FC} = 37.6$  Hz).

$^{19}F$  NMR (470 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = -70.40$ ,  $-75.96$ .

MS (EI)  $m/z$  474 (68), 472 (100,  $[M]^+$ ), 405 (98), 403 (66), 339 (48), 264 (32), 261 (46), 105 (62).

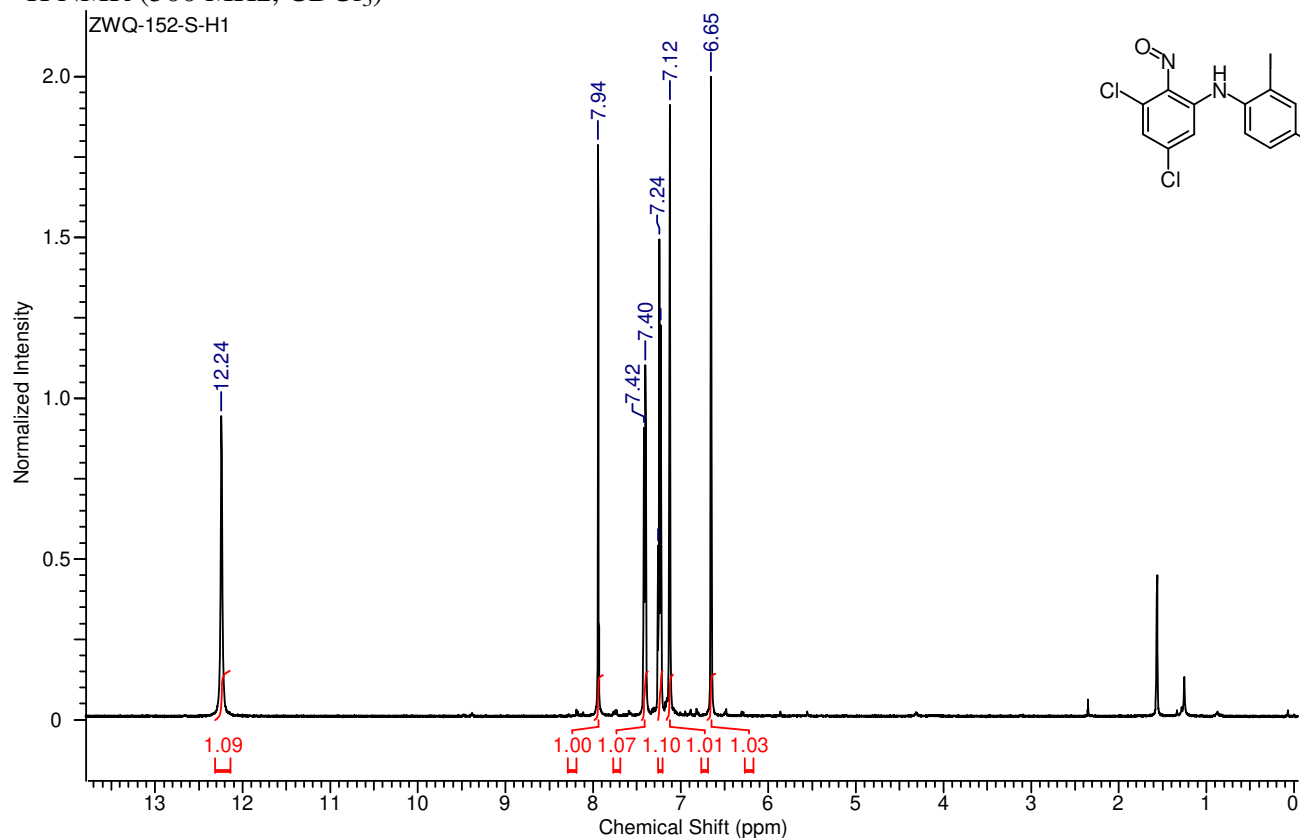
HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $C_{18}H_{12}^{35}Cl_2F_6N_2O_2$   $[M]^+$ : 472.0180. Found: 472.0175.

## References

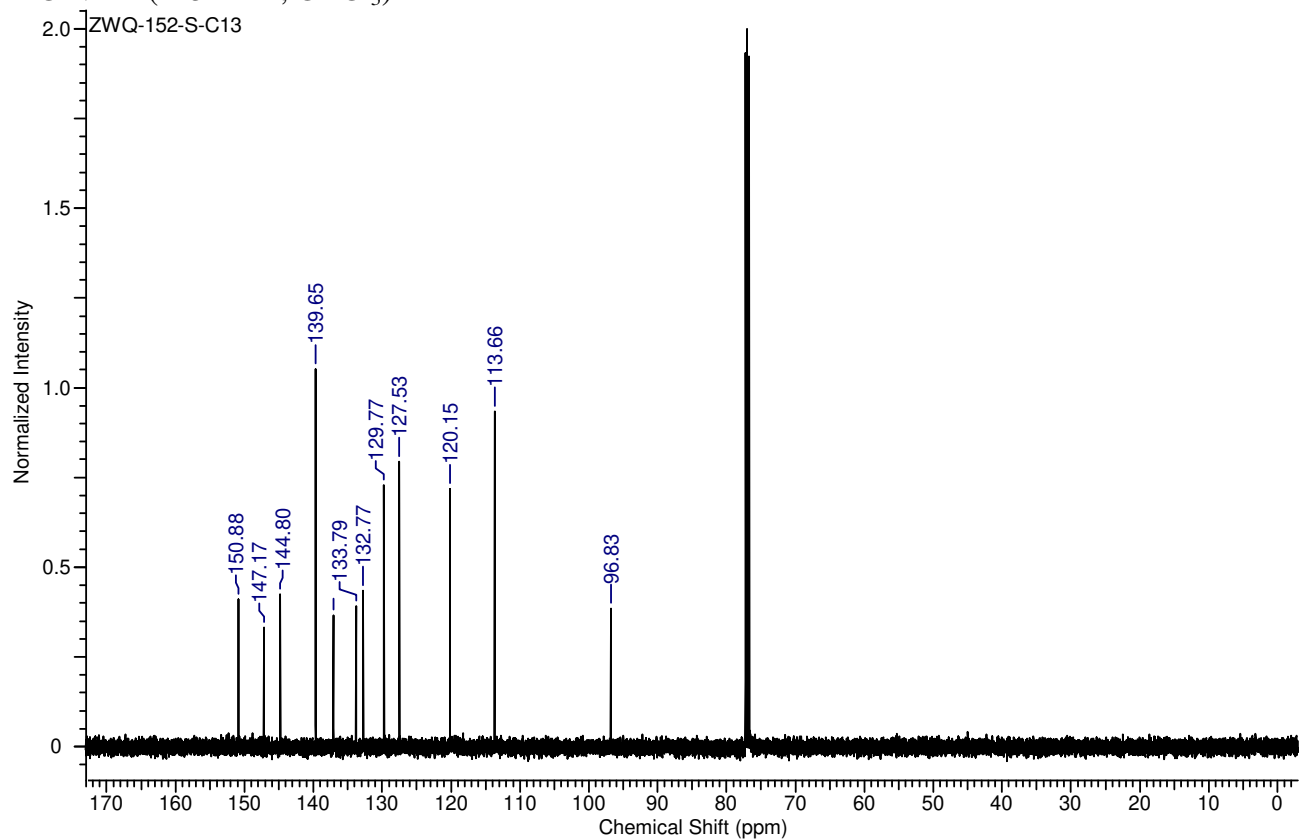
1. Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Synthesis* **2016**, *48*, 1159.
2. Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Synlett* **2014**, *25*, 217.
3. Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Arkivoc* **2016**, (iv), 67.
4. Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Synthesis* **2016**, *48*, 263.
5. Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Heteroatm Chem.* **2016**, *27*, 372.
6. Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Synlett* **2014**, *25*, 1987.
7. Walewska-Królikiewicz, M.; Wilk, B.; Cmoch, P.; Wróbel, Z. *Synlett* **2013**, *24*, 973.
8. Trawczyński, A.; Telega, M.; Wróbel, Z. *Synlett*, **2015**, *26*, 1352.
9. Wróbel, Z.; Kwast, A. *Synthesis* **2010**, *22*, 3865.
10. Uneyama, K.; Kobayashi, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3003.

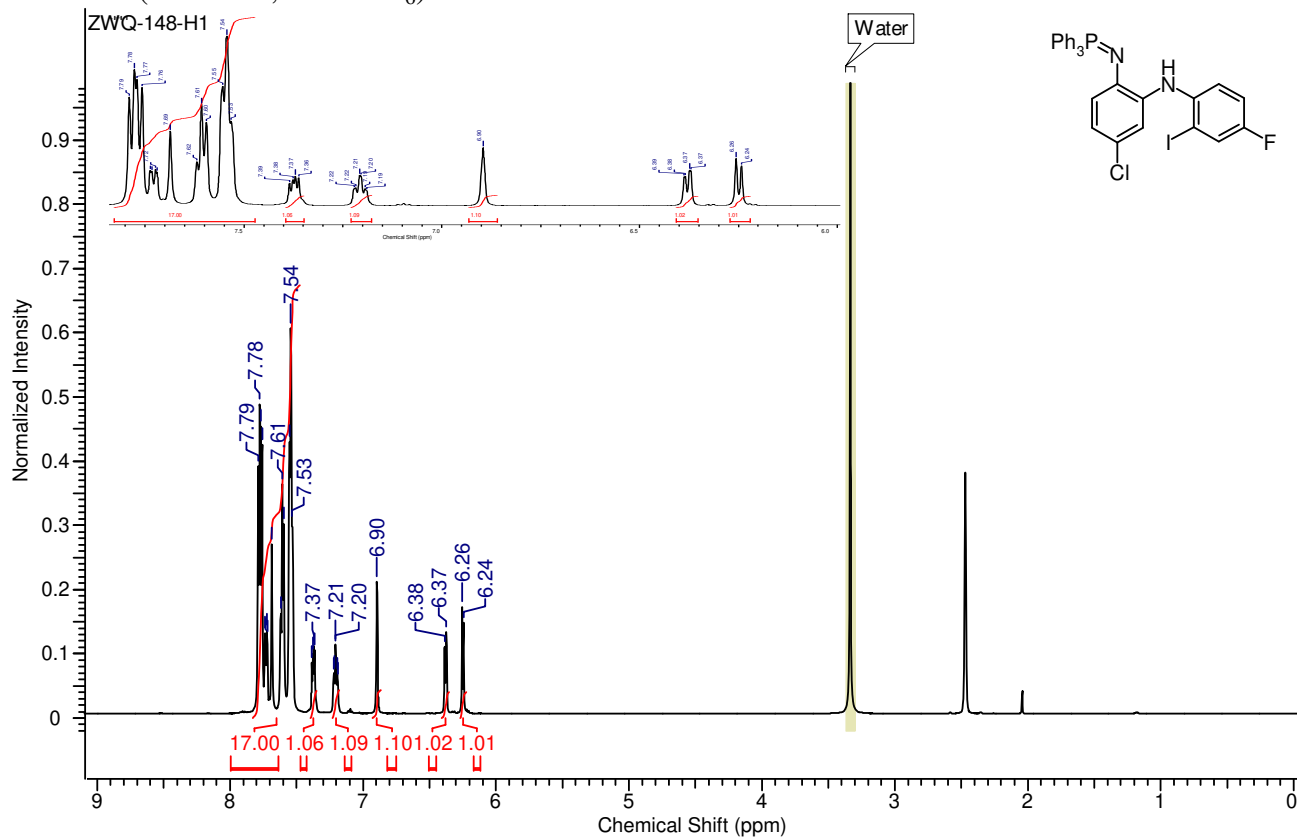
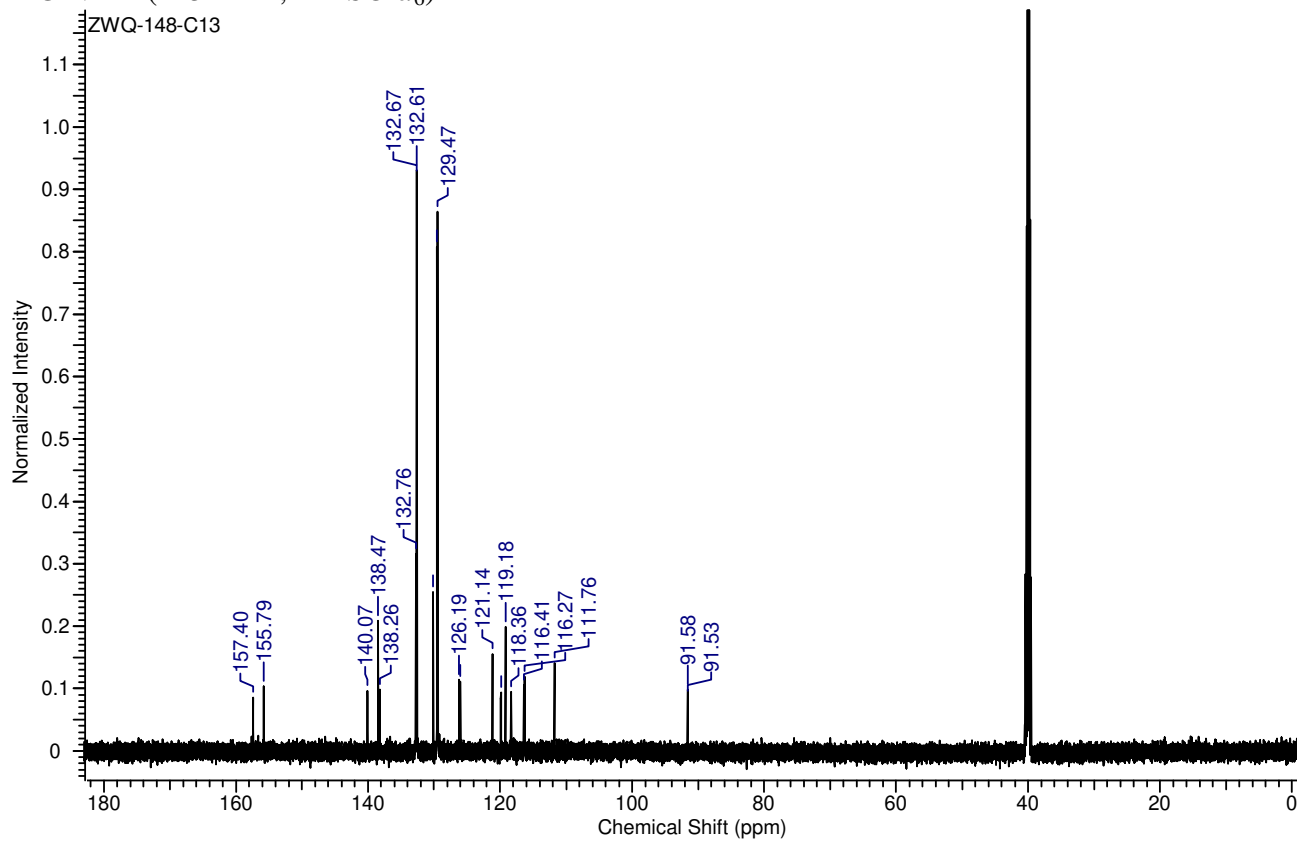
# *N*-(4-Chloro-2-iodophenyl)-3,5-dichloro-2-nitrosoaniline

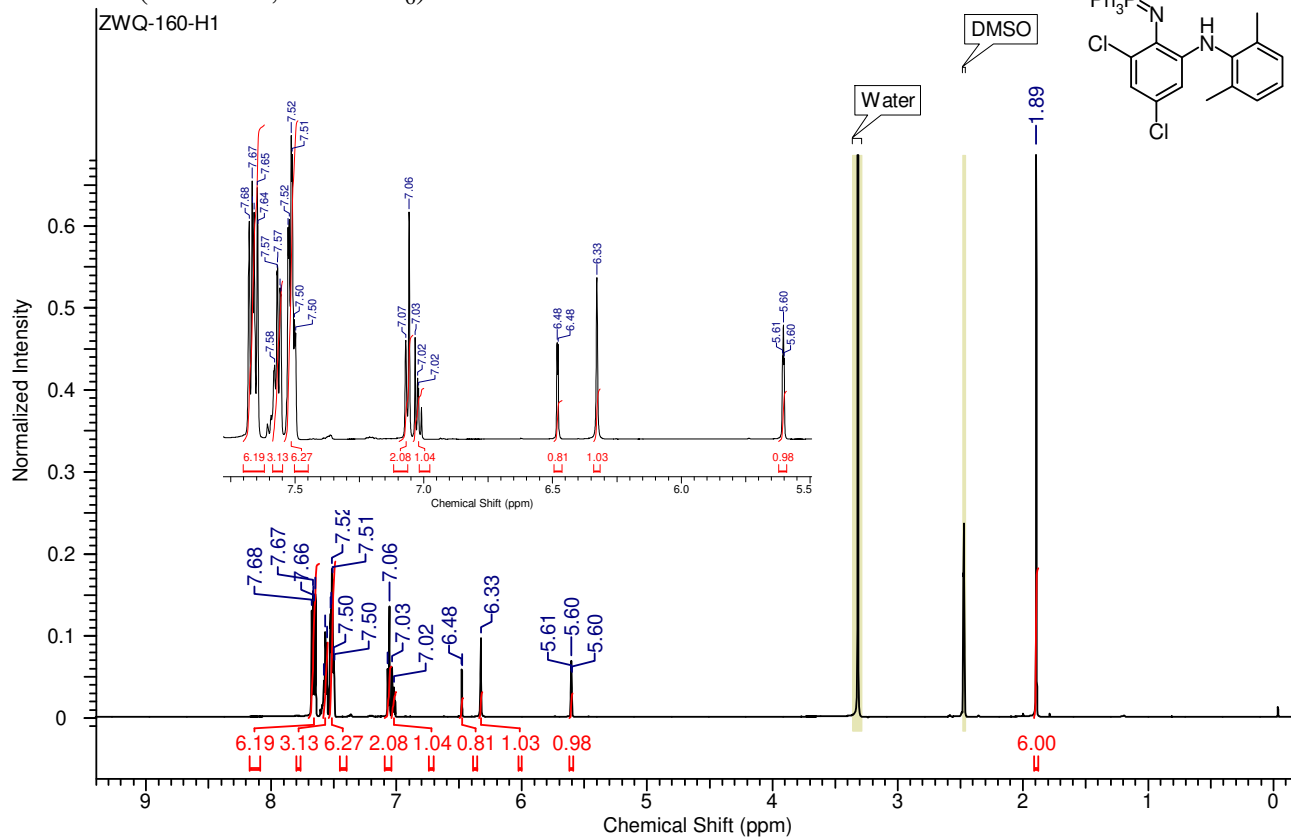
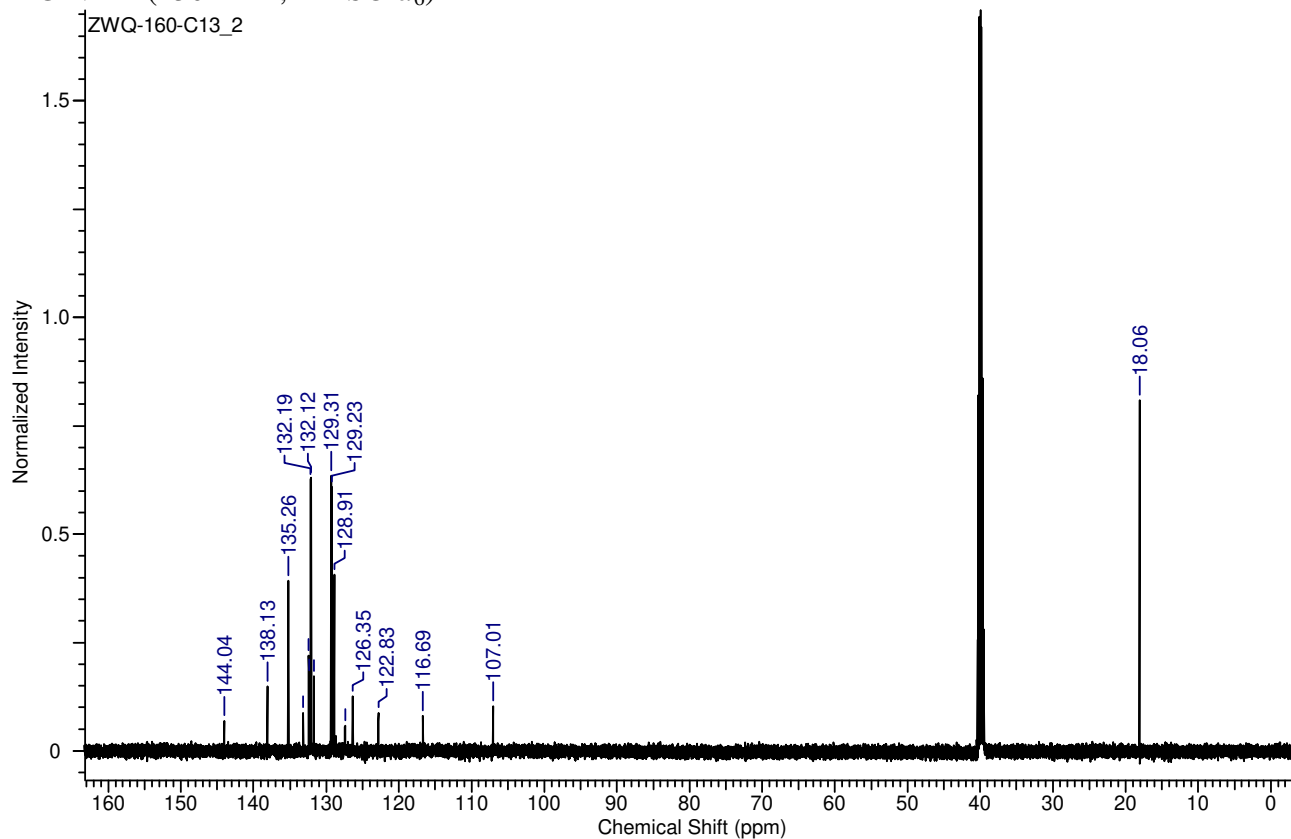
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

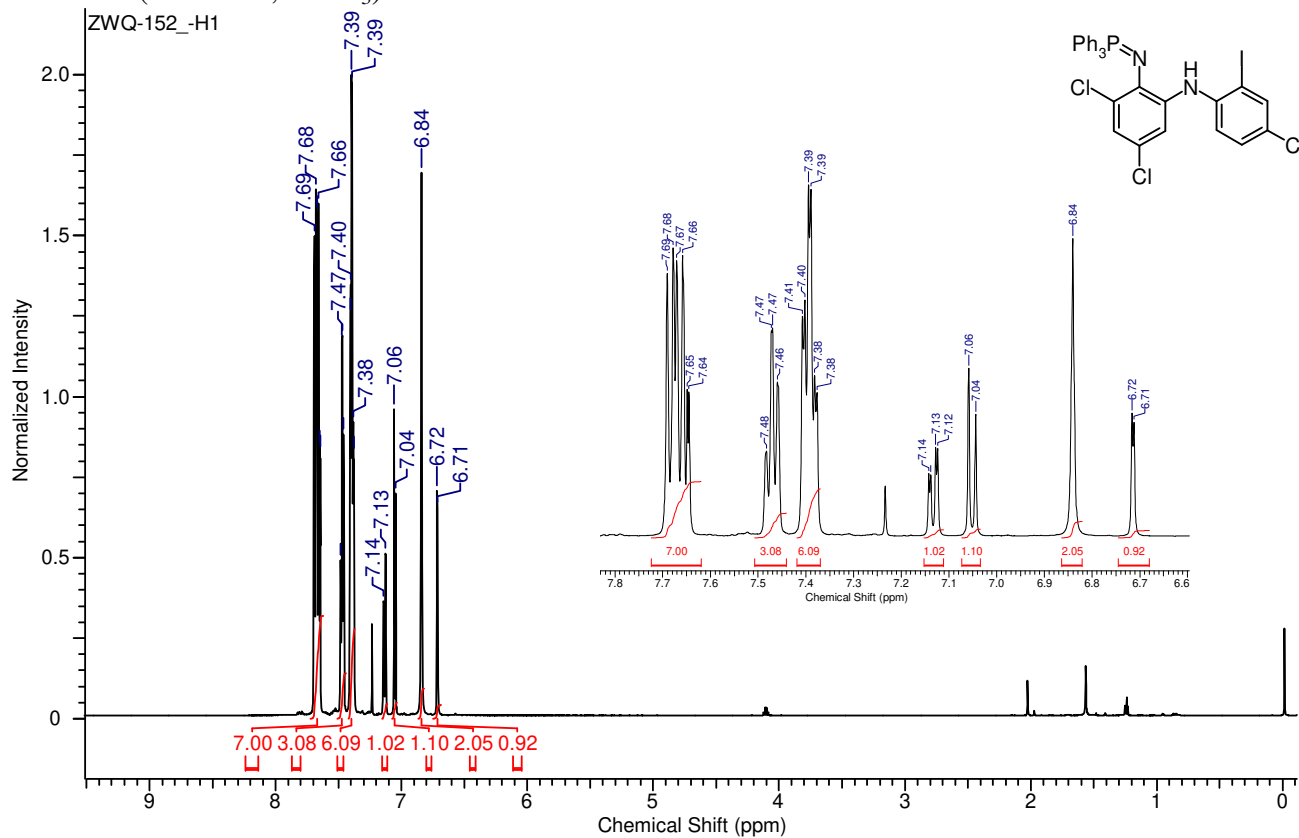


**1f**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

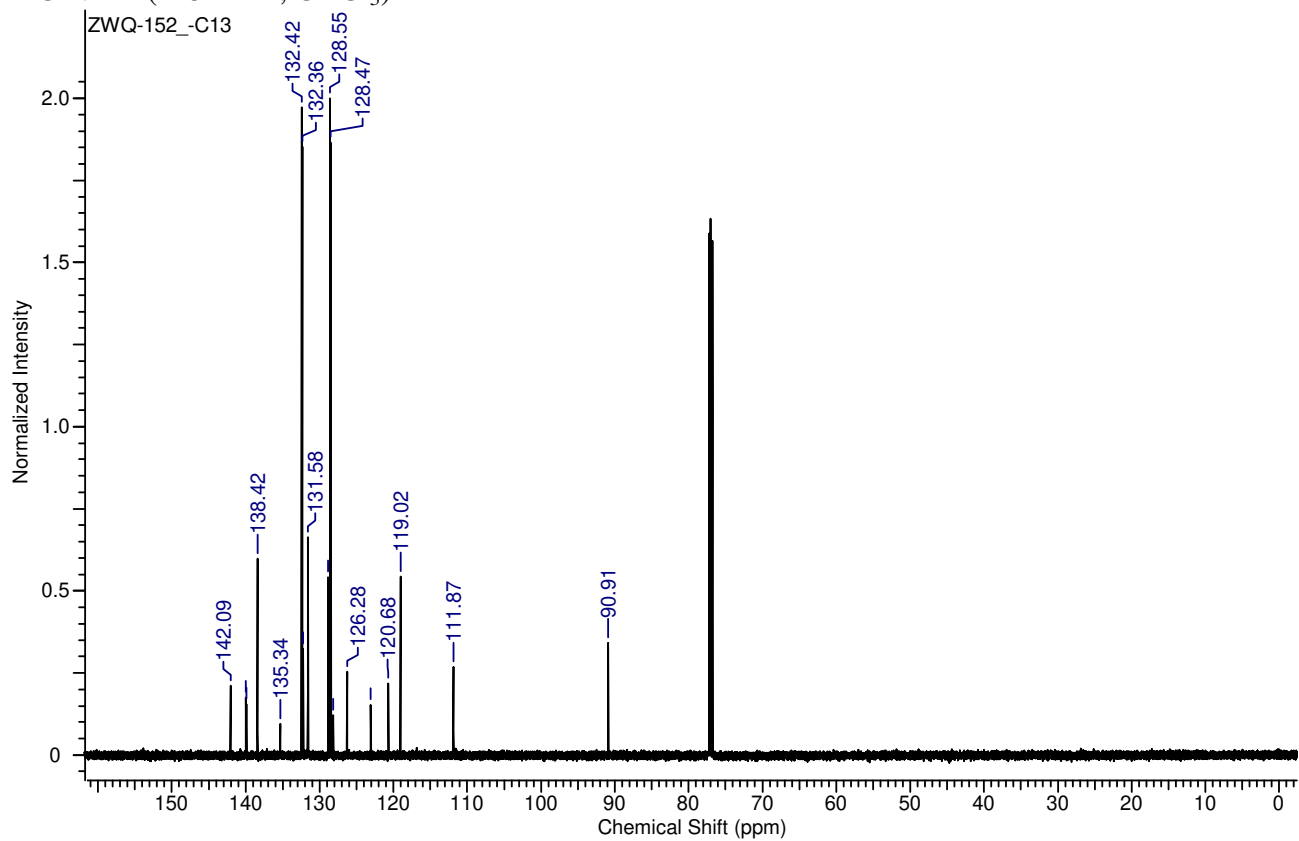
**1g**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

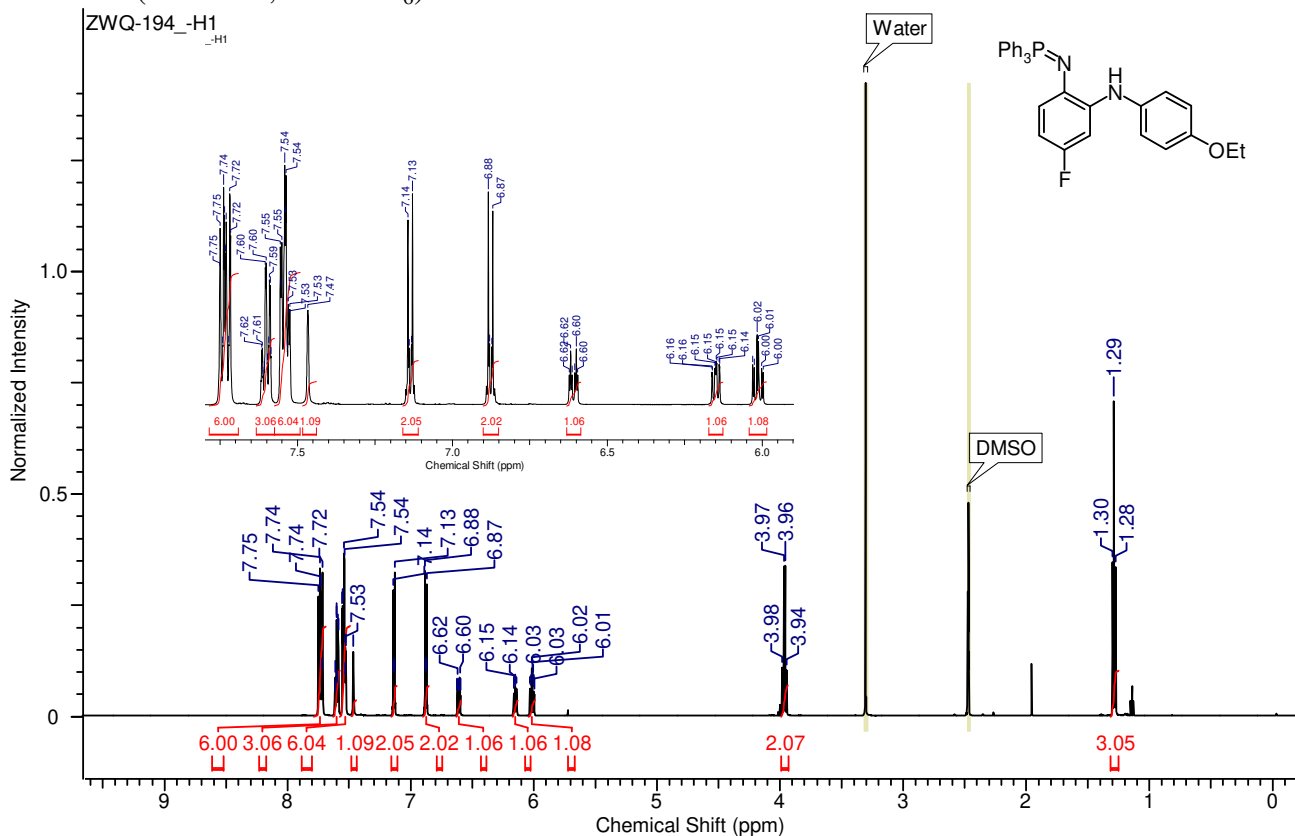
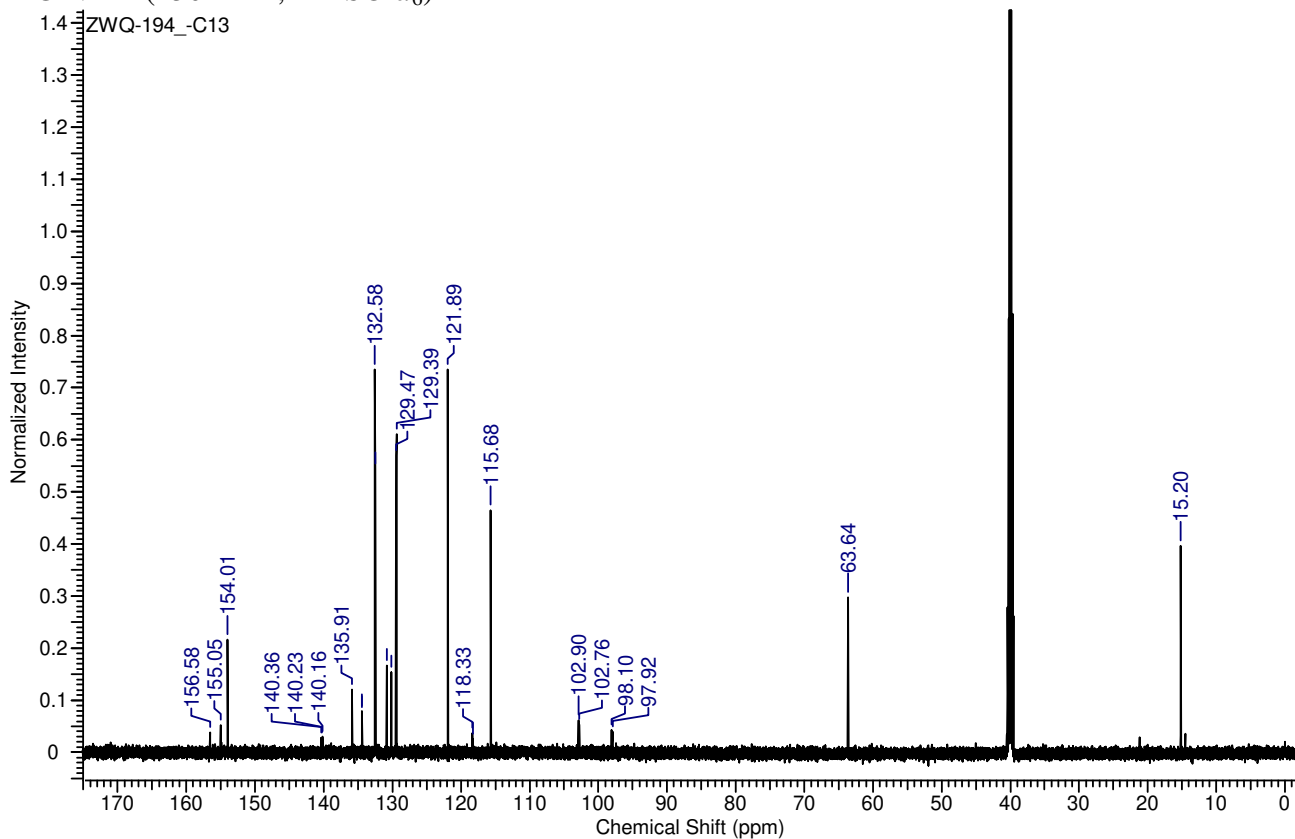
**1m**

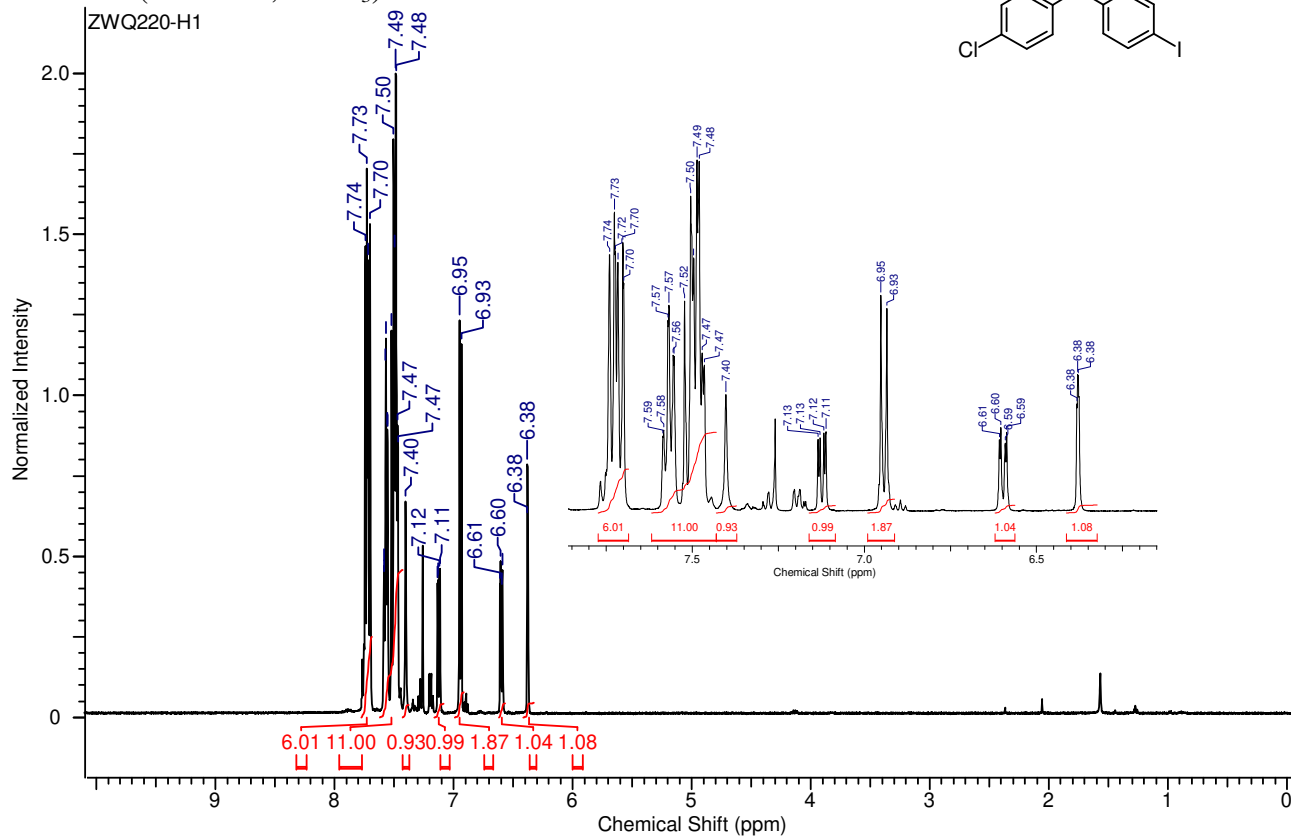
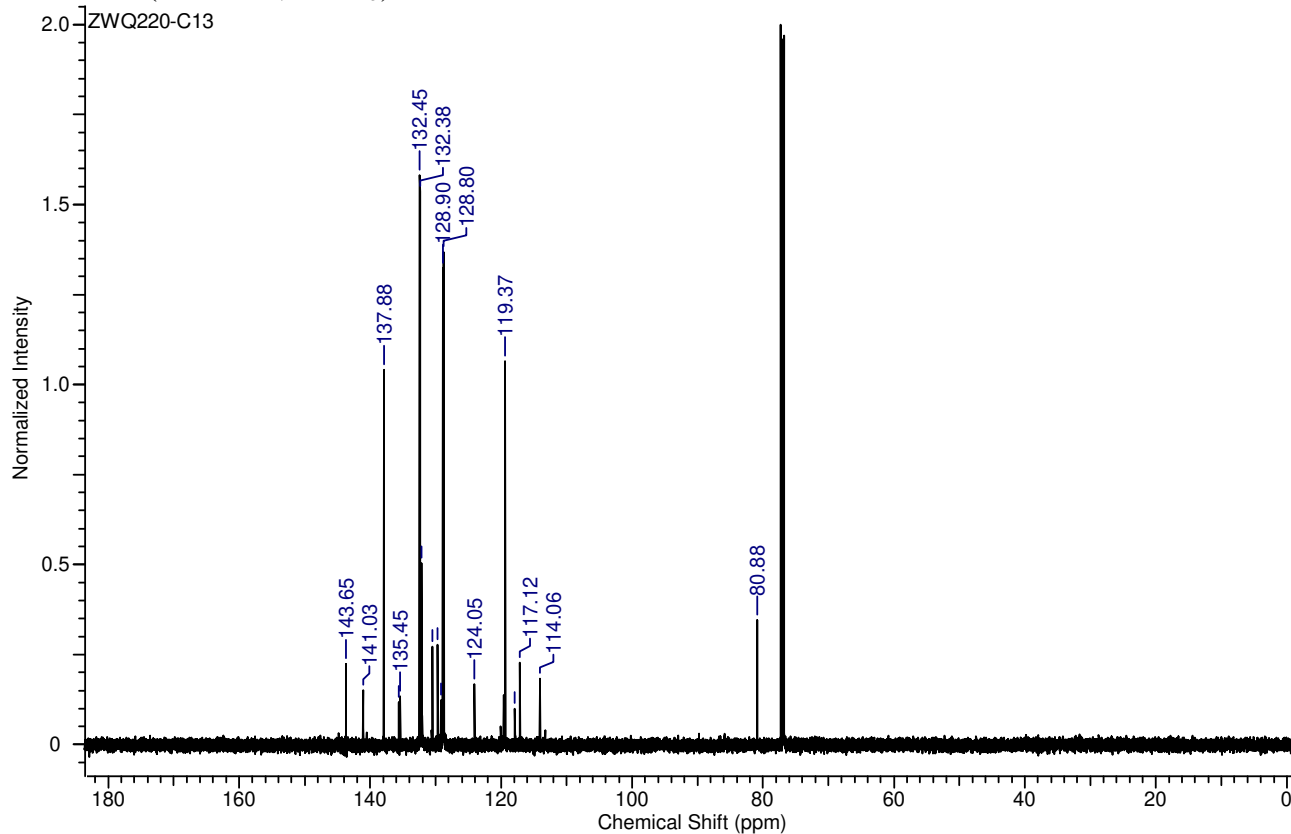
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

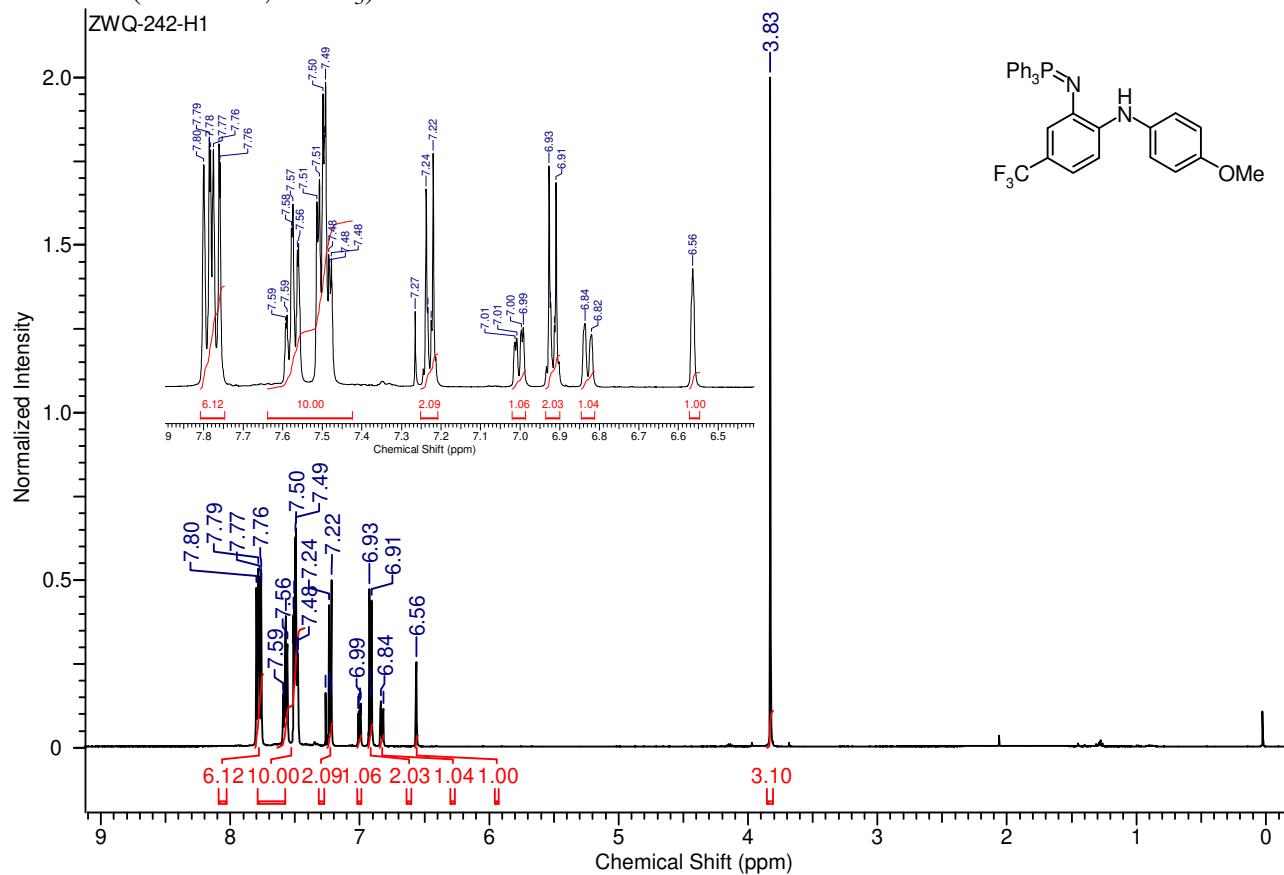
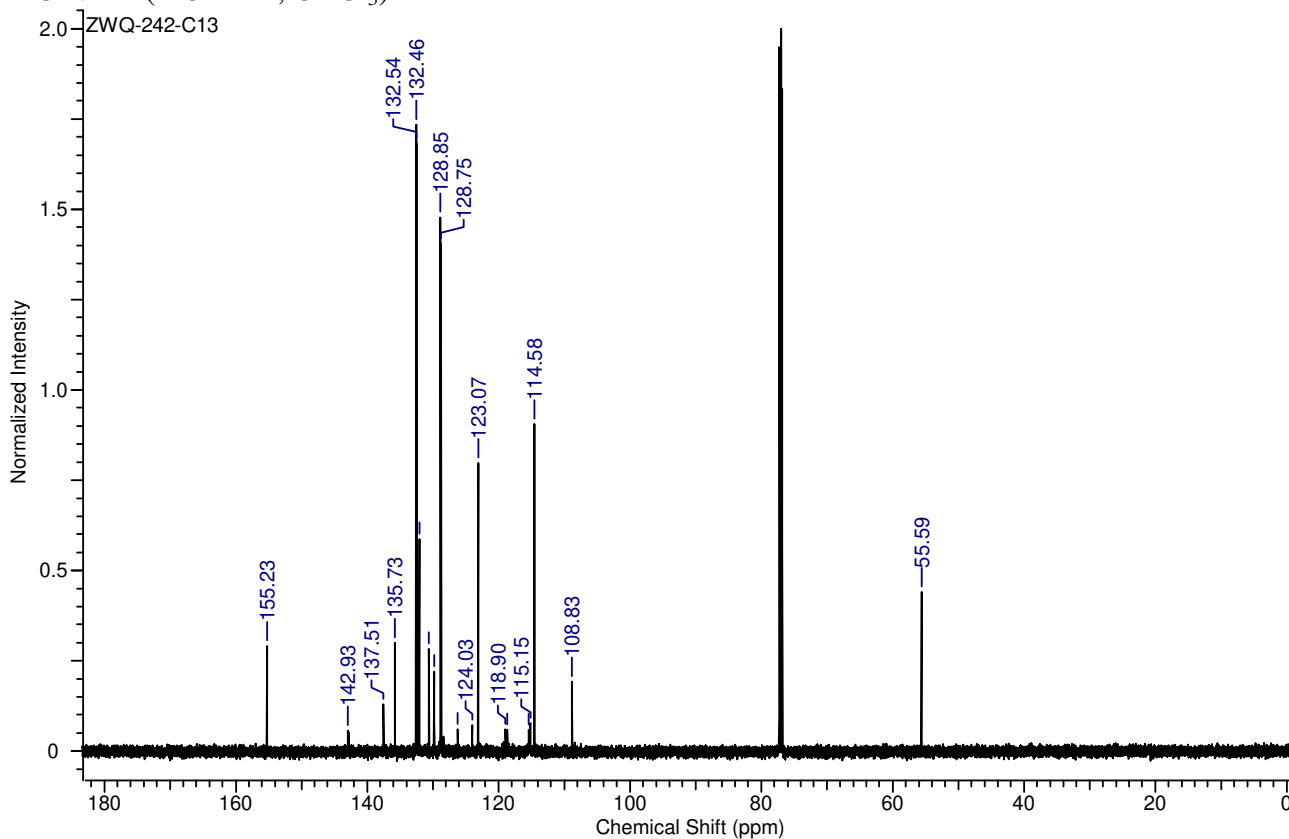


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



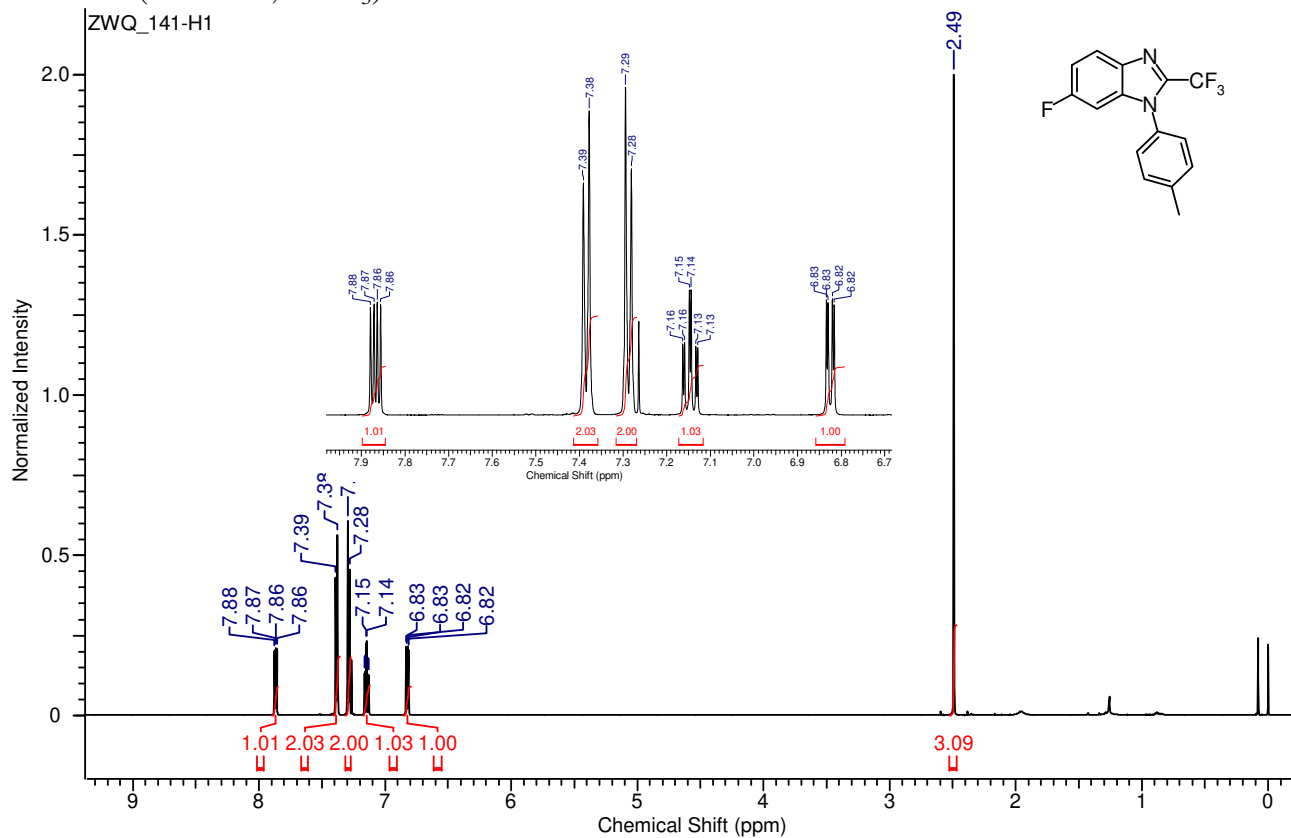
**1o**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

**1s**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

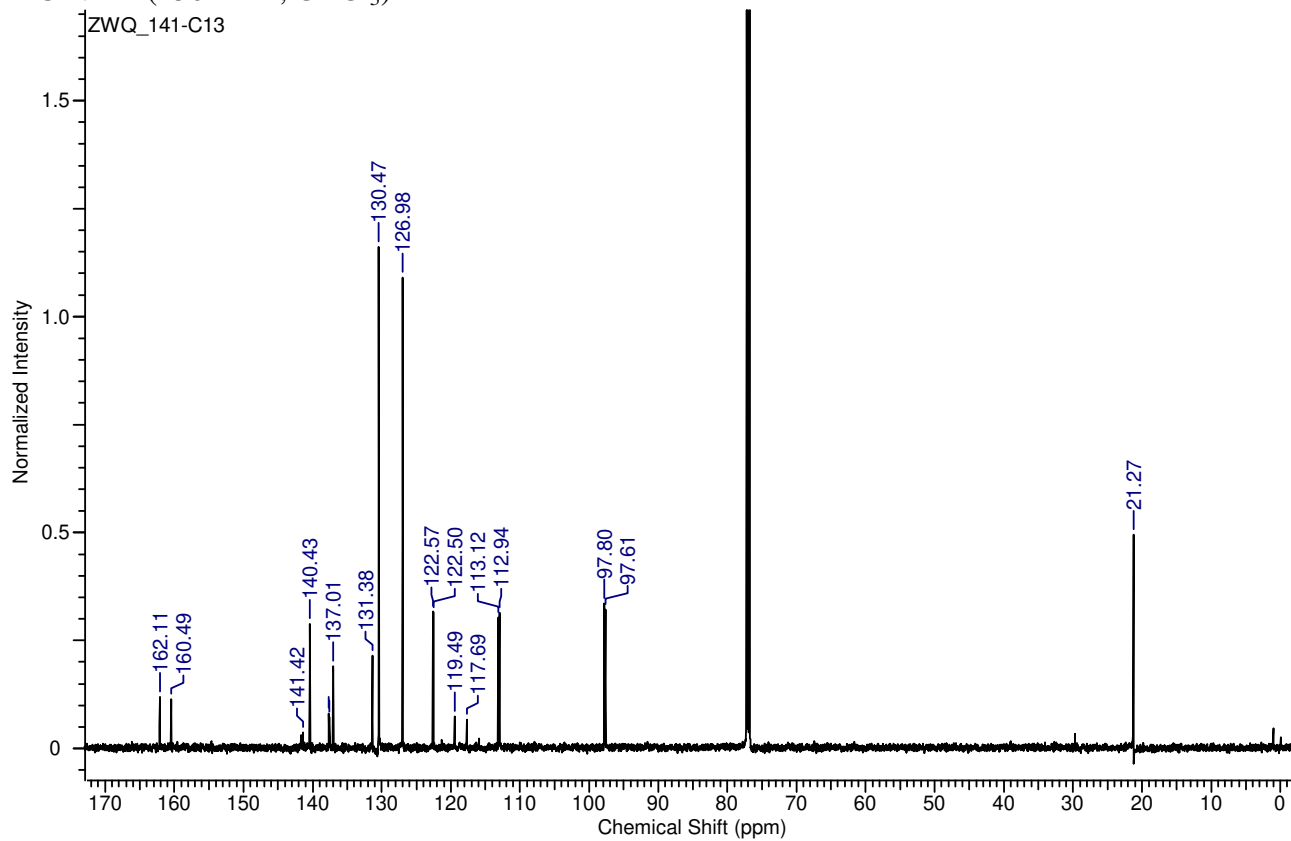
**1t**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

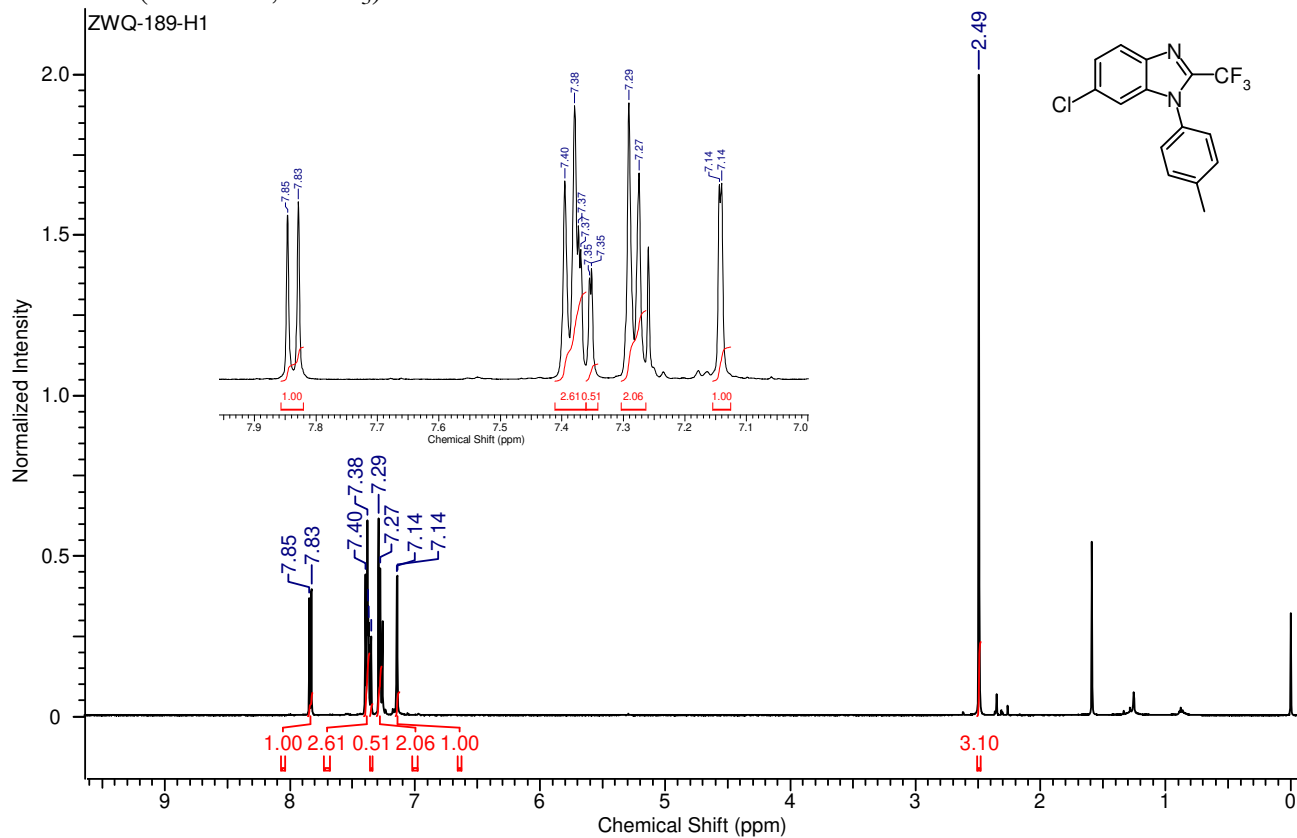
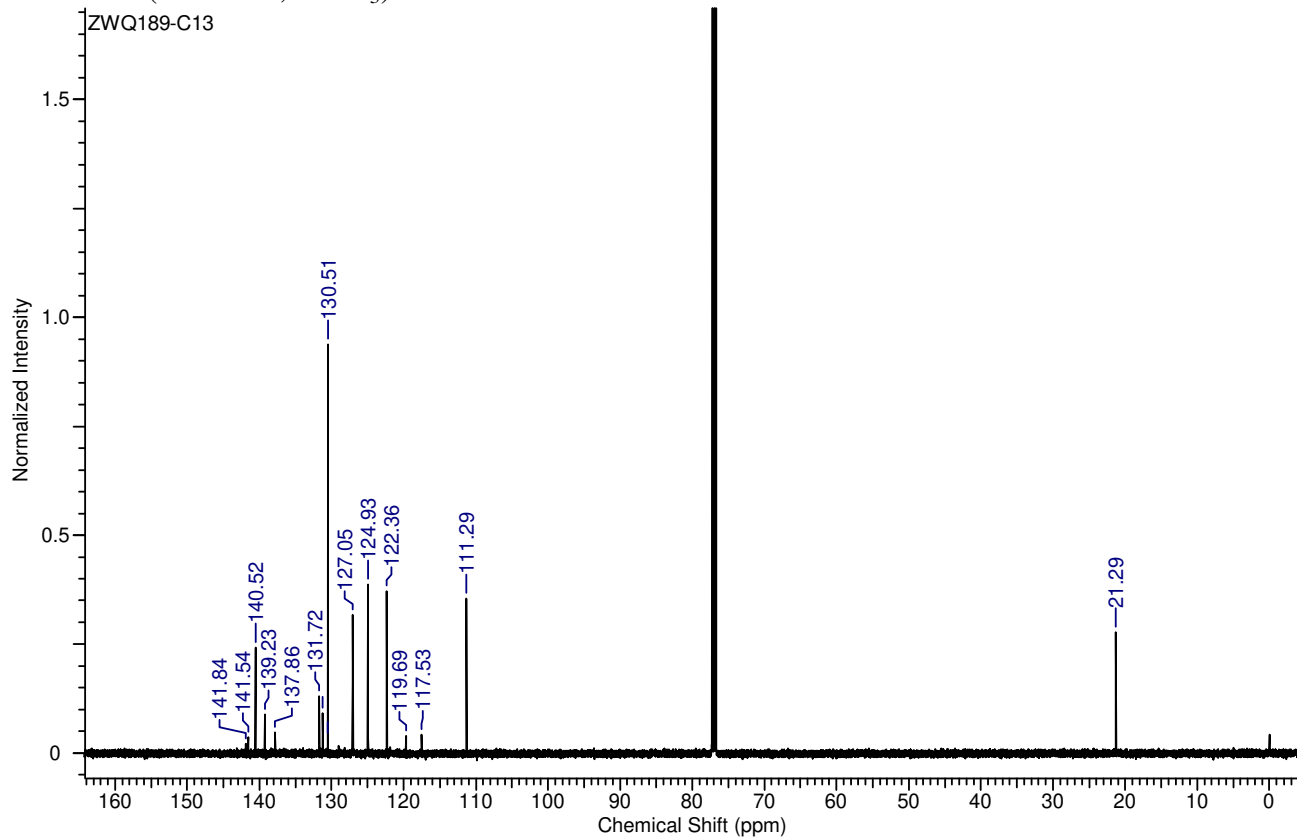
2a

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



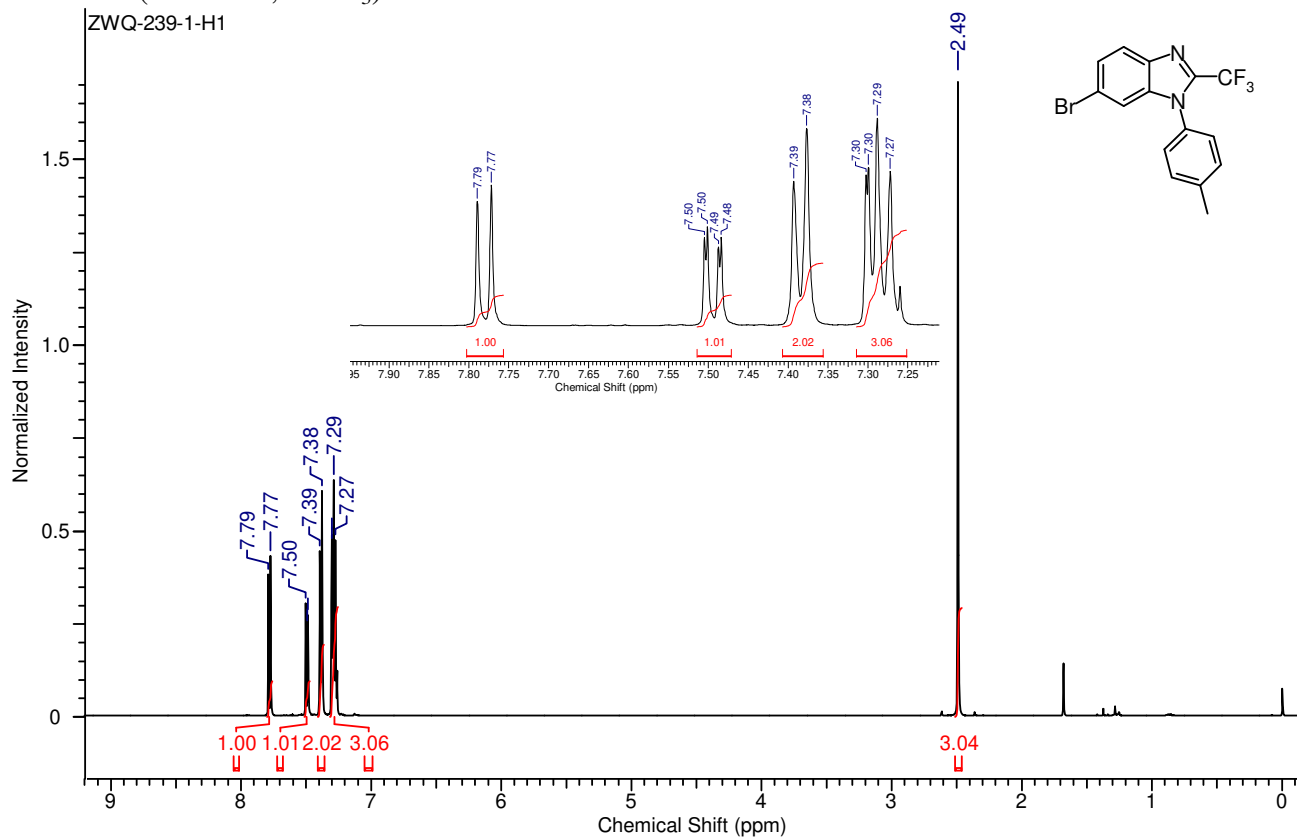
<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



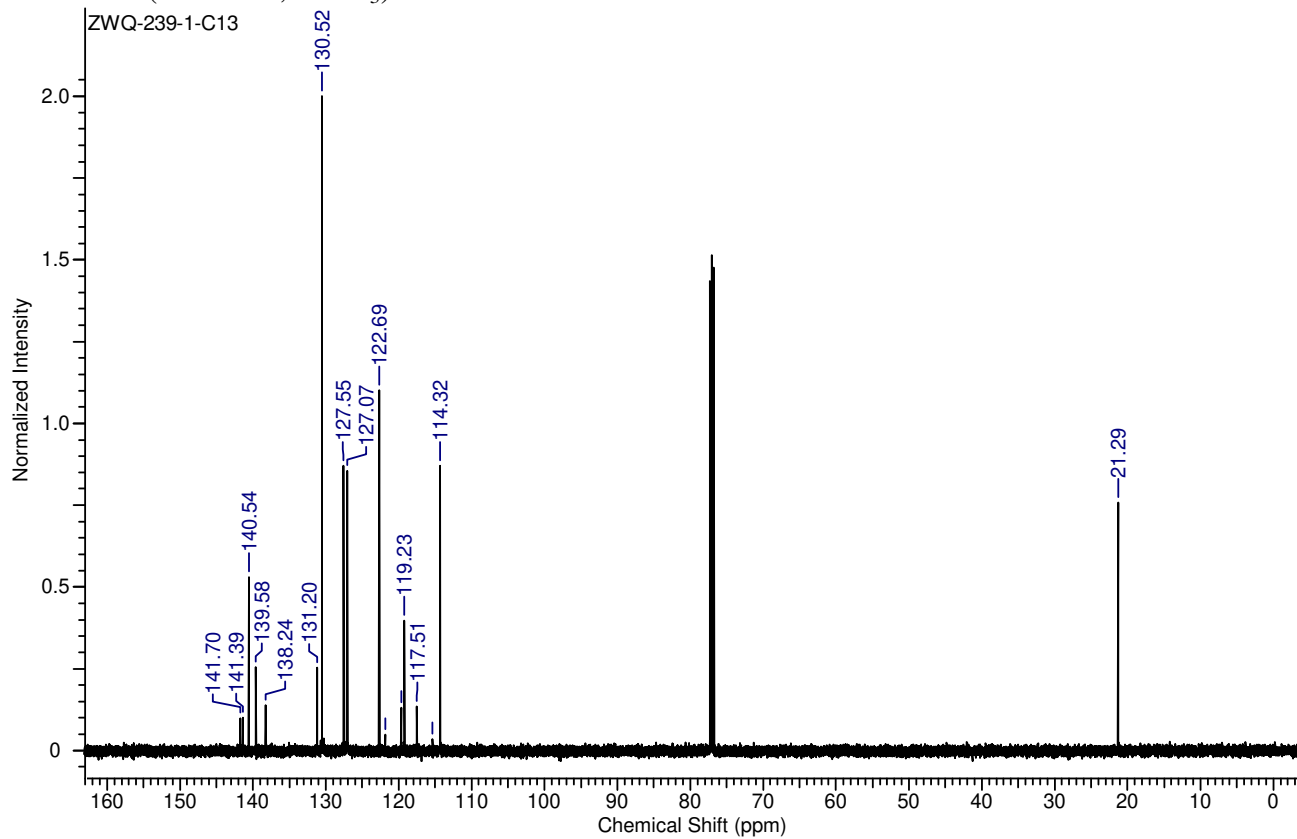
**2b**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2c

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

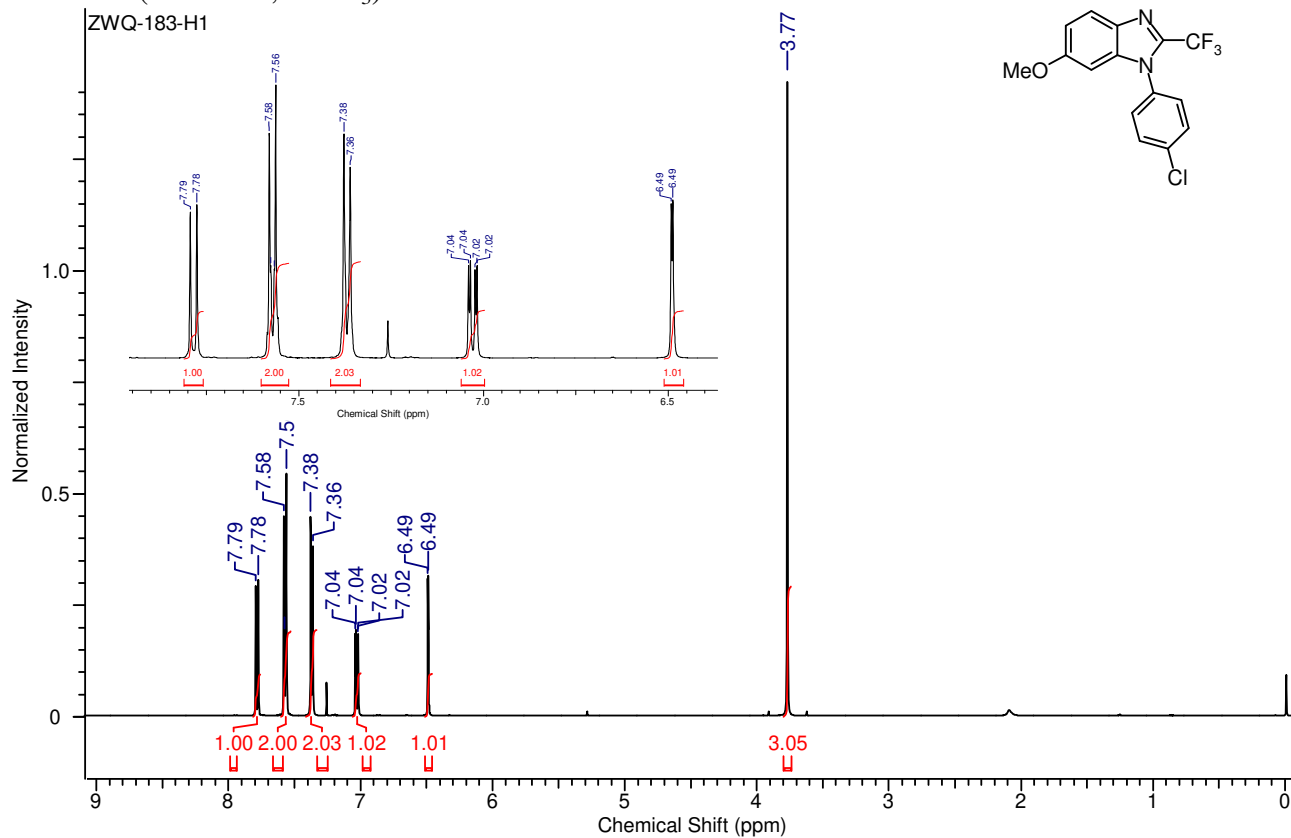


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

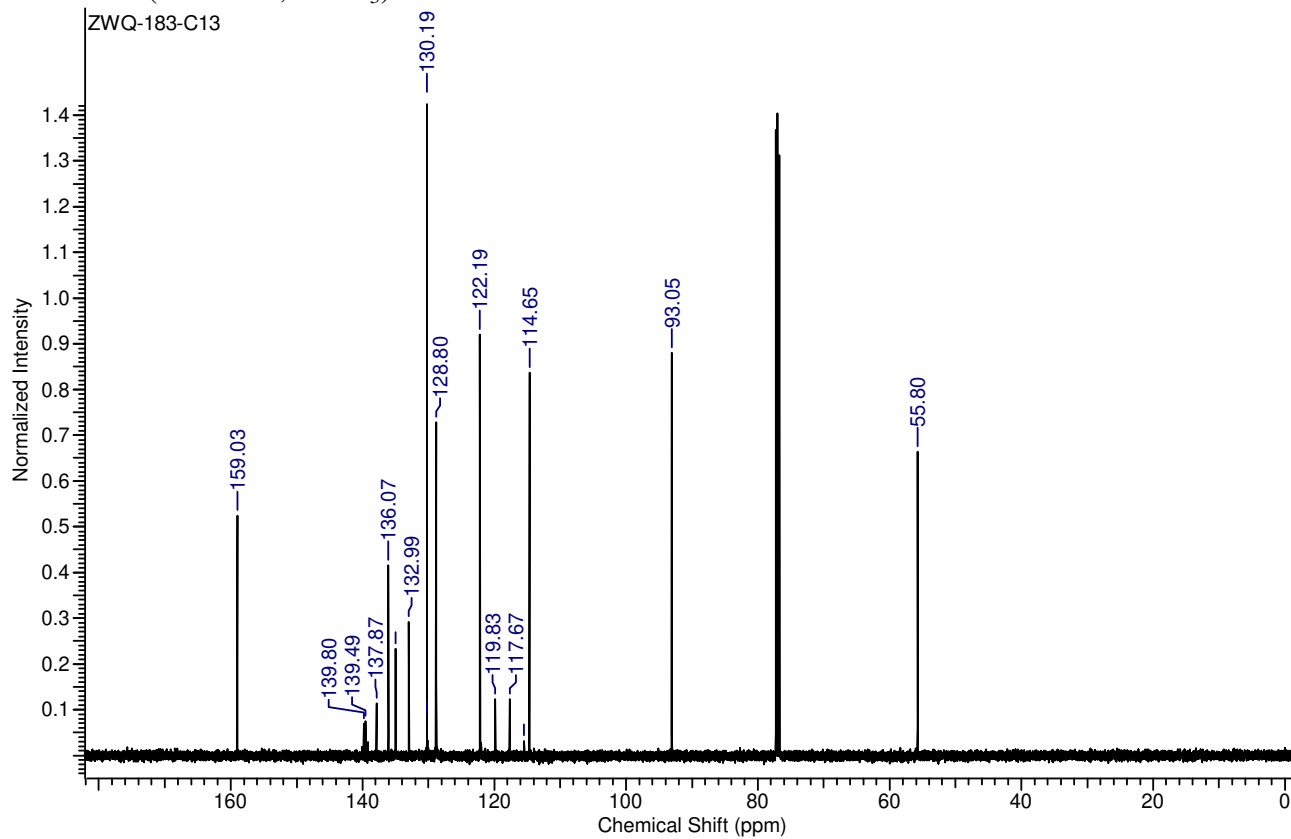


2d

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

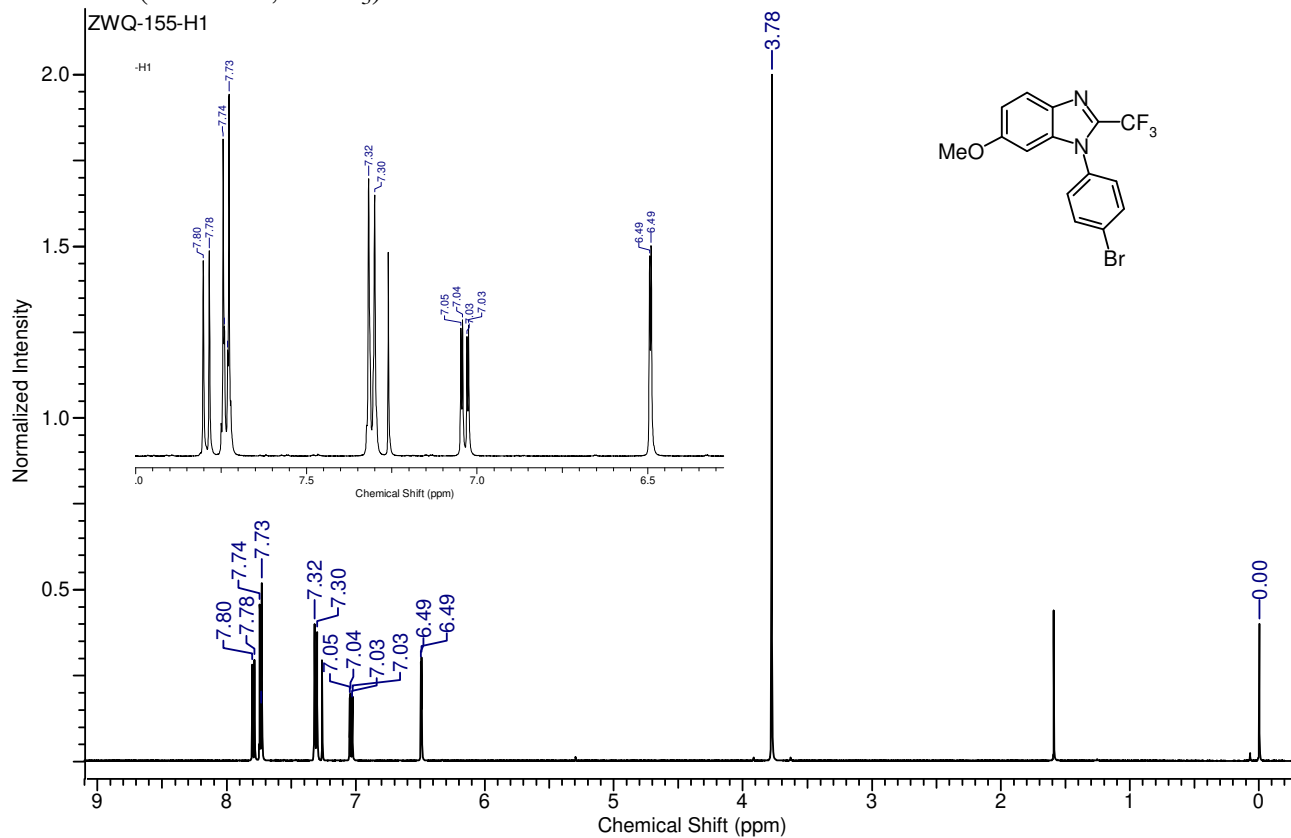


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

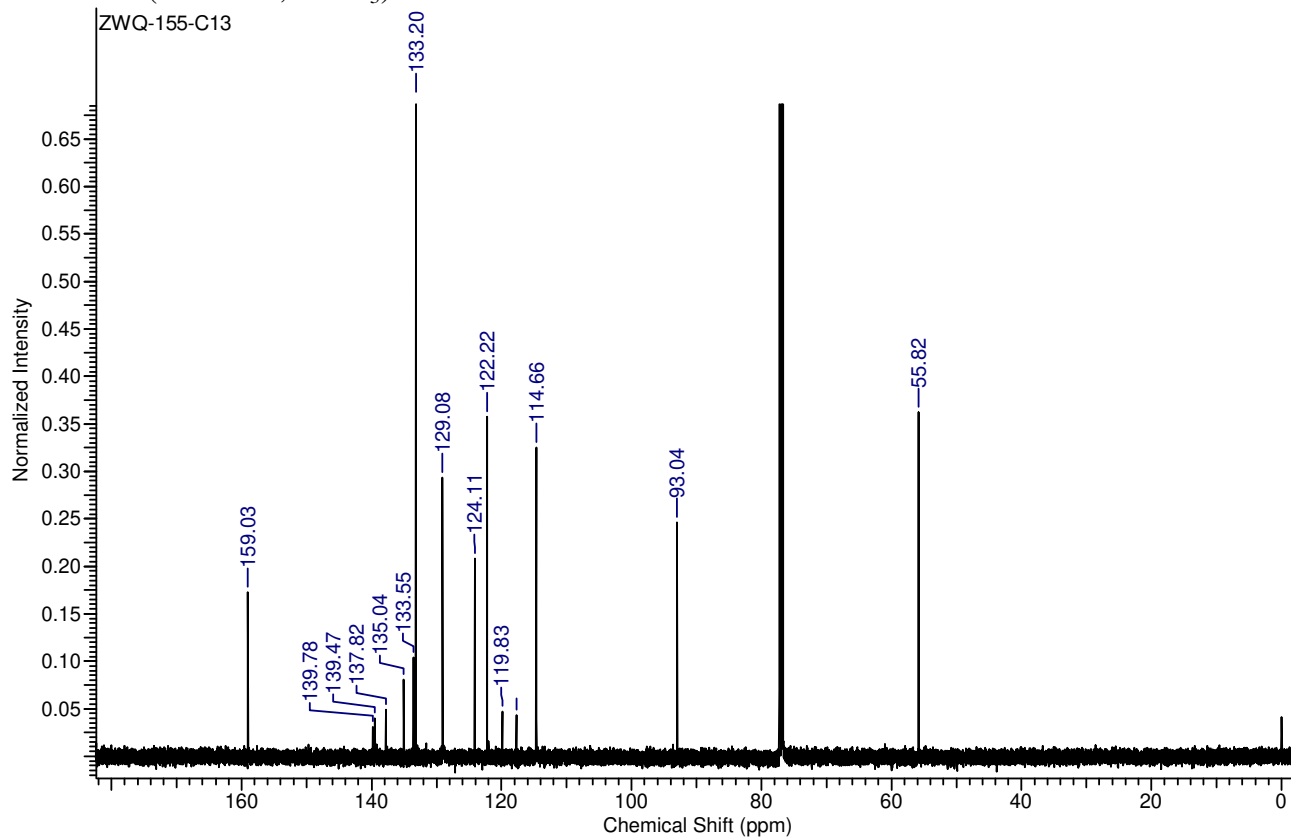


2e

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

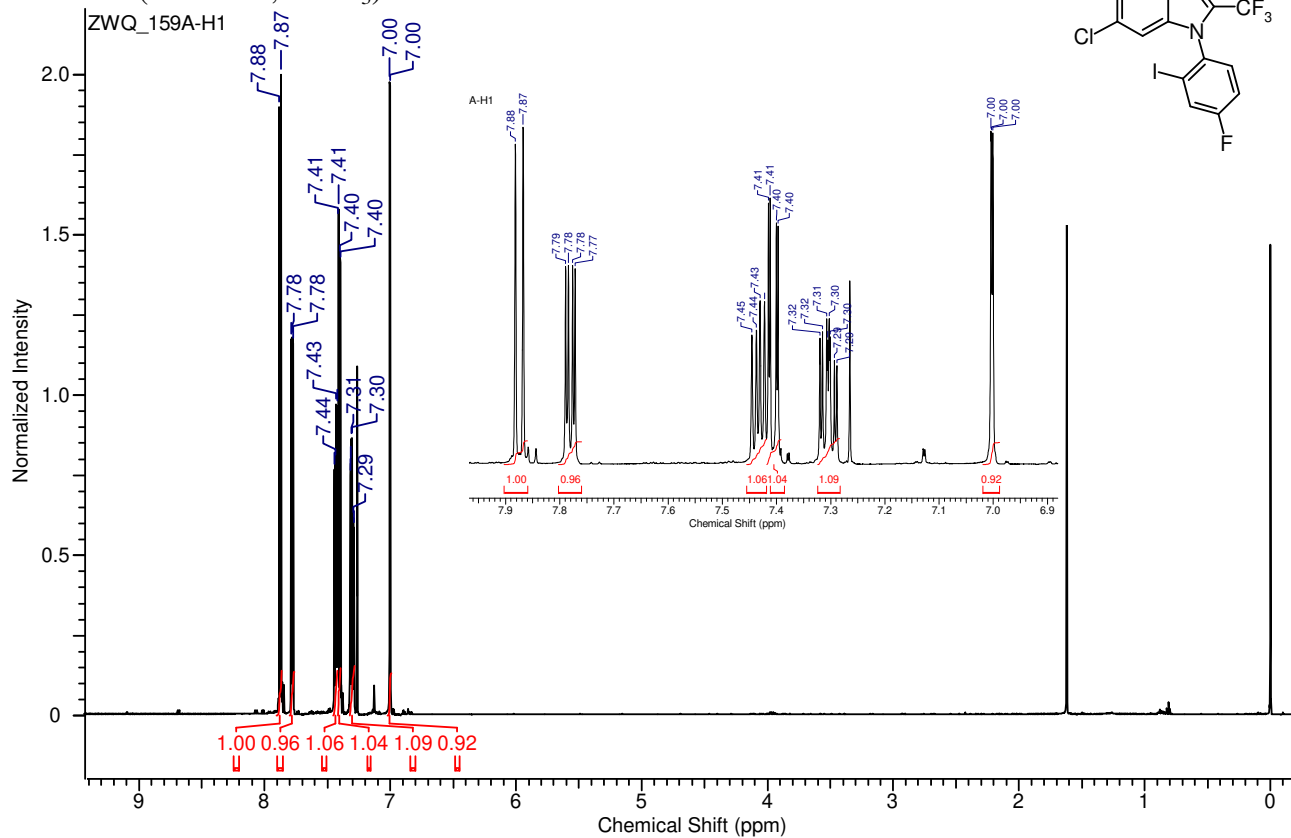
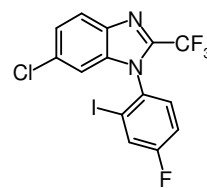


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

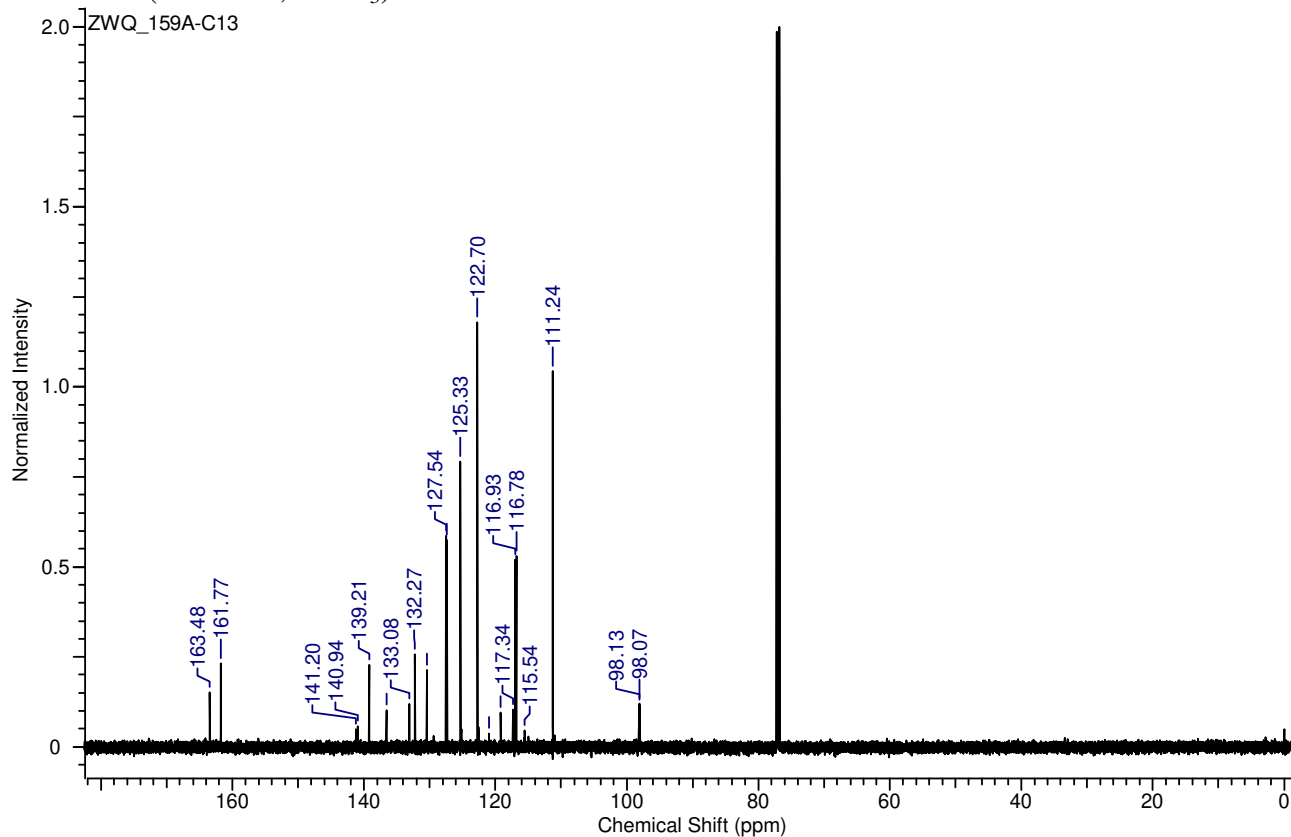


2f

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

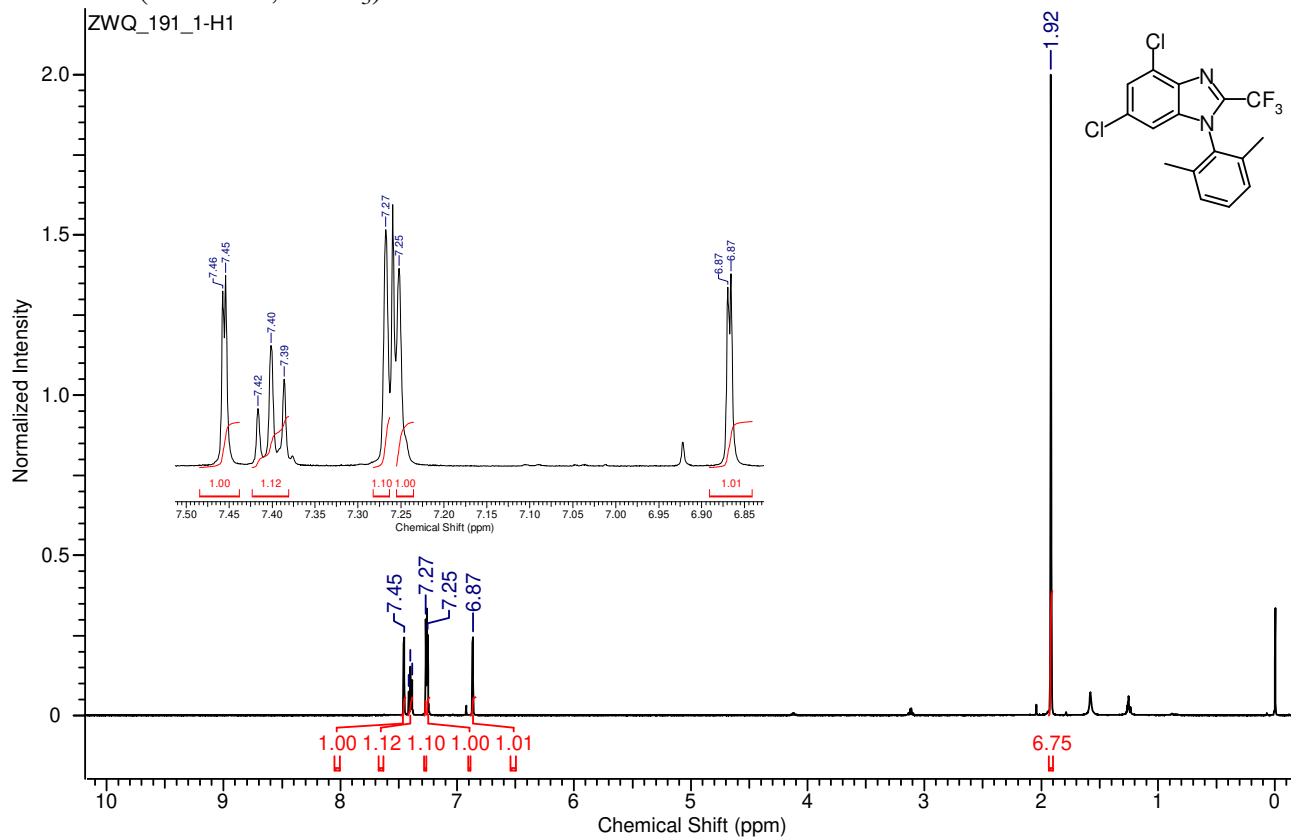


<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

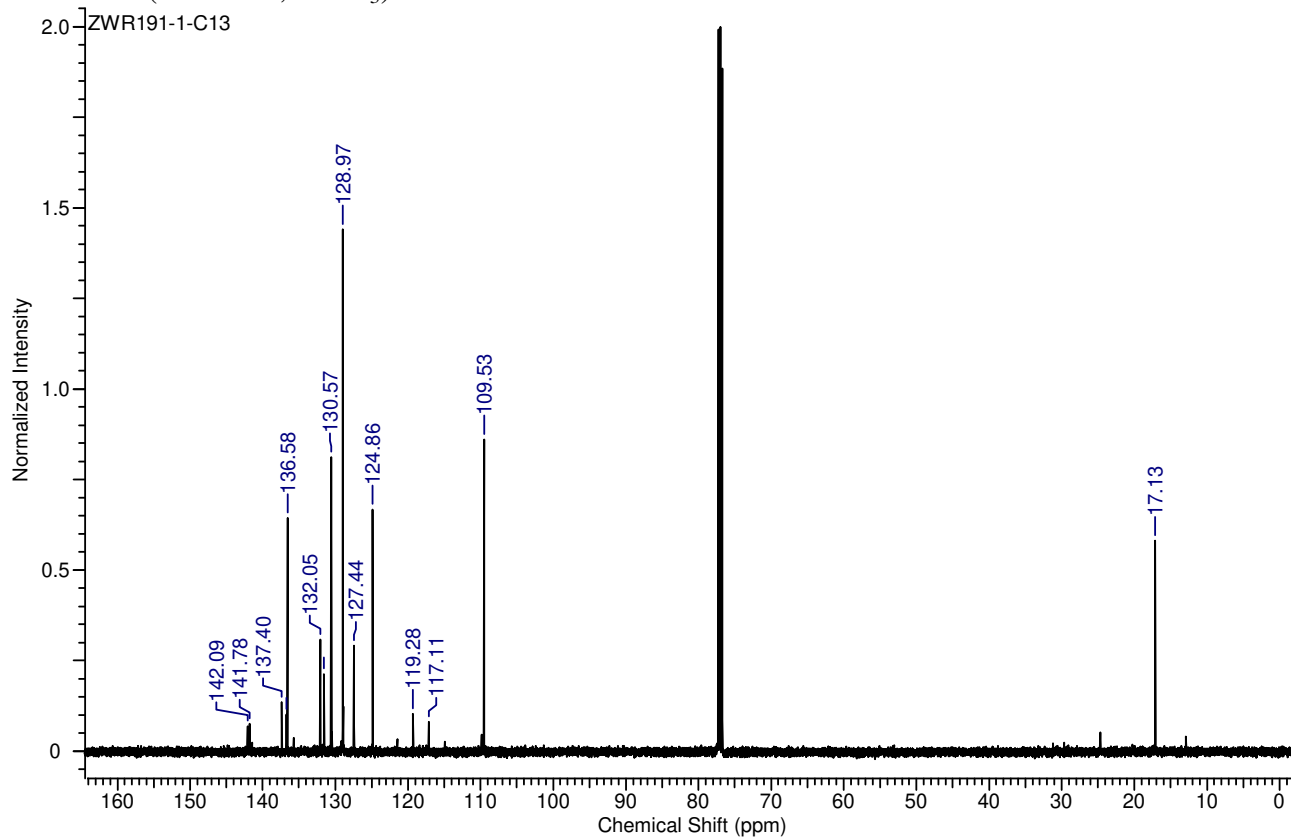


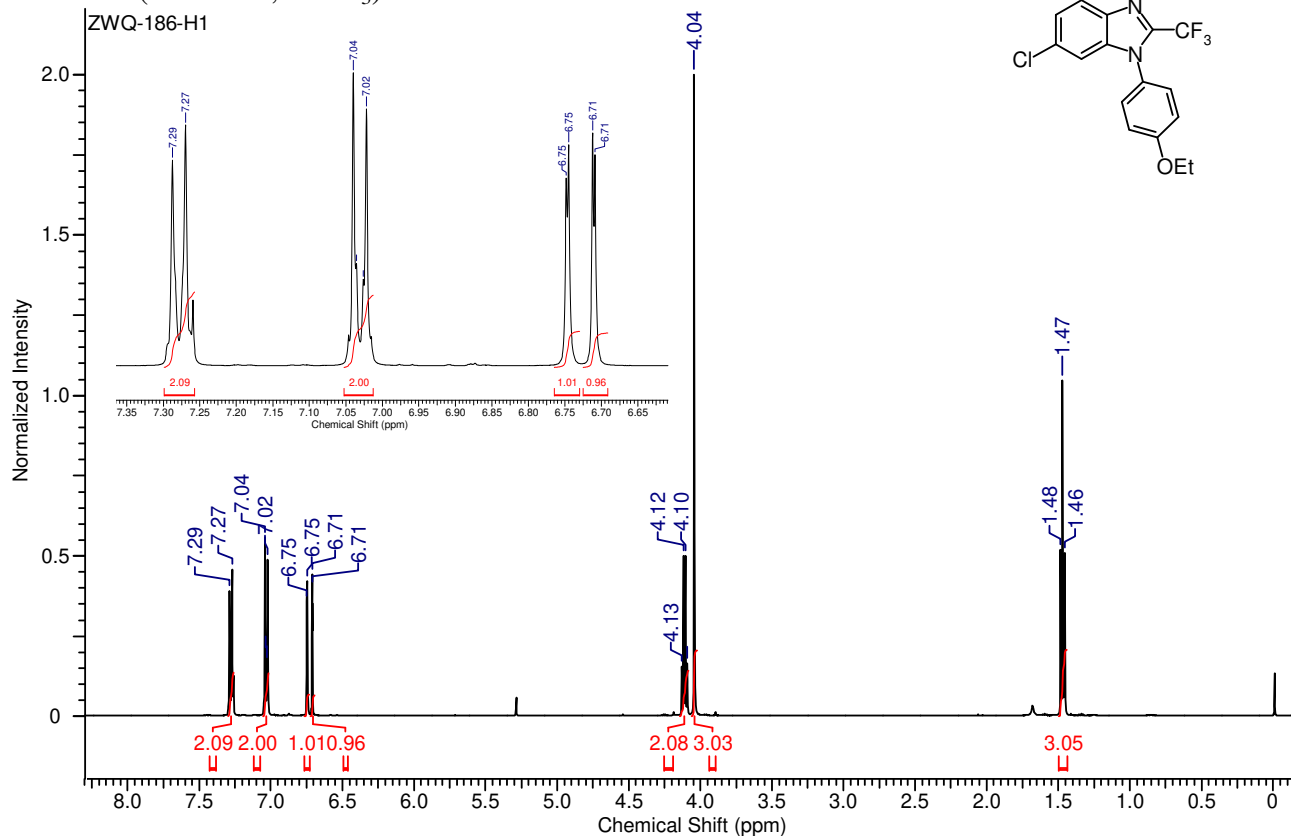
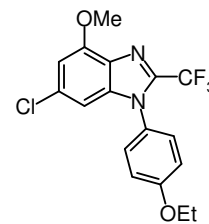
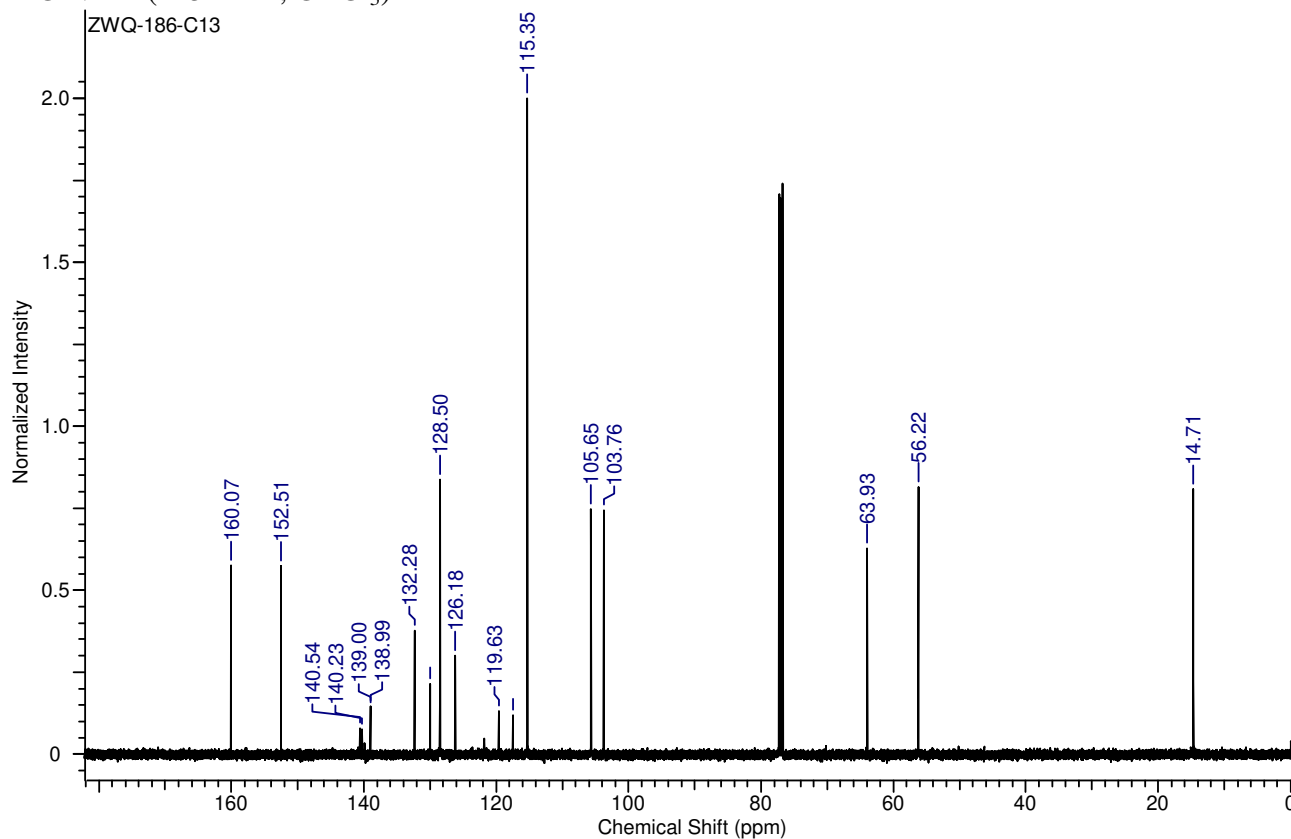
2g

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



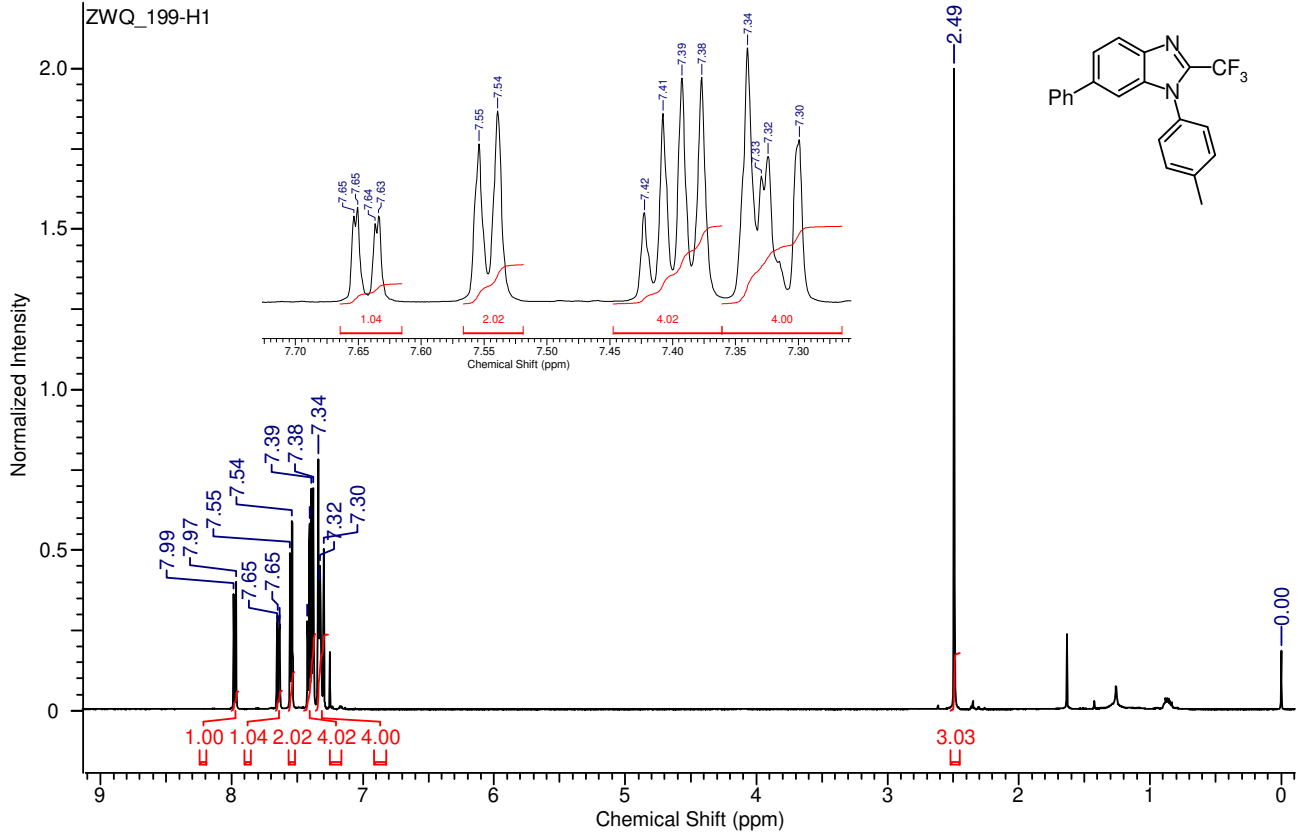
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



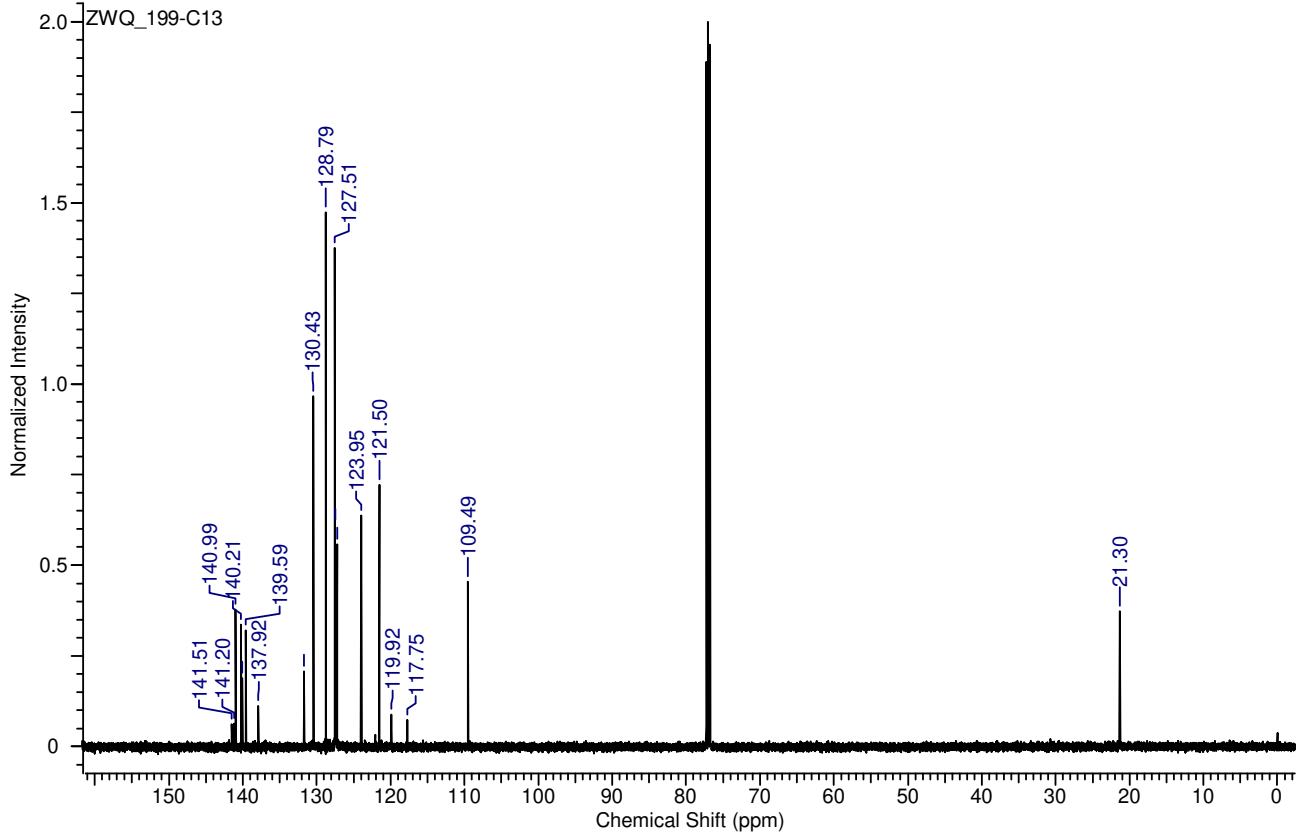
**2h**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2i

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



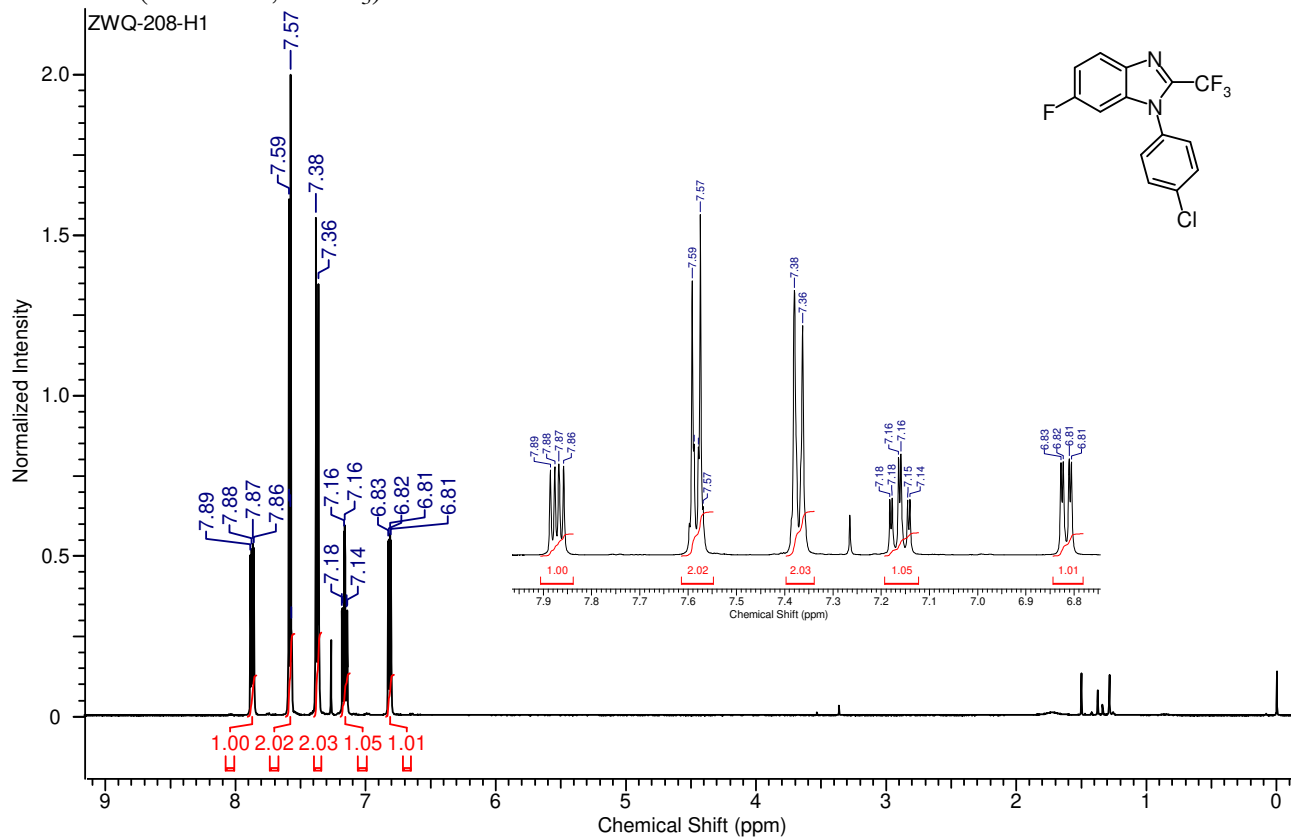
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



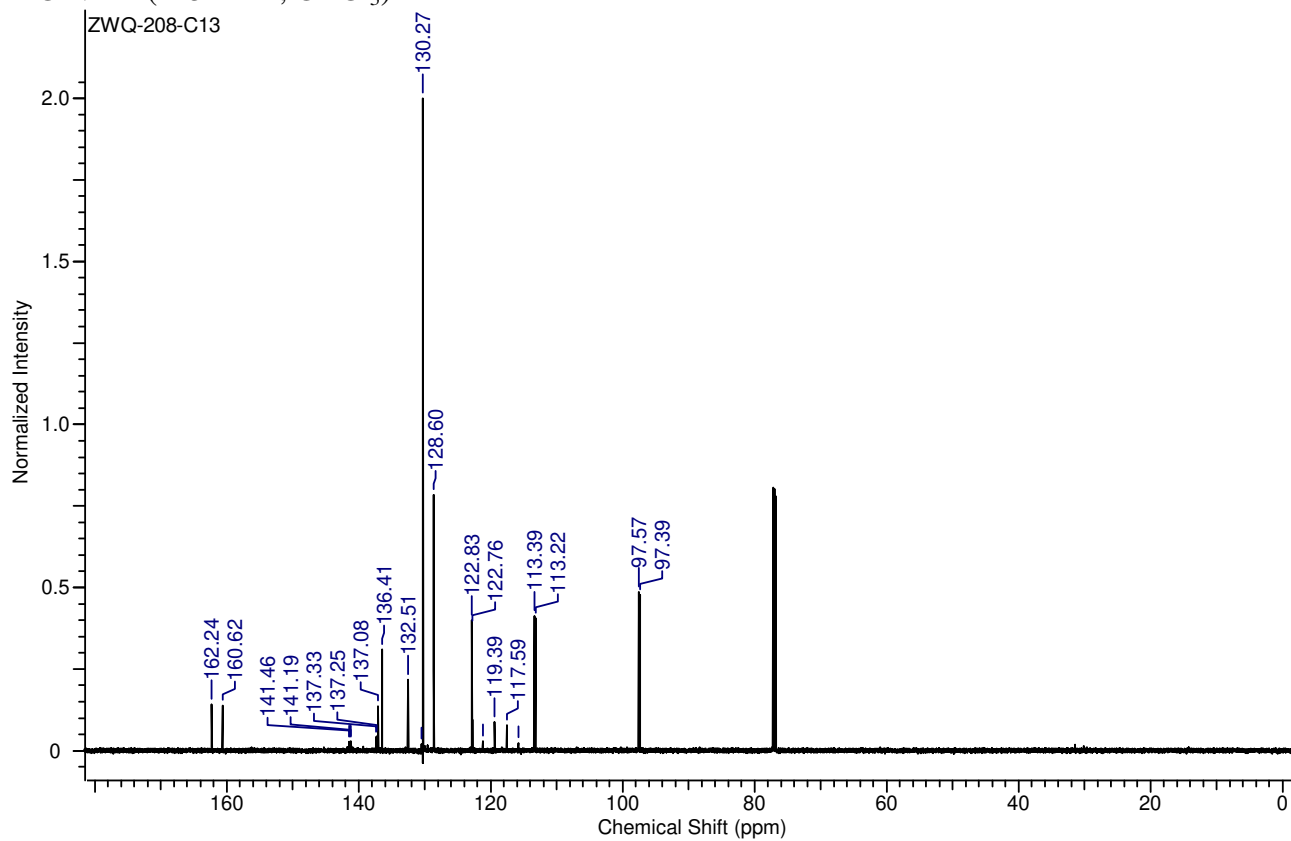


2k

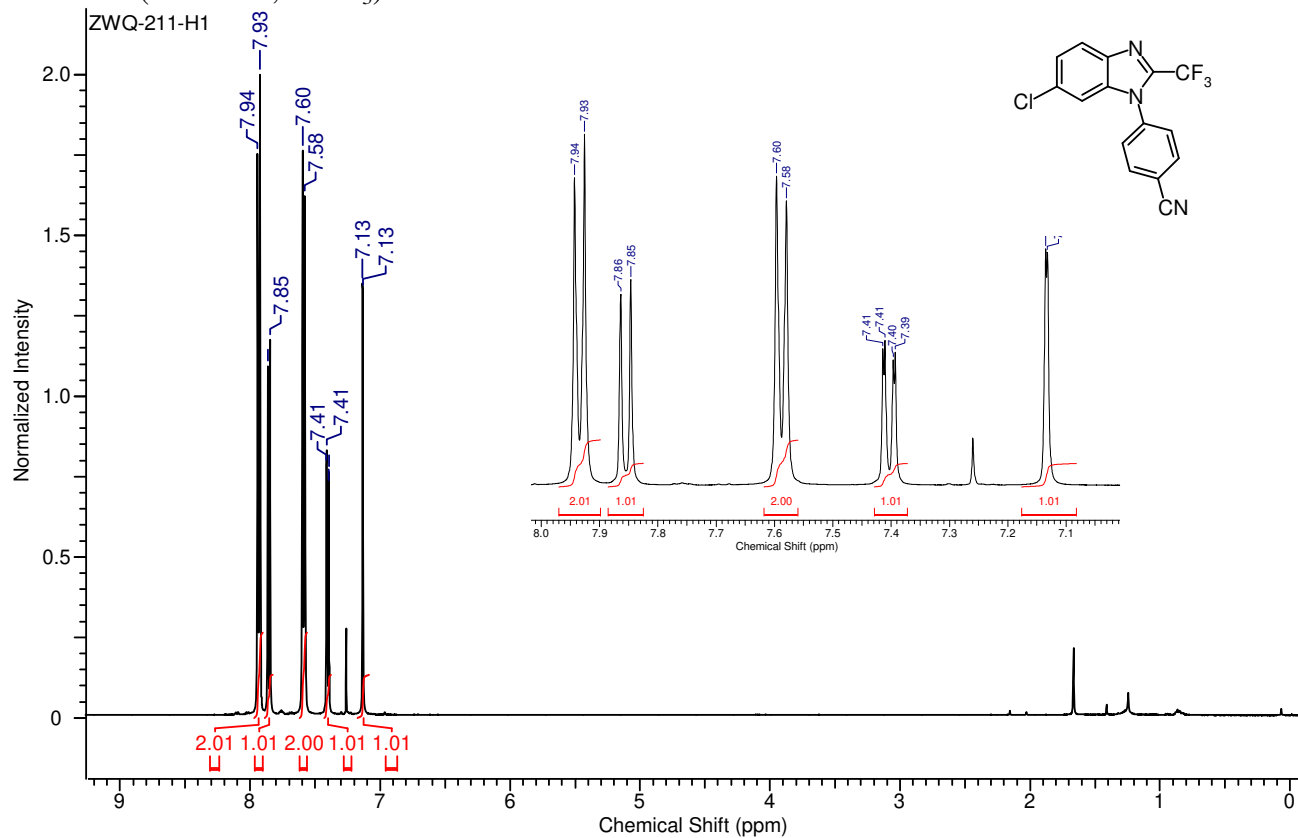
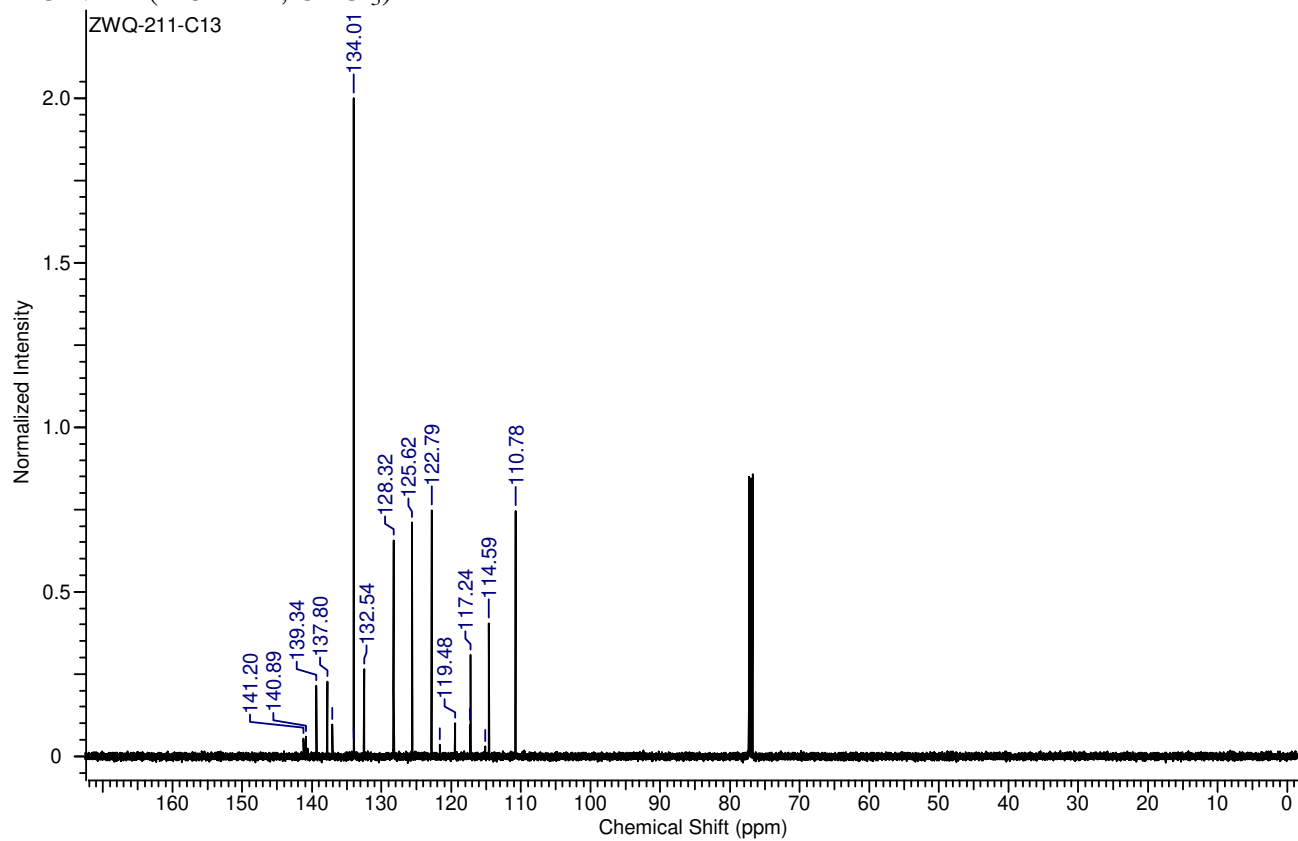
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

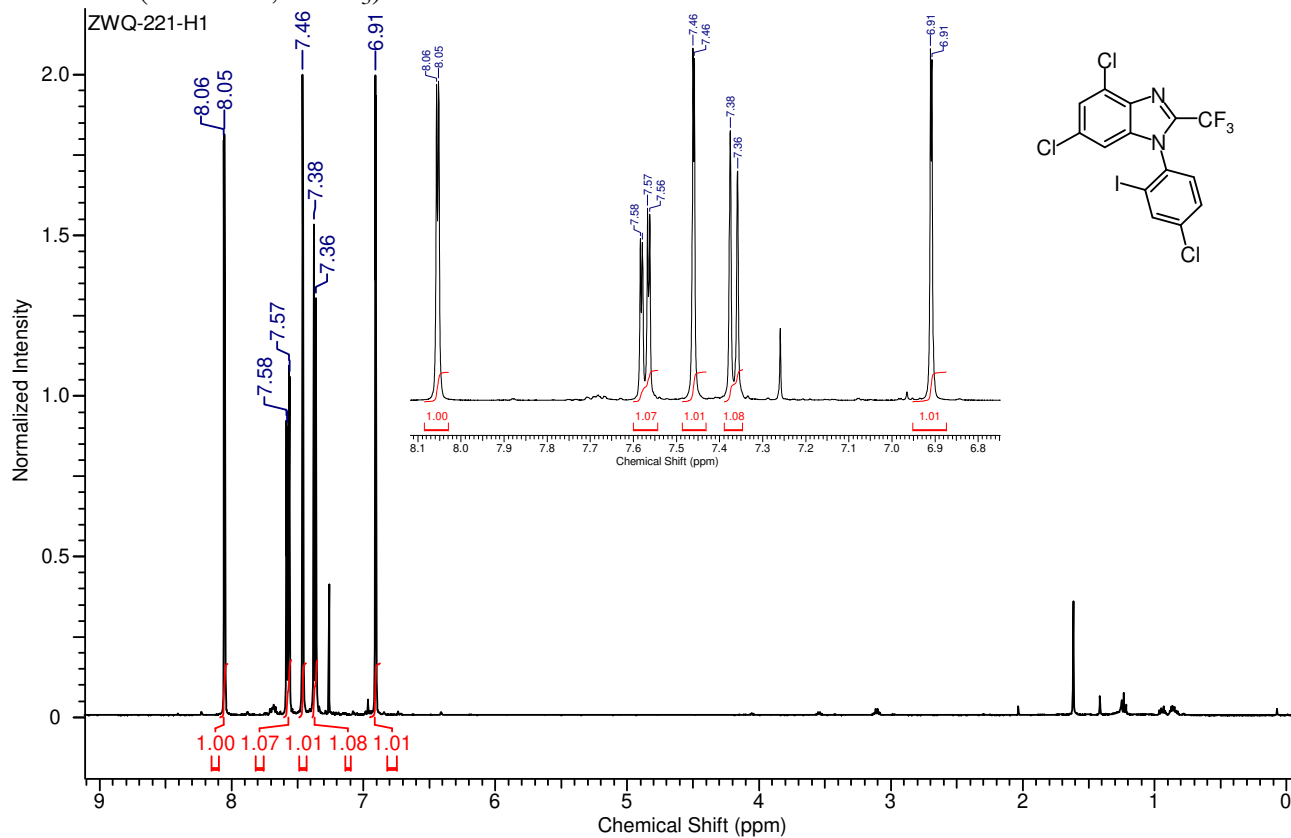


21

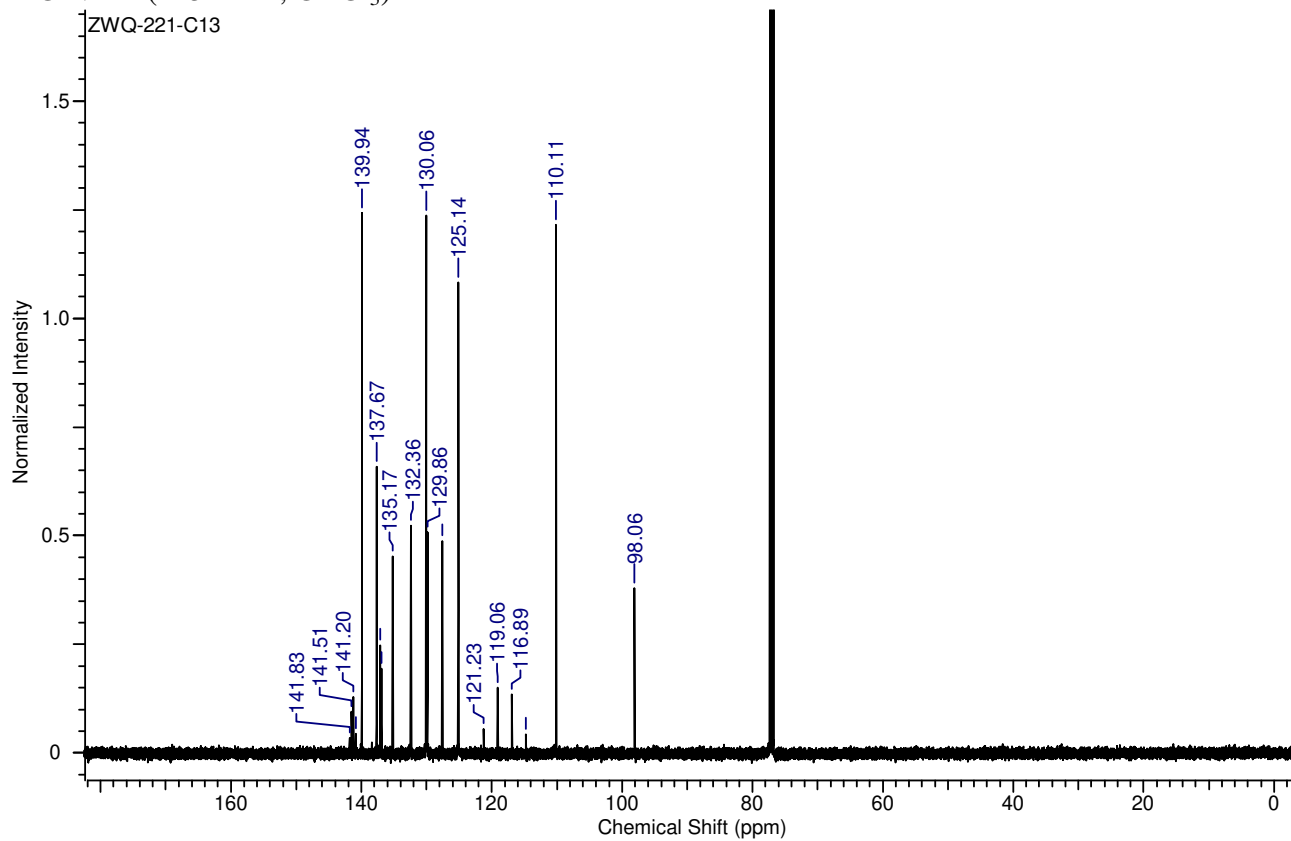
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

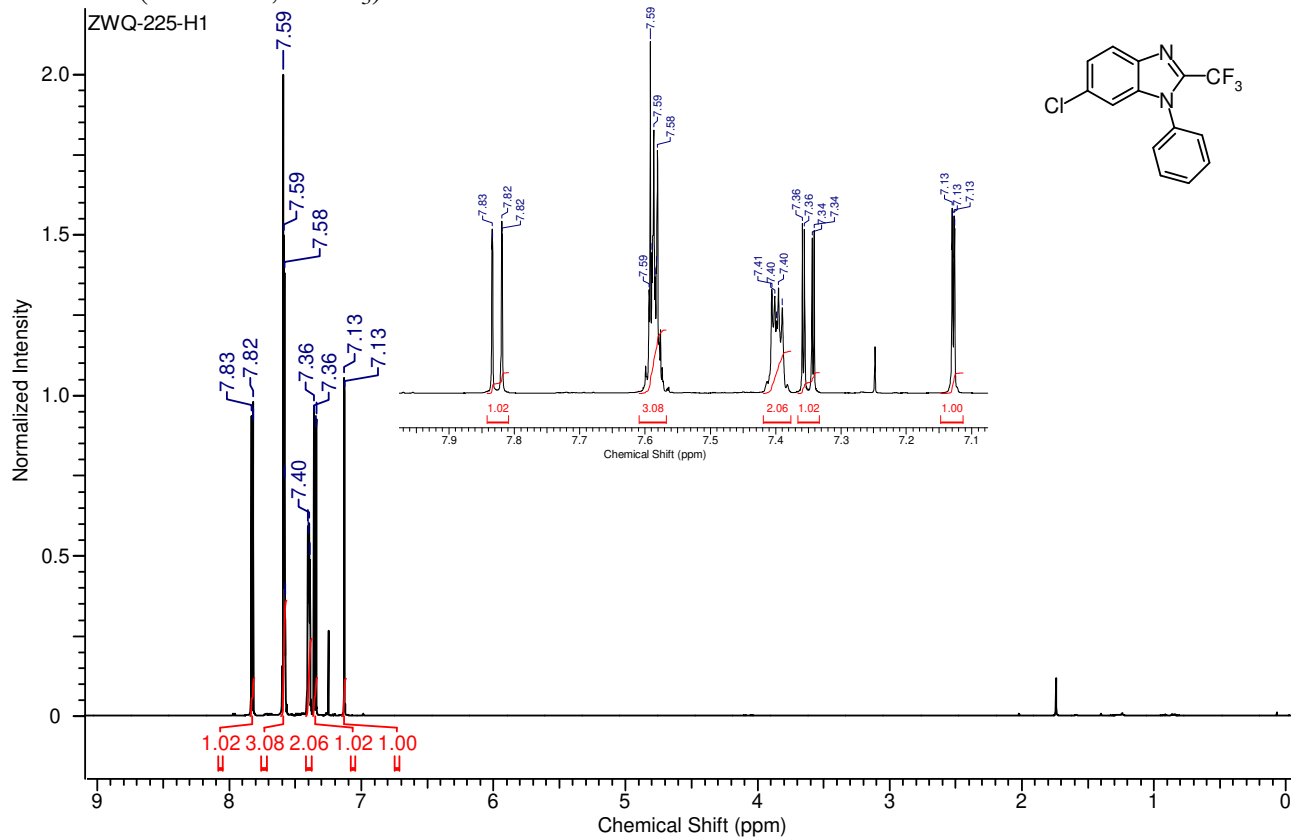
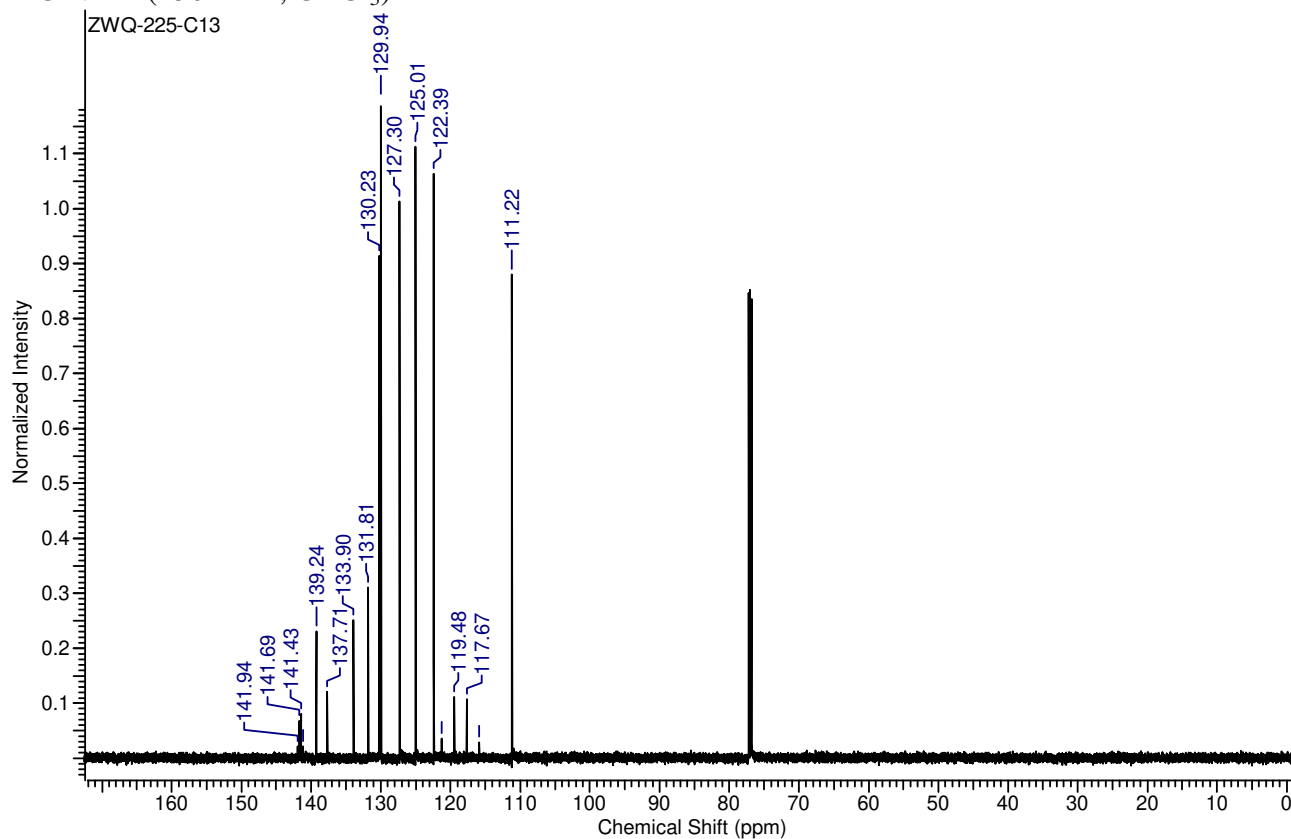
2m

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



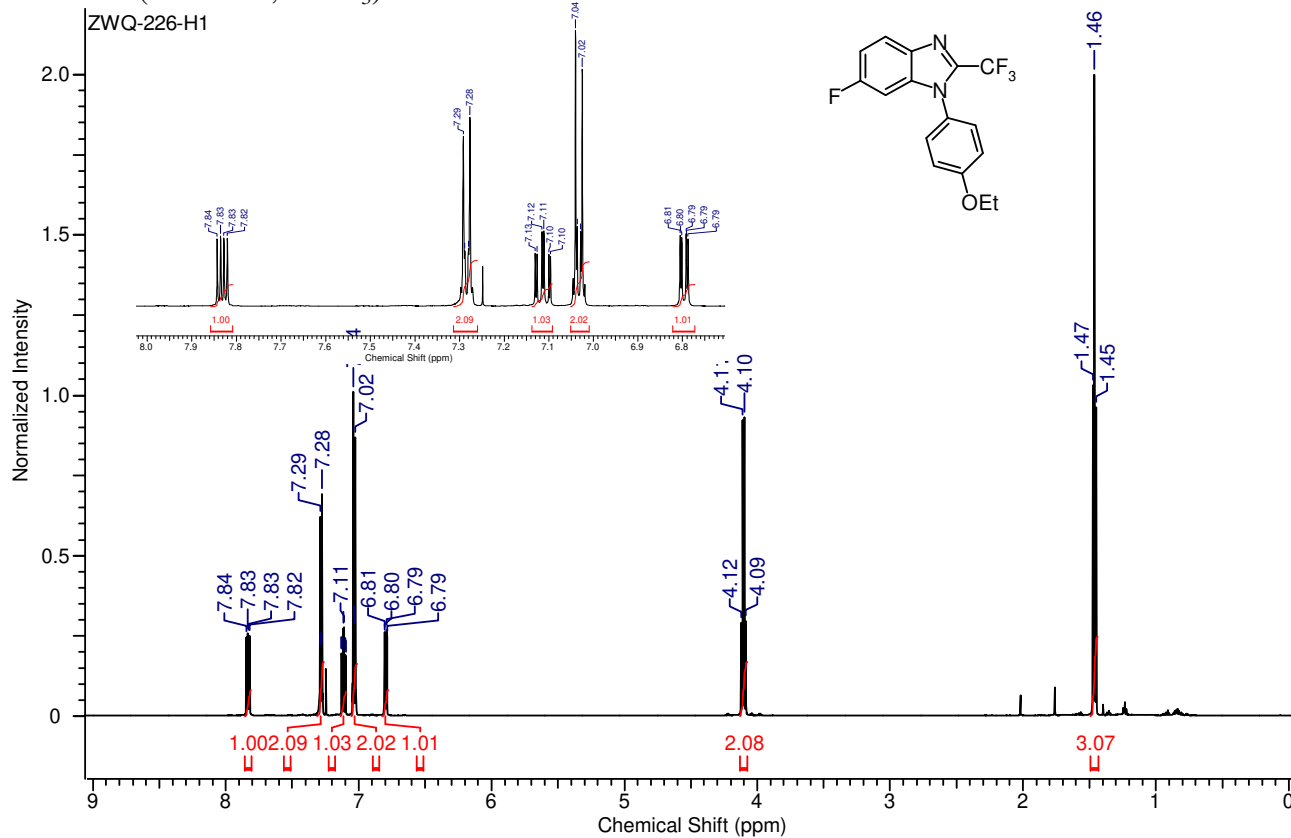
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



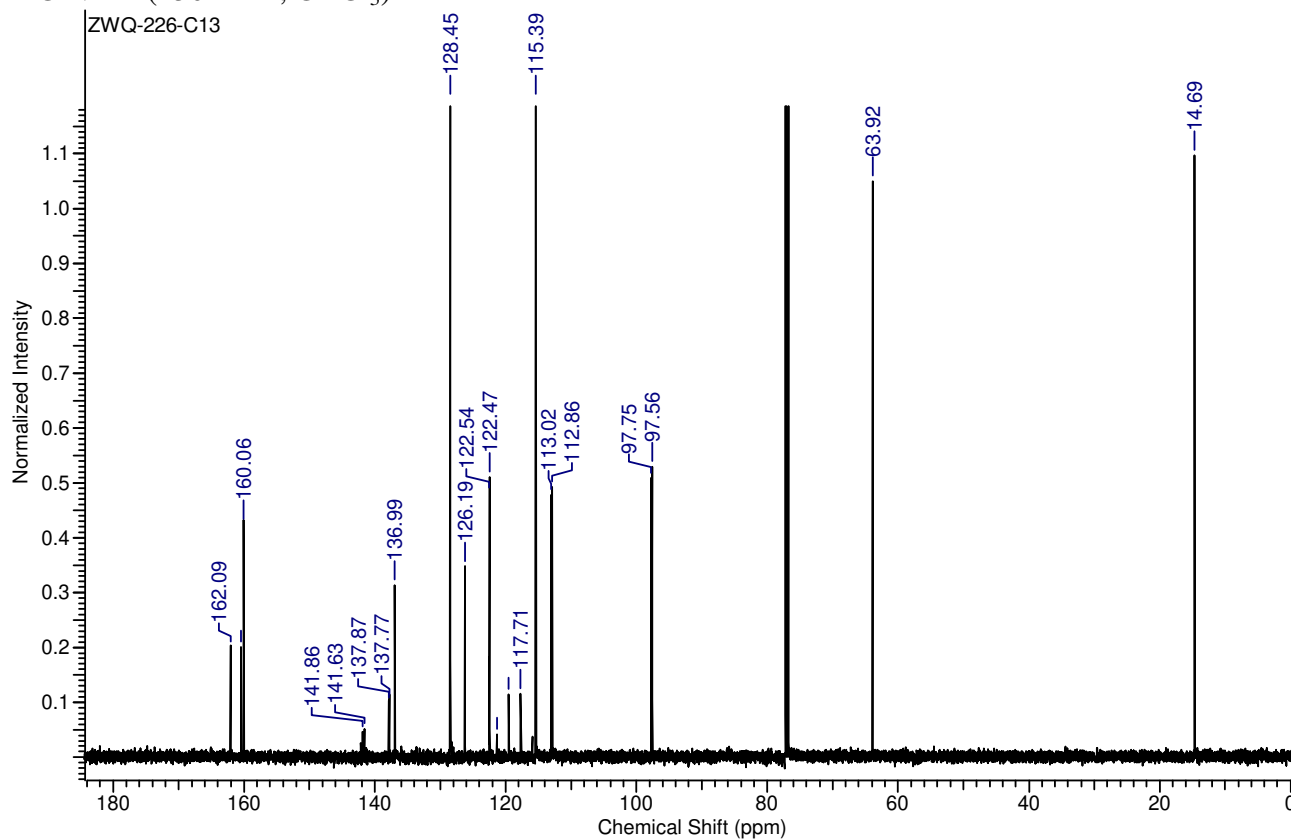
**2n**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2o

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

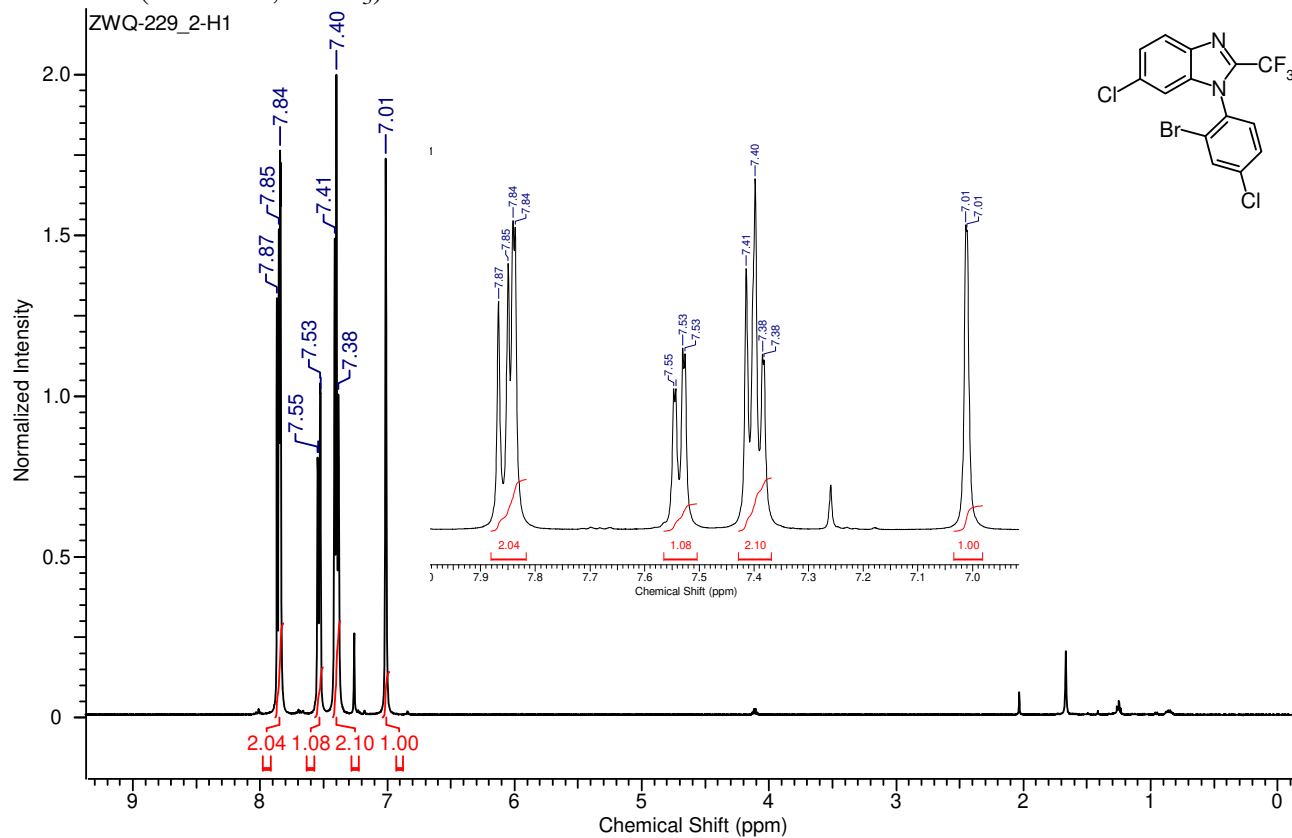


<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

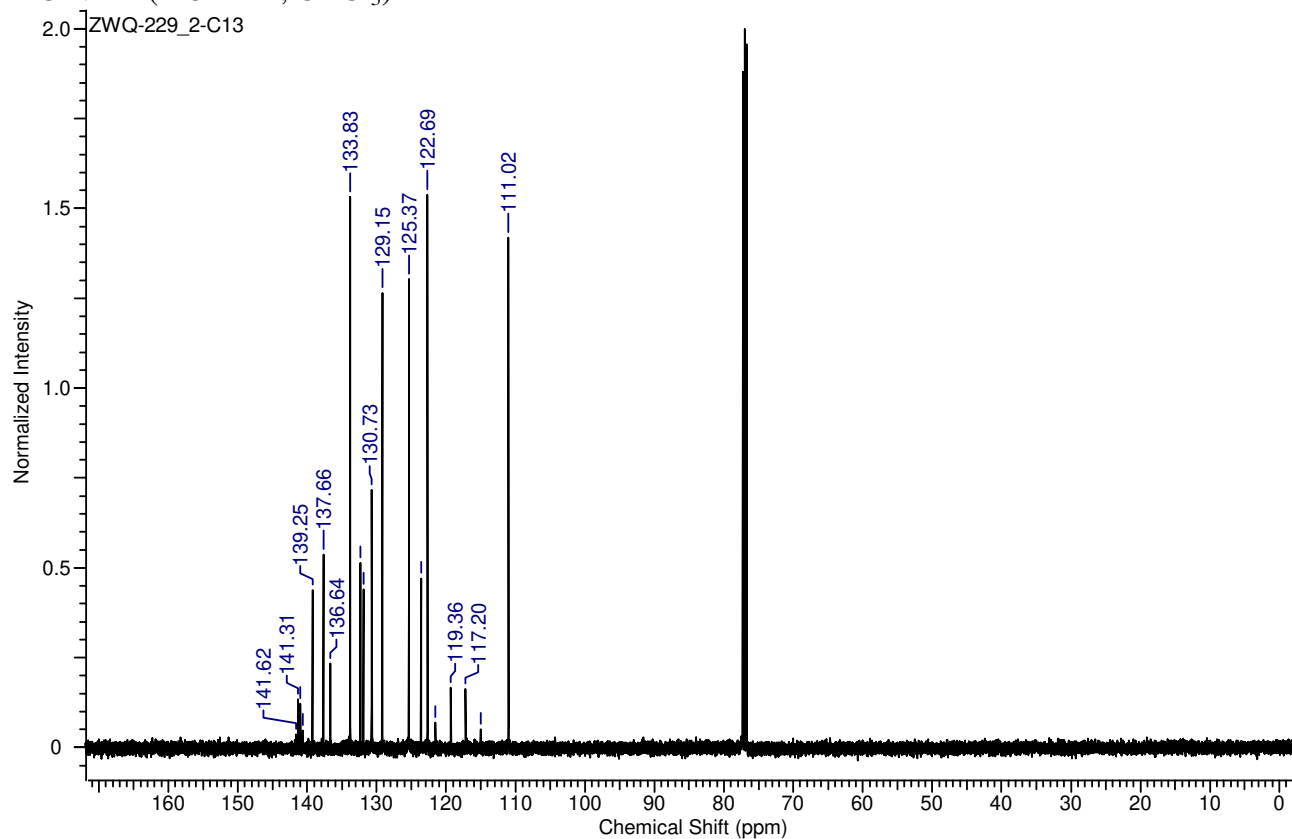


2p

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

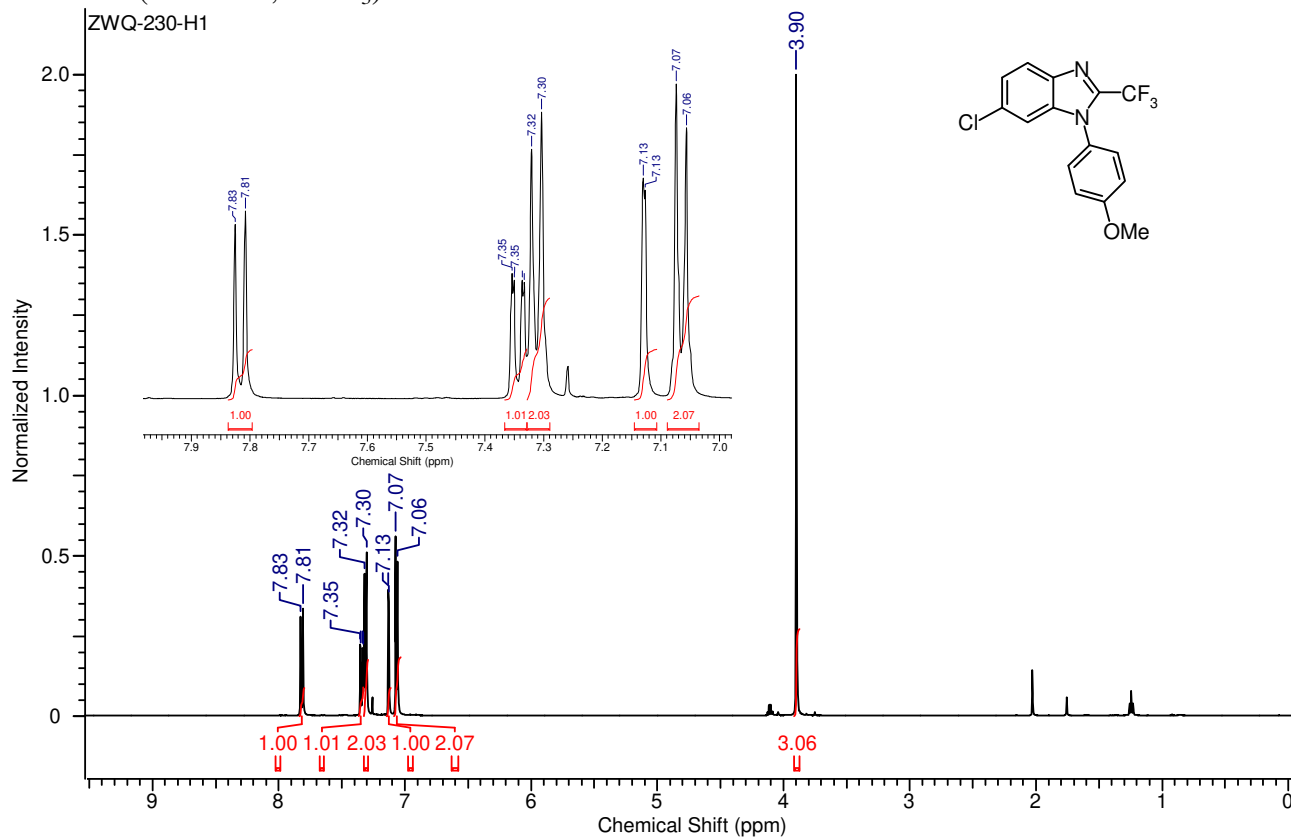


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

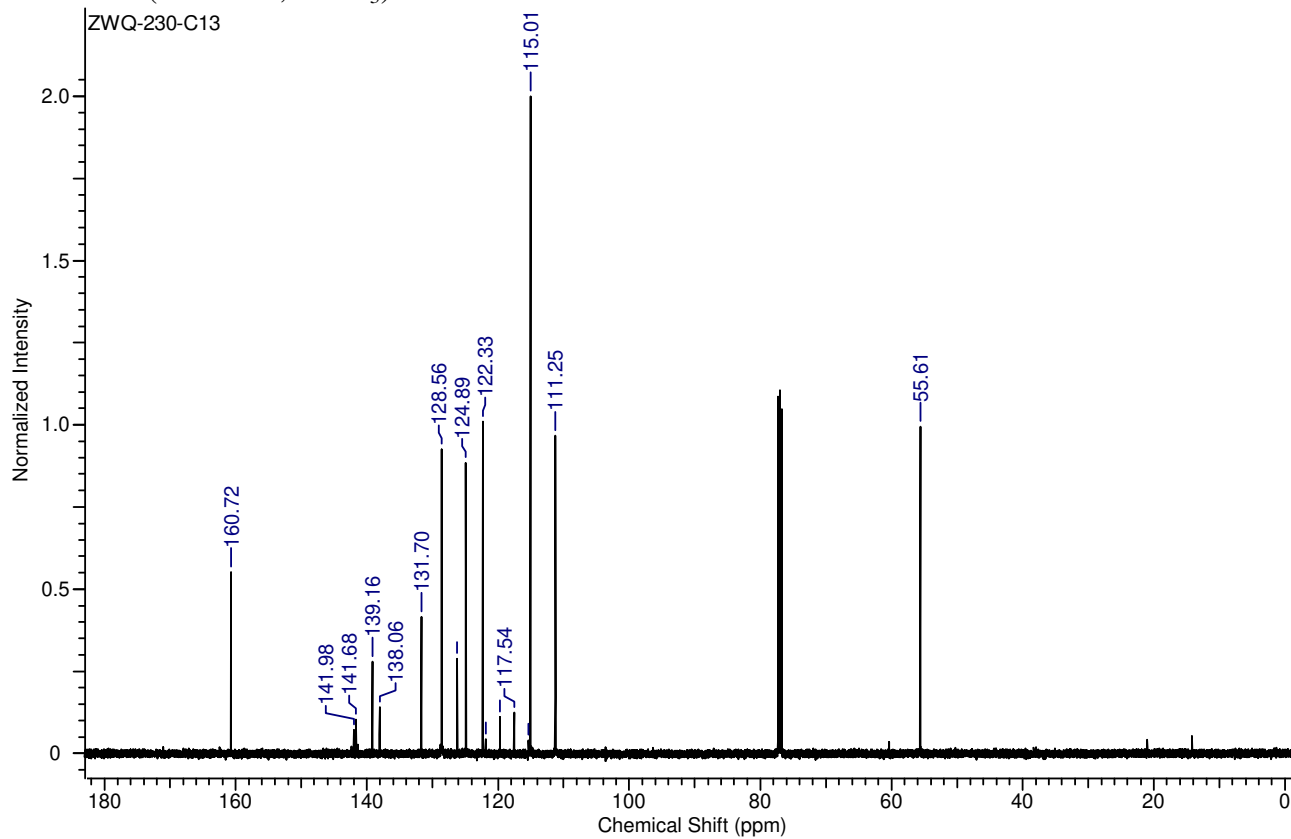


2q

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

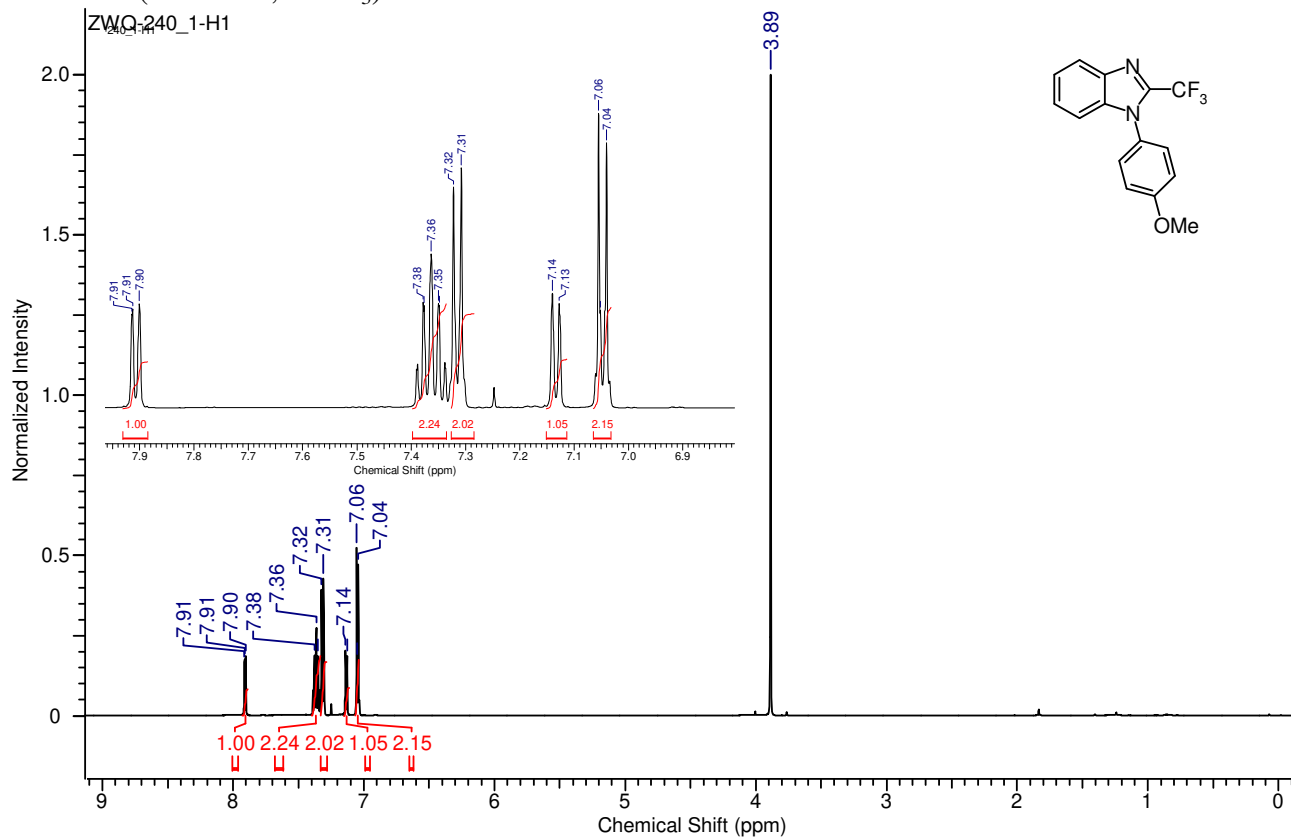


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

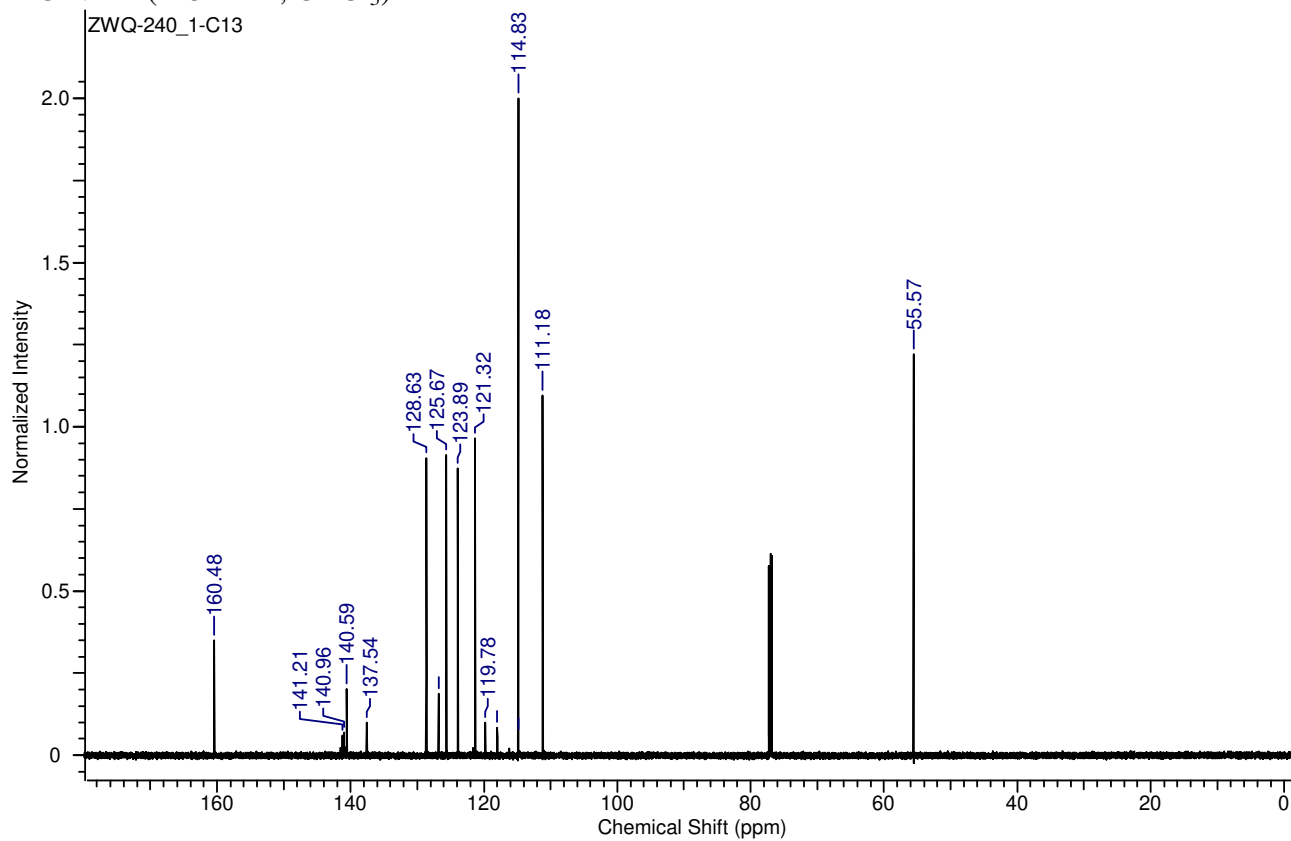


2r

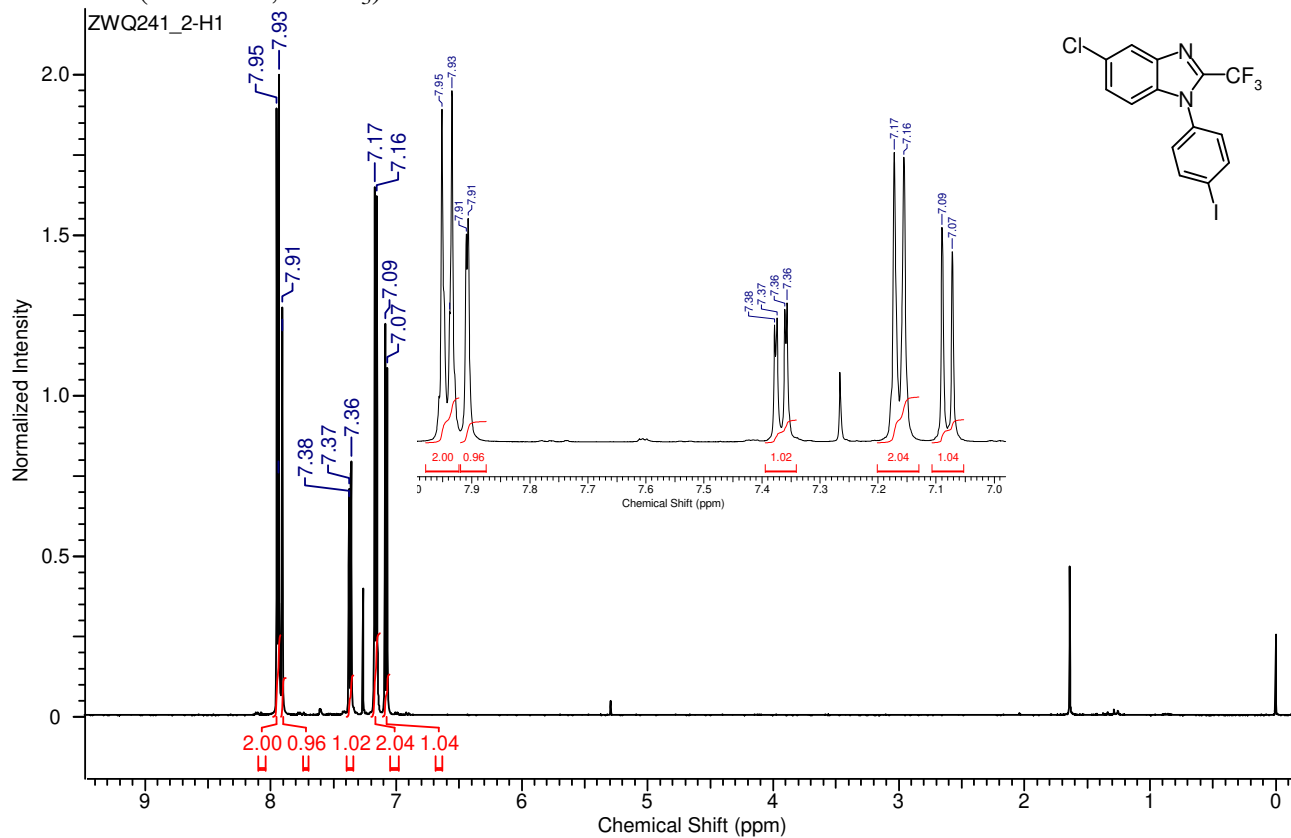
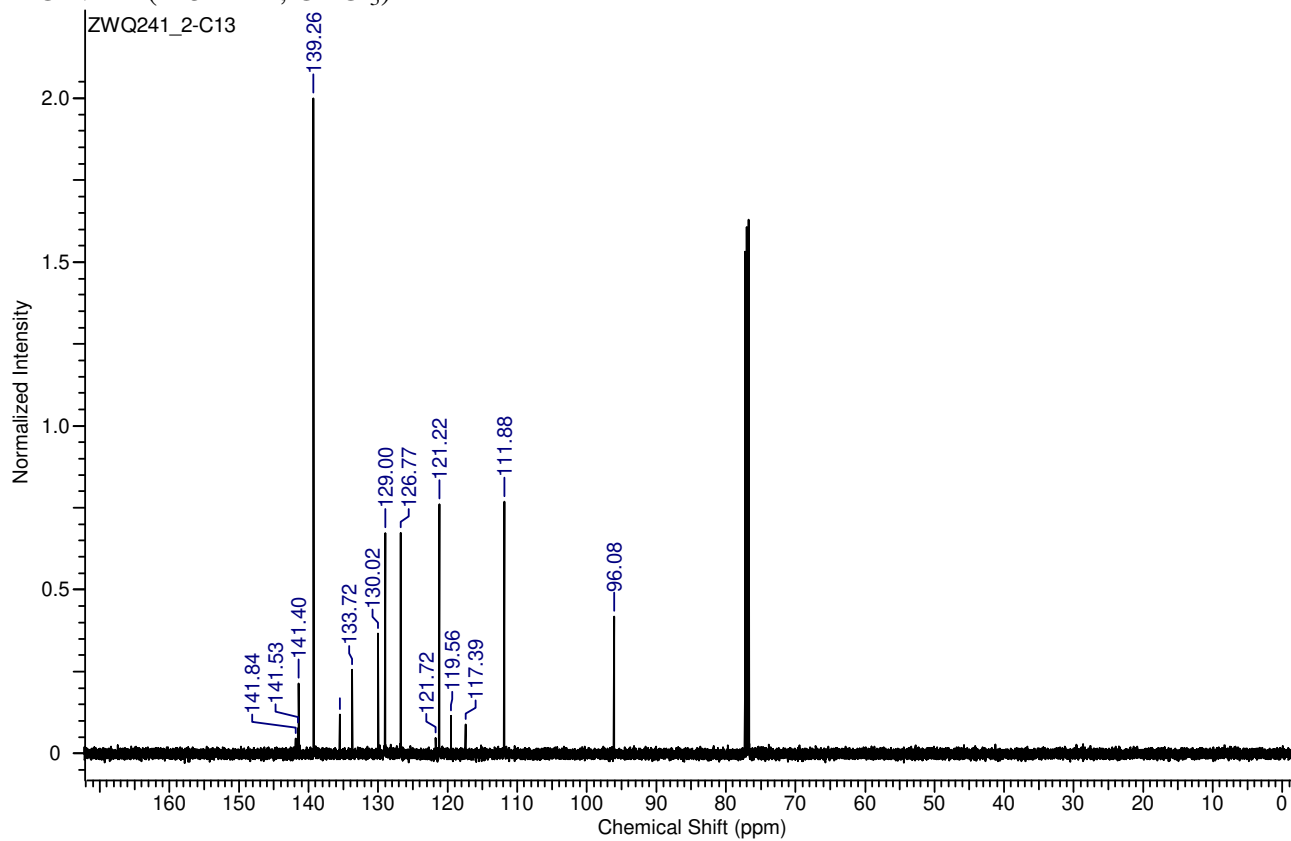
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

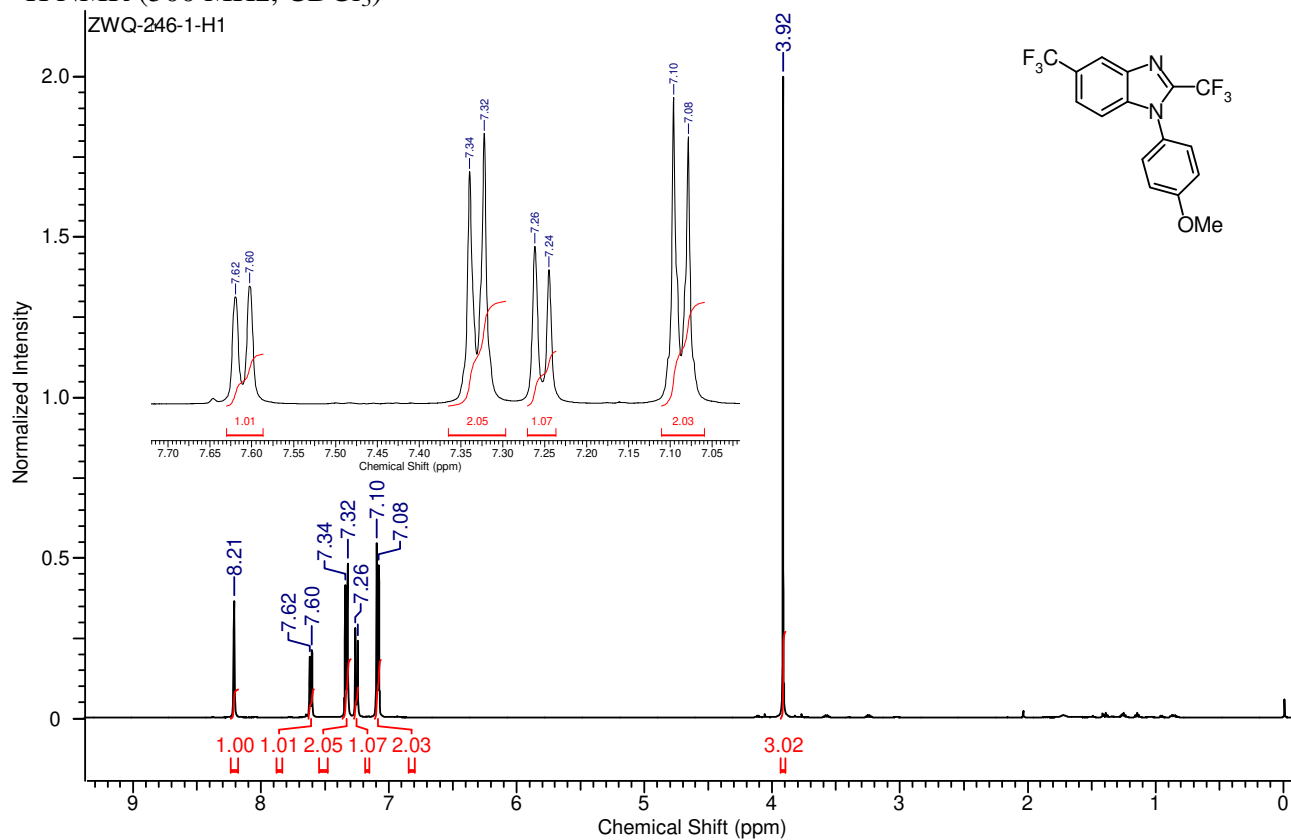


2s

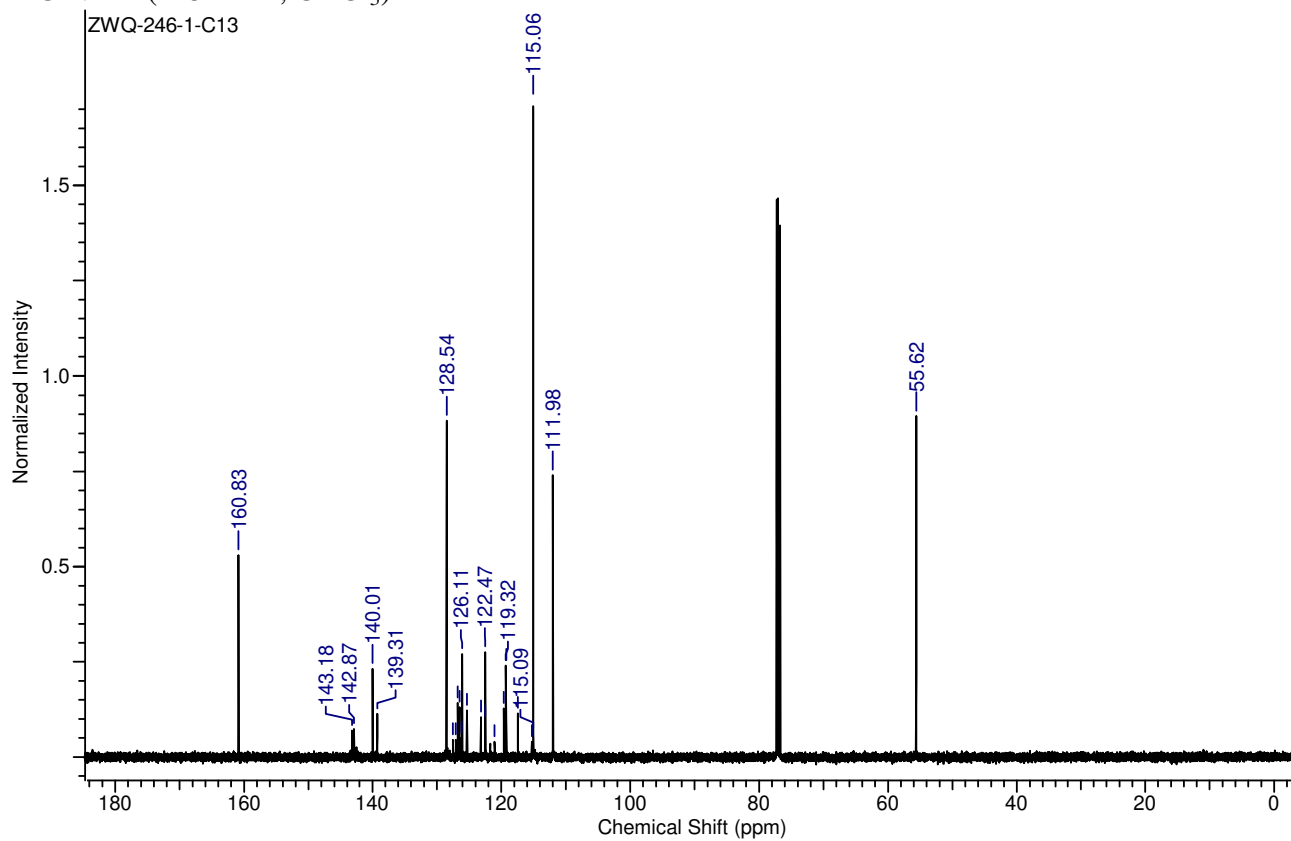
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

2t

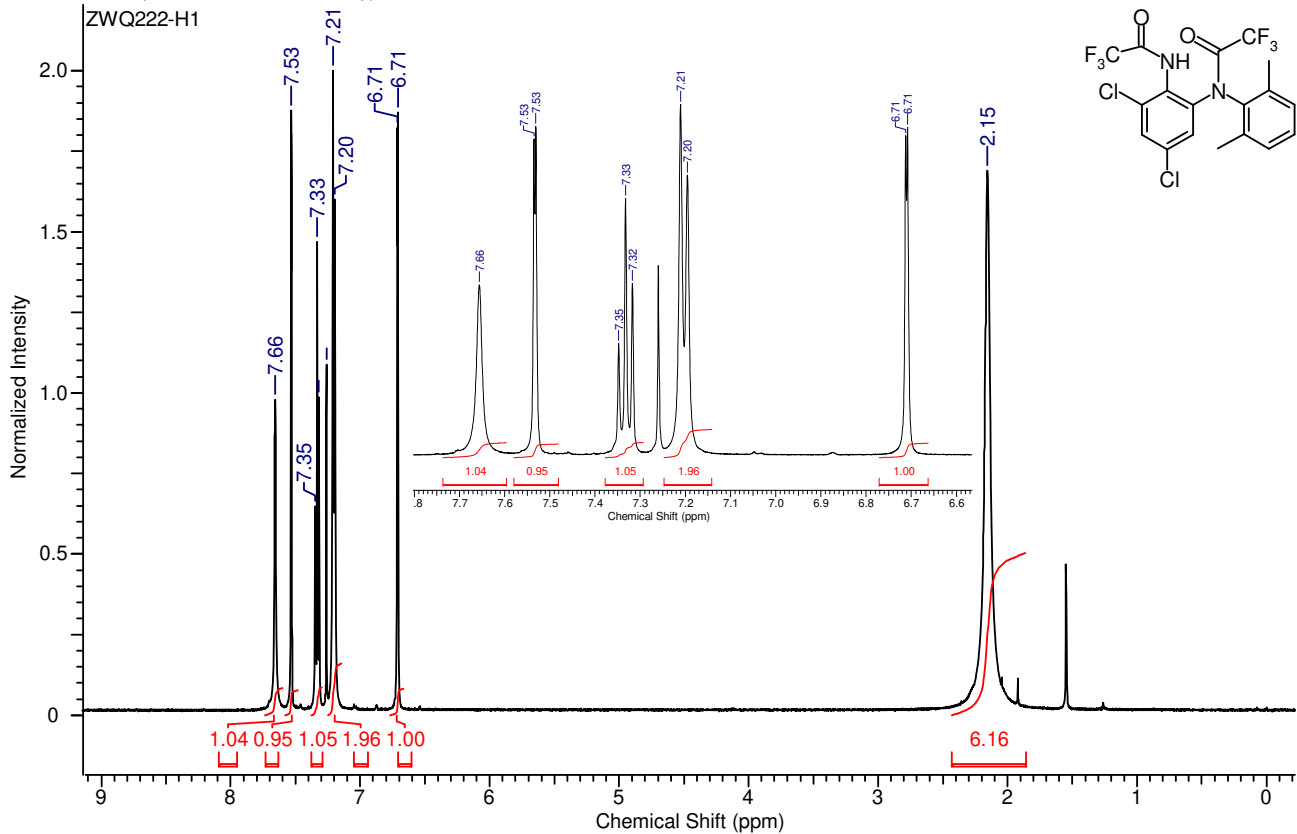
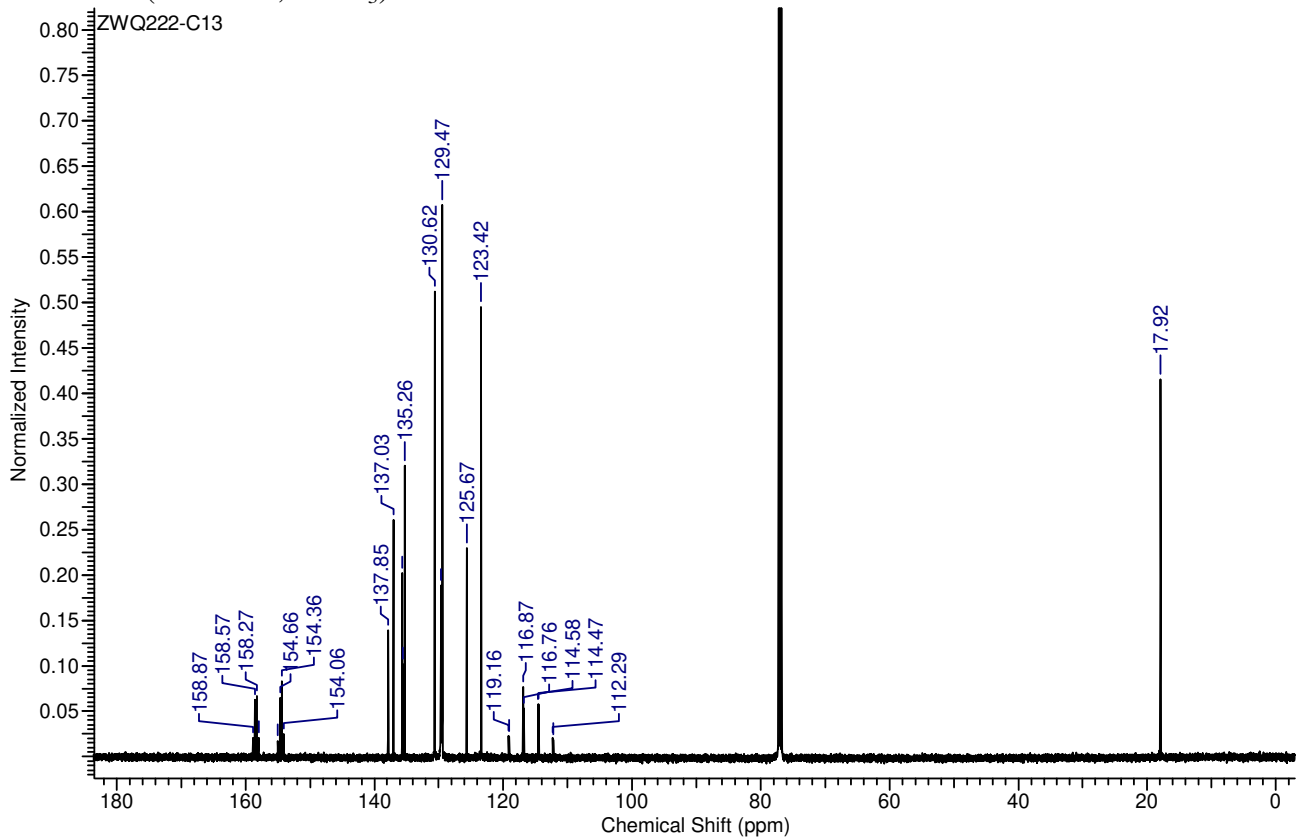
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



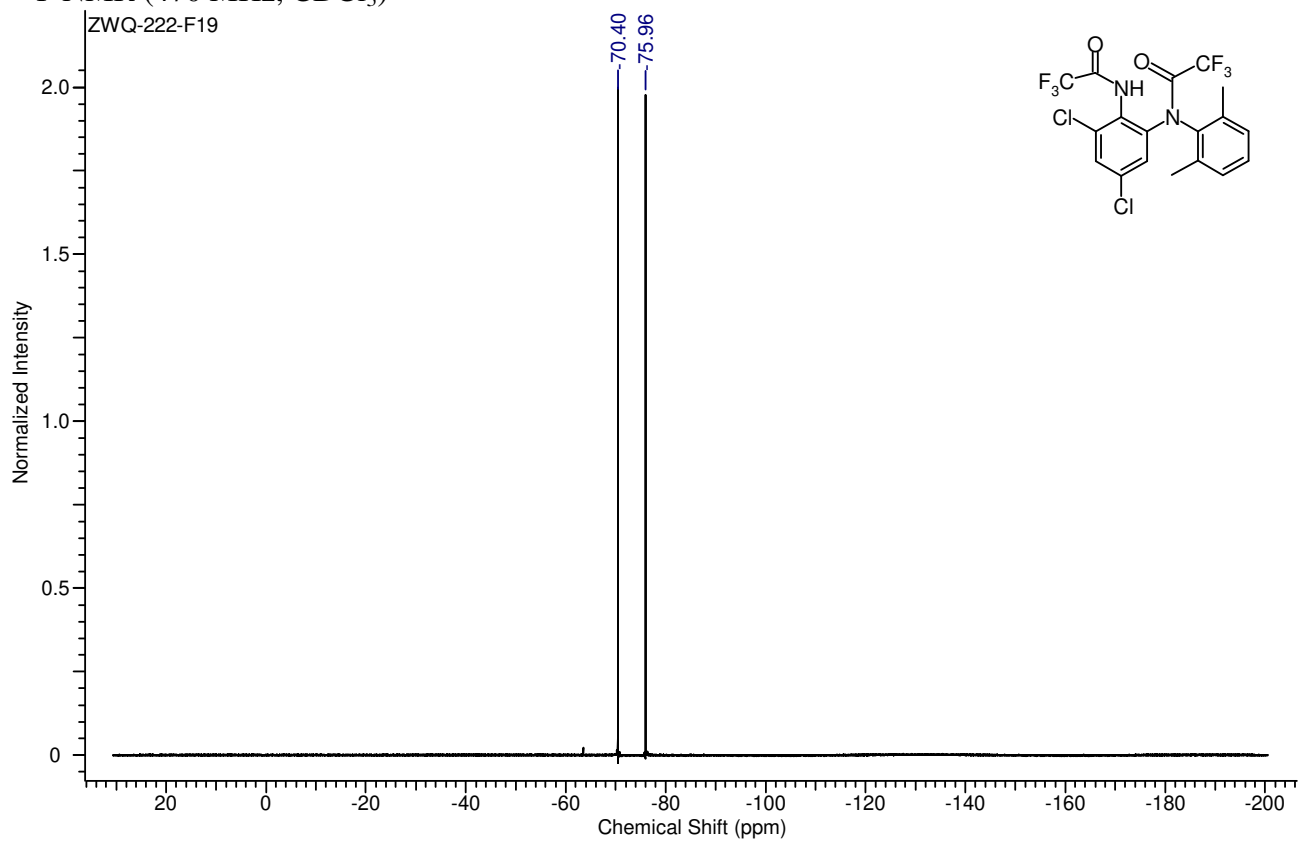
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



3

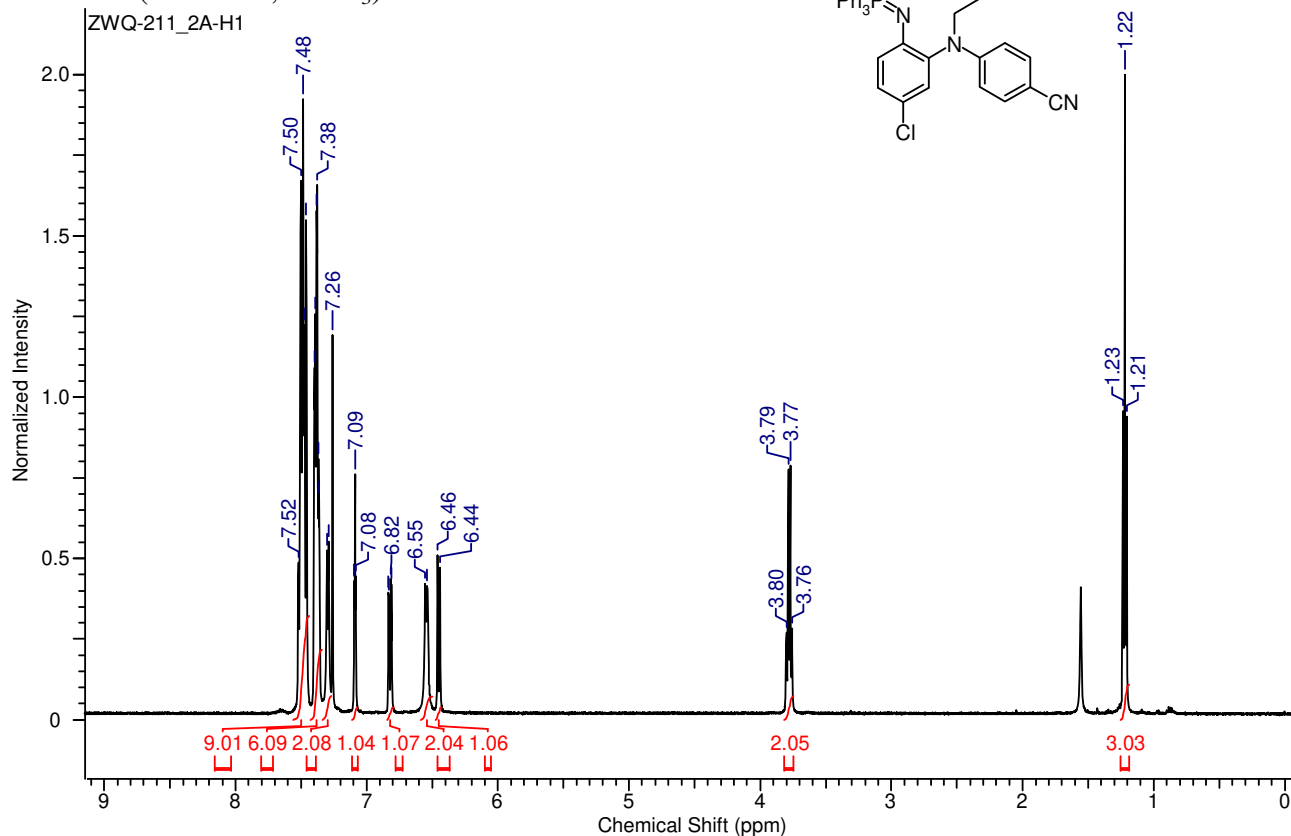
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

<sup>19</sup>F NMR (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

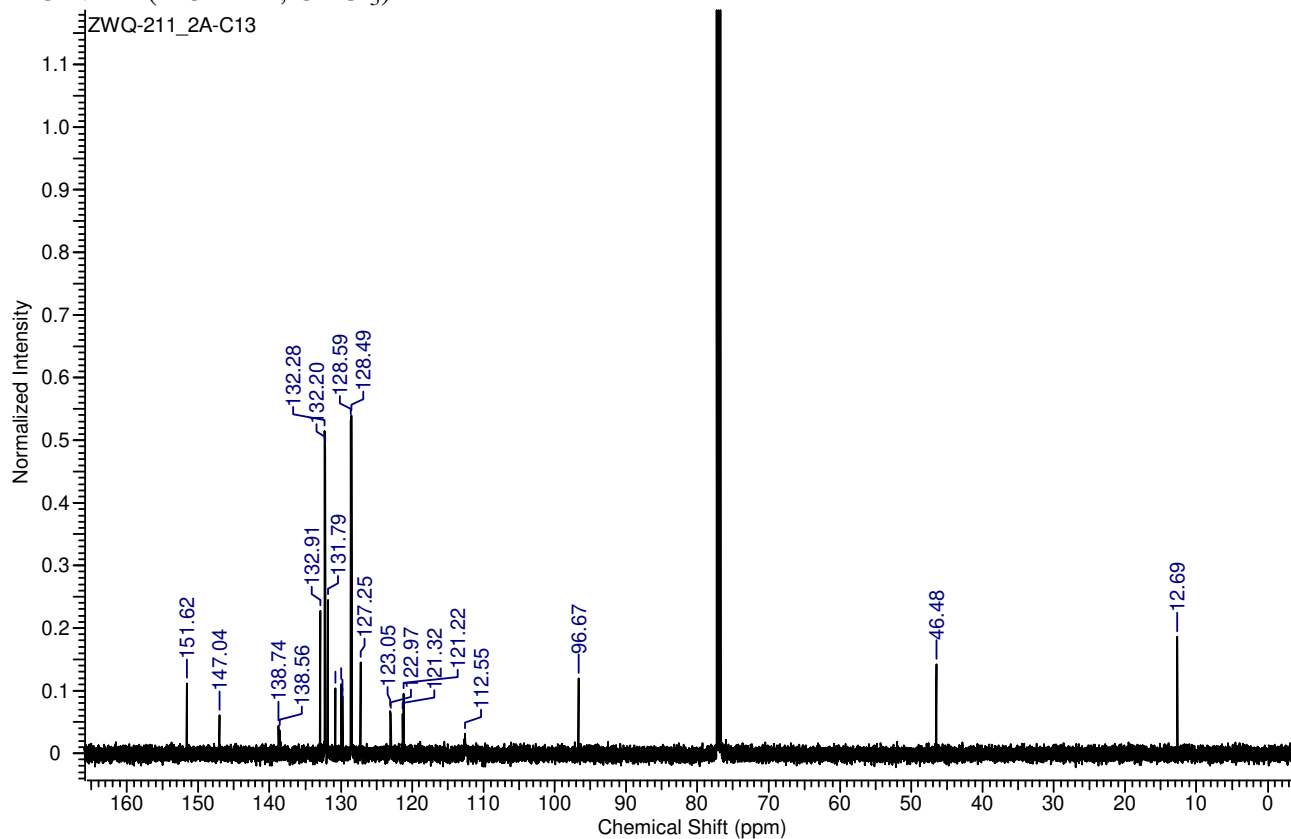


# 5-Chloro-1-N-(4-cyanophenyl)-1-N-ethyl-2-N-(triphenyl-λ5-phosphanylidene)benzene-1,2-diamine

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



## Computing details for compound 3

Data collection: Bruker *APEX2*; cell refinement: Bruker *SAINT*; data reduction: Bruker *SAINT*; program(s) used to solve structure: *SHELXL2014* (Sheldrick, 2014); program(s) used to refine structure: *SHELXL2014* (Sheldrick, 2014); molecular graphics: Bruker *SHELXTL*; software used to prepare material for publication: PublCIF [Westrip, S. P. (2010). *J. Apply. Cryst.*, **43**, 920-925].

### Crystal data

$C_{18}H_{12}Cl_2F_6N_2O_2$	$F(000) = 1904$
$M_r = 473.20$	$D_x = 1.530 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclinic, $P2_1/n$	Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$
$a = 12.5870 (5) \text{ \AA}$	Cell parameters from 2960 reflections
$b = 25.8834 (9) \text{ \AA}$	$\theta = 3.4\text{--}68.6^\circ$
$c = 13.2647 (5) \text{ \AA}$	$\mu = 3.52 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 108.079 (3)^\circ$	$T = 296 \text{ K}$
$V = 4108.2 (3) \text{ \AA}^3$	Needle, colorless
$Z = 8$	$0.23 \times 0.13 \times 0.10 \text{ mm}$

### Data collection

Bruker APEX-II CCD diffractometer	7046 independent reflections
Radiation source: fine-focus sealed tube	2960 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Graphite monochromator	$R_{\text{int}} = 0.142$
$\phi$ and $\omega$ scans	$\theta_{\text{max}} = 68.6^\circ$ , $\theta_{\text{min}} = 3.4^\circ$
Absorption correction: numerical <i>SADABS</i>	$h = -15 \rightarrow 14$
$T_{\text{min}} = 0.493$ , $T_{\text{max}} = 0.722$	$k = -31 \rightarrow 31$
42730 measured reflections	$l = -14 \rightarrow 14$

### Refinement

Refinement on $F^2$	Primary atom site location: structure-invariant direct methods
Least-squares matrix: full	Secondary atom site location: difference Fourier map
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.087$	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$wR(F^2) = 0.237$	H-atom parameters constrained
$S = 1.00$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0899P)^2 + 5.1186P]$
7046 reflections	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
543 parameters	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.005$
6 restraints	$\Delta_{\text{max}} = 0.52 \text{ e \AA}^{-3}$
	$\Delta_{\text{min}} = -0.41 \text{ e \AA}^{-3}$

### Special details

*Experimental.* Crystal selected for X-ray experiment was small needle with dimensions 0.234 mm x 0.127 mm x 0.099 mm

*Geometry.* All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell

parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

*Refinement.* Disorder on fluor atoms

**Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for (3)**

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$	Occ. (<1)
C11	0.66562 (16)	0.51007 (8)	1.05411 (15)	0.0845 (6)	
C12	1.10616 (18)	0.47697 (8)	1.16604 (16)	0.0964 (7)	
C13	1.05619 (13)	0.55807 (8)	0.38561 (14)	0.0732 (6)	
C14	0.75799 (17)	0.40499 (7)	0.32972 (17)	0.0884 (7)	
F1	0.8539 (6)	0.77880 (19)	1.1084 (6)	0.157 (3)	
F2	0.8784 (7)	0.7553 (2)	0.9672 (5)	0.170 (3)	
F3	1.0117 (6)	0.7686 (2)	1.0985 (6)	0.173 (3)	
F4A	0.5606 (9)	0.6851 (4)	0.9629 (8)	0.114 (4)*	0.521 (11)
F4B	0.5195 (9)	0.6624 (5)	0.9753 (8)	0.100 (4)*	0.479 (11)
F5A	0.5073 (10)	0.6611 (4)	0.8020 (8)	0.114 (4)*	0.521 (11)
F5B	0.5873 (11)	0.6970 (5)	0.8583 (11)	0.159 (6)*	0.479 (11)
F6A	0.4626 (10)	0.6135 (4)	0.9137 (10)	0.151 (6)*	0.521 (11)
F6B	0.4669 (11)	0.6367 (5)	0.8169 (11)	0.145 (6)*	0.479 (11)
F7	0.5794 (6)	0.7198 (2)	0.2430 (5)	0.162 (3)	
F8	0.5803 (6)	0.6935 (2)	0.3865 (5)	0.164 (3)	
F9	0.4548 (5)	0.6735 (2)	0.2564 (7)	0.211 (4)	
F10	0.9074 (6)	0.7274 (2)	0.4005 (6)	0.177 (3)	
F11	1.0542 (6)	0.7056 (3)	0.4942 (14)	0.338 (9)	
F12	0.9436 (12)	0.7244 (3)	0.5517 (7)	0.299 (8)	
O1	0.8632 (4)	0.68468 (18)	1.1705 (4)	0.0765 (14)	
O2	0.6574 (4)	0.5836 (2)	0.8468 (4)	0.0814 (15)	
O3	0.6739 (4)	0.63813 (18)	0.2069 (4)	0.0691 (13)	
O4	0.9458 (4)	0.62013 (19)	0.5577 (4)	0.0741 (14)	
N1	0.9449 (4)	0.6561 (2)	1.0509 (4)	0.0549 (13)	
N2	0.7224 (4)	0.6180 (2)	1.0133 (4)	0.0586 (14)	
H2	0.7120	0.6423	1.0532	0.070*	
N3	0.6421 (4)	0.59377 (19)	0.3416 (4)	0.0469 (12)	
N4	0.8673 (4)	0.62733 (19)	0.3792 (4)	0.0566 (14)	
H4A	0.8491	0.6483	0.3263	0.068*	
C1	0.9220 (5)	0.6028 (2)	1.0696 (5)	0.0525 (16)	
C2	0.8139 (5)	0.5849 (3)	1.0511 (5)	0.0513 (16)	
C3	0.7989 (6)	0.5327 (3)	1.0715 (5)	0.0611 (18)	
C4	0.8881 (7)	0.4992 (3)	1.1054 (5)	0.070 (2)	
H4	0.8766	0.4644	1.1166	0.084*	
C5	0.9932 (6)	0.5177 (3)	1.1222 (5)	0.0652 (19)	
C6	1.0119 (5)	0.5689 (3)	1.1040 (5)	0.0579 (17)	
H6	1.0843	0.5808	1.1147	0.069*	

C7	1.0306 (5)	0.6649 (2)	0.9997 (6)	0.0573 (17)
C8	1.1401 (6)	0.6728 (3)	1.0641 (6)	0.074 (2)
C9	1.2206 (6)	0.6760 (3)	1.0128 (8)	0.095 (3)
H9	1.2948	0.6812	1.0528	0.114*
C10	1.1940 (8)	0.6718 (3)	0.9051 (9)	0.103 (3)
H10	1.2500	0.6738	0.8732	0.124*
C11	1.0876 (8)	0.6649 (3)	0.8453 (7)	0.080 (2)
H11	1.0714	0.6621	0.7722	0.096*
C12	1.0007 (6)	0.6616 (3)	0.8890 (6)	0.0630 (18)
C13	1.1728 (6)	0.6771 (4)	1.1828 (7)	0.106 (3)
H13A	1.1074	0.6741	1.2050	0.159*
H13B	1.2076	0.7099	1.2047	0.159*
H13C	1.2243	0.6499	1.2145	0.159*
C14	0.8816 (6)	0.6571 (3)	0.8204 (6)	0.078 (2)
H14A	0.8460	0.6903	0.8146	0.118*
H14B	0.8431	0.6329	0.8515	0.118*
H14C	0.8793	0.6453	0.7512	0.118*
C15	0.9066 (5)	0.6932 (3)	1.1019 (6)	0.0617 (18)
C16	0.9122 (9)	0.7490 (3)	1.0691 (10)	0.098 (3)
C17	0.6509 (6)	0.6122 (3)	0.9154 (7)	0.067 (2)
C18	0.5454 (11)	0.6493 (5)	0.8966 (8)	0.141 (4)
C21	0.7288 (5)	0.5570 (2)	0.3451 (5)	0.0487 (15)
C22	0.8390 (5)	0.5743 (2)	0.3636 (5)	0.0485 (15)
C23	0.9209 (5)	0.5379 (3)	0.3665 (5)	0.0548 (17)
C24	0.8976 (5)	0.4854 (3)	0.3567 (5)	0.0568 (17)
H24	0.9537	0.4614	0.3600	0.068*
C25	0.7897 (6)	0.4697 (2)	0.3419 (5)	0.0591 (18)
C26	0.7051 (5)	0.5050 (2)	0.3352 (5)	0.0578 (17)
H26	0.6322	0.4936	0.3239	0.069*
C27	0.5530 (5)	0.5789 (2)	0.3851 (5)	0.0511 (16)
C28	0.4532 (5)	0.5614 (3)	0.3154 (6)	0.0628 (18)
C29	0.3685 (6)	0.5507 (3)	0.3591 (7)	0.077 (2)
H29	0.3002	0.5388	0.3148	0.093*
C30	0.3816 (7)	0.5568 (3)	0.4637 (7)	0.091 (3)
H30	0.3227	0.5498	0.4900	0.109*
C31	0.4825 (7)	0.5734 (3)	0.5305 (6)	0.079 (2)
H31	0.4915	0.5773	0.6023	0.095*
C32	0.5719 (5)	0.5844 (3)	0.4927 (6)	0.0625 (18)
C33	0.4333 (6)	0.5534 (3)	0.1979 (5)	0.083 (2)
H33A	0.4105	0.5854	0.1611	0.125*
H33B	0.3757	0.5280	0.1716	0.125*
H33C	0.5010	0.5416	0.1866	0.125*
C34	0.6809 (6)	0.6025 (3)	0.5675 (5)	0.084 (2)
H34A	0.6995	0.6356	0.5448	0.126*

H34B	0.7385	0.5781	0.5681	0.126*
H34C	0.6748	0.6055	0.6376	0.126*
C35	0.6281 (5)	0.6341 (3)	0.2738 (5)	0.0545 (17)
C36	0.5597 (7)	0.6799 (3)	0.2900 (8)	0.082 (2)
C37	0.9225 (6)	0.6448 (3)	0.4769 (7)	0.0631 (19)
C38	0.9498 (10)	0.7009 (4)	0.4771 (9)	0.108 (3)

**Atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for (3)**

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
Cl1	0.0934 (14)	0.0951 (14)	0.0709 (13)	-0.0336 (11)	0.0341 (11)	-0.0093 (11)
Cl2	0.1140 (17)	0.0839 (14)	0.0742 (14)	0.0385 (12)	0.0044 (12)	-0.0032 (11)
Cl3	0.0507 (10)	0.1054 (14)	0.0639 (12)	-0.0009 (9)	0.0185 (9)	-0.0002 (10)
Cl4	0.1005 (15)	0.0628 (11)	0.1043 (17)	-0.0009 (10)	0.0353 (13)	-0.0170 (11)
F1	0.224 (6)	0.071 (3)	0.235 (7)	0.026 (4)	0.157 (6)	0.002 (4)
F2	0.315 (9)	0.074 (4)	0.117 (5)	0.024 (4)	0.063 (6)	0.020 (4)
F3	0.161 (6)	0.088 (4)	0.281 (9)	-0.042 (4)	0.083 (6)	-0.014 (5)
F7	0.238 (7)	0.085 (4)	0.211 (7)	0.053 (4)	0.142 (6)	0.053 (4)
F8	0.271 (8)	0.120 (5)	0.117 (5)	0.093 (5)	0.083 (5)	-0.008 (4)
F9	0.066 (4)	0.116 (5)	0.413 (13)	0.028 (3)	0.019 (5)	-0.034 (6)
F10	0.256 (8)	0.076 (4)	0.132 (5)	-0.062 (4)	-0.036 (5)	0.024 (4)
F11	0.114 (6)	0.095 (5)	0.77 (3)	-0.032 (4)	0.089 (10)	0.052 (10)
F12	0.63 (2)	0.099 (5)	0.122 (6)	-0.086 (9)	0.049 (9)	-0.042 (5)
O1	0.090 (3)	0.083 (3)	0.068 (3)	-0.015 (3)	0.041 (3)	-0.018 (3)
O2	0.090 (4)	0.093 (4)	0.058 (3)	0.008 (3)	0.017 (3)	-0.016 (3)
O3	0.068 (3)	0.087 (3)	0.057 (3)	0.004 (2)	0.026 (3)	0.017 (3)
O4	0.084 (4)	0.076 (3)	0.056 (3)	0.005 (3)	0.013 (3)	-0.003 (3)
N1	0.059 (3)	0.058 (3)	0.051 (4)	-0.004 (3)	0.022 (3)	-0.003 (3)
N2	0.053 (3)	0.072 (4)	0.051 (4)	0.001 (3)	0.015 (3)	-0.012 (3)
N3	0.044 (3)	0.056 (3)	0.042 (3)	0.005 (2)	0.015 (3)	0.006 (3)
N4	0.057 (3)	0.056 (3)	0.052 (4)	-0.006 (3)	0.012 (3)	0.005 (3)
C1	0.056 (4)	0.058 (4)	0.044 (4)	0.004 (3)	0.015 (3)	0.000 (3)
C2	0.050 (4)	0.063 (4)	0.044 (4)	-0.003 (3)	0.019 (3)	-0.007 (3)
C3	0.069 (5)	0.074 (5)	0.043 (4)	-0.015 (4)	0.023 (4)	-0.007 (4)
C4	0.102 (6)	0.062 (5)	0.050 (5)	0.009 (5)	0.028 (5)	0.002 (4)
C5	0.073 (5)	0.071 (5)	0.050 (5)	0.012 (4)	0.017 (4)	0.000 (4)
C6	0.057 (4)	0.076 (5)	0.038 (4)	0.002 (4)	0.012 (3)	-0.001 (4)
C7	0.056 (4)	0.063 (4)	0.059 (5)	-0.004 (3)	0.027 (4)	0.001 (4)
C8	0.056 (5)	0.088 (5)	0.075 (6)	-0.007 (4)	0.017 (4)	0.008 (4)
C9	0.057 (5)	0.124 (7)	0.106 (8)	-0.016 (5)	0.028 (5)	0.009 (6)
C10	0.094 (7)	0.119 (8)	0.120 (9)	-0.001 (6)	0.067 (7)	0.009 (7)
C11	0.098 (6)	0.079 (5)	0.080 (6)	0.006 (5)	0.052 (6)	0.011 (4)
C12	0.069 (5)	0.064 (4)	0.062 (5)	-0.007 (4)	0.027 (4)	0.000 (4)
C13	0.073 (6)	0.138 (8)	0.092 (7)	-0.020 (5)	0.003 (5)	-0.005 (6)
C14	0.084 (6)	0.078 (5)	0.067 (5)	-0.006 (4)	0.015 (5)	0.010 (4)

C15	0.065 (4)	0.062 (4)	0.063 (5)	-0.016 (4)	0.028 (4)	-0.015 (4)
C16	0.107 (8)	0.067 (6)	0.128 (9)	-0.008 (5)	0.047 (7)	-0.005 (6)
C17	0.048 (4)	0.077 (5)	0.075 (6)	0.010 (4)	0.019 (5)	0.004 (5)
C18	0.177 (12)	0.167 (11)	0.065 (7)	-0.033 (10)	0.019 (8)	-0.050 (8)
C21	0.053 (4)	0.054 (4)	0.040 (4)	0.004 (3)	0.016 (3)	-0.004 (3)
C22	0.053 (4)	0.057 (4)	0.039 (4)	-0.005 (3)	0.020 (3)	0.001 (3)
C23	0.050 (4)	0.074 (5)	0.040 (4)	0.004 (3)	0.014 (3)	0.002 (3)
C24	0.060 (4)	0.070 (5)	0.041 (4)	0.010 (4)	0.018 (4)	-0.001 (4)
C25	0.076 (5)	0.052 (4)	0.052 (5)	0.000 (4)	0.023 (4)	-0.004 (3)
C26	0.066 (4)	0.060 (4)	0.053 (4)	-0.004 (4)	0.026 (4)	-0.011 (4)
C27	0.052 (4)	0.060 (4)	0.048 (5)	-0.002 (3)	0.025 (3)	-0.001 (3)
C28	0.057 (4)	0.071 (5)	0.062 (5)	-0.008 (4)	0.020 (4)	-0.005 (4)
C29	0.049 (4)	0.109 (6)	0.072 (6)	-0.016 (4)	0.016 (4)	0.009 (5)
C30	0.068 (6)	0.129 (7)	0.087 (7)	-0.005 (5)	0.041 (5)	0.017 (6)
C31	0.075 (5)	0.121 (7)	0.051 (5)	0.006 (5)	0.033 (5)	0.008 (5)
C32	0.056 (4)	0.082 (5)	0.048 (5)	0.000 (4)	0.016 (4)	0.004 (4)
C33	0.076 (5)	0.112 (6)	0.053 (5)	-0.009 (5)	0.008 (4)	-0.015 (5)
C34	0.076 (5)	0.121 (7)	0.053 (5)	0.000 (5)	0.018 (4)	-0.005 (5)
C35	0.053 (4)	0.068 (5)	0.041 (4)	0.000 (3)	0.011 (3)	0.002 (4)
C36	0.087 (6)	0.067 (5)	0.101 (7)	0.016 (5)	0.044 (6)	0.012 (5)
C37	0.059 (5)	0.061 (5)	0.063 (6)	-0.006 (4)	0.010 (4)	-0.005 (4)
C38	0.134 (9)	0.091 (7)	0.081 (8)	-0.059 (7)	0.007 (7)	-0.011 (6)

**Geometric parameters (Å, °) for (3)**

C11—C3	1.724 (7)	C8—C9	1.387 (10)
C12—C5	1.721 (7)	C8—C13	1.503 (10)
C13—C23	1.723 (6)	C9—C10	1.366 (11)
C14—C25	1.717 (6)	C9—H9	0.9300
F1—C16	1.282 (9)	C10—C11	1.340 (11)
F2—C16	1.295 (11)	C10—H10	0.9300
F3—C16	1.295 (10)	C11—C12	1.391 (9)
F4A—C18	1.252 (13)	C11—H11	0.9300
F4B—C18	1.234 (13)	C12—C14	1.497 (9)
F5A—C18	1.234 (13)	C13—H13A	0.9600
F5B—C18	1.492 (16)	C13—H13B	0.9600
F6A—C18	1.464 (15)	C13—H13C	0.9600
F6B—C18	1.246 (14)	C14—H14A	0.9600
F7—C36	1.271 (8)	C14—H14B	0.9600
F8—C36	1.275 (9)	C14—H14C	0.9600
F9—C36	1.266 (9)	C15—C16	1.515 (11)
F10—C38	1.205 (10)	C17—C18	1.594 (13)
F11—C38	1.269 (11)	C21—C26	1.378 (8)
F12—C38	1.185 (12)	C21—C22	1.404 (8)
O1—C15	1.217 (7)	C22—C23	1.388 (8)

O2—C17	1.196 (8)	C23—C24	1.388 (8)
O3—C35	1.204 (7)	C24—C25	1.373 (8)
O4—C37	1.203 (8)	C24—H24	0.9300
N1—C15	1.348 (8)	C25—C26	1.385 (8)
N1—C1	1.445 (7)	C26—H26	0.9300
N1—C7	1.460 (7)	C27—C32	1.380 (8)
N2—C17	1.339 (9)	C27—C28	1.386 (8)
N2—C2	1.397 (7)	C28—C29	1.390 (9)
N2—H2	0.8600	C28—C33	1.514 (9)
N3—C35	1.353 (7)	C29—C30	1.355 (10)
N3—C21	1.438 (7)	C29—H29	0.9300
N3—C27	1.463 (7)	C30—C31	1.372 (10)
N4—C37	1.344 (8)	C30—H30	0.9300
N4—C22	1.418 (7)	C31—C32	1.395 (9)
N4—H4A	0.8600	C31—H31	0.9300
C1—C2	1.385 (8)	C32—C34	1.498 (9)
C1—C6	1.392 (8)	C33—H33A	0.9600
C2—C3	1.403 (9)	C33—H33B	0.9600
C3—C4	1.379 (9)	C33—H33C	0.9600
C4—C5	1.359 (9)	C34—H34A	0.9600
C4—H4	0.9300	C34—H34B	0.9600
C5—C6	1.380 (9)	C34—H34C	0.9600
C6—H6	0.9300	C35—C36	1.518 (10)
C7—C12	1.400 (9)	C37—C38	1.493 (11)
C7—C8	1.394 (9)		
C15—N1—C1	118.3 (5)	F4A—C18—F6A	108.7 (11)
C15—N1—C7	123.6 (5)	F6B—C18—F5B	101.4 (12)
C1—N1—C7	116.3 (5)	F4B—C18—F5B	105.9 (11)
C17—N2—C2	120.8 (6)	F5A—C18—C17	110.5 (10)
C17—N2—H2	119.6	F6B—C18—C17	112.3 (11)
C2—N2—H2	119.6	F4B—C18—C17	117.3 (10)
C35—N3—C21	118.2 (5)	F4A—C18—C17	113.5 (10)
C35—N3—C27	120.5 (5)	F6A—C18—C17	101.1 (10)
C21—N3—C27	118.7 (5)	F5B—C18—C17	100.8 (10)
C37—N4—C22	119.8 (5)	C26—C21—C22	120.0 (6)
C37—N4—H4A	120.1	C26—C21—N3	120.2 (5)
C22—N4—H4A	120.1	C22—C21—N3	119.7 (5)
C2—C1—C6	120.1 (6)	C23—C22—C21	118.3 (6)
C2—C1—N1	121.7 (6)	C23—C22—N4	120.2 (5)
C6—C1—N1	118.2 (6)	C21—C22—N4	121.5 (5)
C1—C2—N2	120.9 (6)	C22—C23—C24	121.9 (6)
C1—C2—C3	118.1 (6)	C22—C23—C13	119.3 (5)
N2—C2—C3	121.0 (6)	C24—C23—C13	118.8 (5)

C4—C3—C2	121.6 (6)	C25—C24—C23	118.3 (6)
C4—C3—C11	119.4 (6)	C25—C24—H24	120.8
C2—C3—C11	119.0 (6)	C23—C24—H24	120.8
C5—C4—C3	118.9 (7)	C24—C25—C26	121.4 (6)
C5—C4—H4	120.6	C24—C25—C14	119.5 (5)
C3—C4—H4	120.6	C26—C25—C14	119.1 (5)
C4—C5—C6	121.4 (7)	C25—C26—C21	120.0 (6)
C4—C5—C12	119.9 (6)	C25—C26—H26	120.0
C6—C5—C12	118.7 (6)	C21—C26—H26	120.0
C5—C6—C1	119.8 (6)	C32—C27—C28	123.6 (6)
C5—C6—H6	120.1	C32—C27—N3	118.4 (6)
C1—C6—H6	120.1	C28—C27—N3	118.0 (6)
C12—C7—C8	123.0 (6)	C27—C28—C29	116.2 (7)
C12—C7—N1	118.8 (6)	C27—C28—C33	124.0 (6)
C8—C7—N1	118.1 (6)	C29—C28—C33	119.9 (7)
C9—C8—C7	116.2 (7)	C30—C29—C28	122.5 (7)
C9—C8—C13	120.3 (7)	C30—C29—H29	118.7
C7—C8—C13	123.4 (7)	C28—C29—H29	118.7
C10—C9—C8	121.9 (8)	C29—C30—C31	119.5 (7)
C10—C9—H9	119.0	C29—C30—H30	120.3
C8—C9—H9	119.0	C31—C30—H30	120.3
C11—C10—C9	120.4 (8)	C30—C31—C32	121.3 (7)
C11—C10—H10	119.8	C30—C31—H31	119.3
C9—C10—H10	119.8	C32—C31—H31	119.3
C10—C11—C12	122.1 (8)	C27—C32—C31	116.8 (7)
C10—C11—H11	118.9	C27—C32—C34	123.0 (6)
C12—C11—H11	118.9	C31—C32—C34	120.1 (7)
C7—C12—C11	116.3 (7)	C28—C33—H33A	109.5
C7—C12—C14	122.3 (6)	C28—C33—H33B	109.5
C11—C12—C14	121.3 (7)	H33A—C33—H33B	109.5
C8—C13—H13A	109.5	C28—C33—H33C	109.5
C8—C13—H13B	109.5	H33A—C33—H33C	109.5
H13A—C13—H13B	109.5	H33B—C33—H33C	109.5
C8—C13—H13C	109.5	C32—C34—H34A	109.5
H13A—C13—H13C	109.5	C32—C34—H34B	109.5
H13B—C13—H13C	109.5	H34A—C34—H34B	109.5
C12—C14—H14A	109.5	C32—C34—H34C	109.5
C12—C14—H14B	109.5	H34A—C34—H34C	109.5
H14A—C14—H14B	109.5	H34B—C34—H34C	109.5
C12—C14—H14C	109.5	O3—C35—N3	124.4 (6)
H14A—C14—H14C	109.5	O3—C35—C36	117.3 (7)
H14B—C14—H14C	109.5	N3—C35—C36	118.0 (6)
O1—C15—N1	123.9 (6)	F7—C36—F9	105.9 (8)
O1—C15—C16	117.4 (7)	F7—C36—F8	104.9 (8)

N1—C15—C16	118.7 (7)	F9—C36—F8	104.7 (8)
F3—C16—F1	105.3 (9)	F7—C36—C35	111.1 (7)
F3—C16—F2	103.8 (9)	F9—C36—C35	115.1 (8)
F1—C16—F2	107.8 (9)	F8—C36—C35	114.3 (7)
F3—C16—C15	114.4 (9)	O4—C37—N4	126.2 (7)
F1—C16—C15	111.9 (8)	O4—C37—C38	121.5 (8)
F2—C16—C15	113.0 (8)	N4—C37—C38	112.3 (8)
O2—C17—N2	128.5 (7)	F12—C38—F10	106.6 (12)
O2—C17—C18	120.3 (8)	F12—C38—F11	97.7 (11)
N2—C17—C18	111.2 (7)	F10—C38—F11	105.0 (11)
F6B—C18—F4B	116.2 (13)	F12—C38—C37	115.2 (10)
F5A—C18—F4A	117.2 (13)	F10—C38—C37	120.8 (9)
F5A—C18—F6A	104.1 (10)	F11—C38—C37	108.7 (10)
C15—N1—C1—C2	57.1 (8)	N2—C17—C18—F6A	-99.3 (8)
C7—N1—C1—C2	-137.7 (6)	O2—C17—C18—F5B	-92.9 (10)
C15—N1—C1—C6	-124.7 (6)	N2—C17—C18—F5B	87.9 (9)
C7—N1—C1—C6	40.5 (8)	C35—N3—C21—C26	-128.4 (6)
C6—C1—C2—N2	-177.9 (5)	C27—N3—C21—C26	33.6 (8)
N1—C1—C2—N2	0.2 (9)	C35—N3—C21—C22	54.4 (7)
C6—C1—C2—C3	2.1 (9)	C27—N3—C21—C22	-143.6 (6)
N1—C1—C2—C3	-179.8 (5)	C26—C21—C22— C23	2.9 (9)
C17—N2—C2—C1	111.9 (7)	N3—C21—C22—C23	-180.0 (5)
C17—N2—C2—C3	-68.1 (8)	C26—C21—C22—N4	-177.0 (6)
C1—C2—C3—C4	-2.2 (9)	N3—C21—C22—N4	0.2 (8)
N2—C2—C3—C4	177.7 (6)	C37—N4—C22—C23	-74.0 (8)
C1—C2—C3—C11	177.5 (4)	C37—N4—C22—C21	105.9 (7)
N2—C2—C3—C11	-2.5 (8)	C21—C22—C23— C24	-3.0 (9)
C2—C3—C4—C5	1.8 (10)	N4—C22—C23—C24	176.8 (6)
C11—C3—C4—C5	-177.9 (5)	C21—C22—C23—C13	178.3 (4)
C3—C4—C5—C6	-1.3 (10)	N4—C22—C23—C13	-1.8 (8)
C3—C4—C5—C12	179.2 (5)	C22—C23—C24— C25	1.1 (9)
C4—C5—C6—C1	1.1 (10)	C13—C23—C24—C25	179.8 (5)
C12—C5—C6—C1	-179.3 (5)	C23—C24—C25— C26	1.0 (9)
C2—C1—C6—C5	-1.6 (9)	C23—C24—C25—C14	-179.9 (5)
N1—C1—C6—C5	-179.7 (6)	C24—C25—C26— C21	-1.1 (10)
C15—N1—C7—C12	-112.6 (7)	C14—C25—C26—C21	179.8 (5)
C1—N1—C7—C12	83.1 (7)	C22—C21—C26— C25	-0.9 (9)
C15—N1—C7—C8	71.5 (8)	N3—C21—C26—C25	-178.0 (5)
C1—N1—C7—C8	-92.8 (7)	C35—N3—C27—C32	-114.3 (7)

C12—C7—C8—C9	-1.7 (11)	C21—N3—C27—C32	84.1 (7)
N1—C7—C8—C9	174.0 (6)	C35—N3—C27—C28	64.0 (8)
C12—C7—C8—C13	179.1 (7)	C21—N3—C27—C28	-97.6 (7)
N1—C7—C8—C13	-5.2 (10)	C32—C27—C28— C29	2.1 (10)
C7—C8—C9—C10	0.2 (12)	N3—C27—C28—C29	-176.2 (6)
C13—C8—C9—C10	179.4 (8)	C32—C27—C28— C33	-177.6 (7)
C8—C9—C10—C11	0.7 (14)	N3—C27—C28—C33	4.1 (10)
C9—C10—C11—C12	0.0 (13)	C27—C28—C29— C30	-0.1 (11)
C8—C7—C12—C11	2.3 (10)	C33—C28—C29— C30	179.6 (7)
N1—C7—C12—C11	-173.4 (6)	C28—C29—C30— C31	-1.1 (13)
C8—C7—C12—C14	-175.2 (6)	C29—C30—C31— C32	0.4 (13)
N1—C7—C12—C14	9.1 (9)	C28—C27—C32— C31	-2.7 (10)
C10—C11—C12—C7	-1.4 (11)	N3—C27—C32—C31	175.5 (6)
C10—C11—C12— C14	176.2 (8)	C28—C27—C32— C34	178.9 (7)
C1—N1—C15—O1	7.4 (10)	N3—C27—C32—C34	-2.9 (10)
C7—N1—C15—O1	-156.7 (6)	C30—C31—C32— C27	1.4 (11)
C1—N1—C15—C16	-169.5 (7)	C30—C31—C32— C34	179.9 (7)
C7—N1—C15—C16	26.5 (10)	C21—N3—C35—O3	9.6 (9)
O1—C15—C16—F3	109.7 (10)	C27—N3—C35—O3	-152.1 (6)
N1—C15—C16—F3	-73.2 (11)	C21—N3—C35—C36	-163.9 (6)
O1—C15—C16—F1	-9.9 (13)	C27—N3—C35—C36	34.4 (9)
N1—C15—C16—F1	167.1 (8)	O3—C35—C36—F7	-12.8 (11)
O1—C15—C16—F2	-131.8 (9)	N3—C35—C36—F7	161.2 (7)
N1—C15—C16—F2	45.3 (11)	O3—C35—C36—F9	107.6 (9)
C2—N2—C17—O2	-6.8 (11)	N3—C35—C36—F9	-78.5 (10)
C2—N2—C17—C18	172.3 (7)	O3—C35—C36—F8	-131.2 (8)
O2—C17—C18—F5A	-30.0 (15)	N3—C35—C36—F8	42.8 (10)
N2—C17—C18—F5A	150.8 (10)	C22—N4—C37—O4	-5.3 (10)
O2—C17—C18—F6B	14.3 (16)	C22—N4—C37—C38	177.2 (7)
N2—C17—C18—F6B	-164.9 (11)	O4—C37—C38—F12	-34.8 (16)
O2—C17—C18—F4B	152.8 (11)	N4—C37—C38—F12	142.9 (12)
N2—C17—C18—F4B	-26.4 (14)	O4—C37—C38—F10	-165.1 (10)
O2—C17—C18—F4A	-164.0 (10)	N4—C37—C38—F10	12.6 (15)
N2—C17—C18—F4A	16.8 (14)	O4—C37—C38—F11	73.6 (15)
O2—C17—C18—F6A	79.8 (10)	N4—C37—C38—F11	-108.7 (12)

**Hydrogen-bond geometry (Å, °) for (3)**

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
C24—H24...O4 <sup>i</sup>	0.93	2.53	3.353 (8)	148
N4—H4A...O3	0.86	2.30	2.788 (7)	117
N2—H2...O1	0.86	2.32	2.859 (7)	121
C24—H24...O4 <sup>i</sup>	0.93	2.53	3.353 (8)	148
N4—H4A...O3	0.86	2.30	2.788 (7)	117
N4—H4A...O1 <sup>ii</sup>	0.86	2.33	3.128 (7)	155
N2—H2...O3 <sup>iii</sup>	0.86	2.24	2.866 (7)	130
N2—H2...O1	0.86	2.32	2.859 (7)	121
C24—H24...O4 <sup>i</sup>	0.93	2.53	3.353 (8)	148
N4—H4A...O3	0.86	2.30	2.788 (7)	117
N2—H2...O1	0.86	2.32	2.859 (7)	121
N2—H2...F4A	0.86	2.21	2.602 (12)	108
C24—H24...O4 <sup>i</sup>	0.93	2.53	3.353 (8)	148
N4—H4A...O3	0.86	2.30	2.788 (7)	117
N2—H2...O1	0.86	2.32	2.859 (7)	121
C24—H24...O4 <sup>i</sup>	0.93	2.53	3.353 (8)	148
N4—H4A...O3	0.86	2.30	2.788 (7)	117
N4—H4A...O1 <sup>ii</sup>	0.86	2.33	3.128 (7)	155
N2—H2...O3 <sup>iii</sup>	0.86	2.24	2.866 (7)	130
N2—H2...O1	0.86	2.32	2.859 (7)	121
N2—H2...O1	0.86	2.32	2.859 (7)	121
N4—H4A...O3	0.86	2.30	2.788 (7)	117
C24—H24...O4 <sup>i</sup>	0.93	2.53	3.353 (8)	148
N2—H2...O1	0.86	2.32	2.859 (7)	121
N2—H2...O3 <sup>iii</sup>	0.86	2.24	2.866 (7)	130
N4—H4A...O1 <sup>ii</sup>	0.86	2.33	3.128 (7)	155
N4—H4A...O3	0.86	2.30	2.788 (7)	117
C24—H24...O4 <sup>i</sup>	0.93	2.53	3.353 (8)	148
N2—H2...O1	0.86	2.32	2.859 (7)	121
N2—H2...O3 <sup>iii</sup>	0.86	2.24	2.866 (7)	130
N4—H4A...O1 <sup>ii</sup>	0.86	2.33	3.128 (7)	155
N4—H4A...O3	0.86	2.30	2.788 (7)	117
C24—H24...O4 <sup>i</sup>	0.93	2.53	3.353 (8)	148
N2—H2...O1	0.86	2.32	2.859 (7)	121
N4—H4A...O3	0.86	2.30	2.788 (7)	117
C24—H24...O4 <sup>i</sup>	0.93	2.53	3.353 (8)	148

Symmetry codes: (i)  $-x+2, -y+1, -z+1$ ; (ii)  $x, y, z-1$ ; (iii)  $x, y, z+1$ .

Document origin: *publCIF* [Westrip, S. P. (2010). *J. Apply. Cryst.*, **43**, 920-925].

# Synthesis of various 1-alkylbenzimidazole derivatives directly from 2-alkylaminonitroarenes via a two-step, one-pot procedure

Magdalena Walewska-Królikiewicz<sup>1</sup> | Bogdan Wilk<sup>2</sup> | Andrzej Kwast<sup>1</sup> | Zbigniew Wróbel<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Monmouth University, West Long Branch, New Jersey, USA

## Correspondence

Zbigniew Wróbel, Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 00-266 Warsaw, Poland.  
Email: [zbigniew.wrobel@icho.edu.pl](mailto:zbigniew.wrobel@icho.edu.pl)

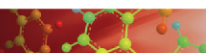
## Funding information

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences

## Abstract

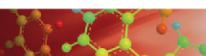
*N*-Alkyl-2-nitroanilines deoxygenated with tributylphosphine form intermediate 2-(alkylamino)aryliminophosphoranes, which were subjected, without isolation, to various cyclocondensation reactions with CS<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, alkyl isocyanates, acyl chlorides, anhydrides, or esters. A simple, convenient, one-pot procedure provided derivatives of unsymmetrically substituted 1-alkylbenzimidazoles functionalized at C2 in good to excellent yields. The method does not require the use of metals, sensitive catalysts, or pressure.

DOSTĘP OGRANICZONY



DOSTĘP OGRANICZONY

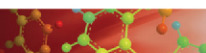
DOSTĘP OGRANICZONY



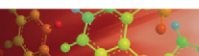
DOSTĘP OGRANICZONY



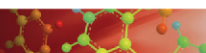
DOSTĘP OGRANICZONY



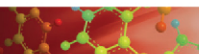
DOSTĘP OGRANICZONY



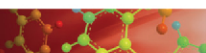
DOSTĘP OGRANICZONY



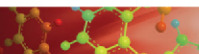
DOSTĘP OGRANICZONY



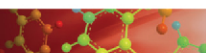
DOSTĘP OGRANICZONY



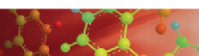
DOSTĘP OGRANICZONY



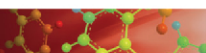
DOSTĘP OGRANICZONY



DOSTĘP OGRANICZONY



DOSTĘP OGRANICZONY



DOSTĘP OGRANICZONY



DOSTĘP OGRANICZONY

# Synthesis of various 1-alkylbenzimidazole derivatives directly from 2-alkylaminonitroarenes via a two-step, one-pot procedure.

Magdalena Walewska-Królikiewicz,<sup>a</sup> Bogdan Wilk,<sup>b</sup> Andrzej Kwast<sup>a</sup> and Zbigniew Wróbel,<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 00-266 Warsaw, Poland  
E-mail: zbigniew.wrobel@icho.edu.pl

<sup>b</sup> Monmouth University, 400 Cedar Ave, West Long Branch, NJ 07764, USA

## CONTENTS:

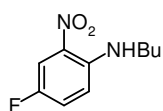
General remarks .....	2
Procedure for the synthesis of starting nitroanilines <b>1</b> .....	2
Analytical data for new nitroanilines <b>1</b> .....	2
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR spectra of nitroanilines <b>1</b> .....	5
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR spectra of <i>N</i> -alkyl-benzimidazole-thiones <b>3</b> .....	11
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR spectra of <i>N</i> -alkyl-benzimidazolones <b>4</b> .....	25
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR spectra of <i>N</i> -alkyl-2-aminobenzimidazoles <b>5</b> .....	38
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR spectra of <i>N</i> -alkyl-2-alkyl-benzimidazoles <b>6</b> .....	52
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR spectra of <i>N</i> -alkyl- <i>N'</i> -acyl- <i>o</i> -phenylenediamines <b>7</b> .....	62

## General remarks

Melting points were recorded in open capillary and are uncorrected. The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of all compounds studied were measured at temperature 298 K in  $\text{CDCl}_3$  or deuterated dimethyl sulfoxide ( $\text{DMSO-}d_6$ ) solutions with a Varian vnmrs-600 or Varian vnmrs-500 using tetramethylsilane (TMS) as the internal standard. Mass spectra (EI, 70 eV) were obtained on an AutoSpec Premier (Waters) spectrometer. For ESI+ and ESI- measurements a Maldi SYNAPT G2-S HDMS (Waters) was used. Accurate mass measurements were obtained using magnetic sector mass analyzer (EI) or TOF analyzer (ESI). Silica gel Merck 60 (230-400 mesh) was used for column chromatography. THF was distilled from sodium/benzophenone ketyl prior to use. DMF was dried over  $\text{CaH}_2$ , distilled and stored over molecular sieves. All commercial reagents were used without additional purification.

## General procedure for the synthesis of *N*-alkyl-2-nitroanilines 1

A mixture of appropriate 2-chloro- or 2-fluoro- nitro compound (20 mmol) was added portionwise to the amine (0.2 mol, neat or as a 33% water solution in the case of  $\text{MeNH}_2$ ) and the mixture was stirred at room temperature until the starting material was consumed (determined by TLC, 8-48 h). The reaction mixture was diluted with water (200 mL) and extracted with DCM (3 x 100 mL). The combined organic solution was washed with water (3 x 200 mL), dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and evaporated. Most of the products were further used without purification. When it was necessary, product was purified by column chromatography using hexanes/ethyl acetate mixture as eluent.



*N*-Butyl-4-fluoro-2-nitroaniline (**1e**)

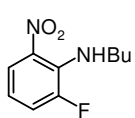
Yield 3.05 g (72%); Red oil.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.98 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.43-1.51 (m, 2H), 1.68-1.74 (m, 2H), 3.26-3.30 (m, 2H), 6.83 (dd,  $J$  = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.87 (dd,  $J$  = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 13.7, 20.2, 31.0, 43.0, 111.9 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 26.0 Hz), 115.0 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 6.9 Hz), 125.0 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 23.7 Hz), 130.4 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 9.2 Hz), 142.8, 152.2 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 238.1 Hz).

MS (EI)  $m/z$  212 (37,  $[\text{M}]^+$ ), 169 (100), 122 (19), 111 (26).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$ : 212.0961; Found 212.0962.



*N*-Butyl-2-fluoro-6-nitroaniline (**1f**)

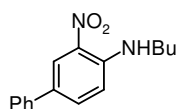
Yield 3.45 g (81%); orange oil.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.96 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.44-1.51 (m, 2H), 1.67-1.73 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H), 6.55 (ddd  $J$  = 8.7, 7.8, 4.6 Hz, 1H), 7.15 (ddd  $J$  = 13.9, 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.93, 7.96 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 13.7, 19.9, 32.9, 45.9 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 12.7 Hz), 114.0 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 8.1 Hz), 121.8 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 20.8 Hz), 122.5 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 2.9 Hz), 134.6 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 6.9 Hz), 136.9 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 12.1 Hz), 152.7 (d,  $J_{\text{FC}}$  = 245.1 Hz).

MS (EI)  $m/z$  212 (40,  $[\text{M}]^+$ ), 169 (100), 122 (20), 111 (30).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$ : 212.0961; Found 212.0956.



*N*-Butyl-*N*-(3-nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)amine (**1g**)

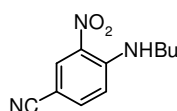
Yield 4.32 g (80%); red solid, mp 75-77 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.02 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.48-1.55 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 2H), 6.94 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.72 (dd,  $J$  = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 8.1 (br s, 1H), 8.44 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 13.7, 20.2, 31.0, 42.8, 114.3, 124.4, 126.1, 127.0, 128.2, 128.9, 131.8, 134.9, 138.8, 144.8.

MS (EI)  $m/z$  270 (73,  $[\text{M}]^+$ ), 227 (100), 152 (26).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ : 270.1368; Found 270.1368.



4-(Butylamino)-3-nitrobenzonitrile (**1h**)

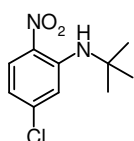
Yield 4.30 g (98%); yellow crystals, mp 73-76 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.98 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.43-1.51 (m, 2H), 1.70-1.76 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 2H), 6.91 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J$  = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 13.6, 20.0, 30.6, 42.9, 97.7, 114.8, 117.9, 131.1, 132.1, 137.5, 147.1.

MS (EI)  $m/z$  219 (32,  $[\text{M}]^+$ ), 176 (100), 118 (24).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ : 219.1008; Found 219.1008.



*N*-(*tert*-Butyl)-5-chloro-2-nitroaniline (**1m**)

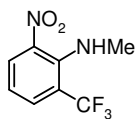
Yield 3.25 g (71%); orange crystals, mp 99-101 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.50 (s, 9H), 6.55 (dd,  $J$  = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 8.42 (br s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 29.6, 51.9, 115.1, 115.2, 128.7, 131.0, 141.8, 145.1.

MS (EI)  $m/z$  230 (13), 228 (38), 215 (36), 213 (100,  $[M]^+$ ), 174 (22), 172 (66).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $C_{10}H_{13}^{35}ClN_2O_2$ : 228.0666; Found 228.0669.



*N*-Methyl-2-nitro-6-(trifluoromethyl)aniline (**1n**)

Yield 3.34 g (76%); red oil.

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 3.03 (q,  $J$  = 1.7 Hz, 3H), 6.79 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 7.78 (dd,  $J$  = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.16 (dd,  $J$  = 8.4, 1.4 Hz, 1H).

$^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 33.8, 115.4, 118.0 (q,  $J_{FC}$  = 31.2 Hz), 123.8 (q,  $J_{FC}$  = 272.8 Hz), 130.7 (q,  $J_{FC}$  = 1.2 Hz), 134.0 (q,  $J_{FC}$  = 6.4 Hz), 137.6, 144.5 (q,  $J_{FC}$  = 1.2 Hz),

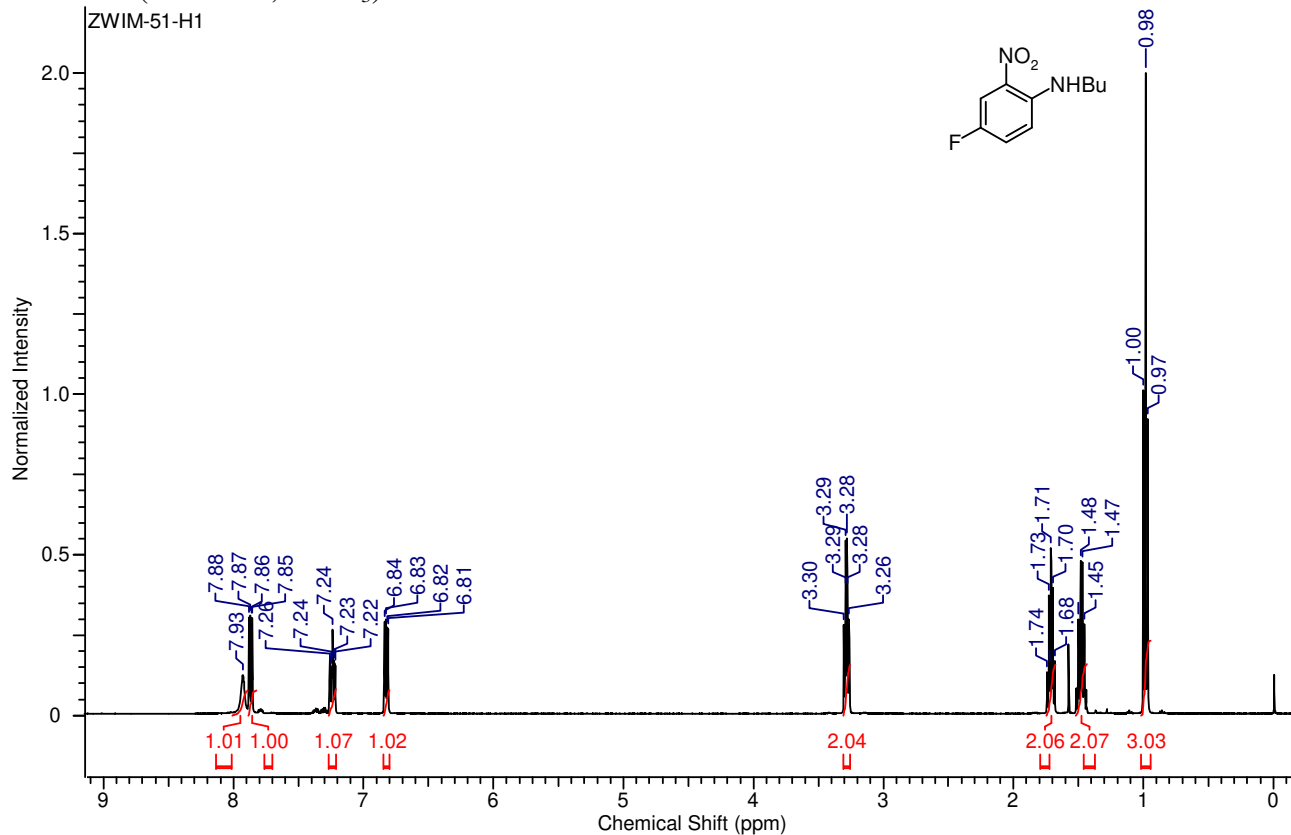
MS (EI)  $m/z$  220 (73,  $[M]^+$ ), 182 (32), 167 (26), 145 (47), 127 (100), 105 (52).

HRMS (EI)  $m/z$  Calcd. for  $C_8H_7F_3N_2O$ : 220.0460; Found 220.0471.

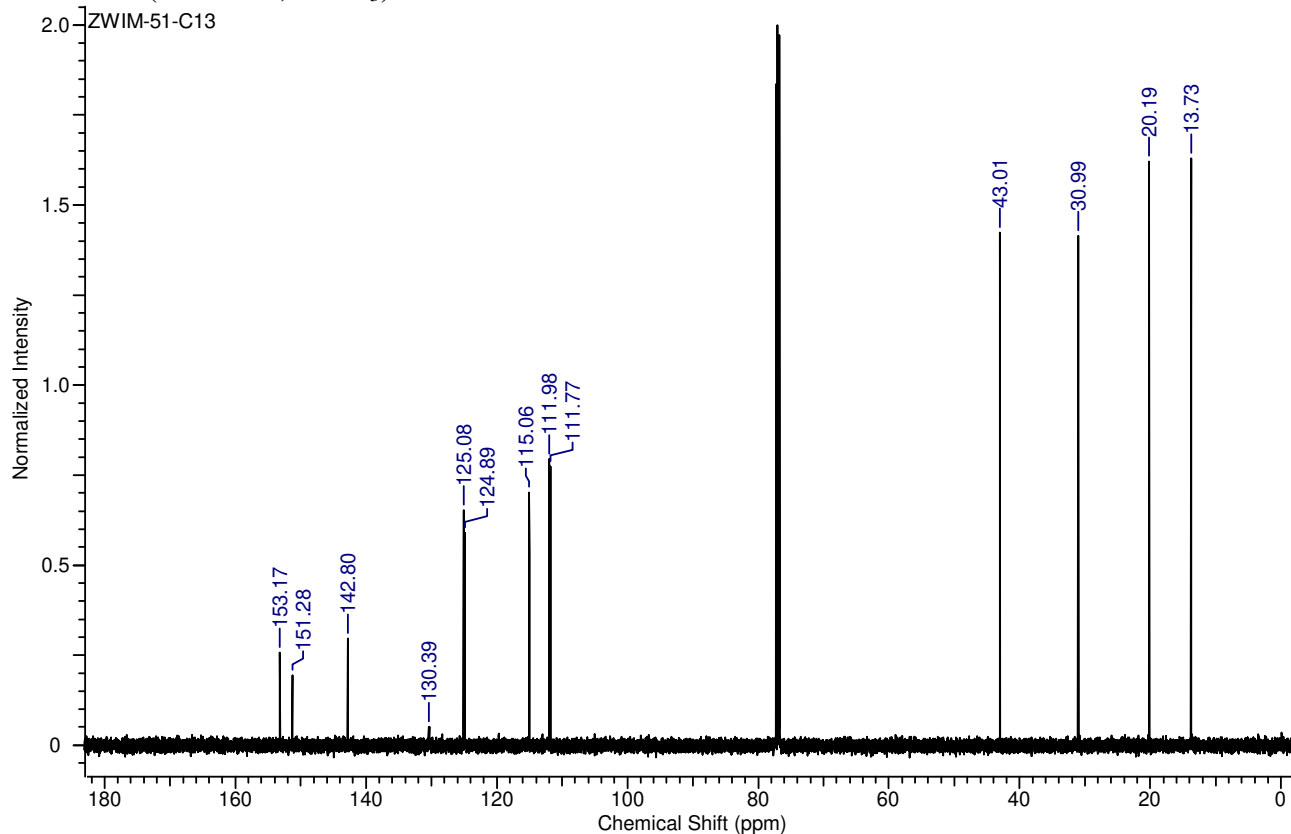
# Starting 2-nitroanilines

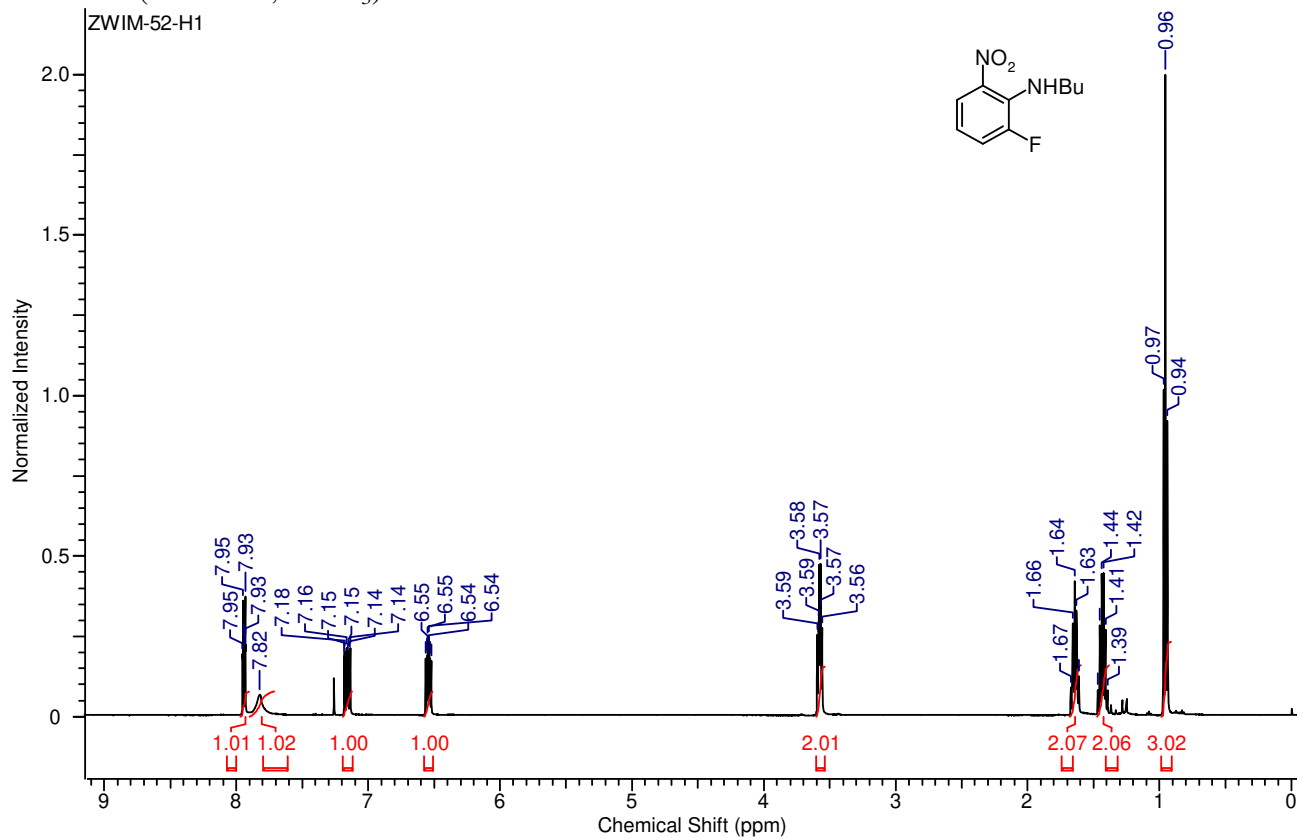
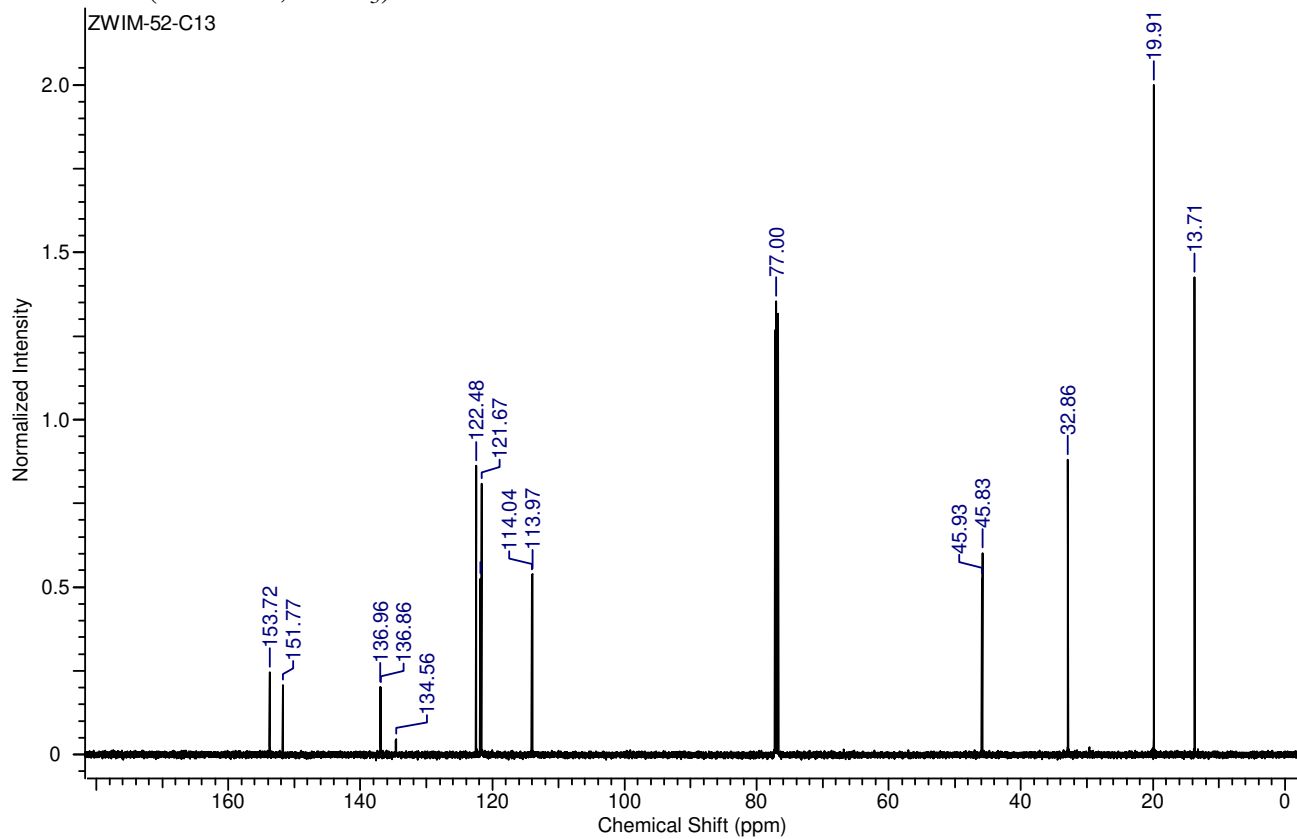
1e

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



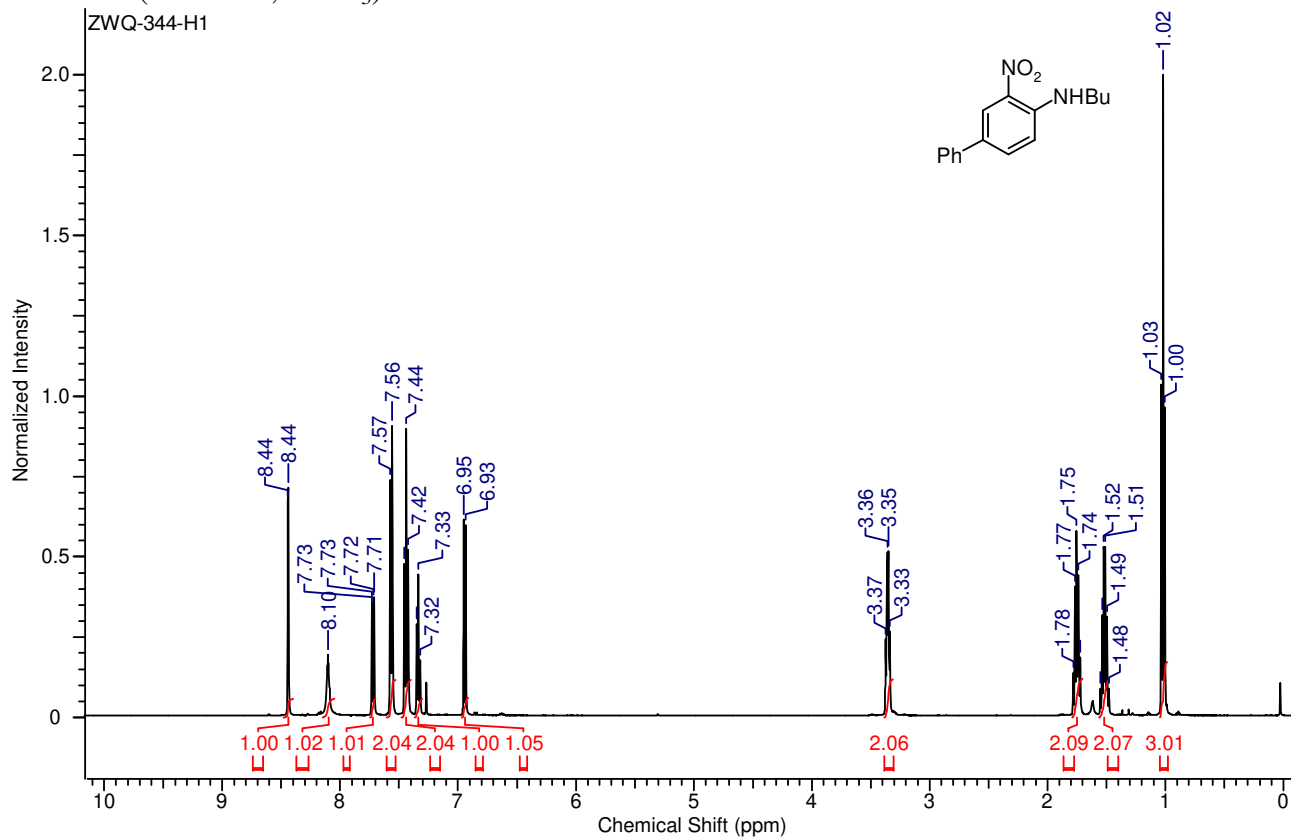
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



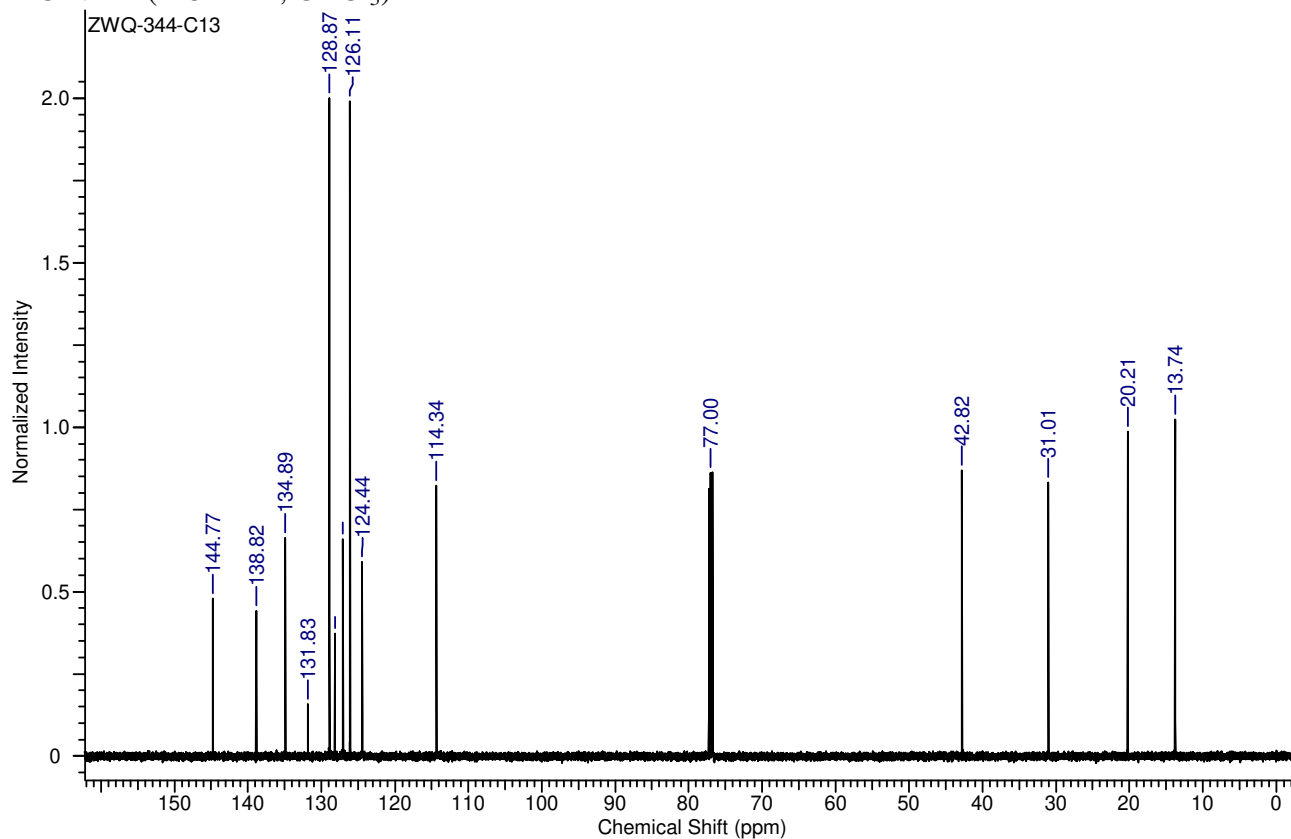
**1f**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

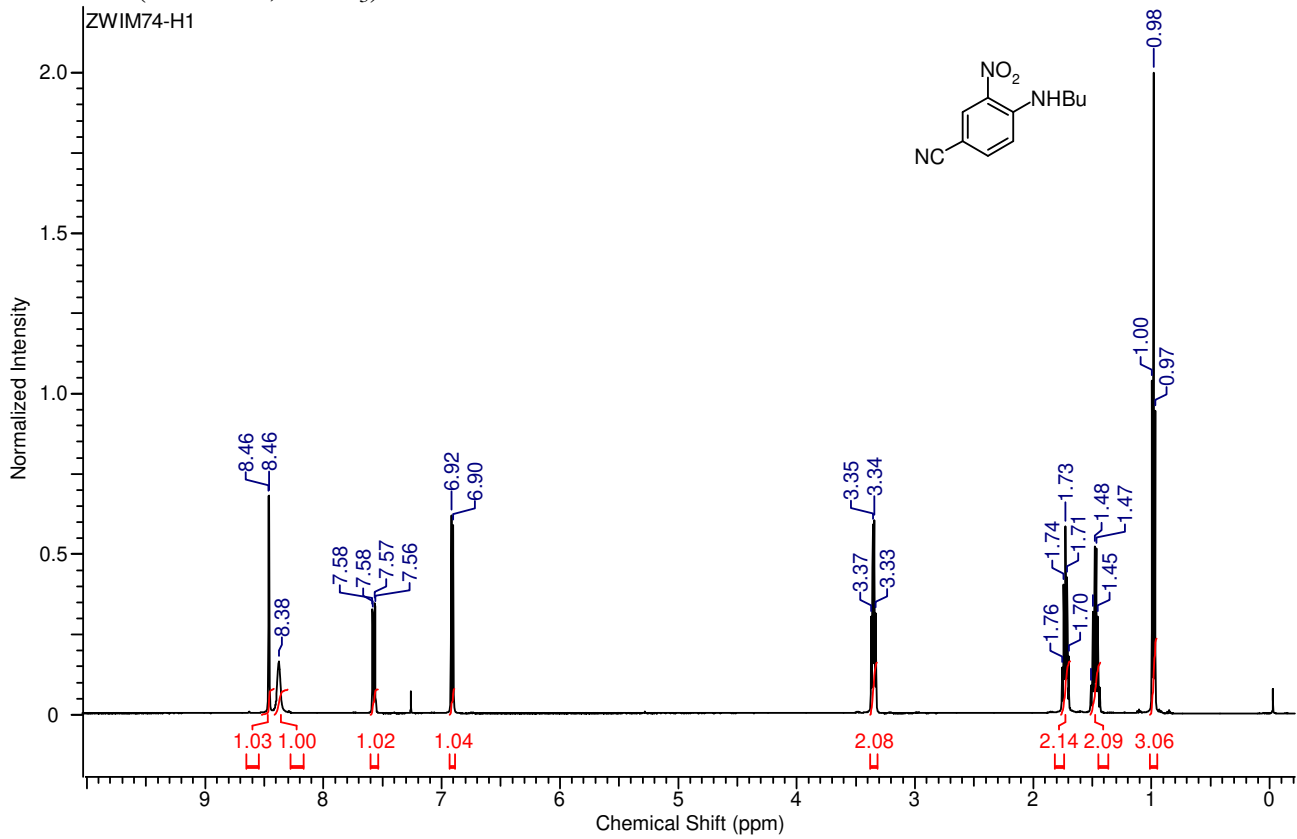
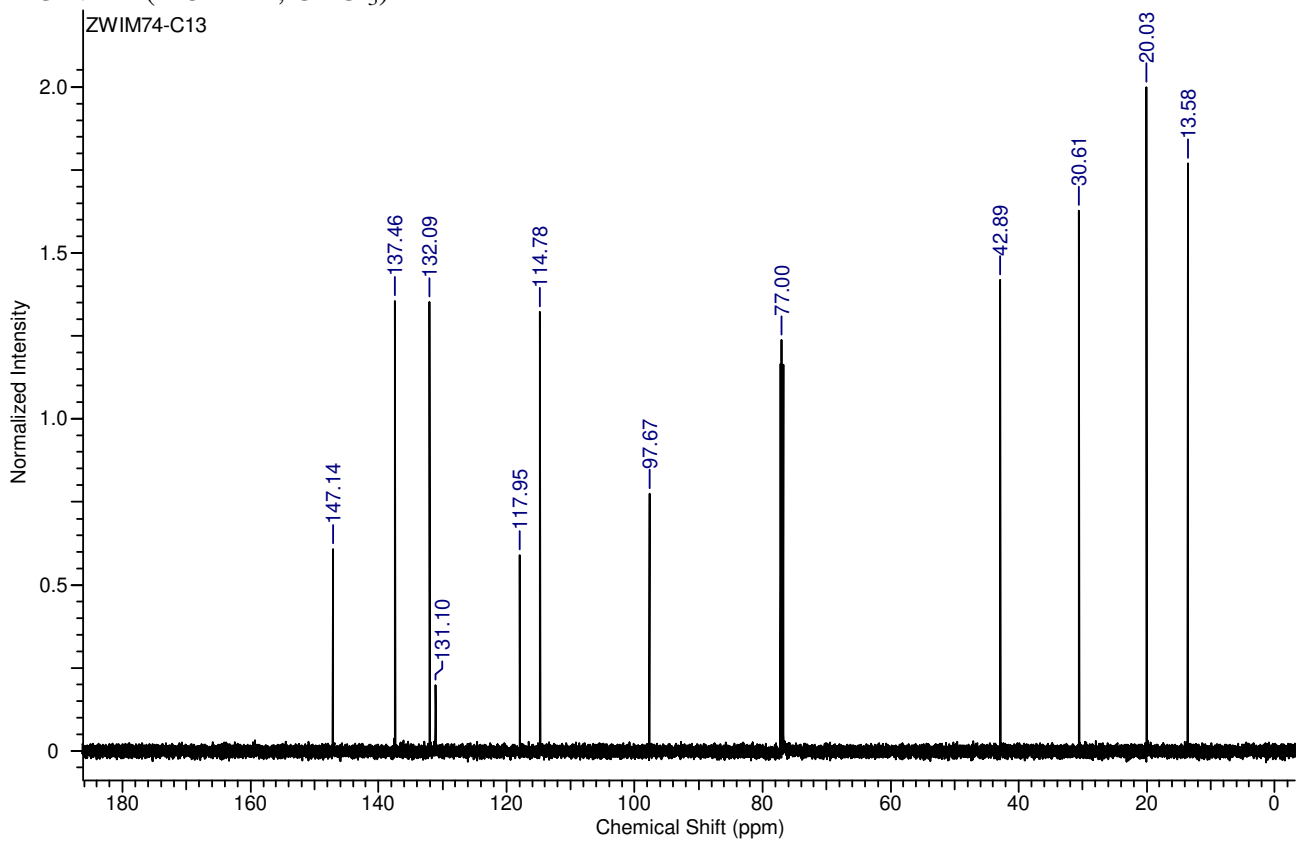
**1g**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



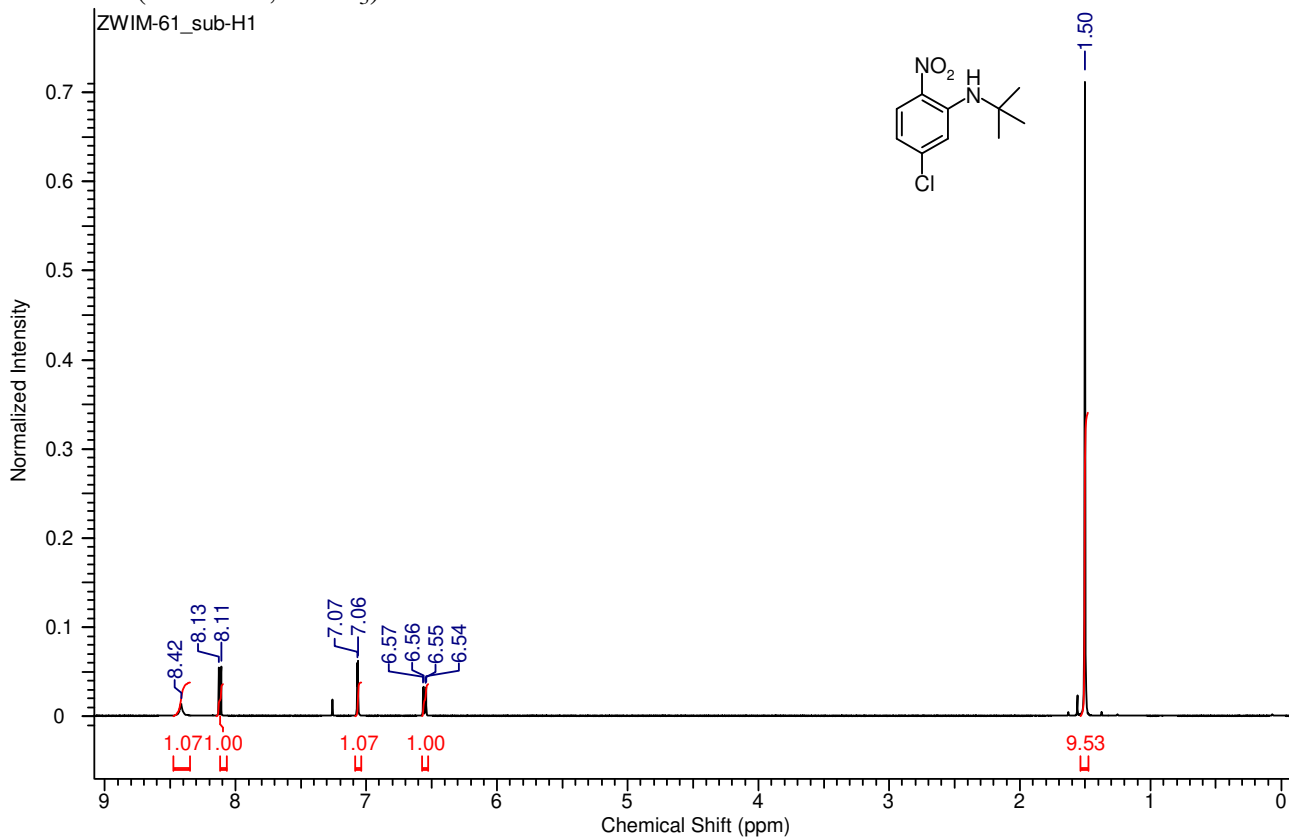
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



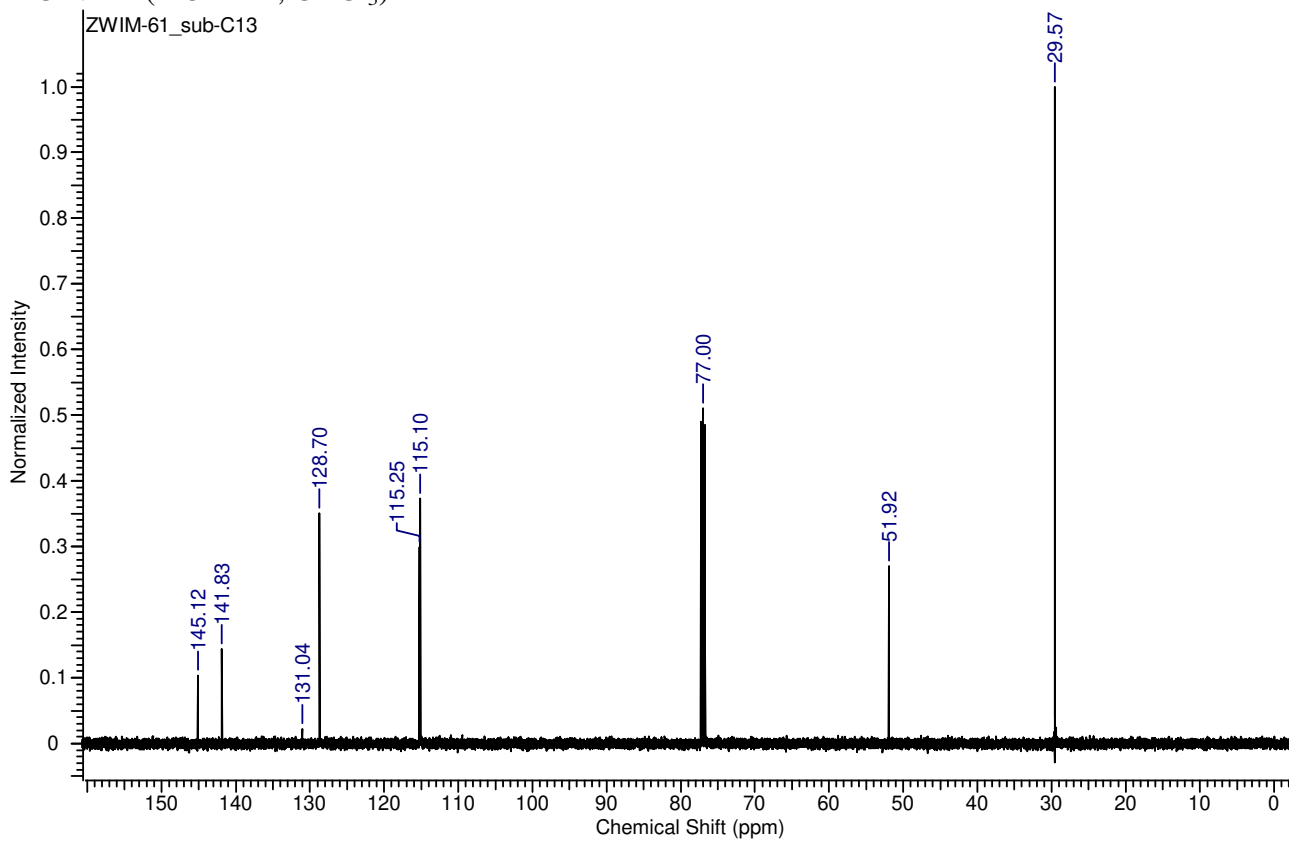
**1h**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

**1m**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

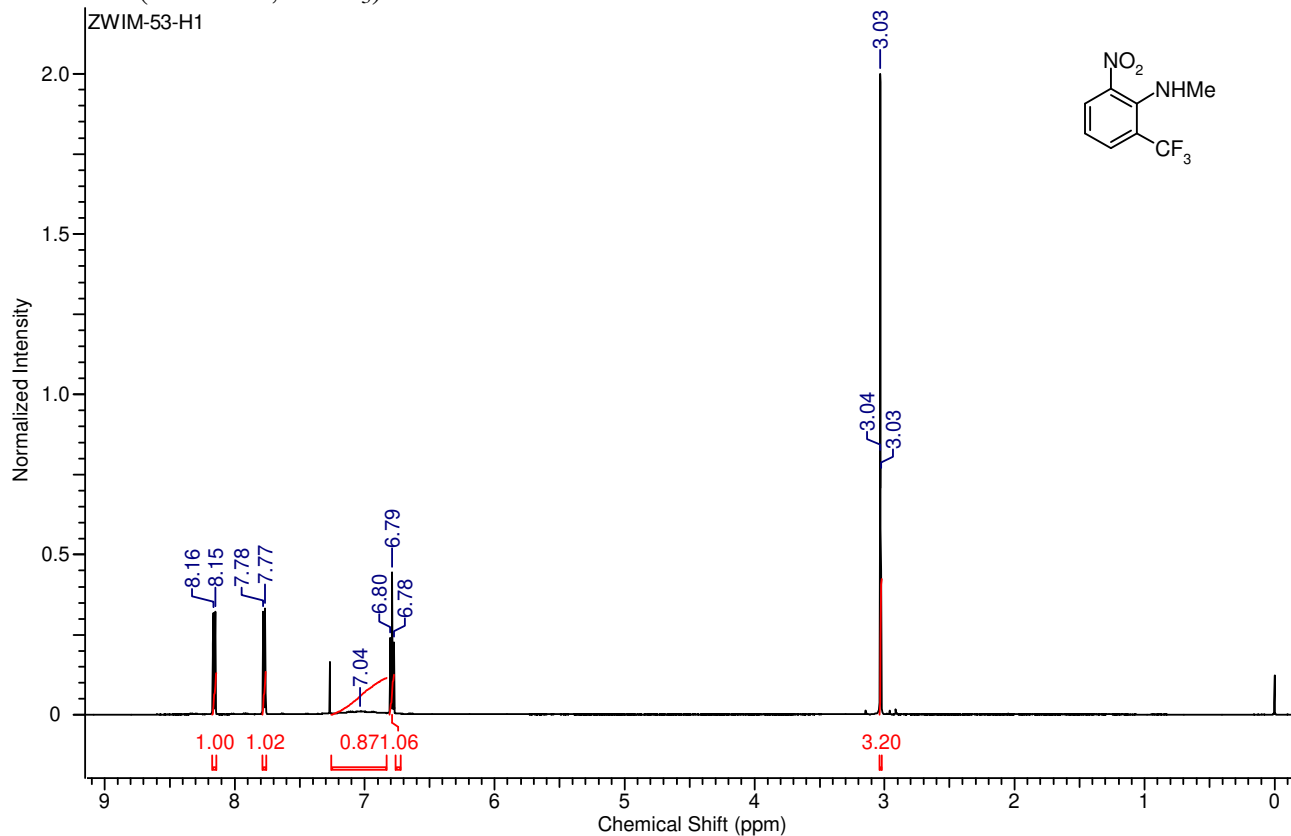


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

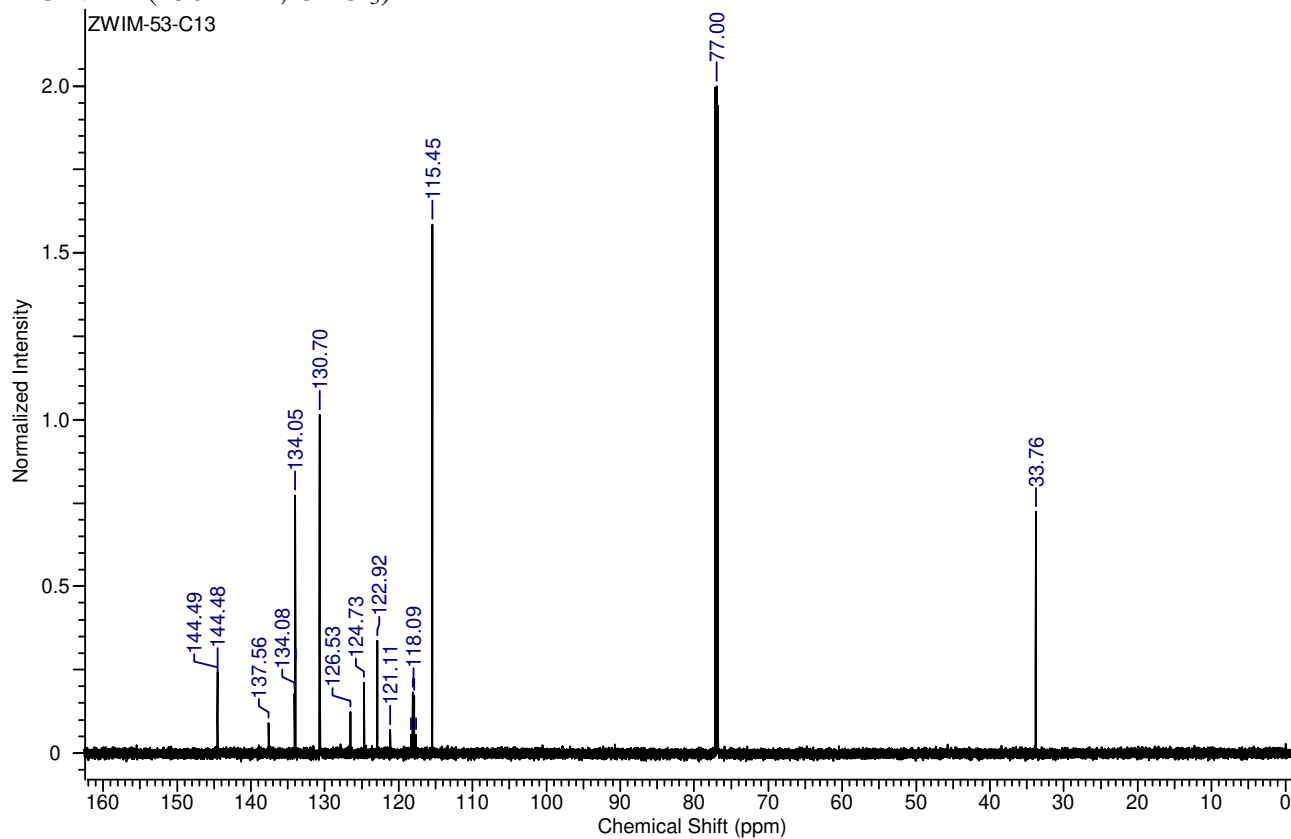


**1n**

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



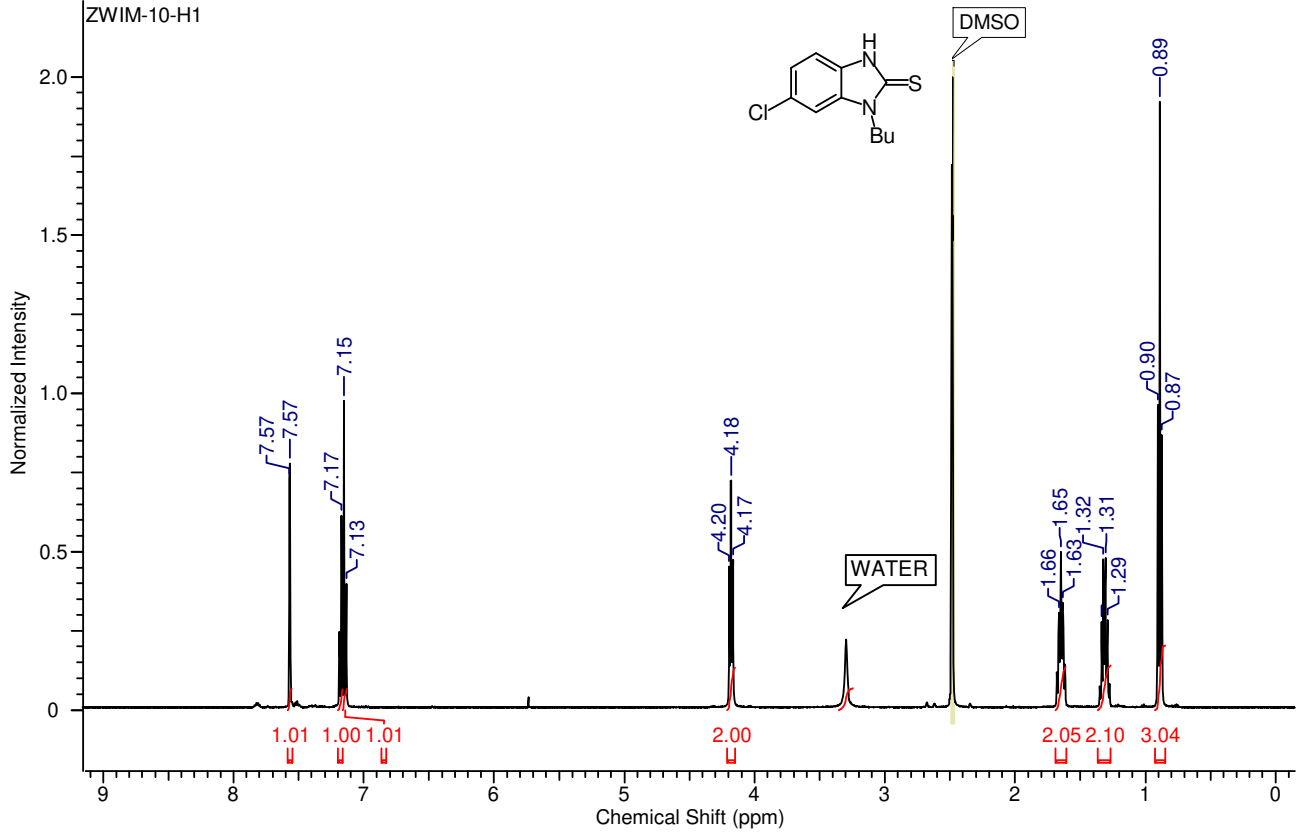
<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



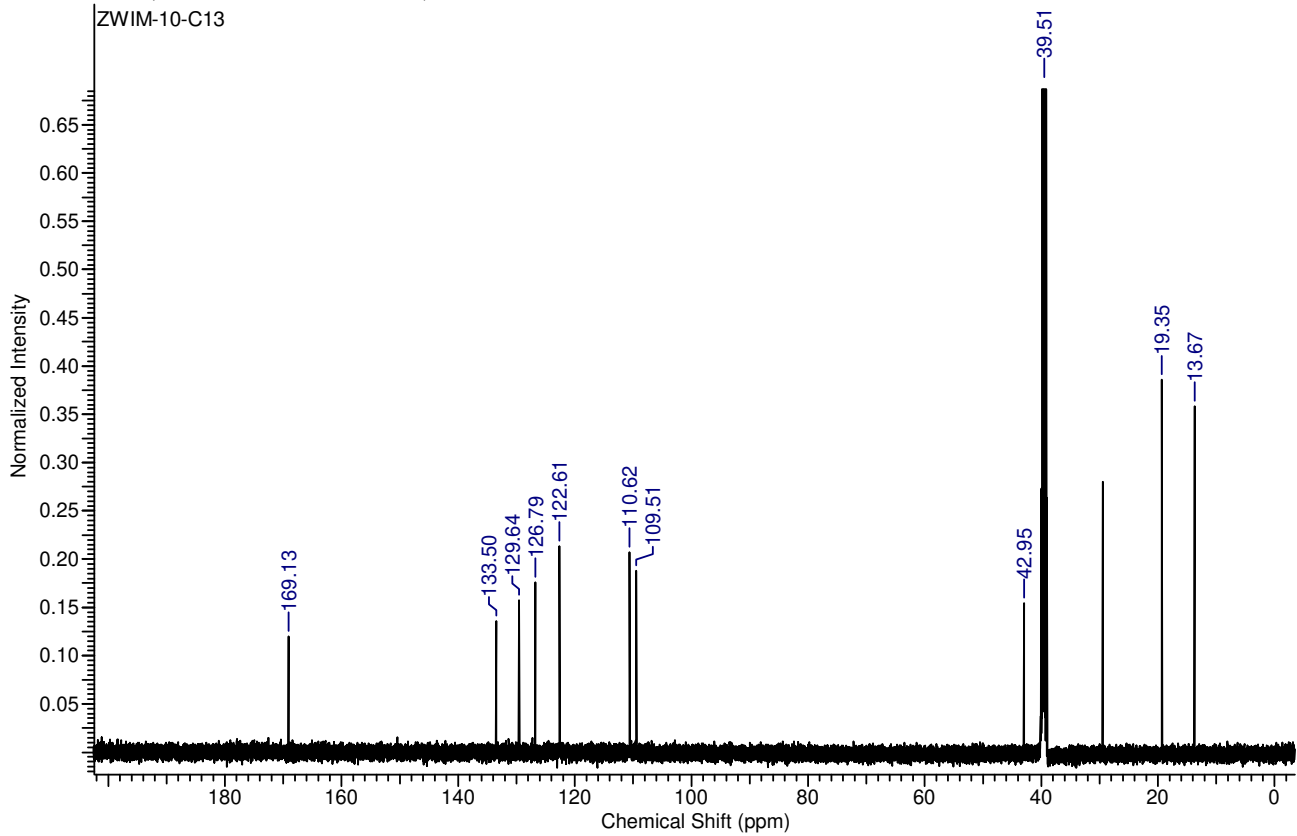
**N-alkyl-benzimidazole-thiones 3**

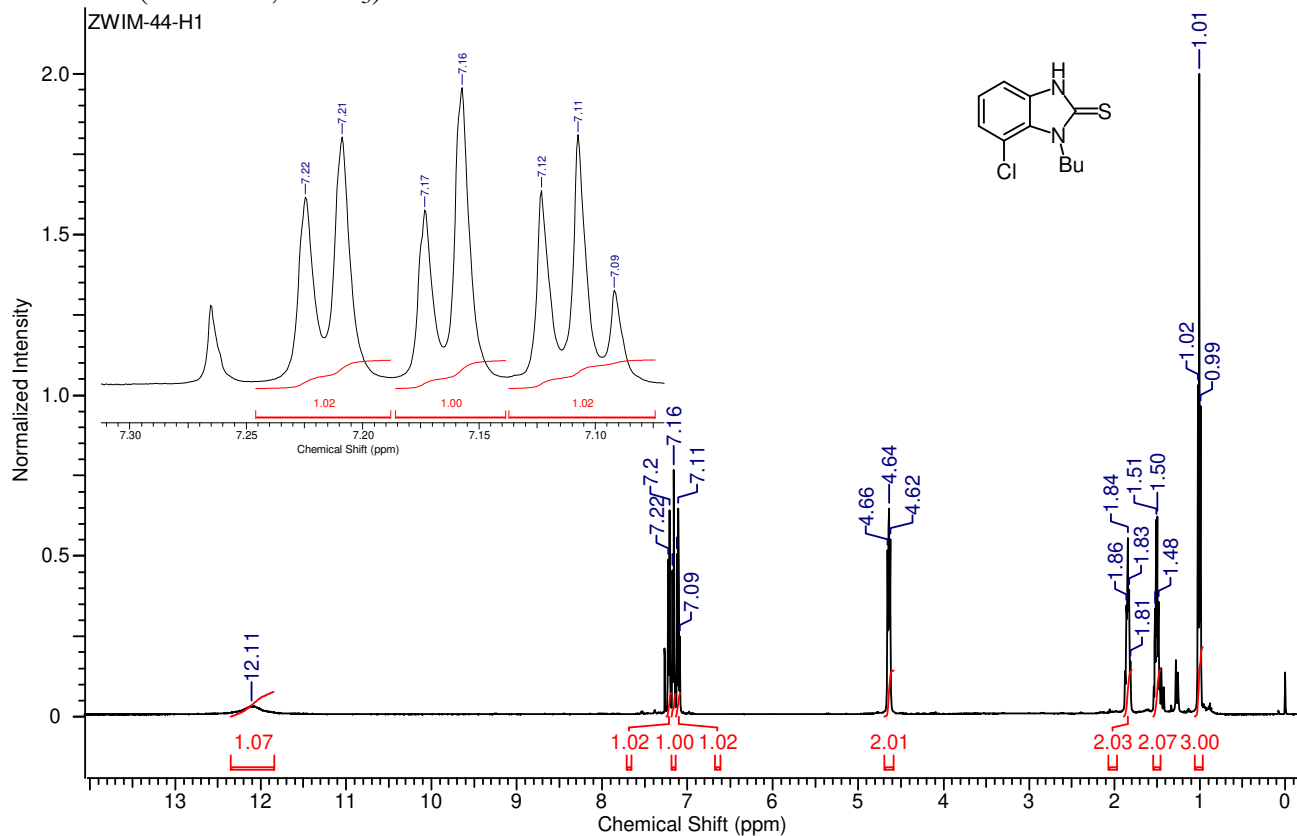
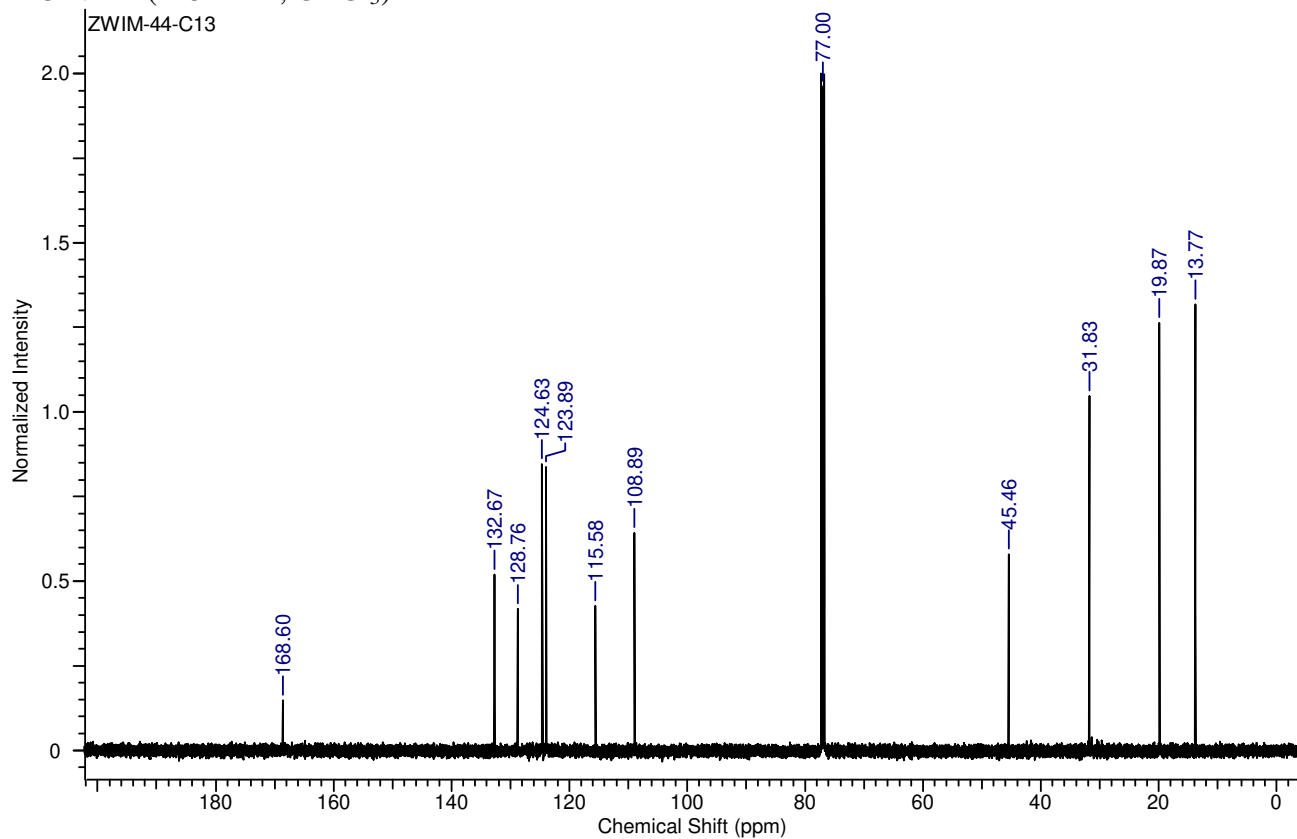
3a

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )



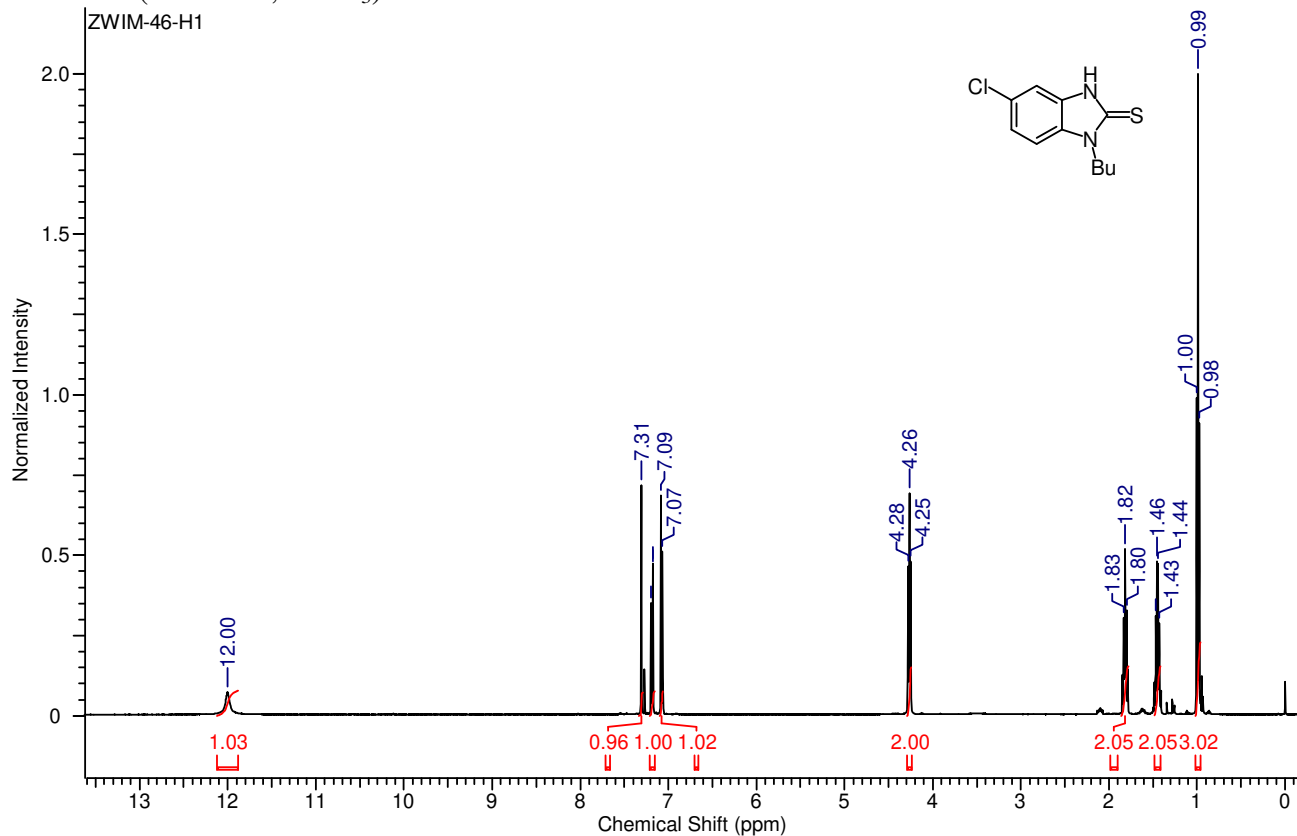
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )



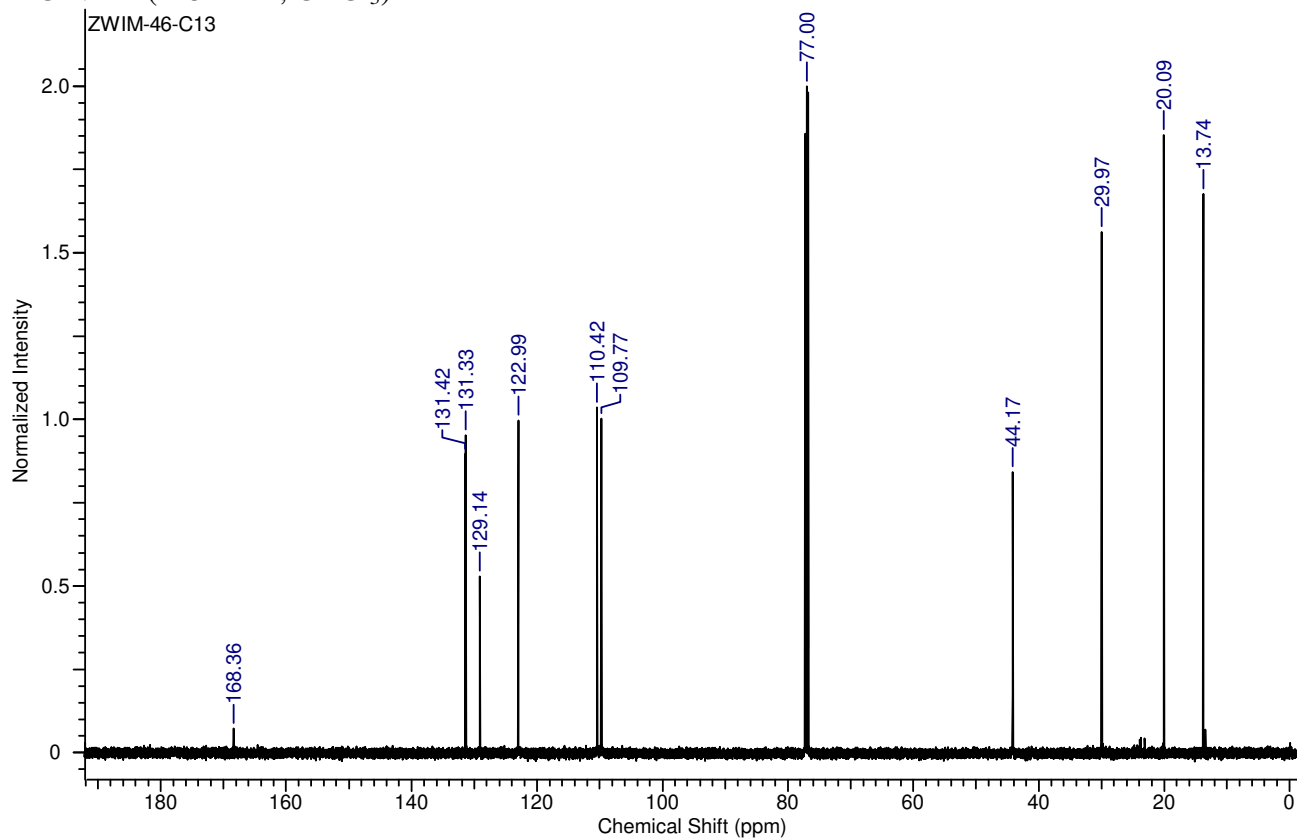
**3b**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3c

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

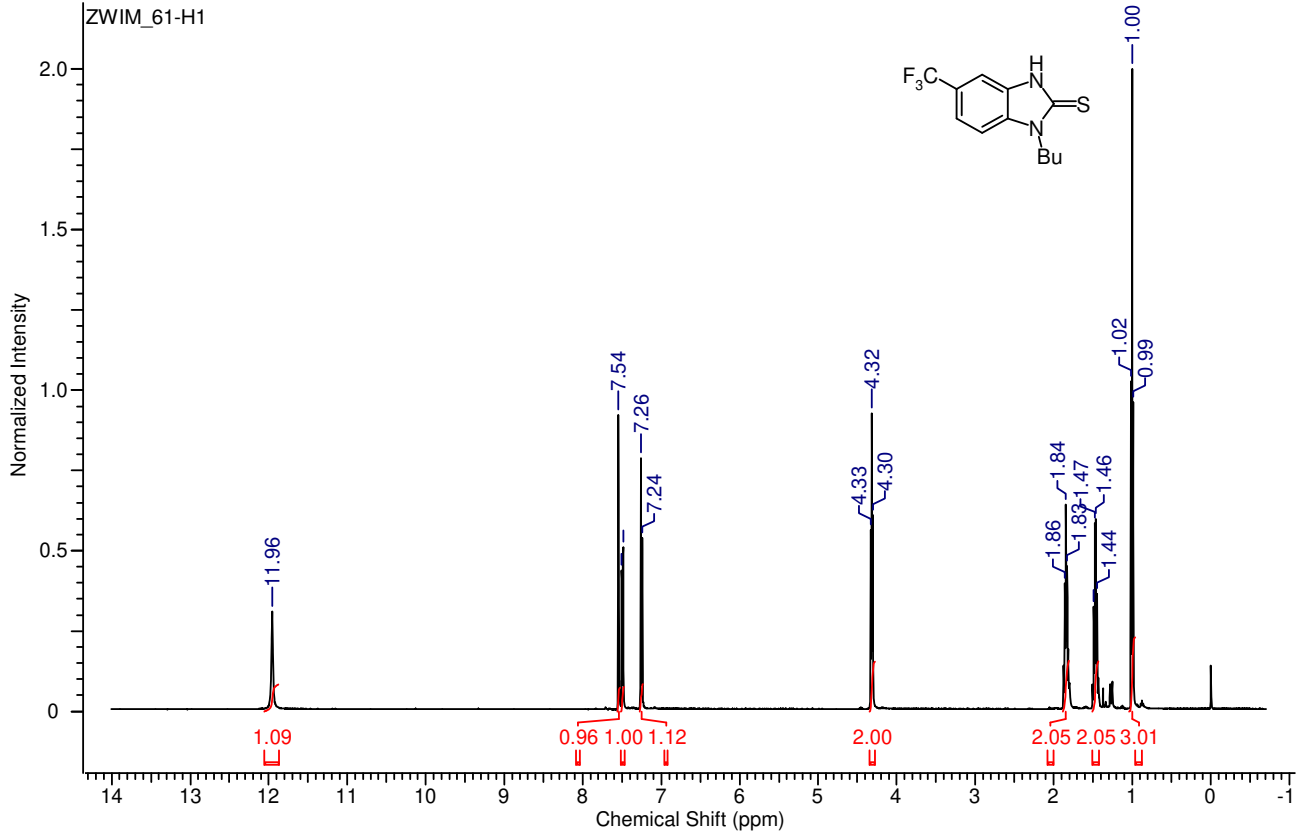


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

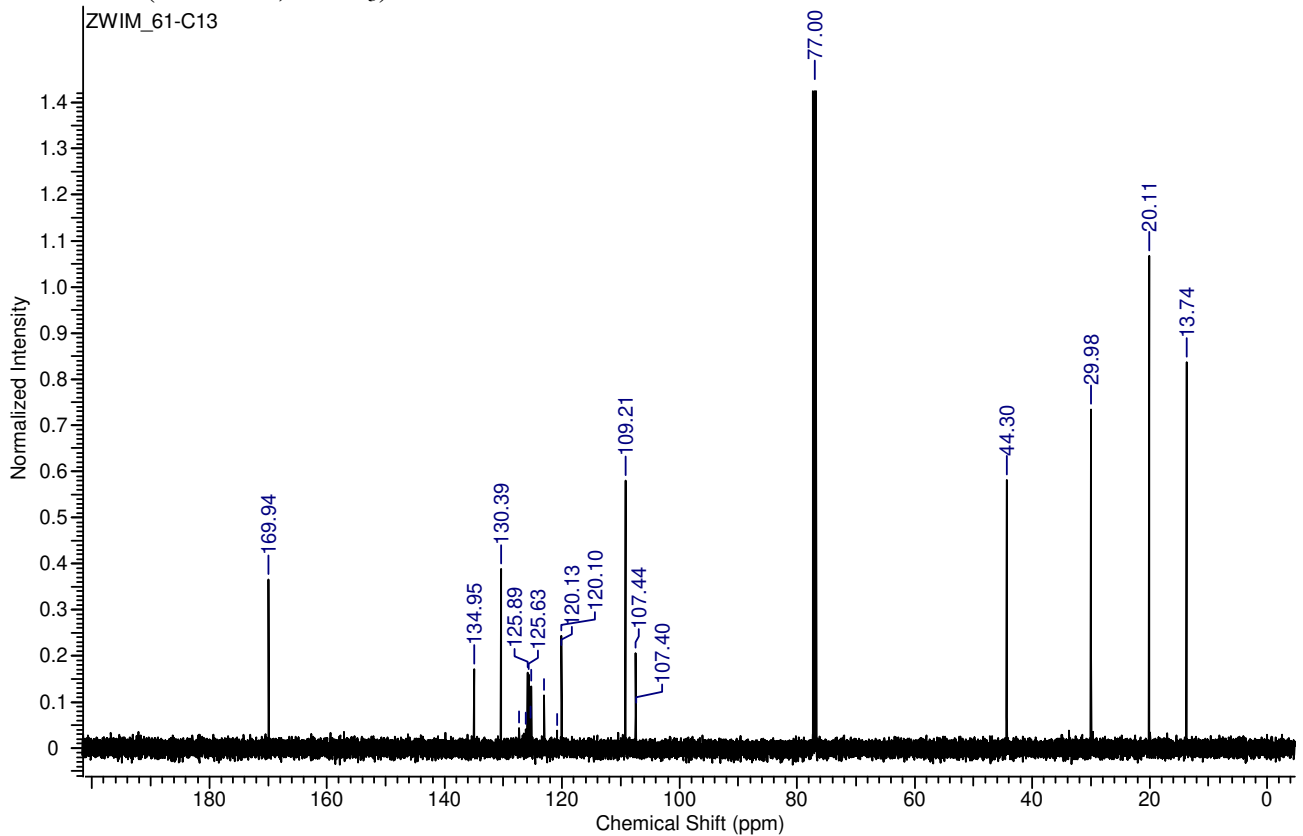


3d

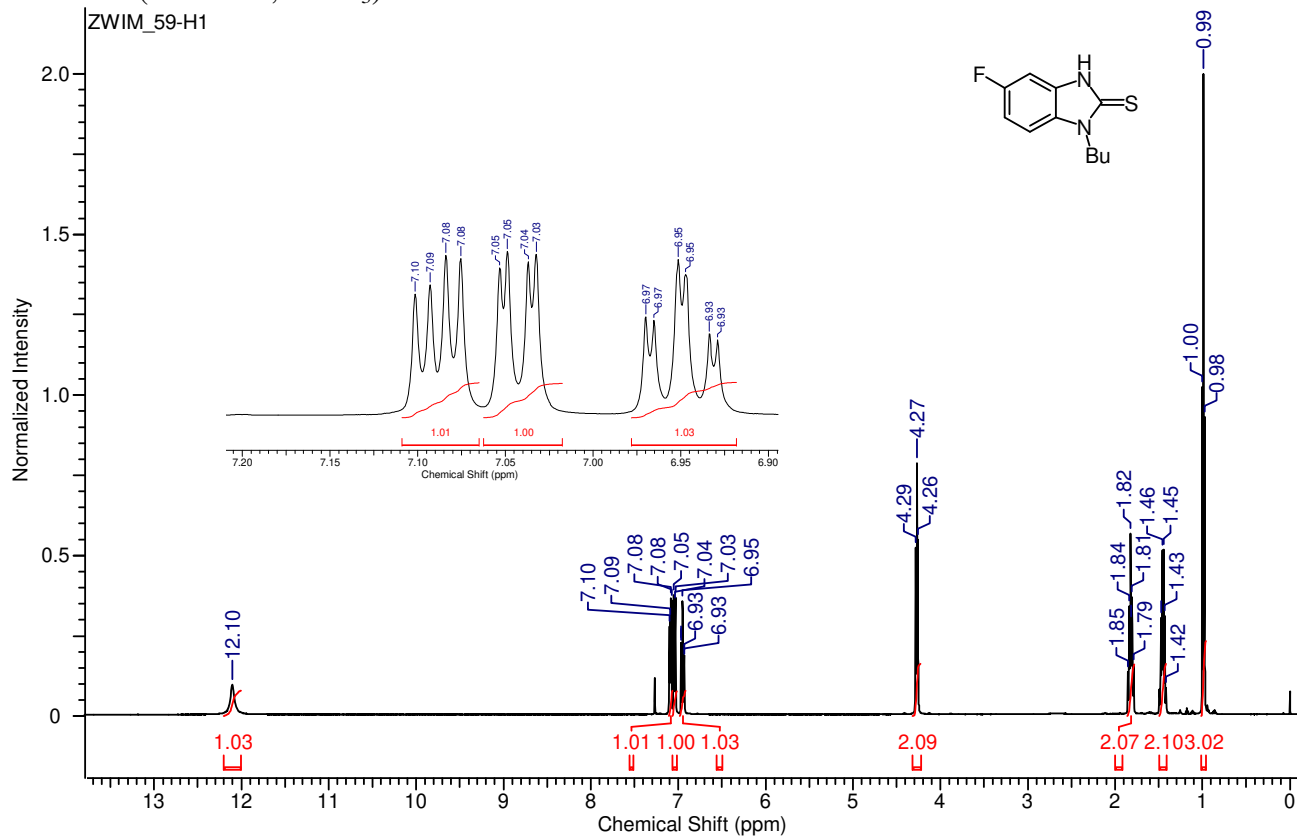
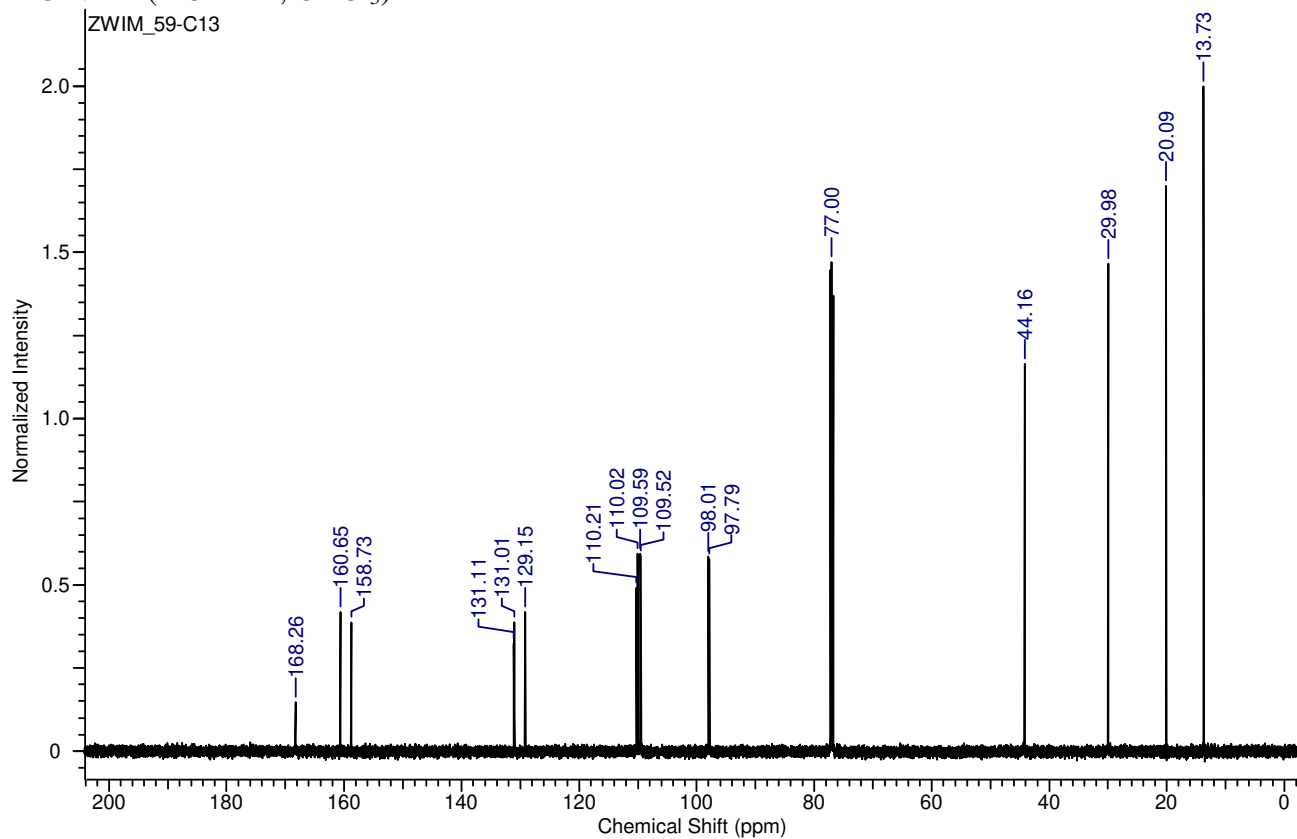
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

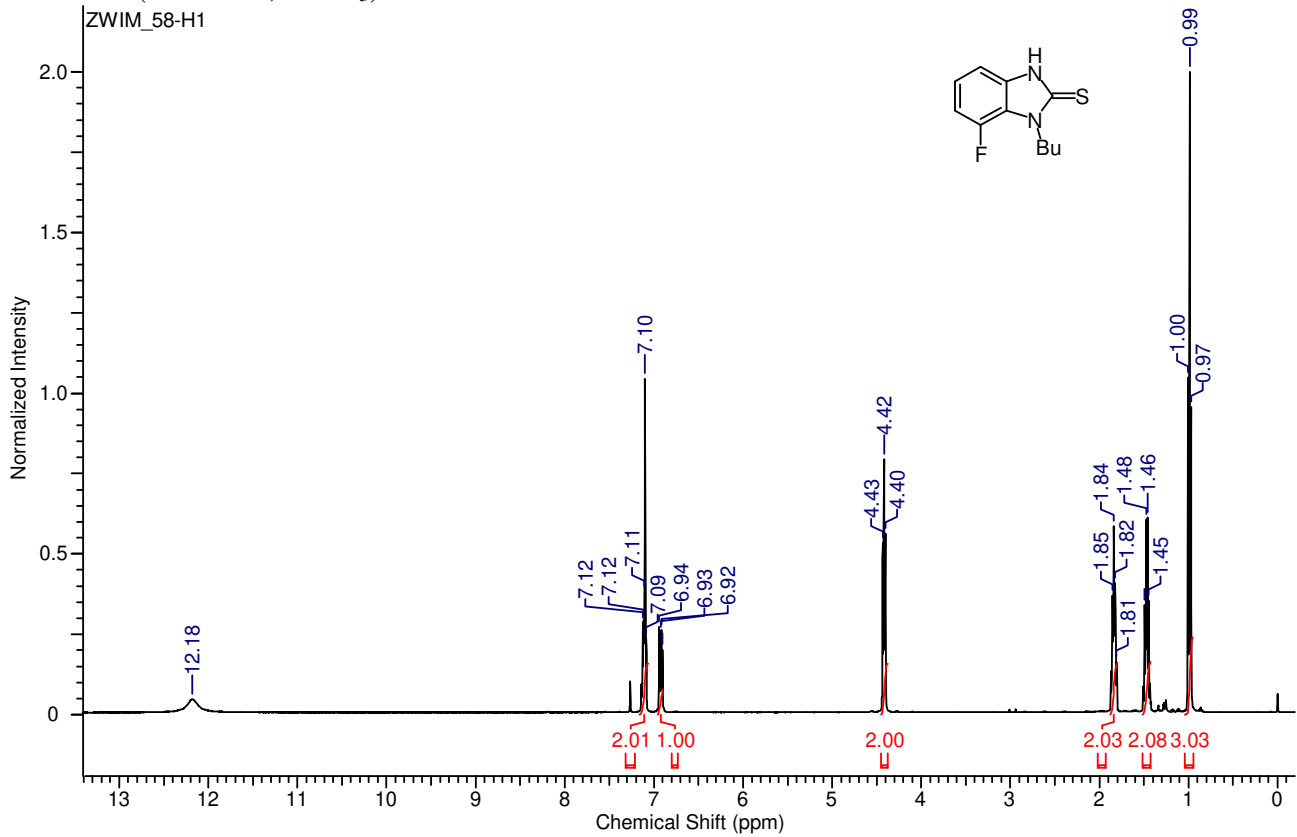


3e

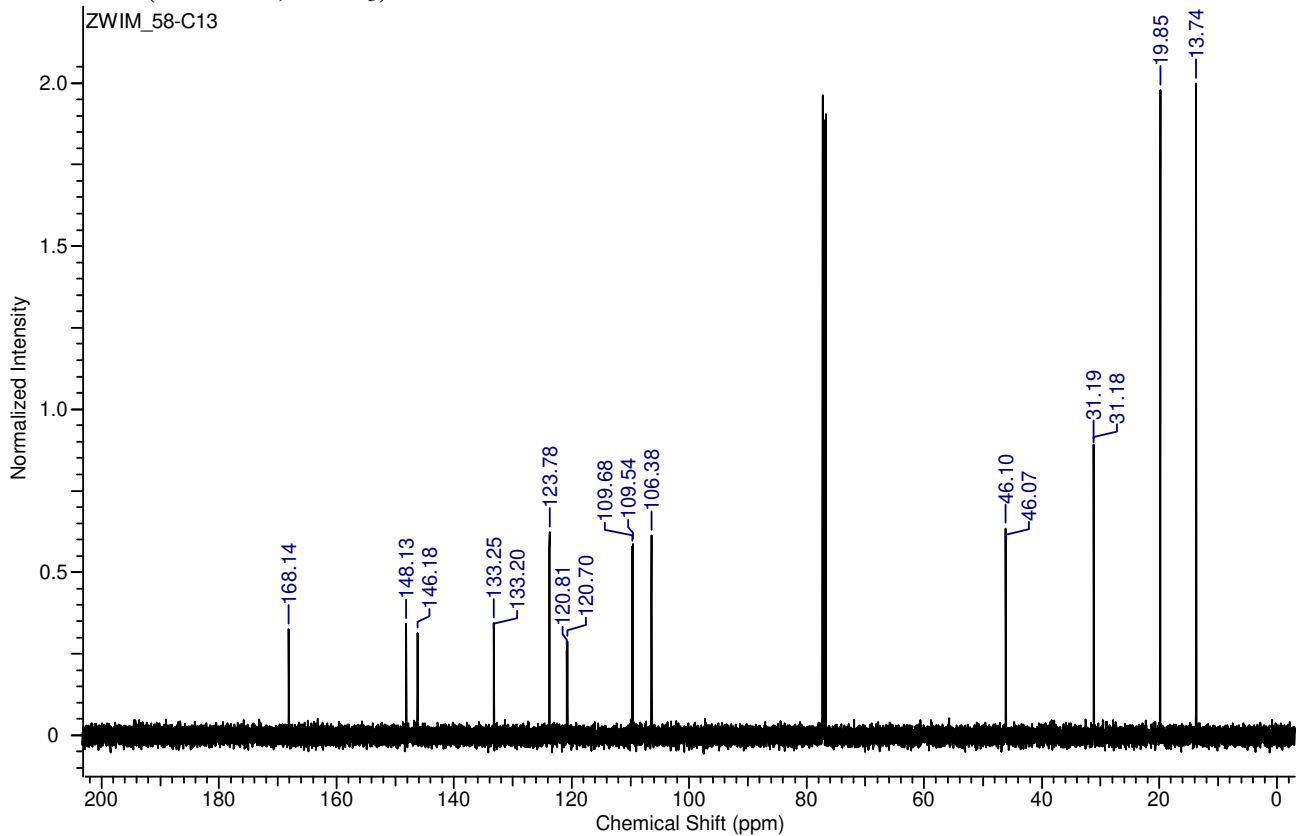
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

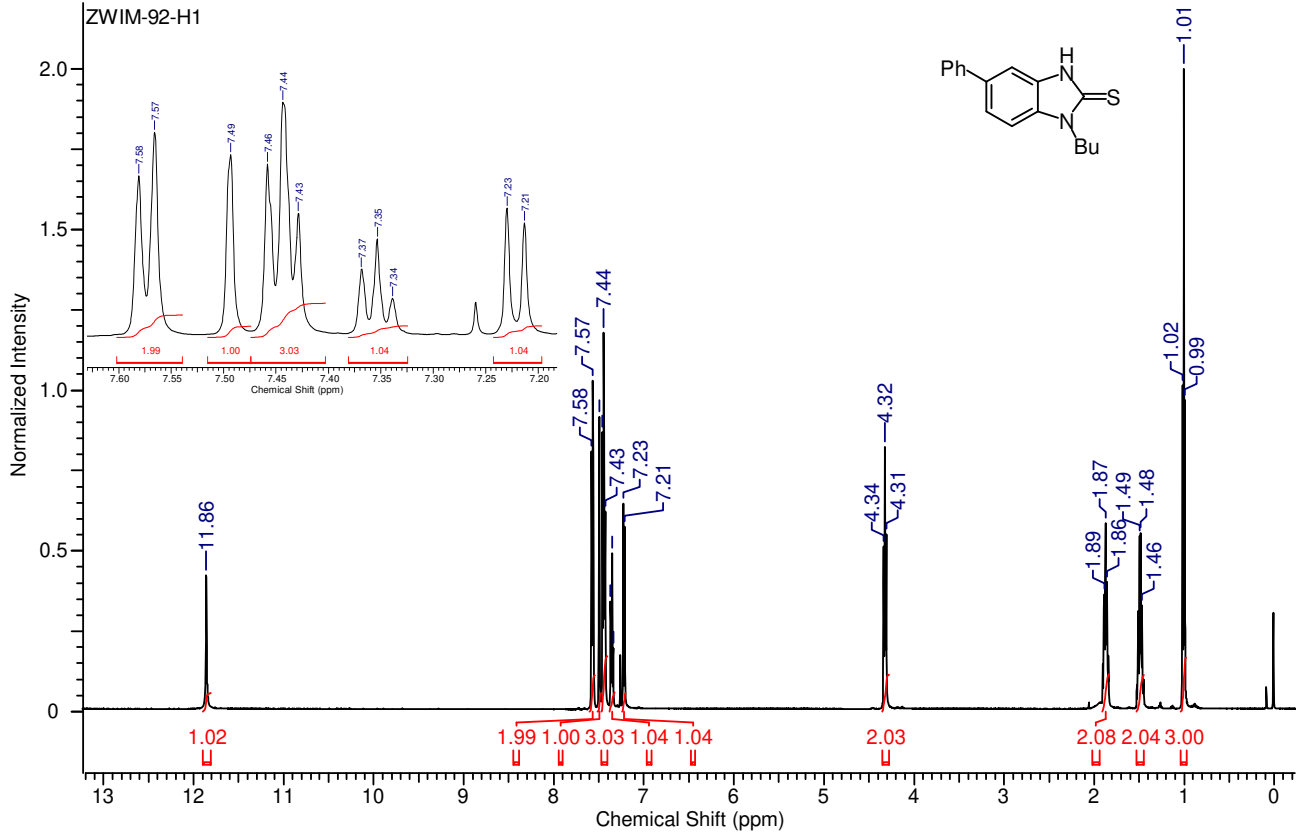
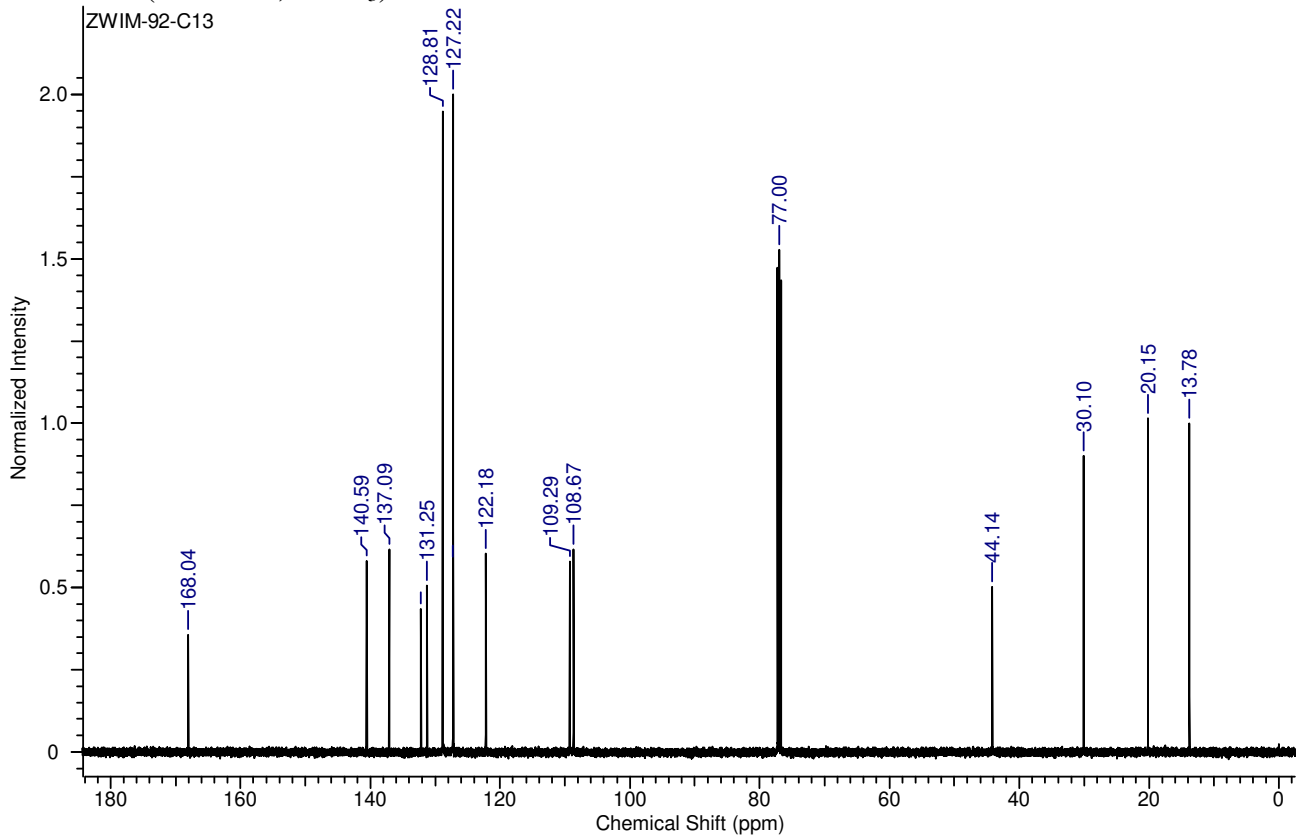
3f

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



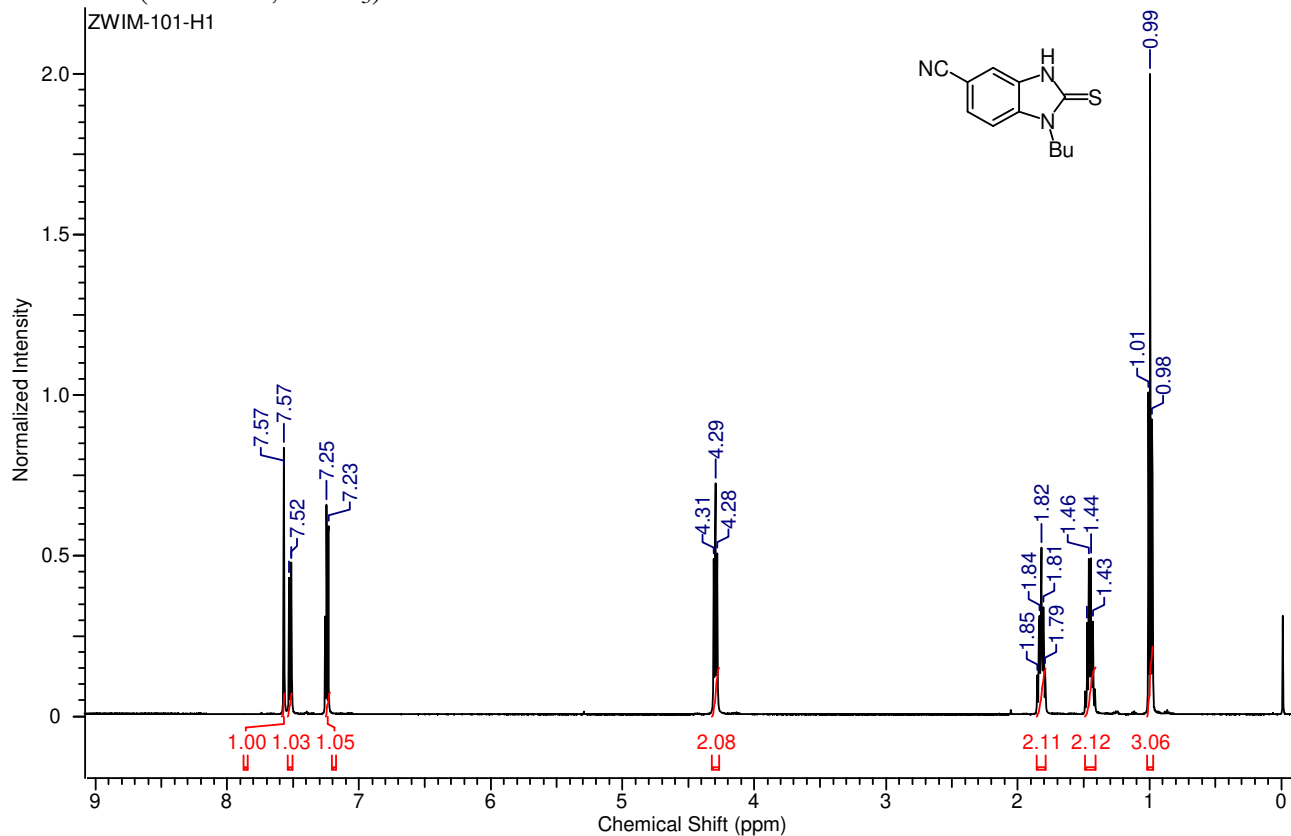
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



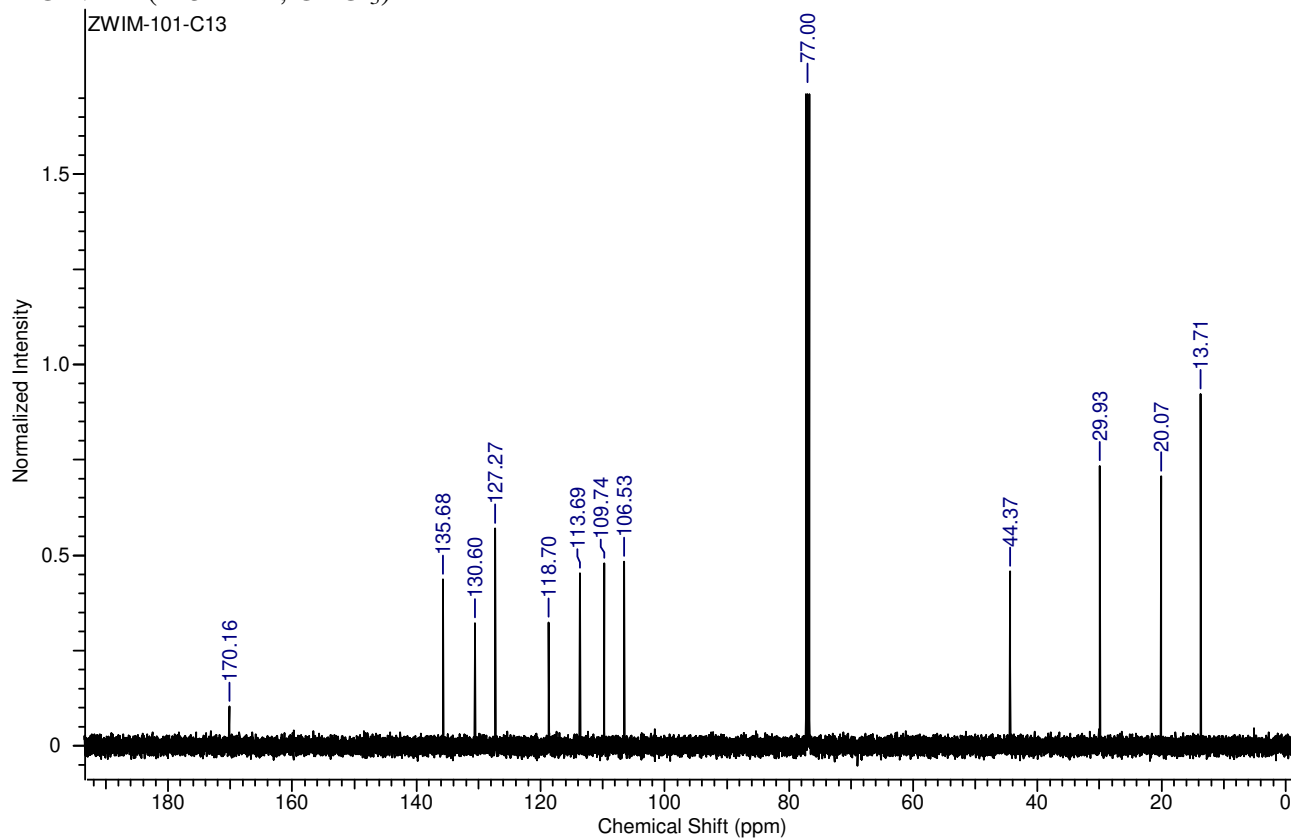
**3g****<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)****<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

3h

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

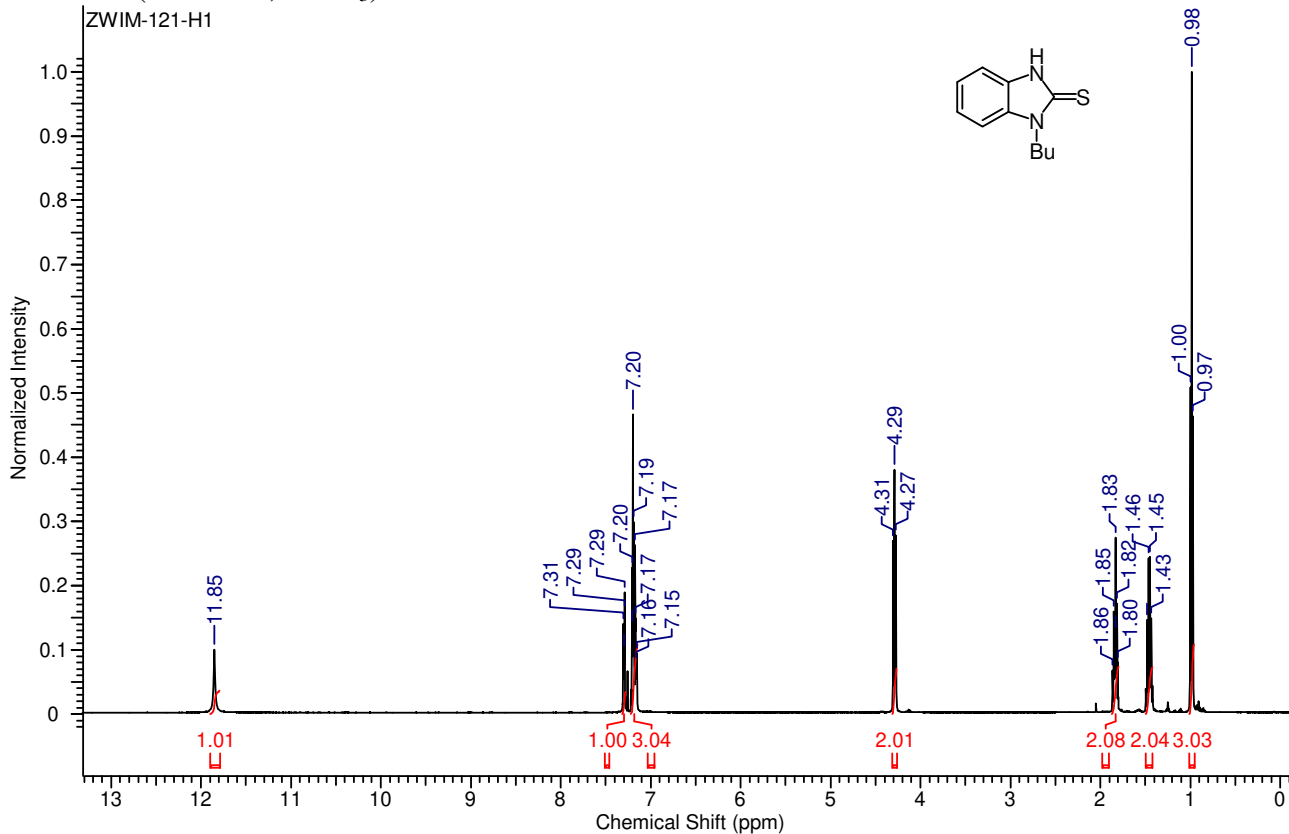


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

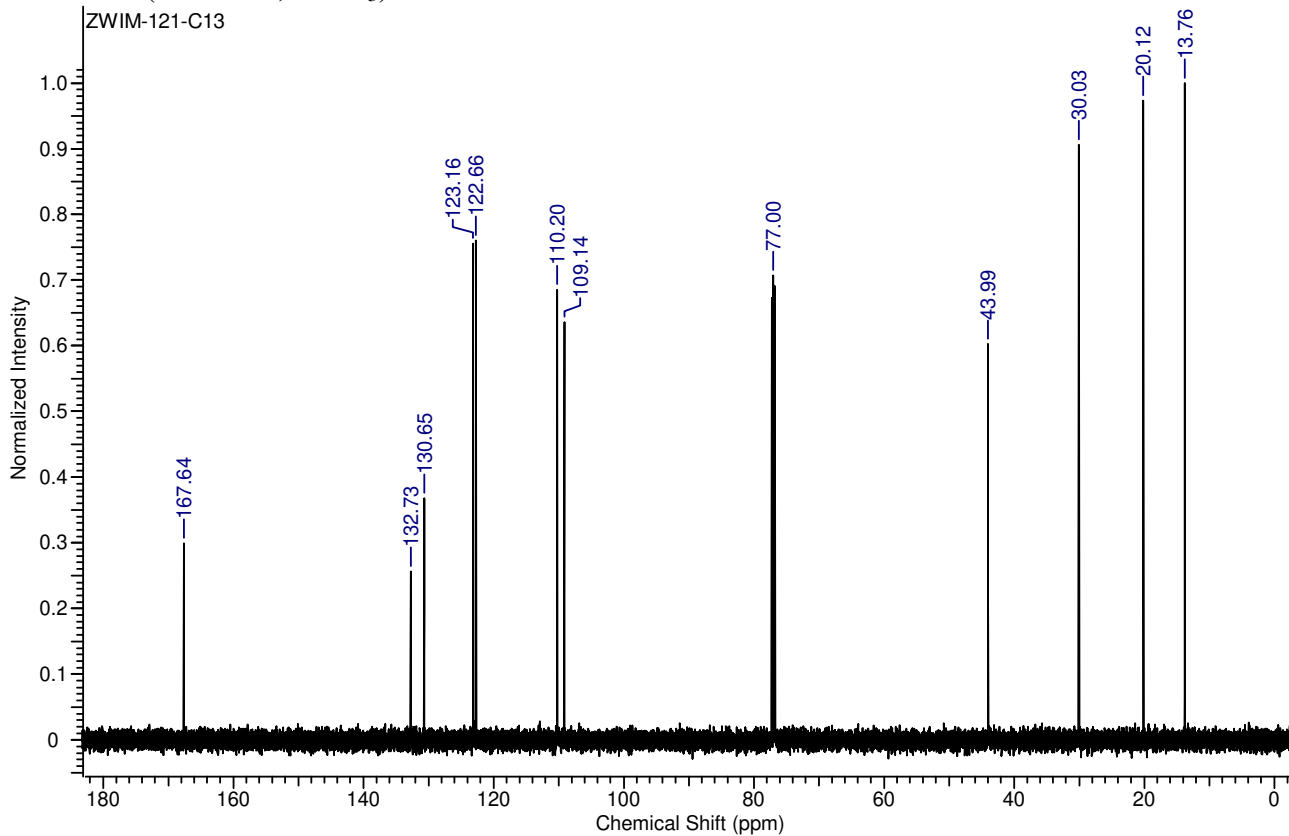


3i

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

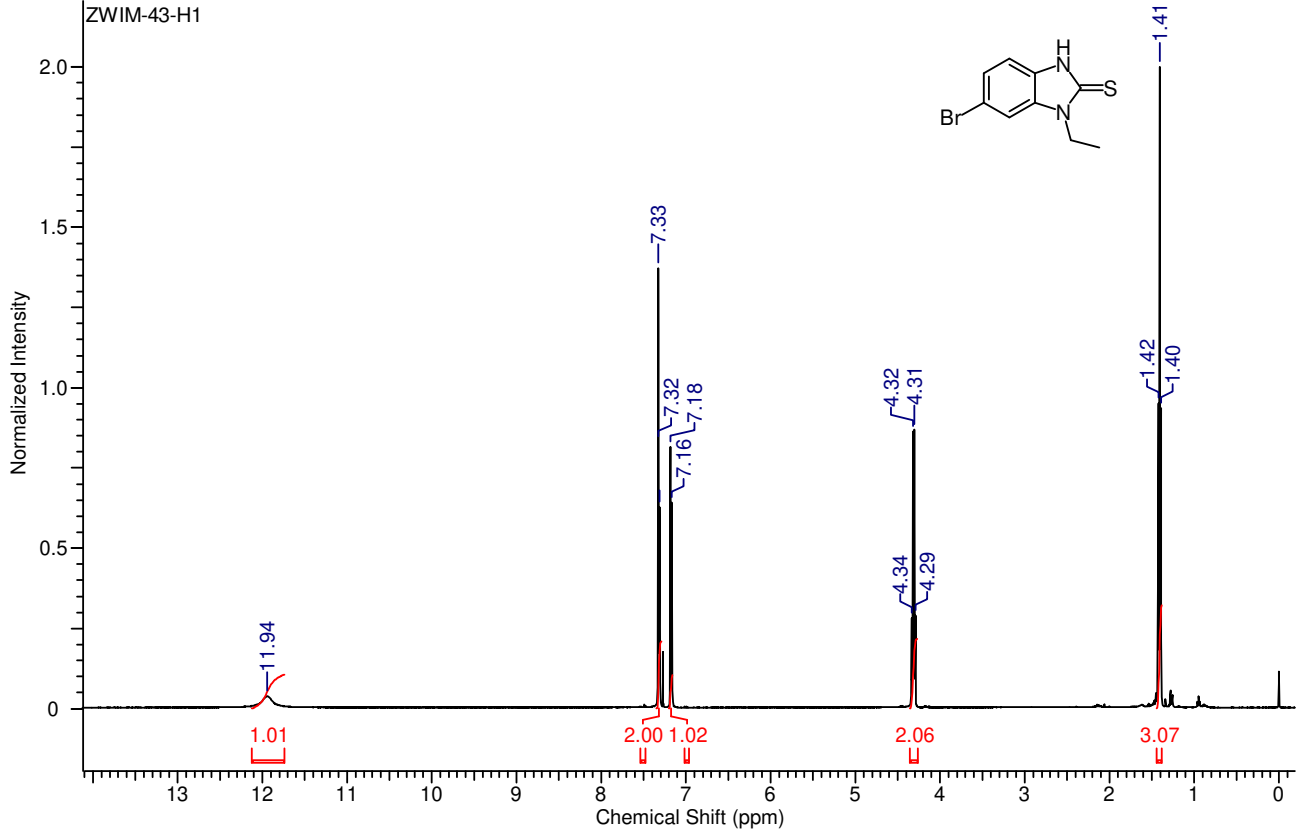


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

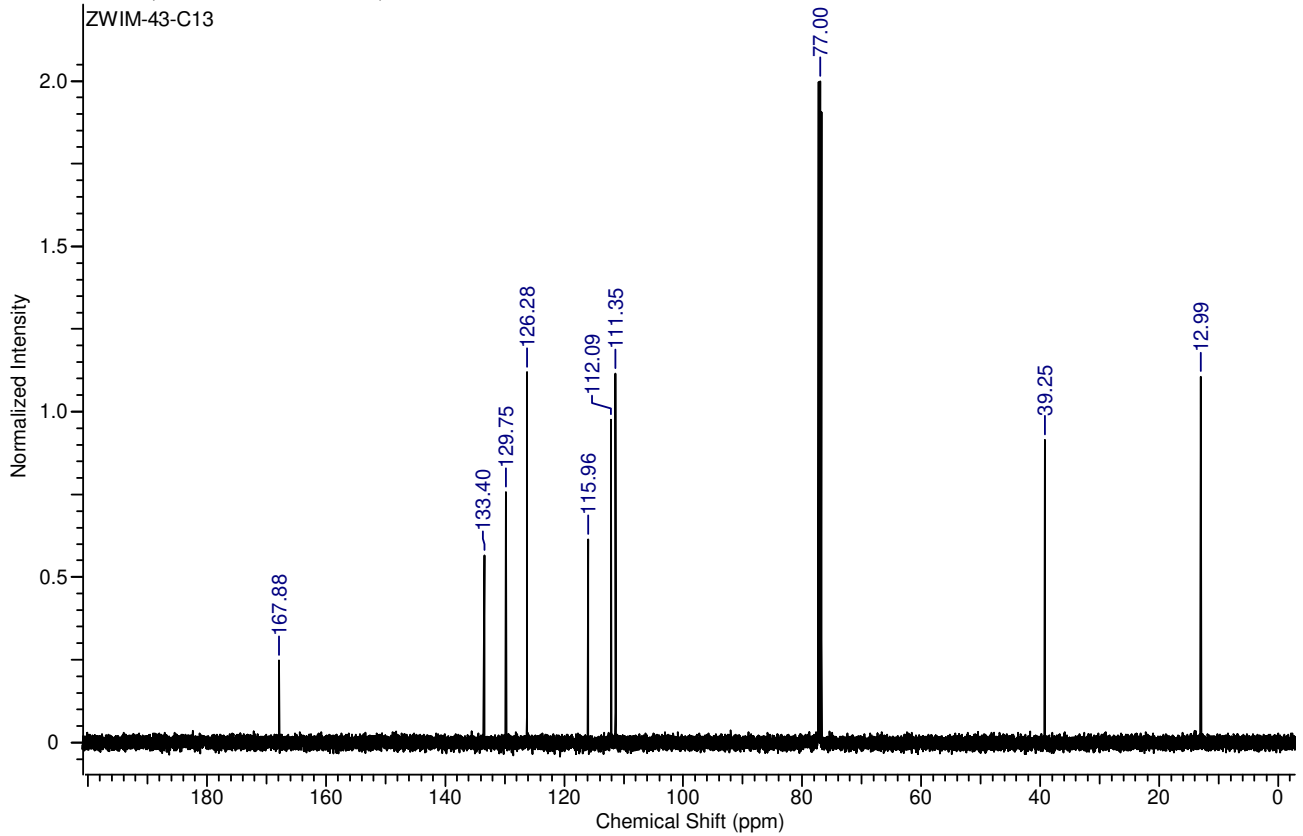


3j

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

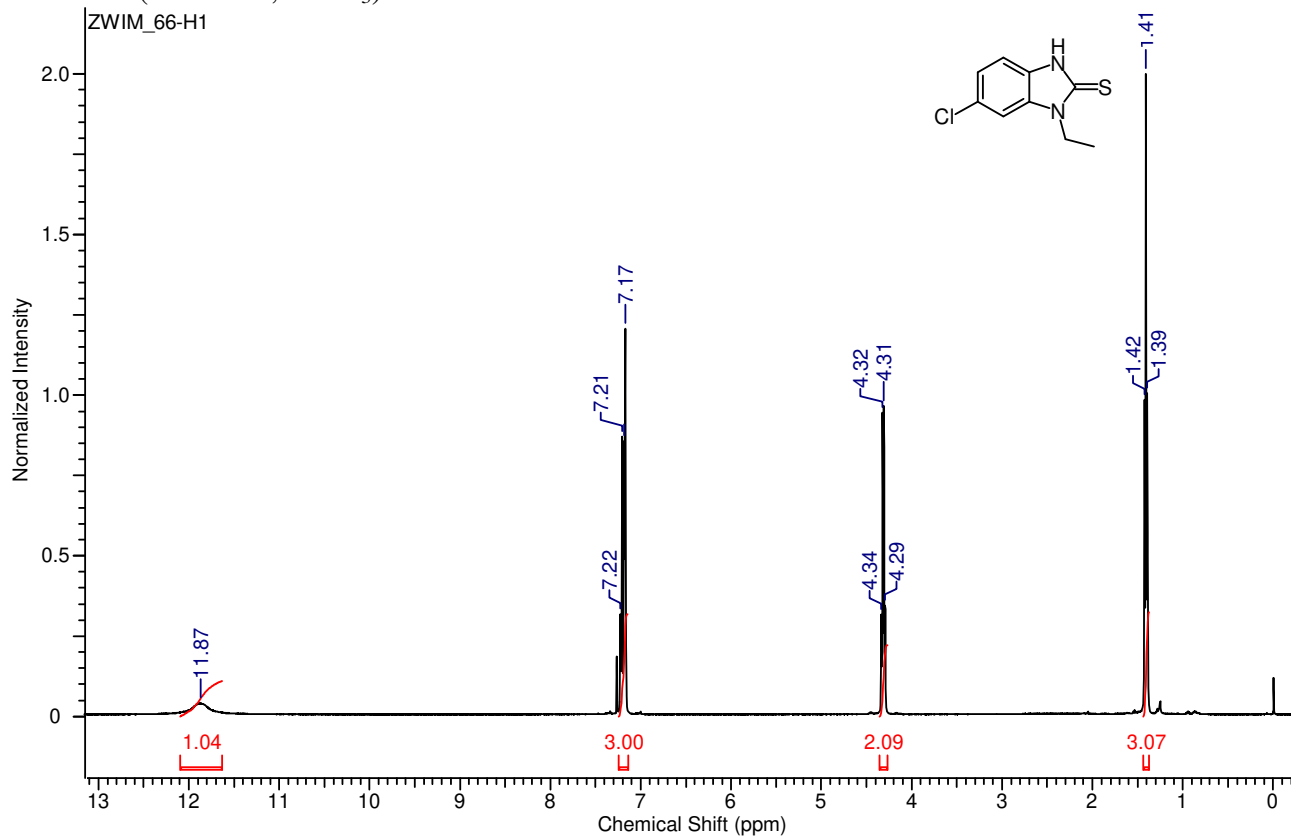


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

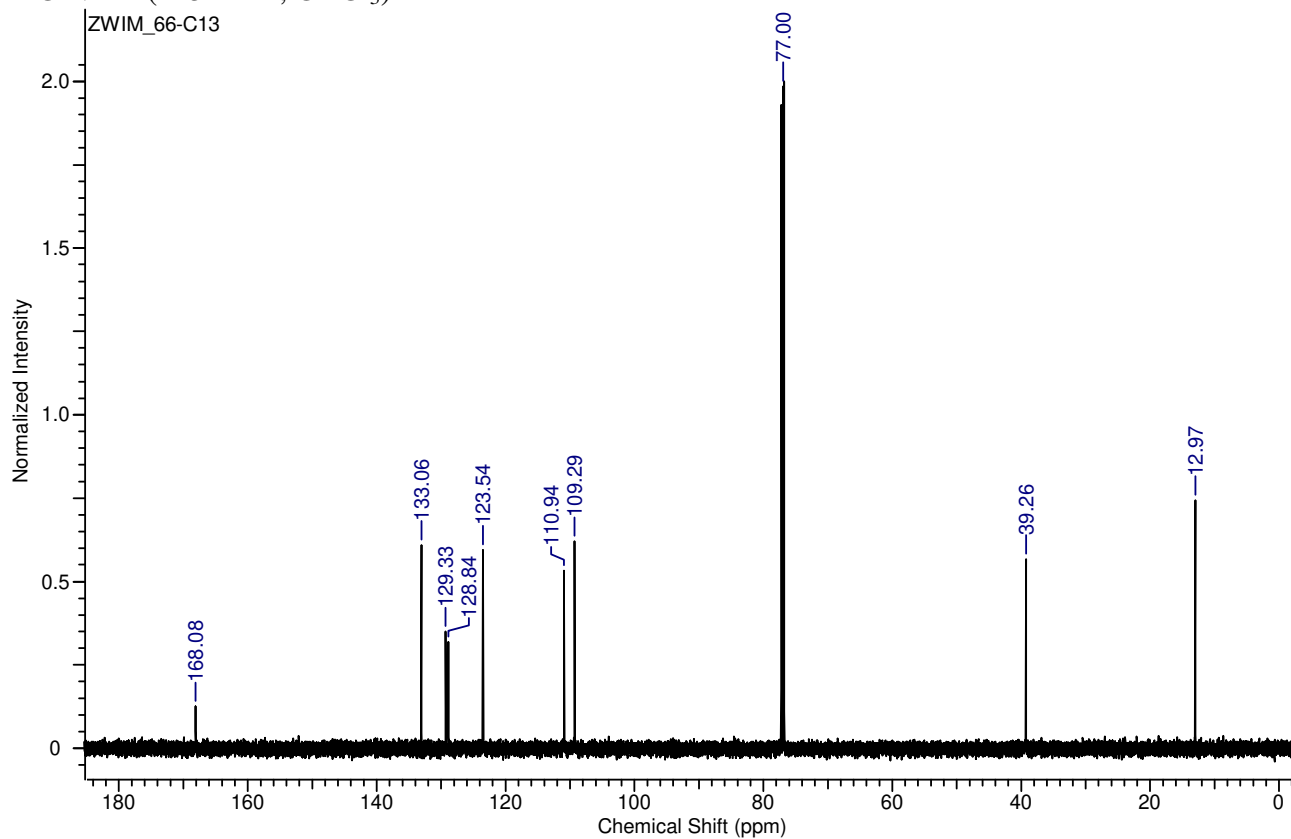


3k

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

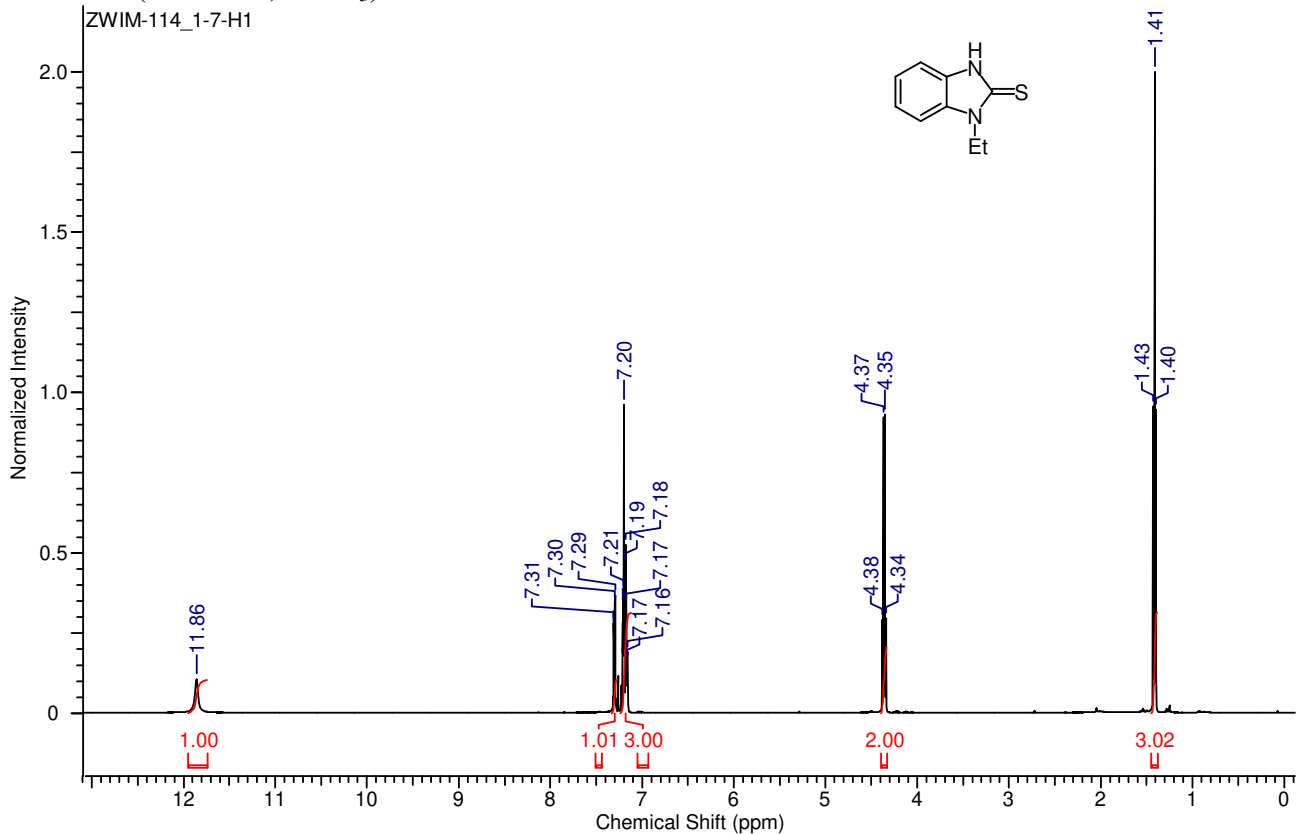


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

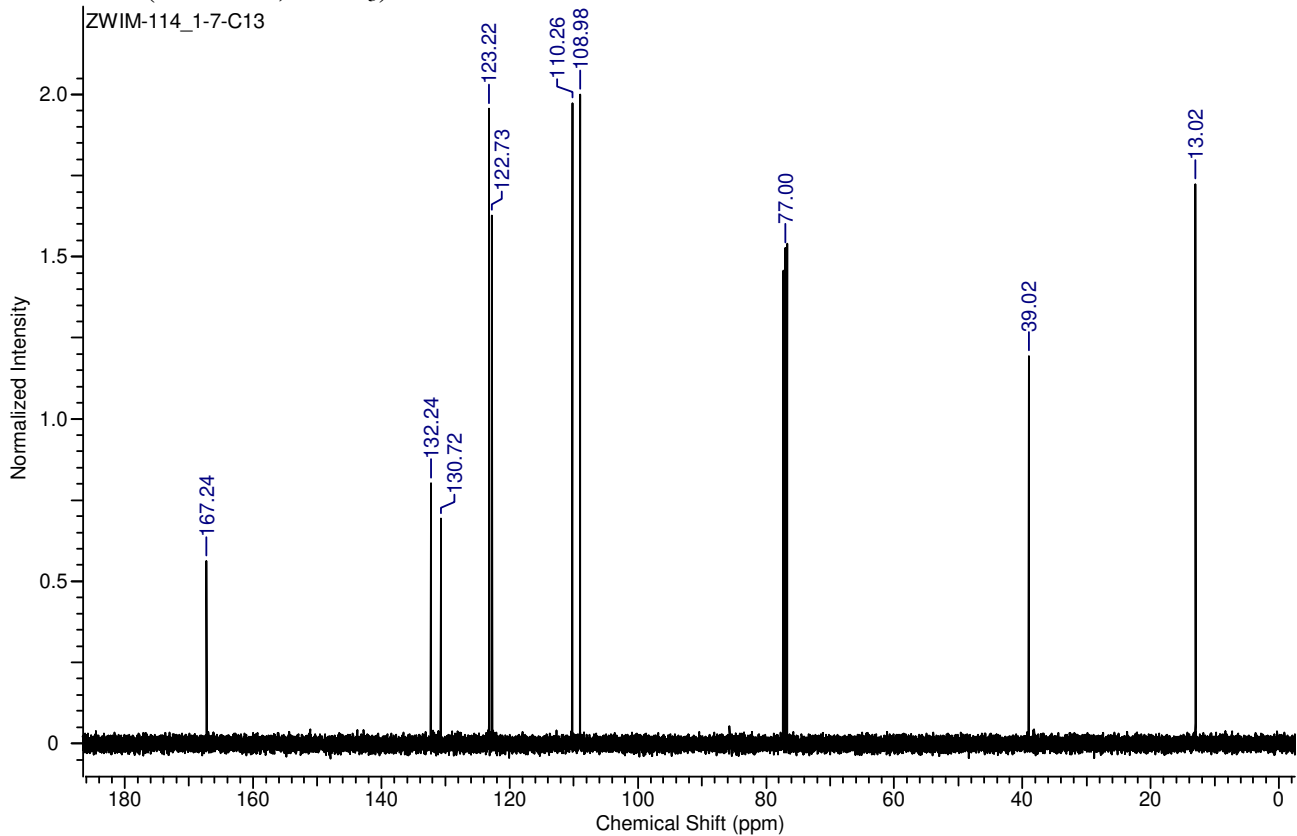


31

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

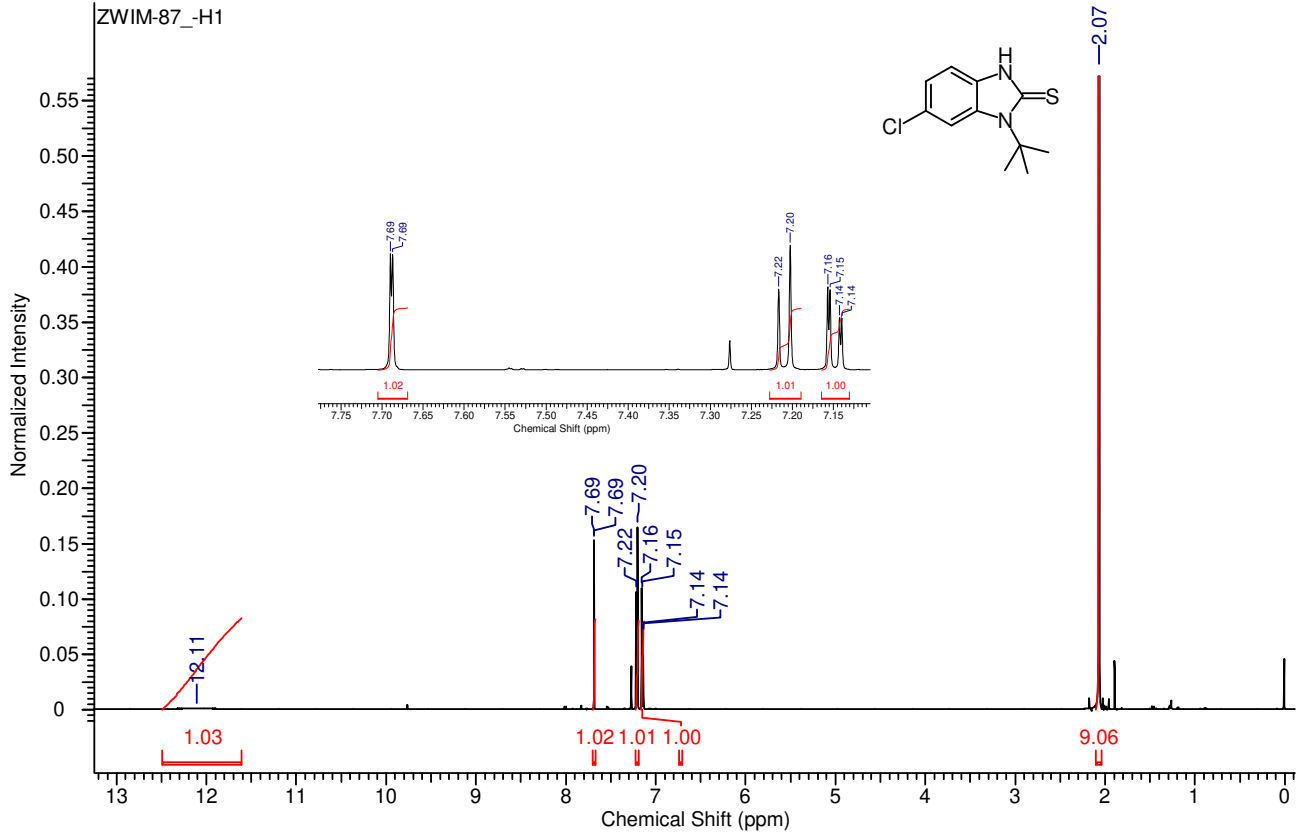


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

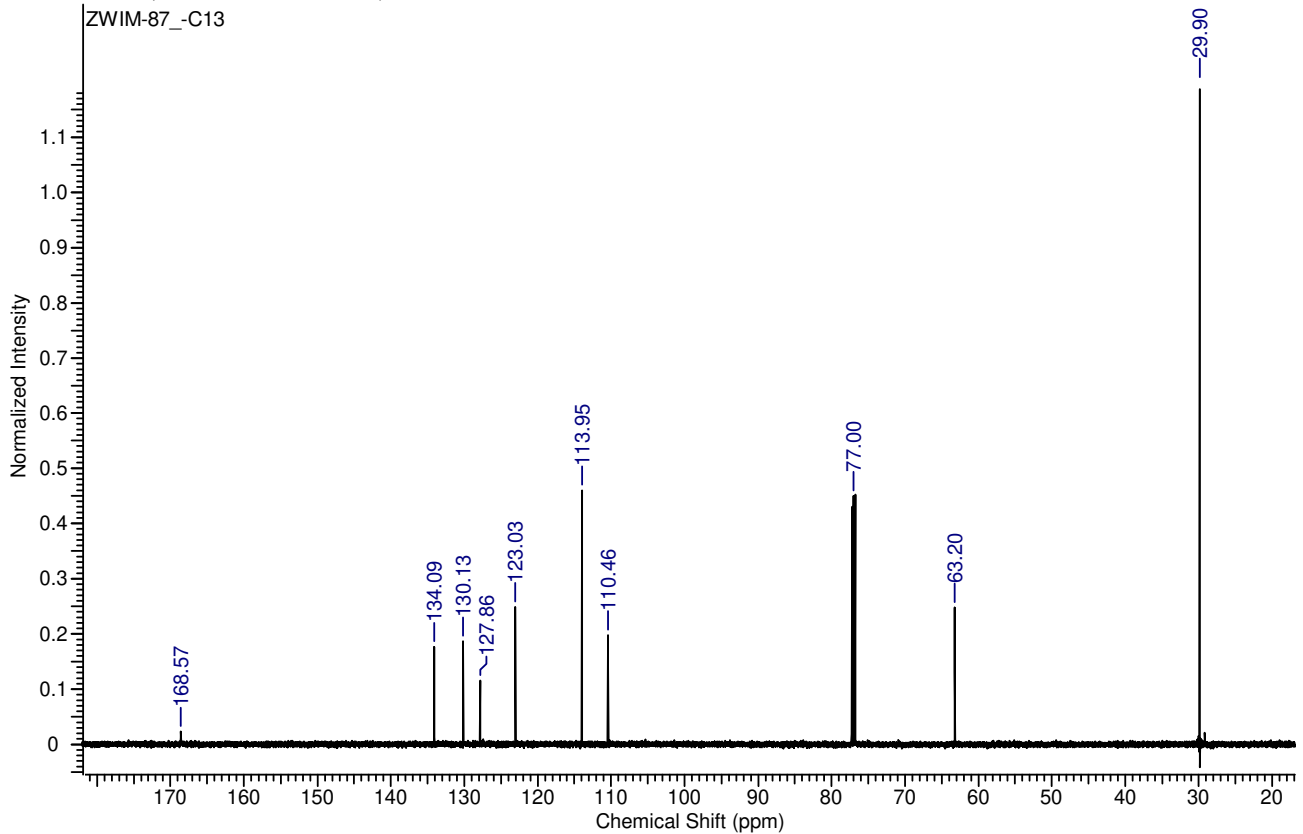


3m

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

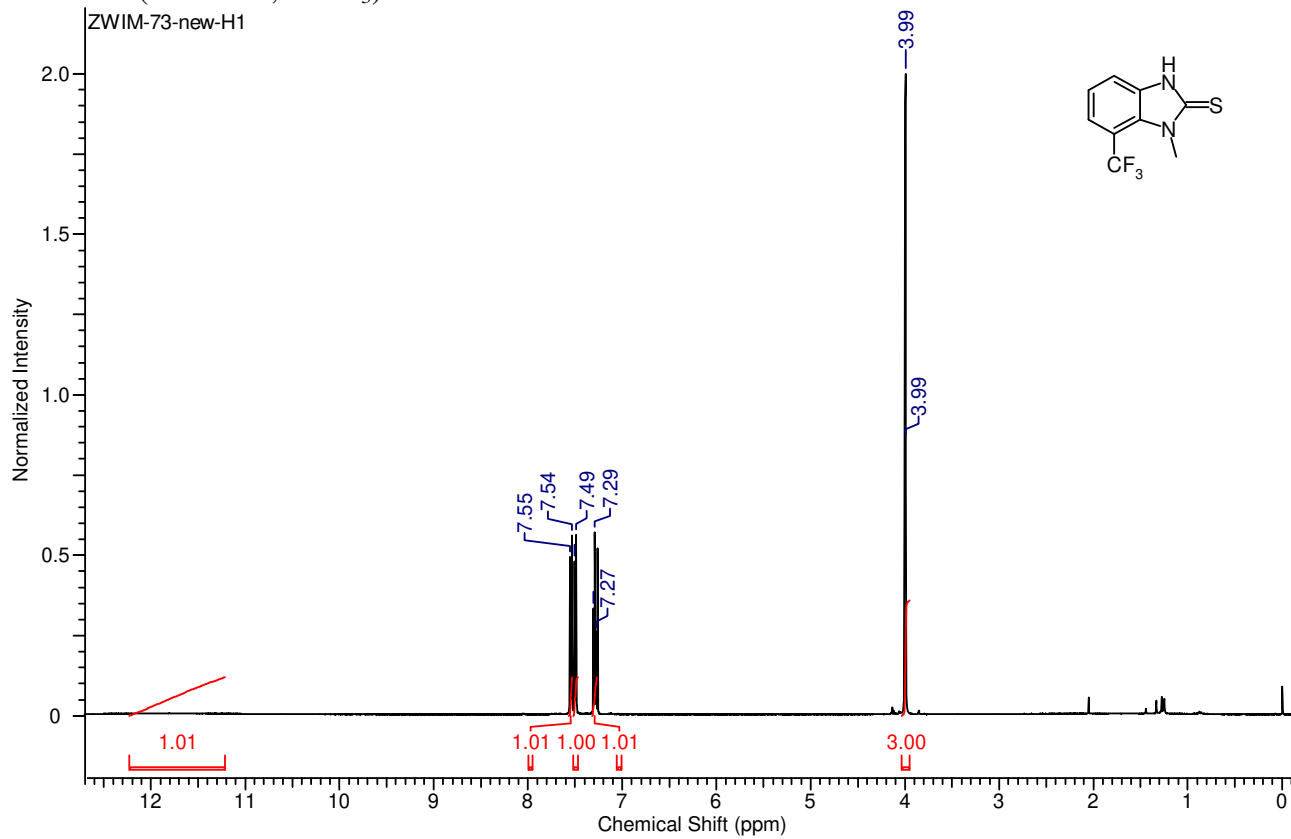


$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

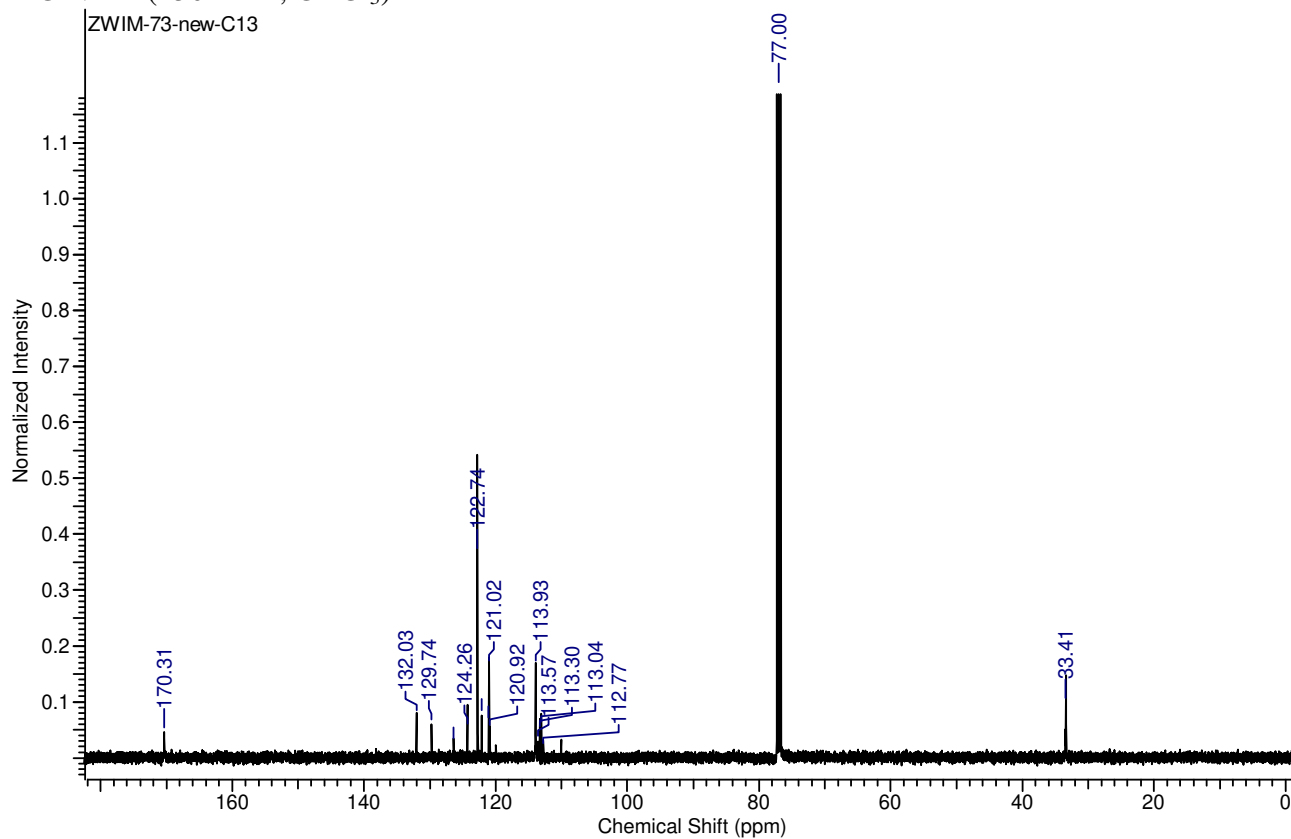


3n

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

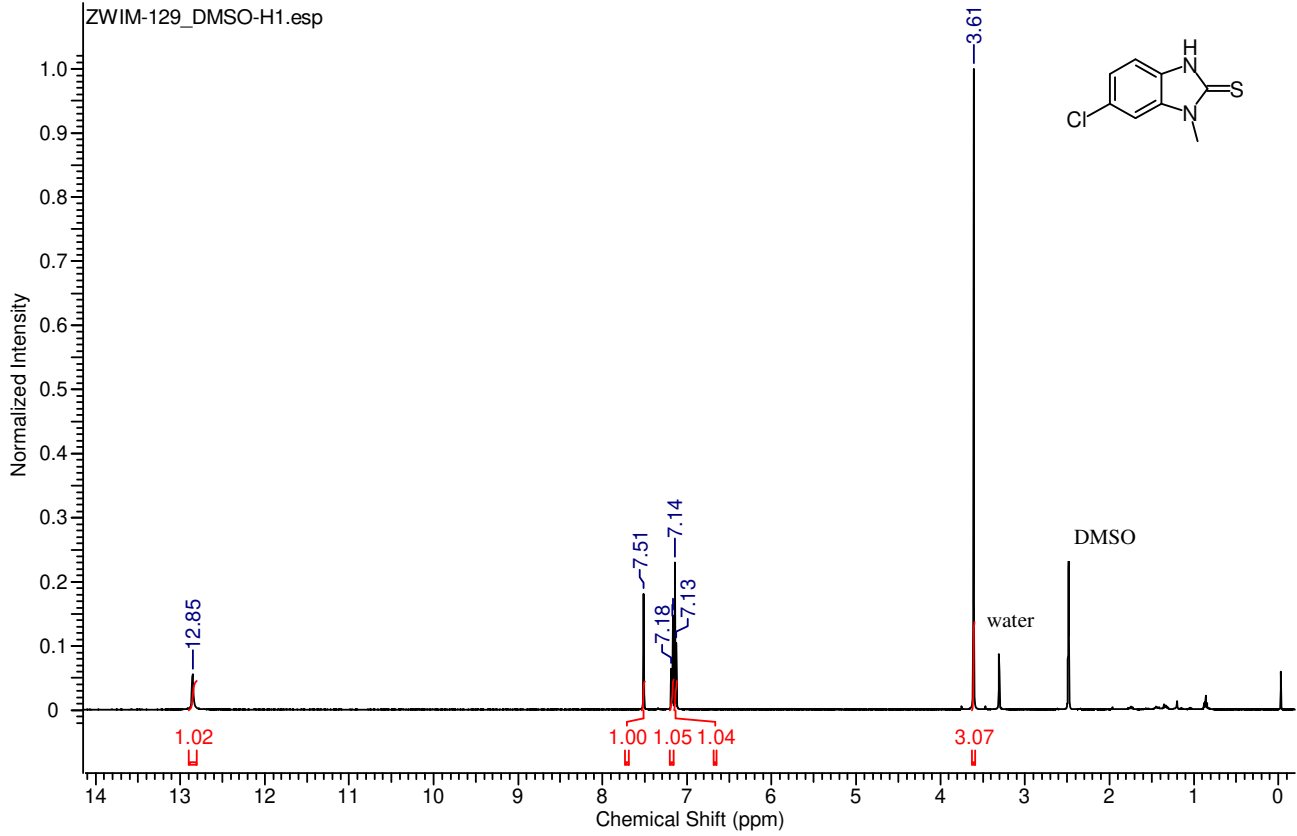


$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

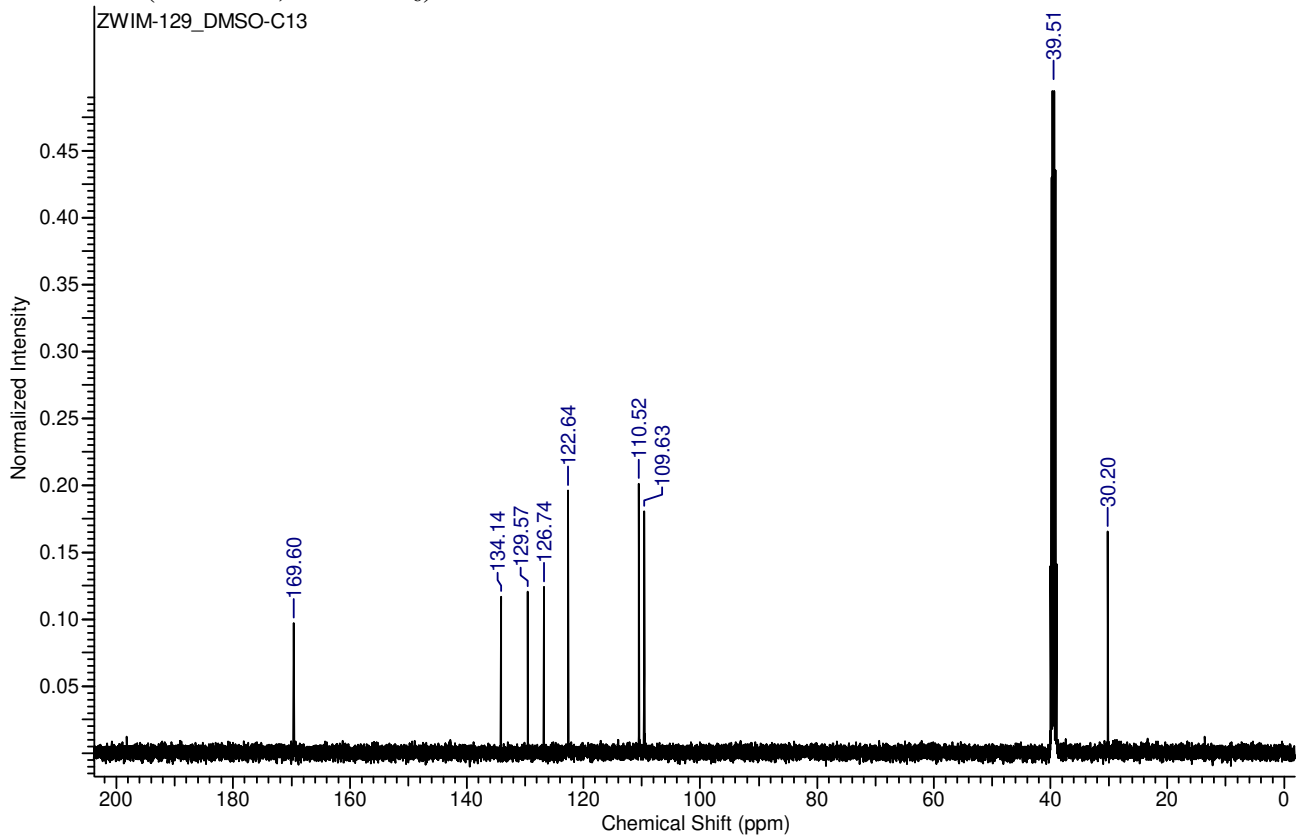


3o

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

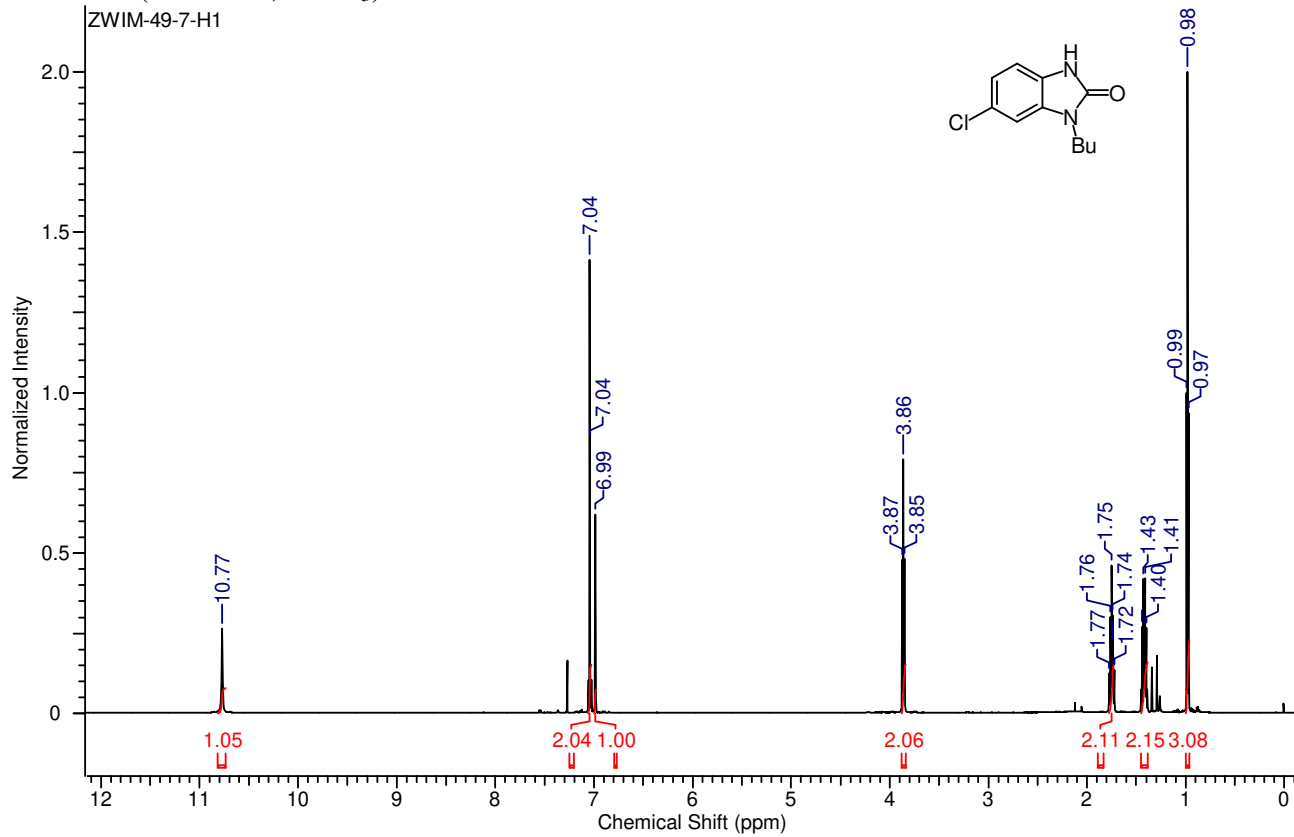


<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

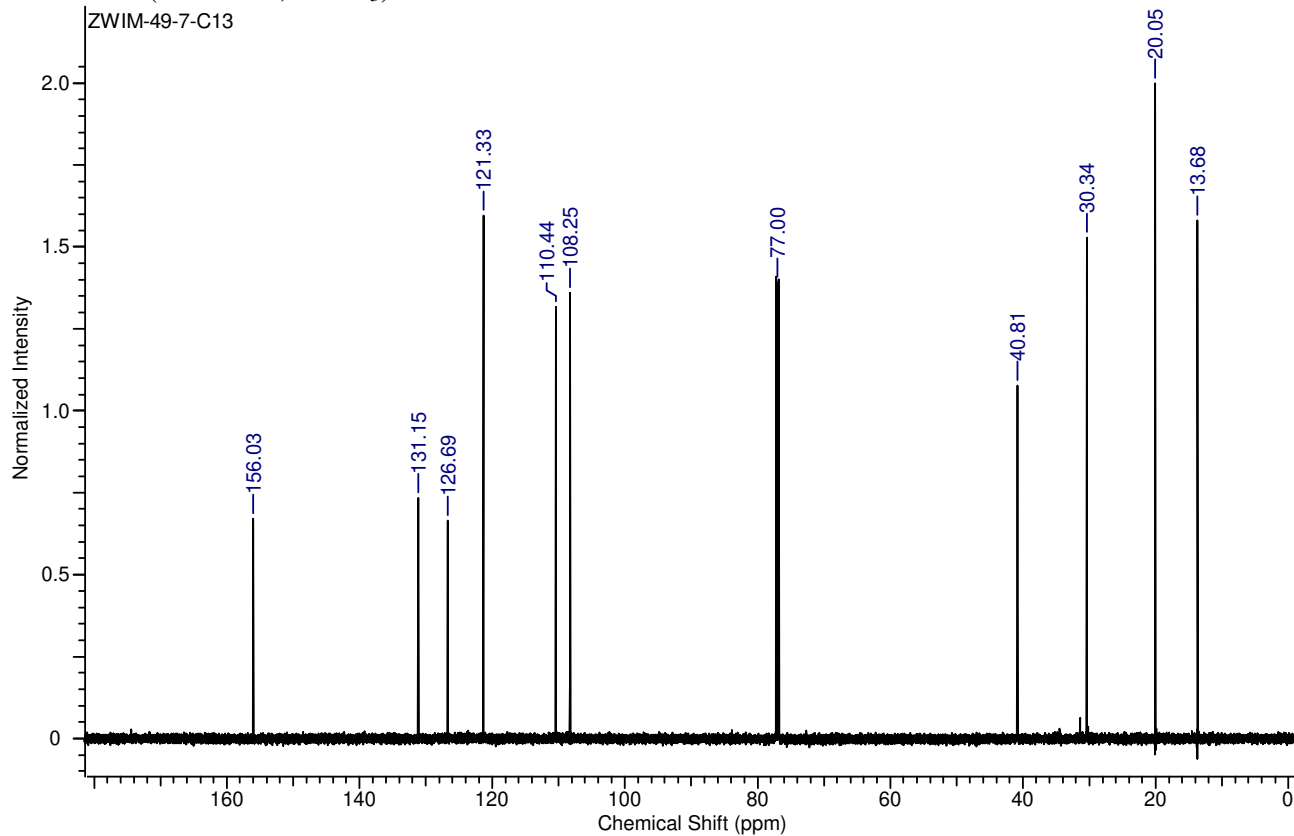


4a

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

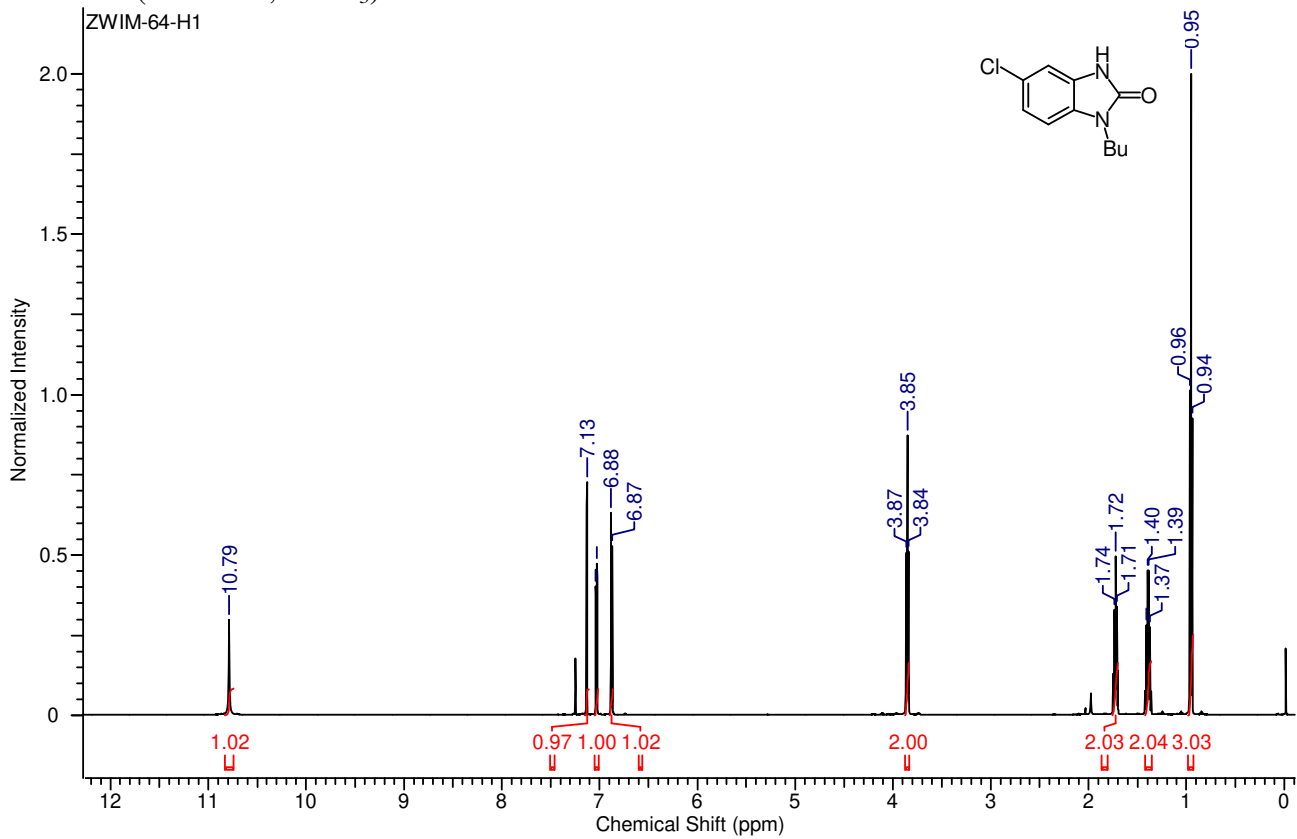


$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

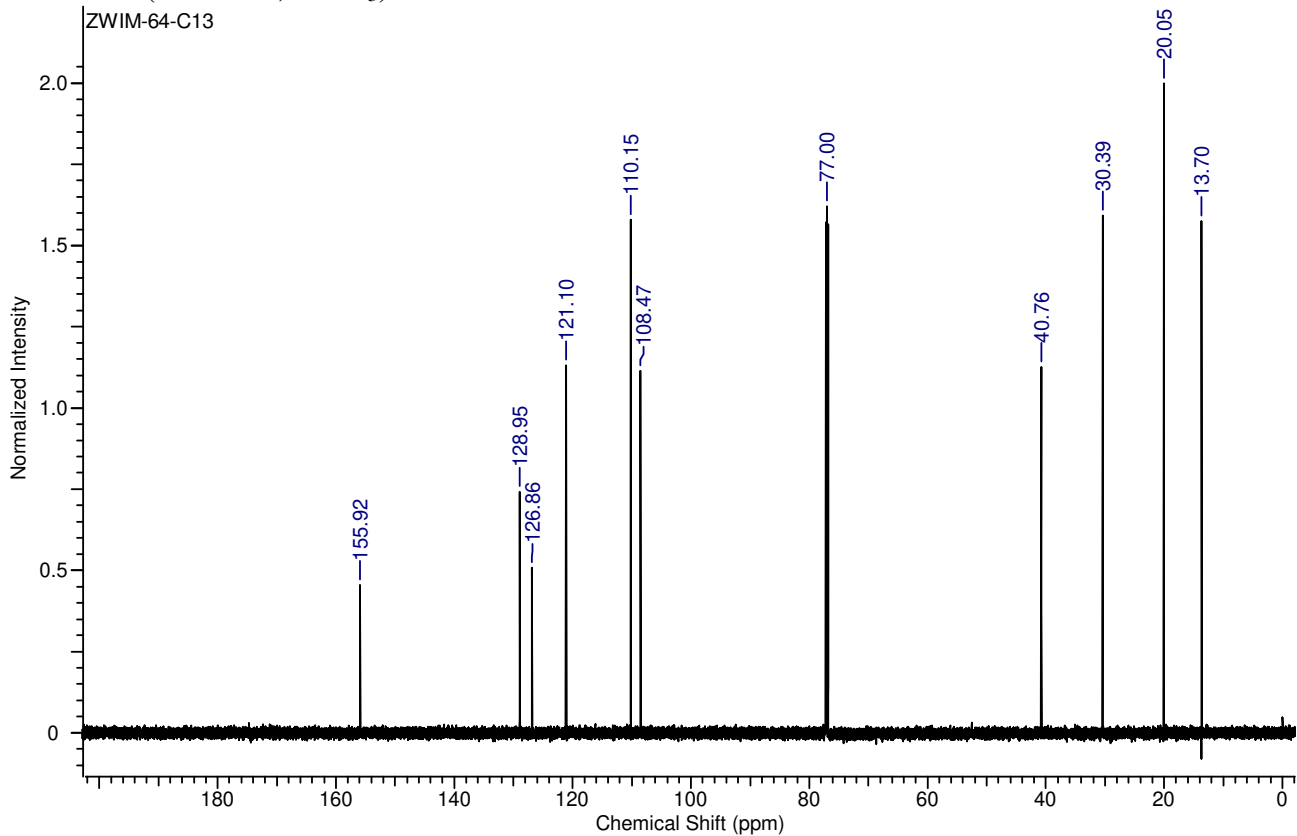


4c

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

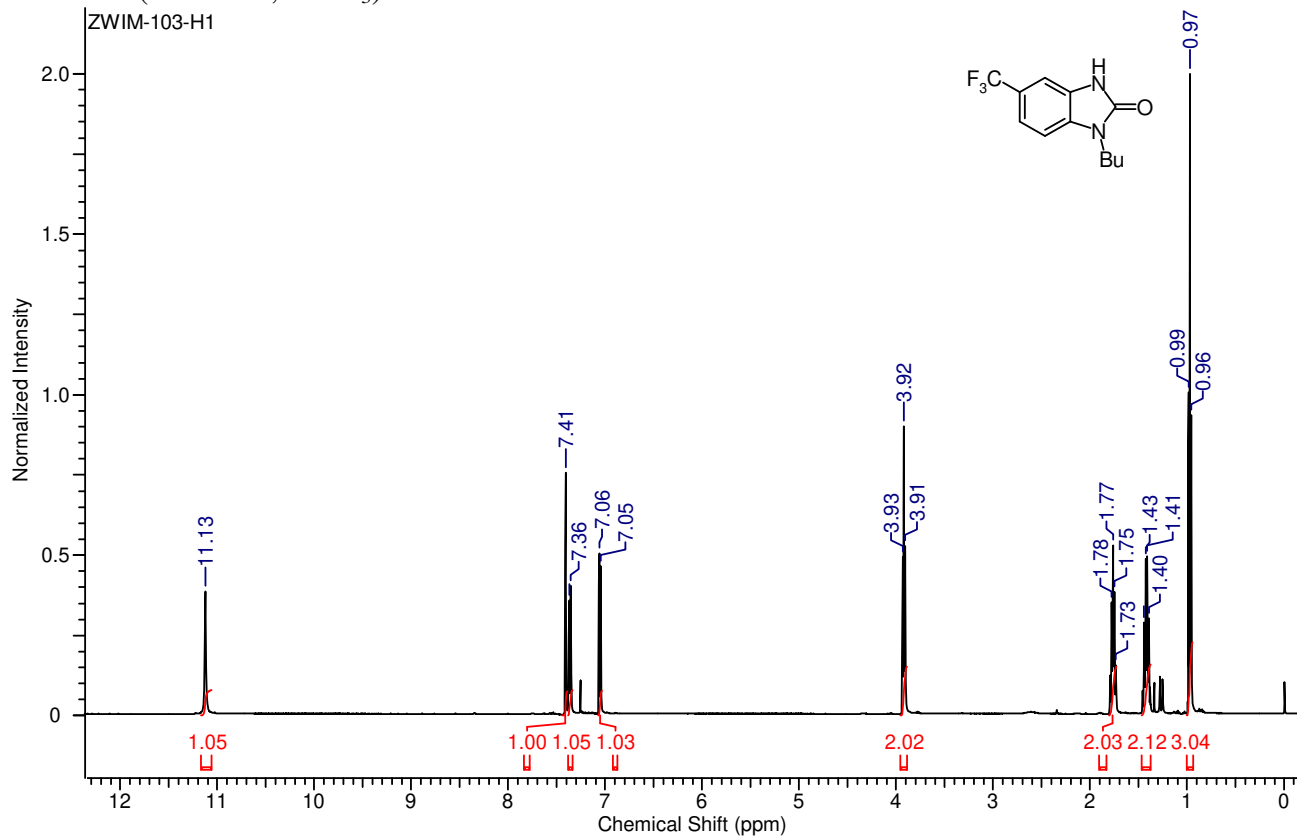


$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

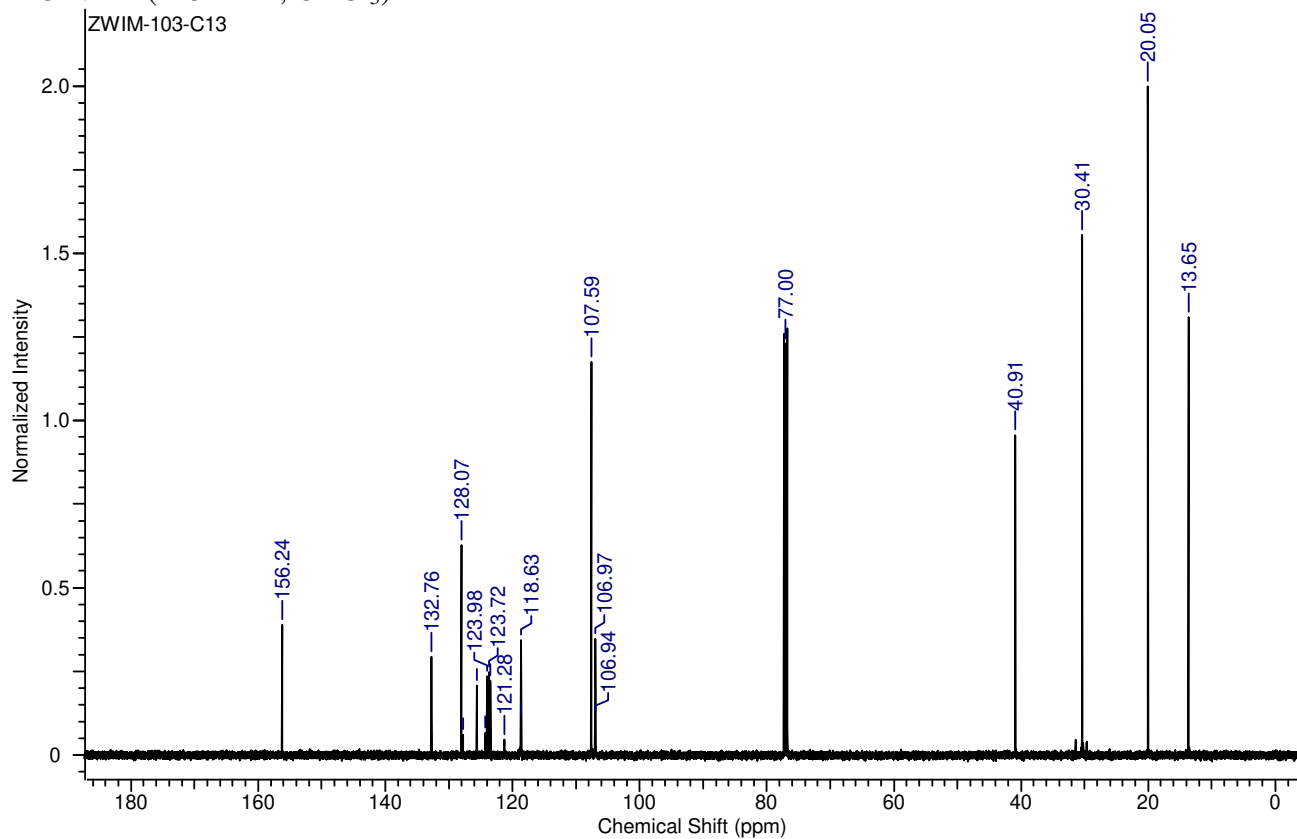


4d

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

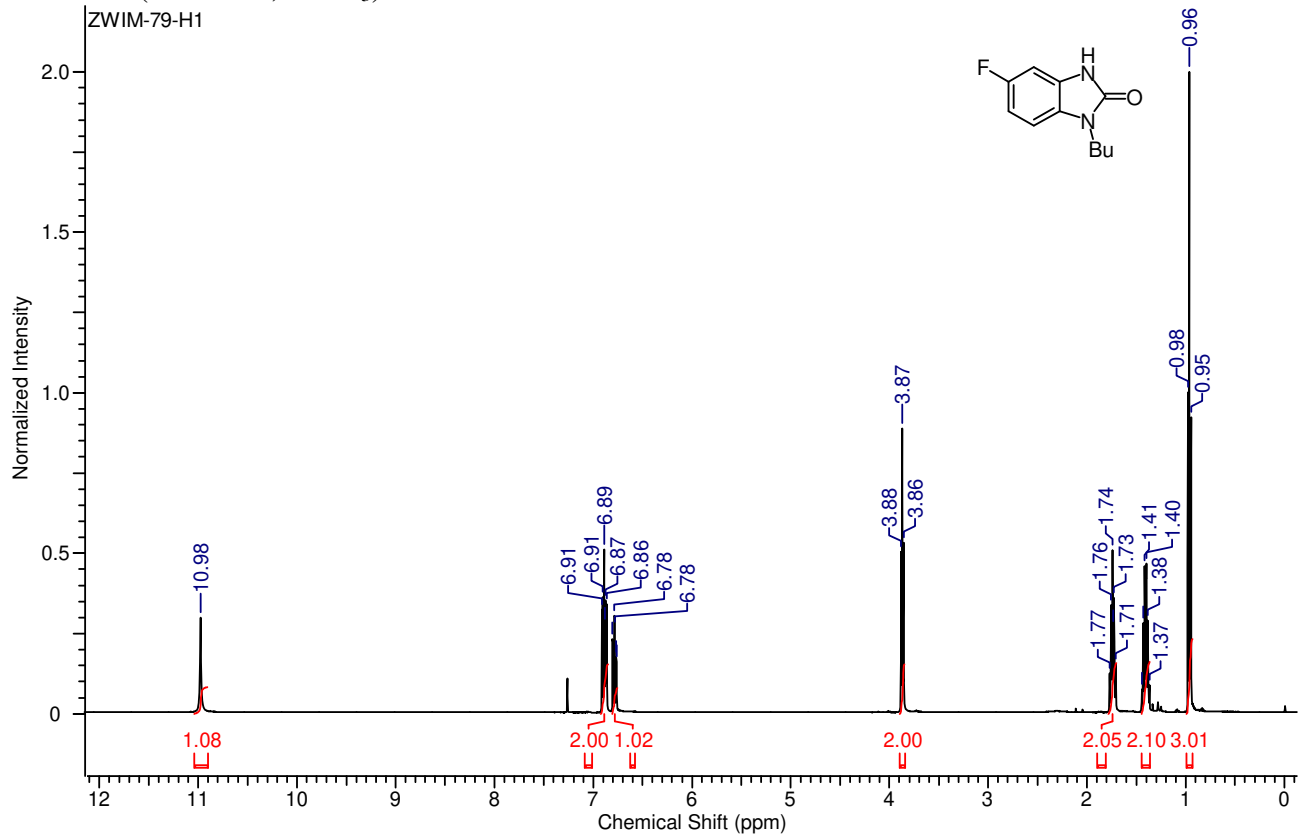


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

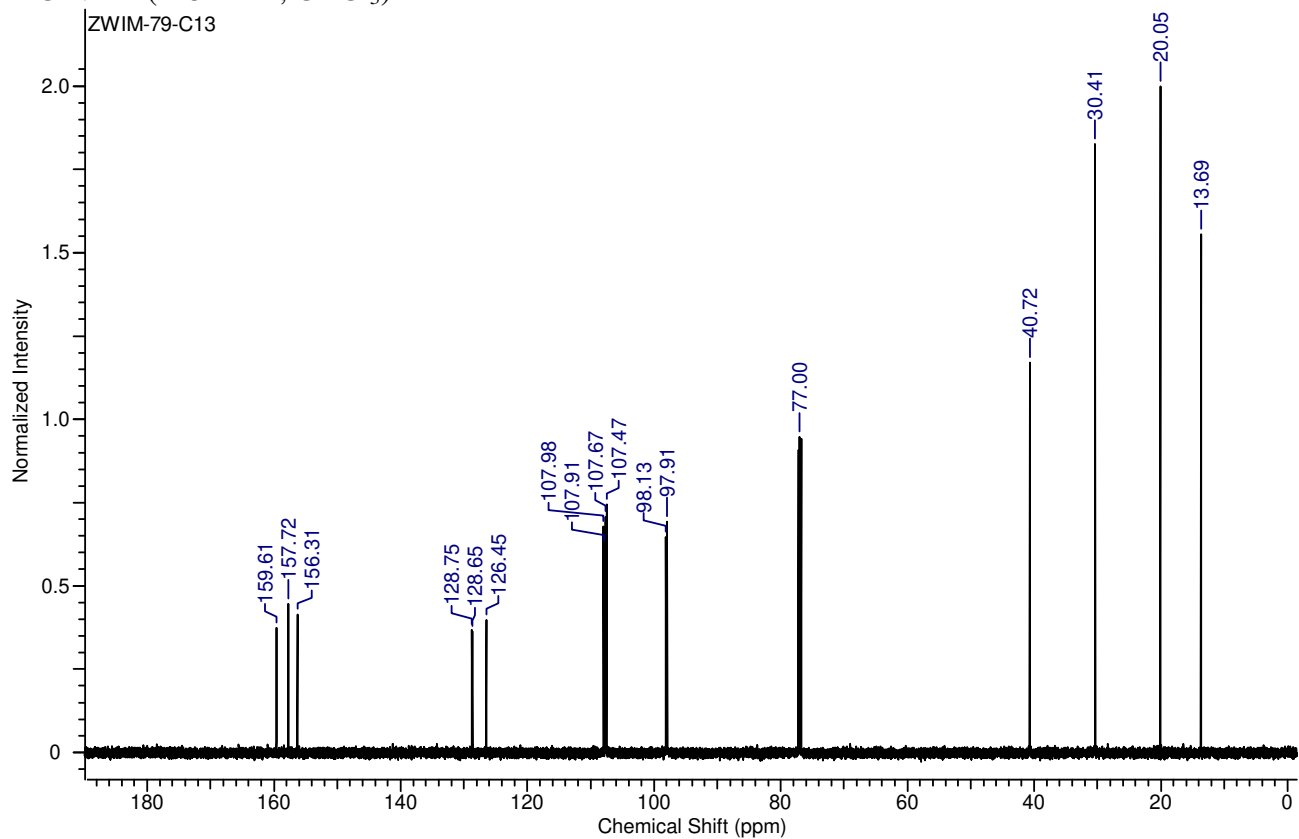


4e

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

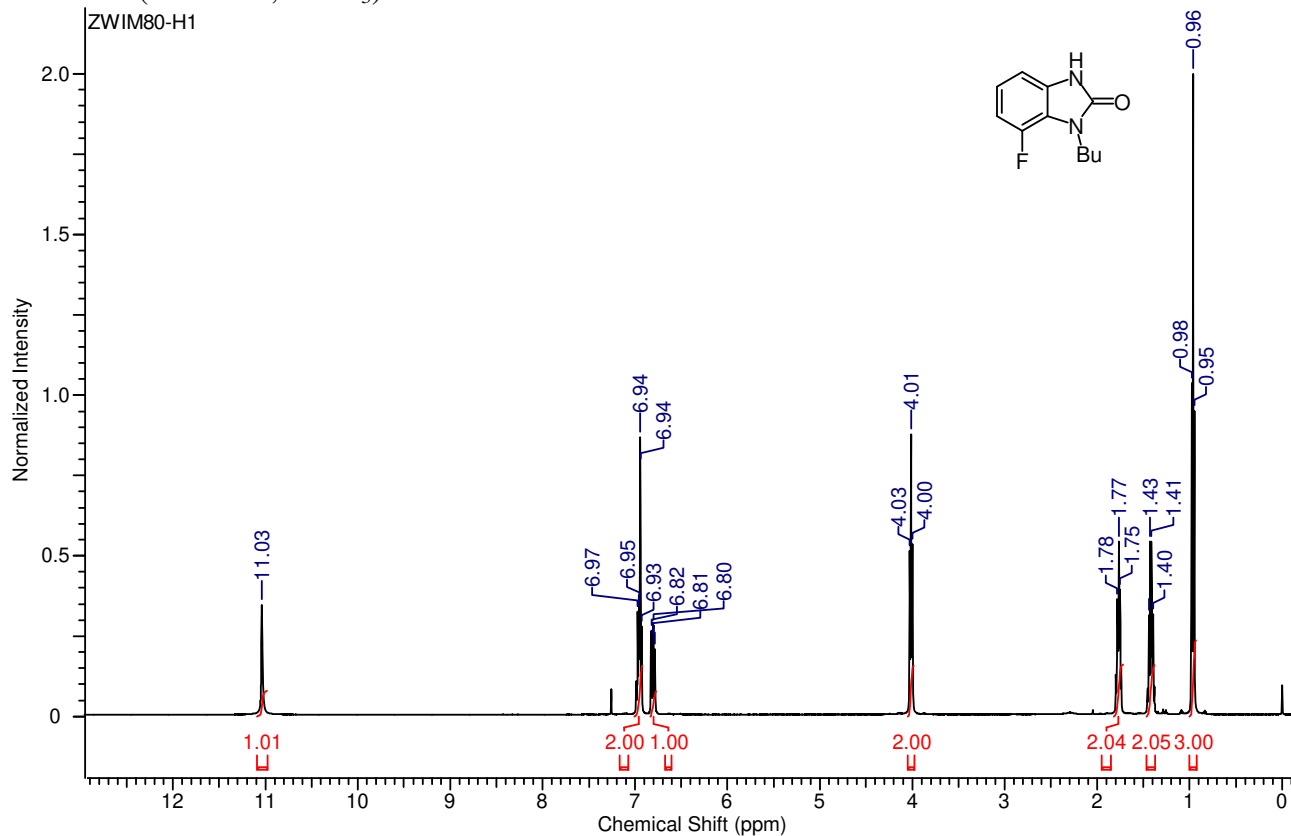


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

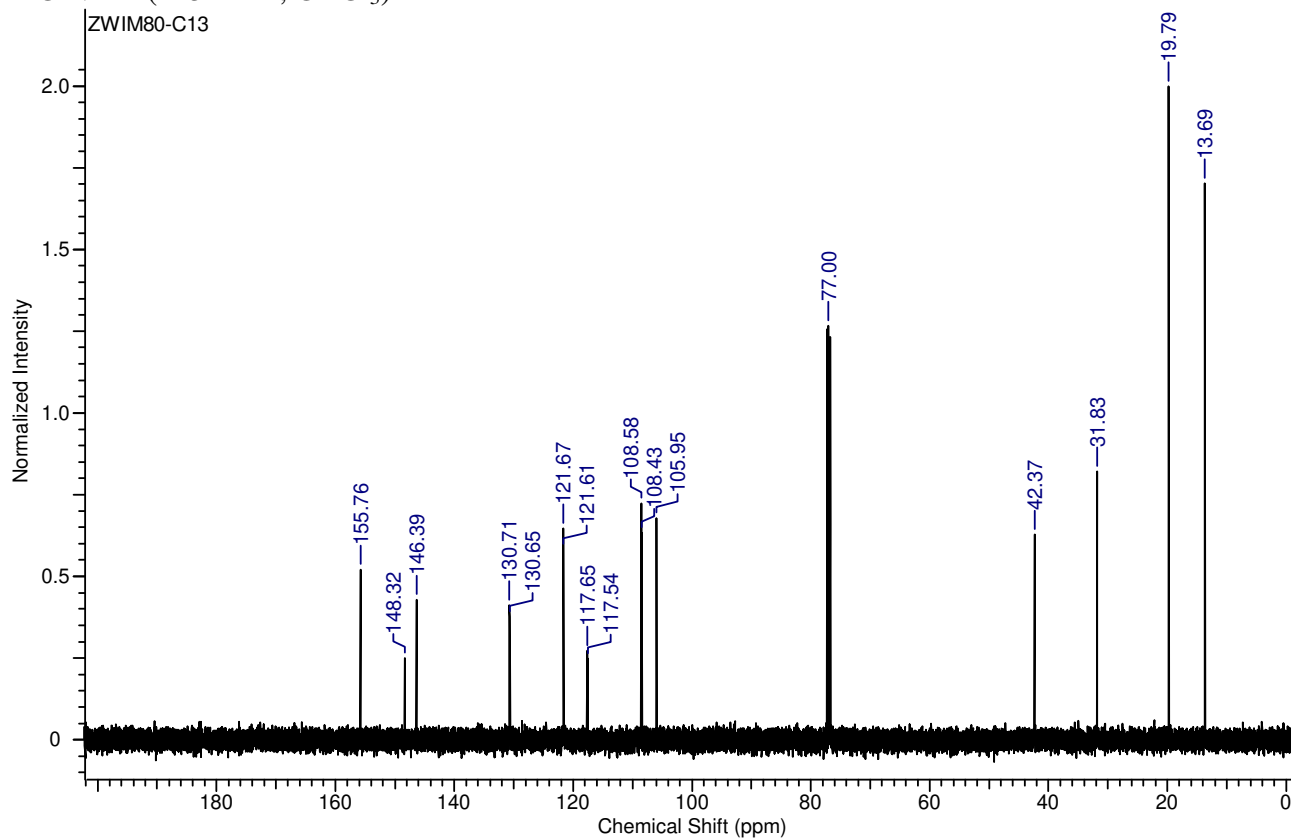


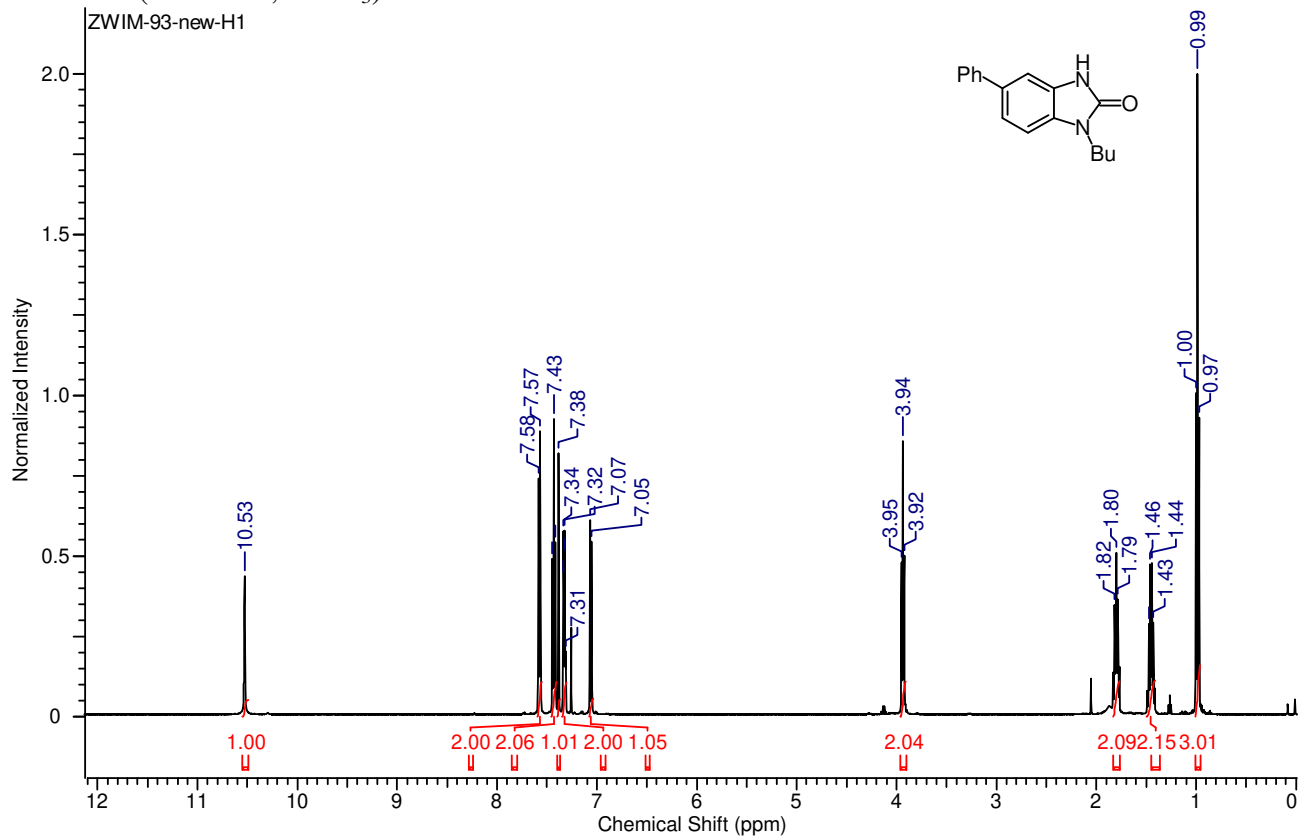
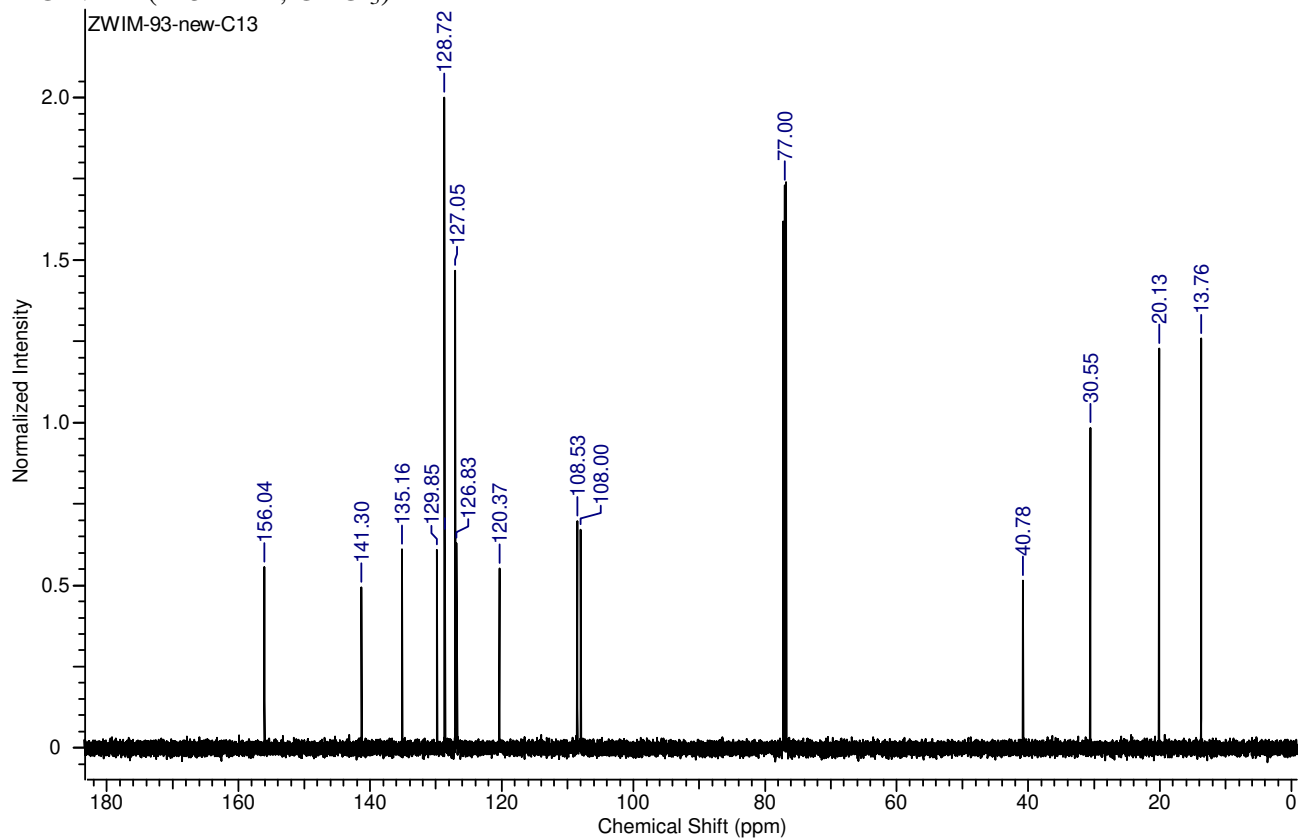
4f

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



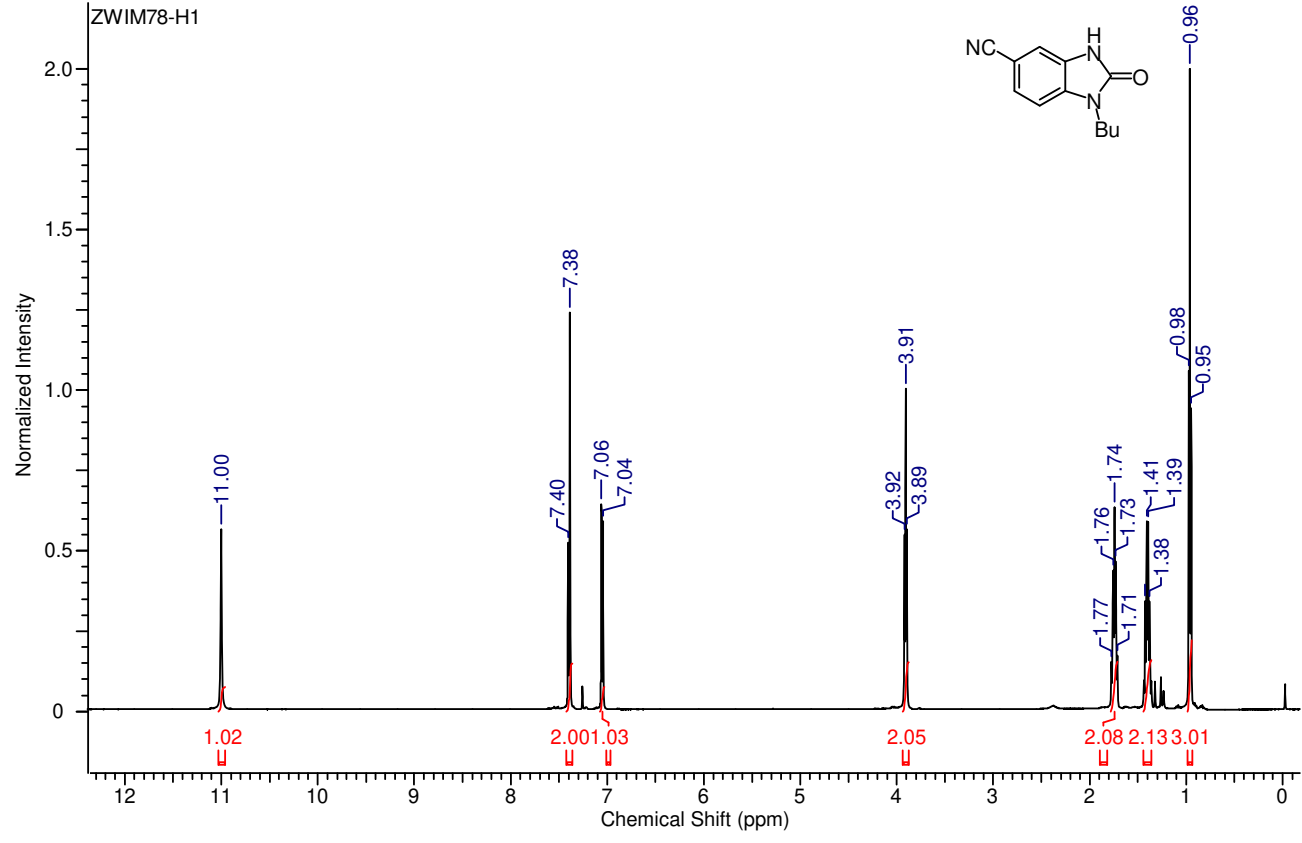
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



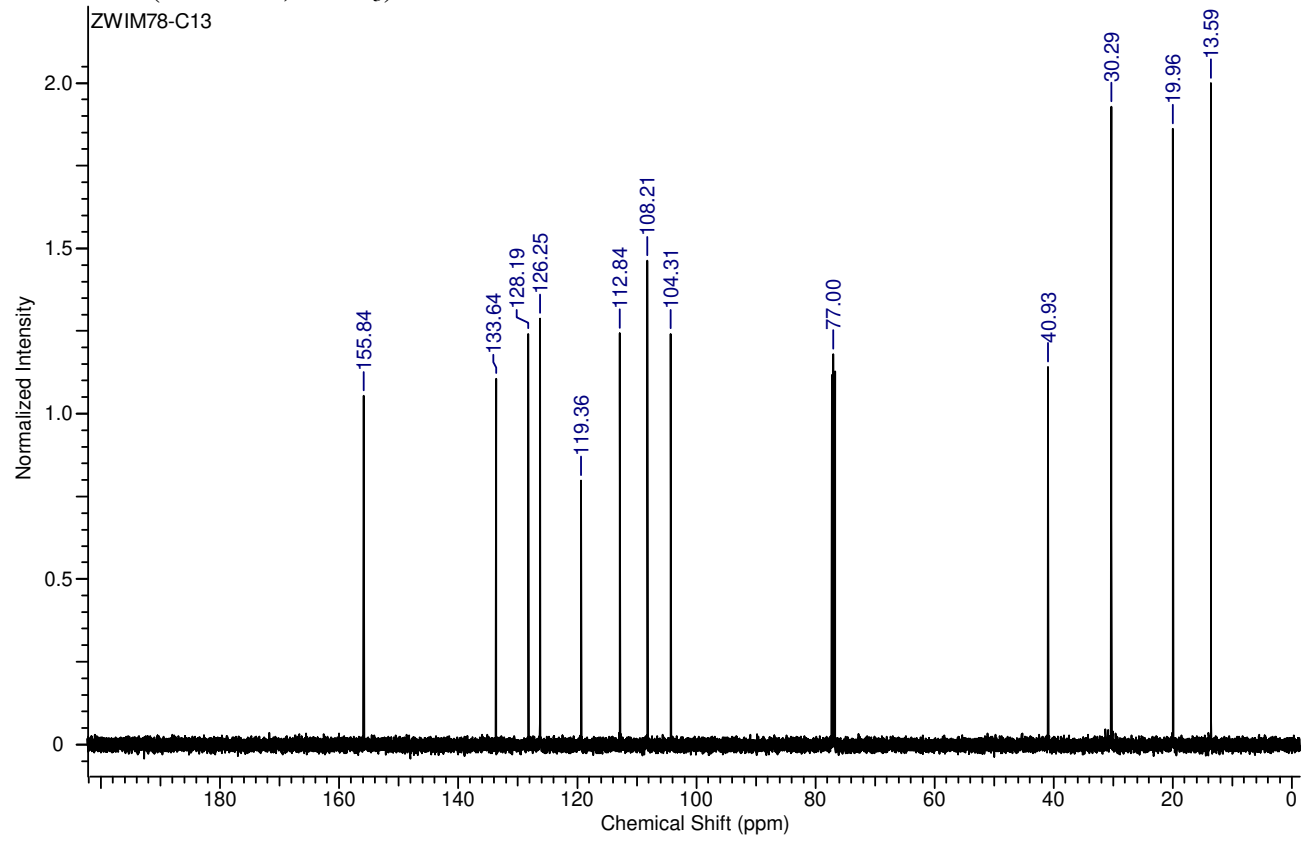
**4g**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

4h

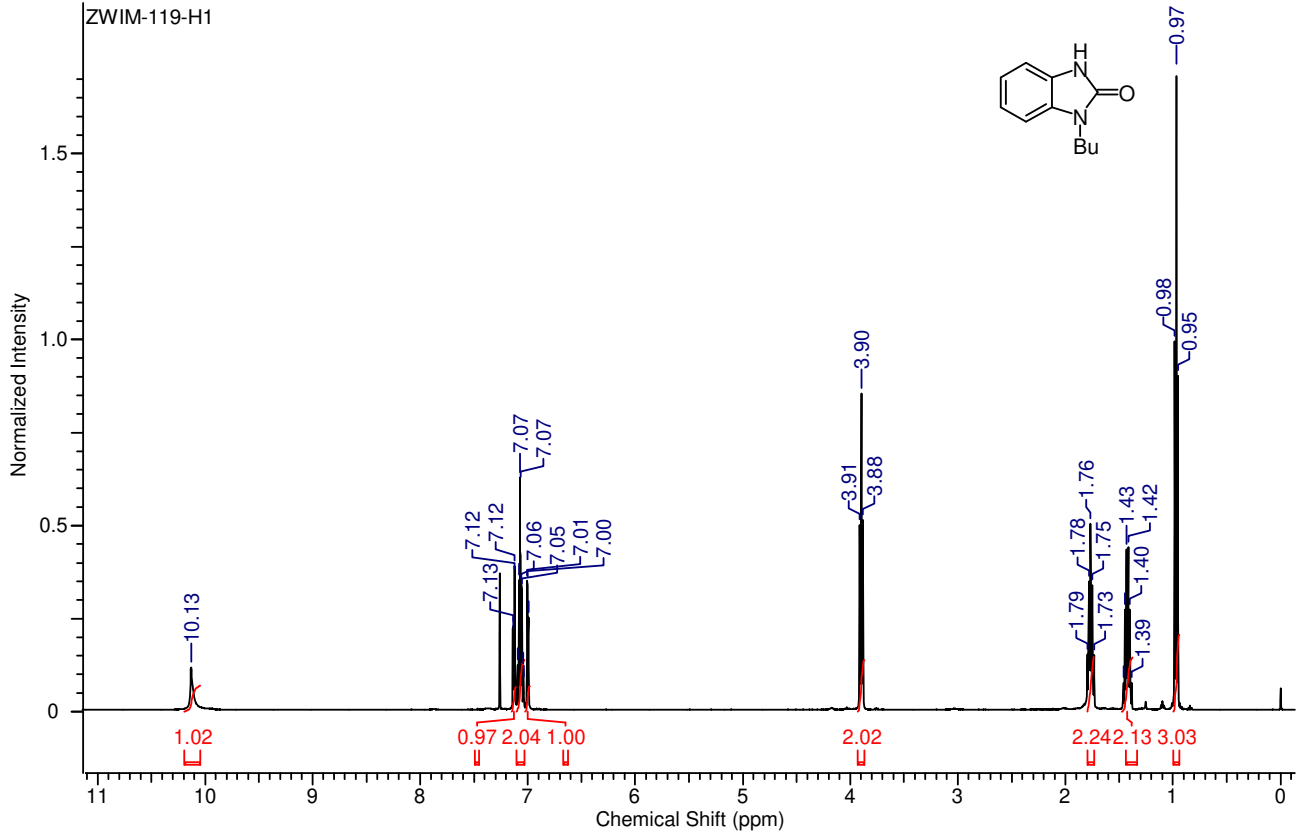
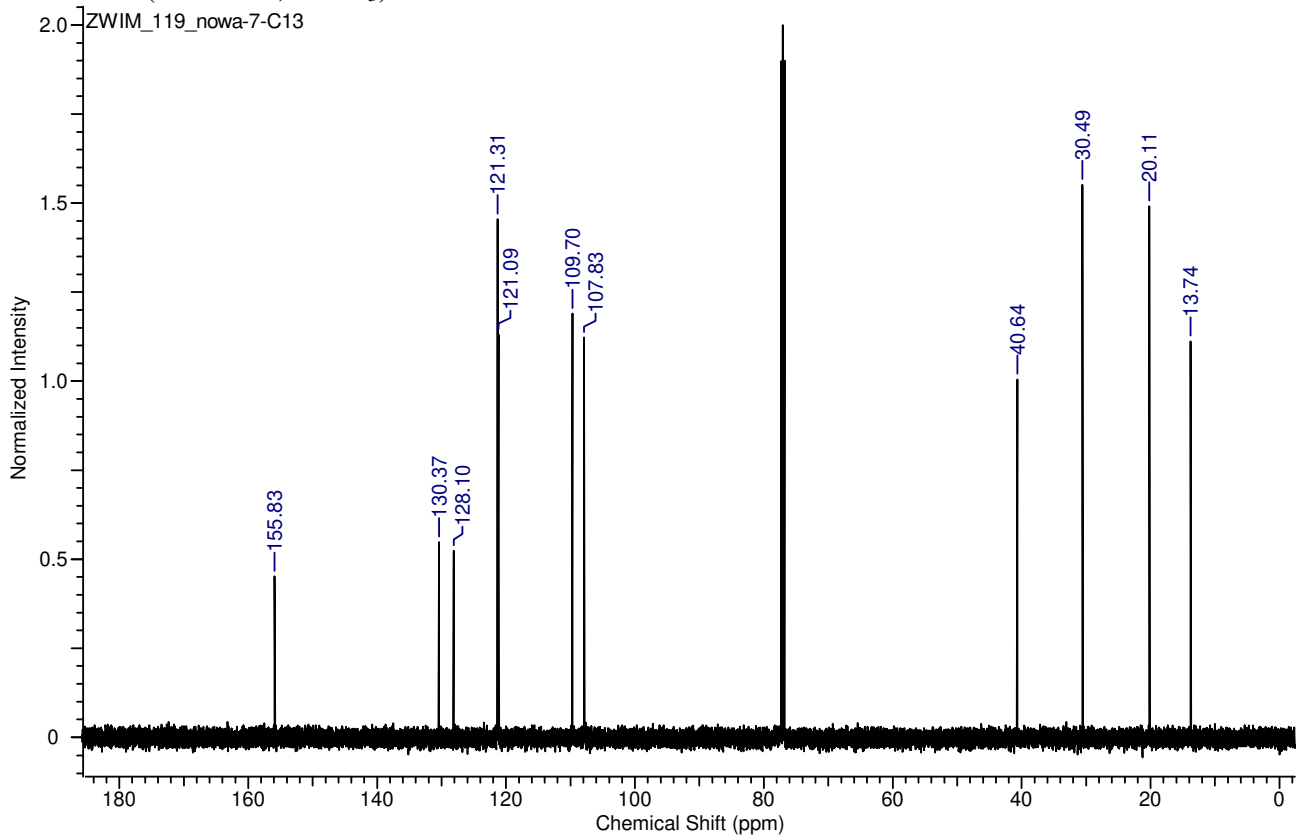
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

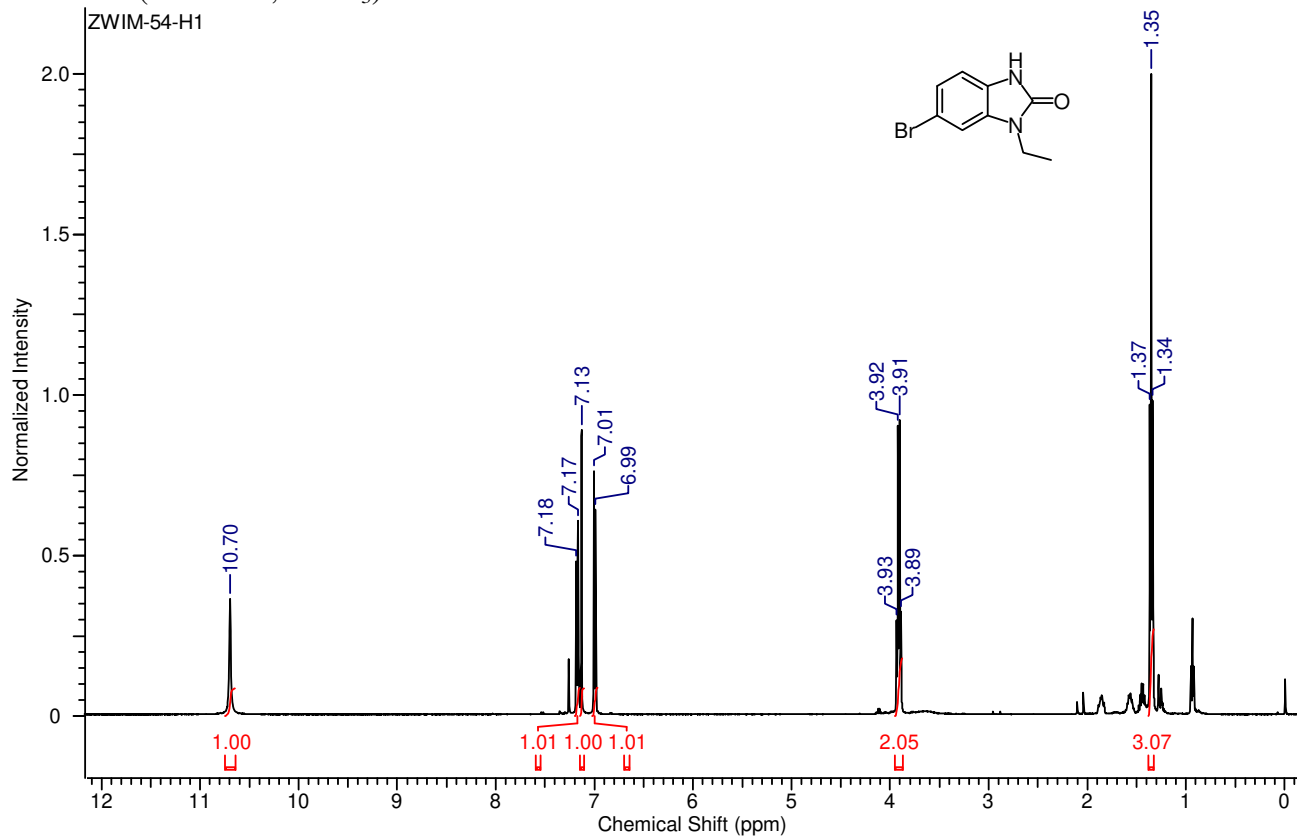


4i

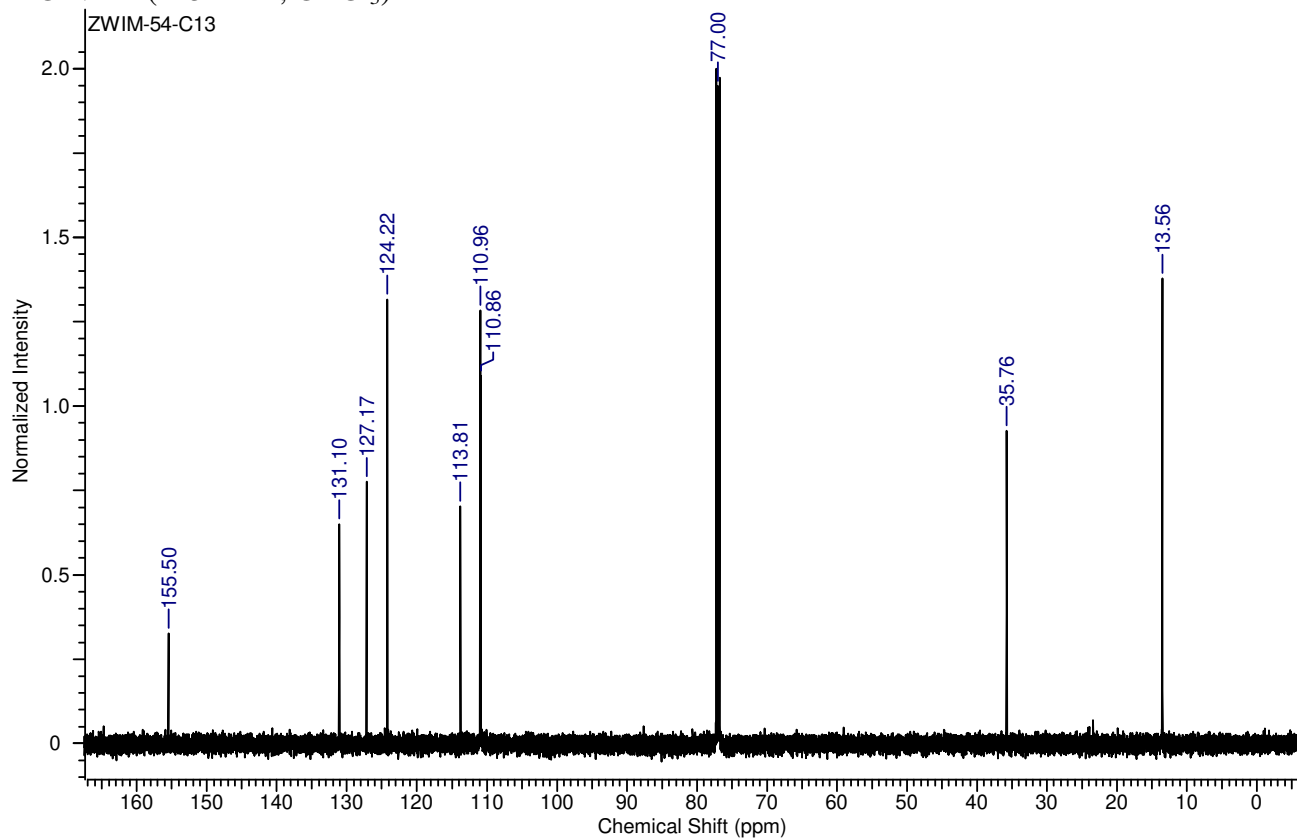
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

4j

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

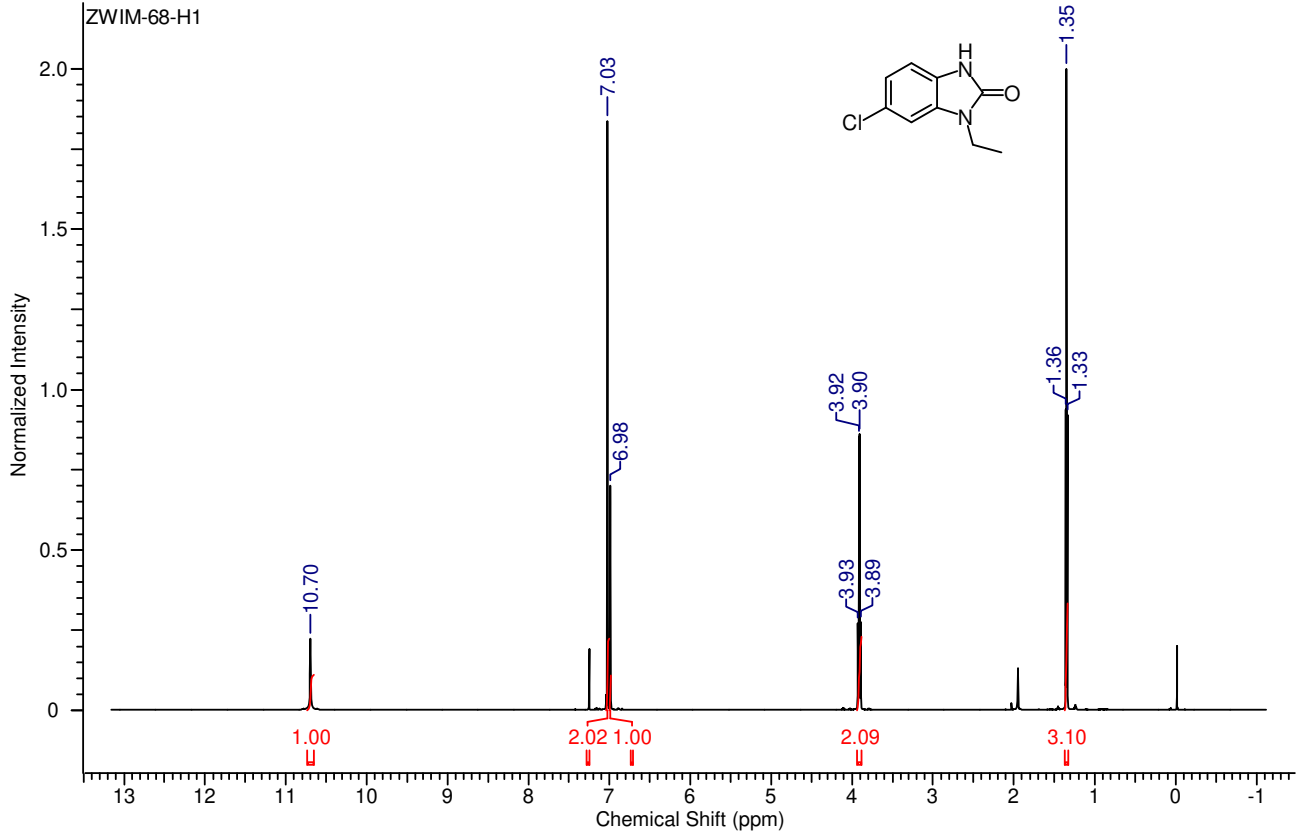


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

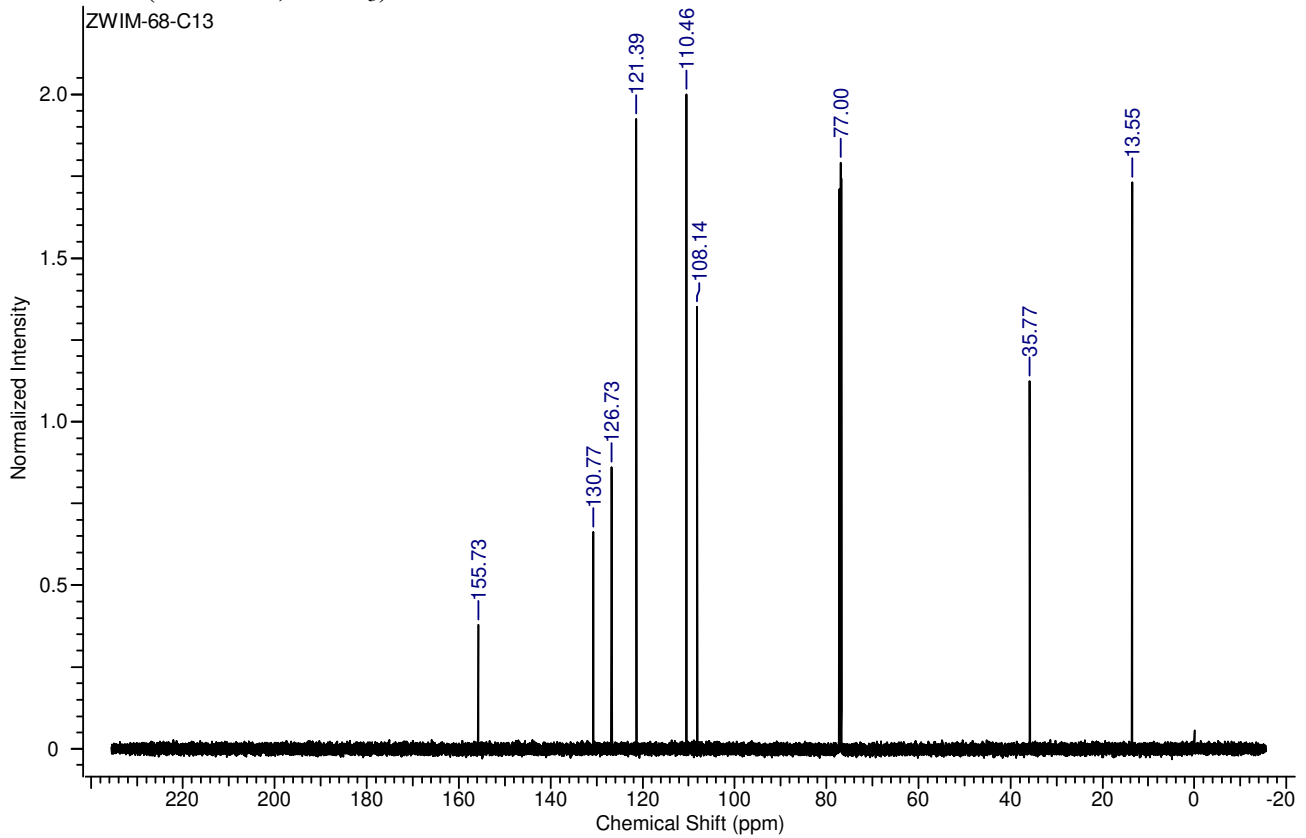


4k

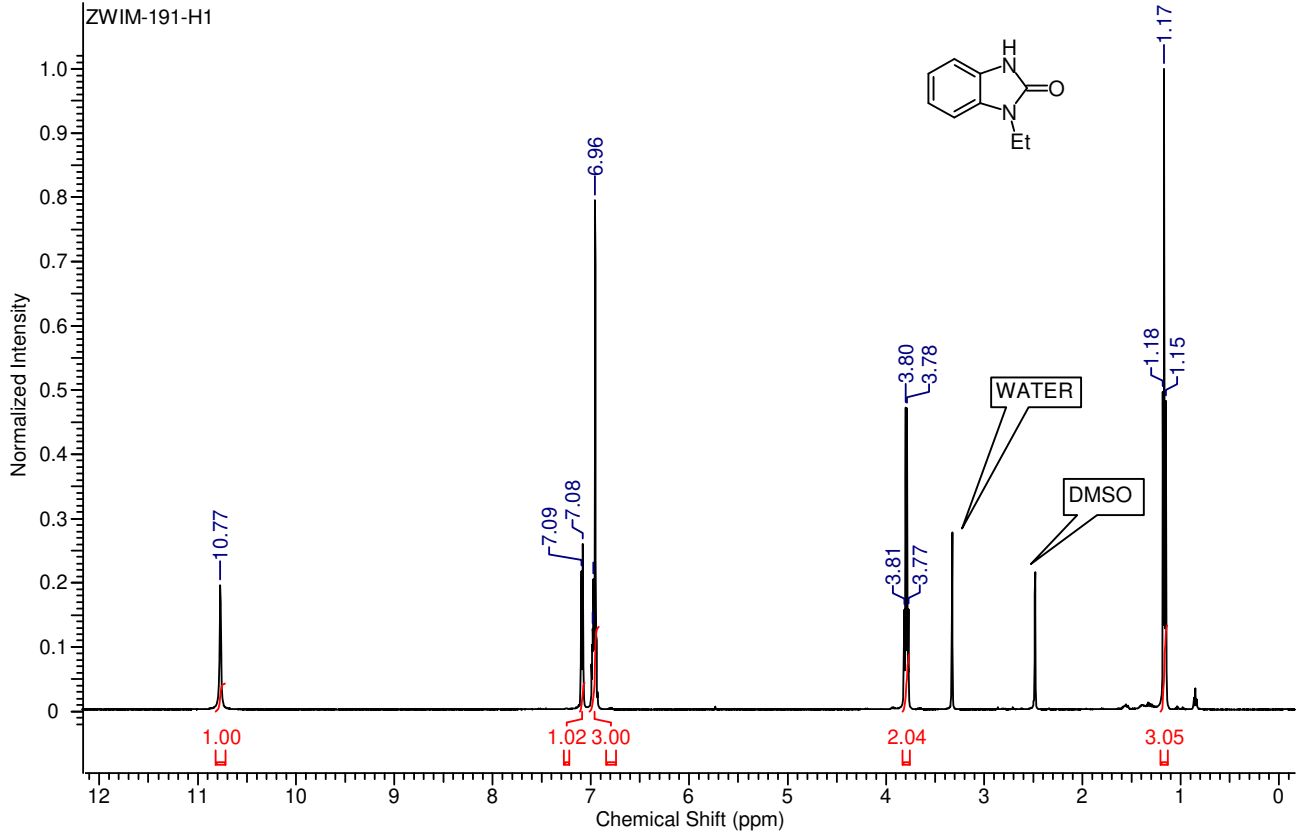
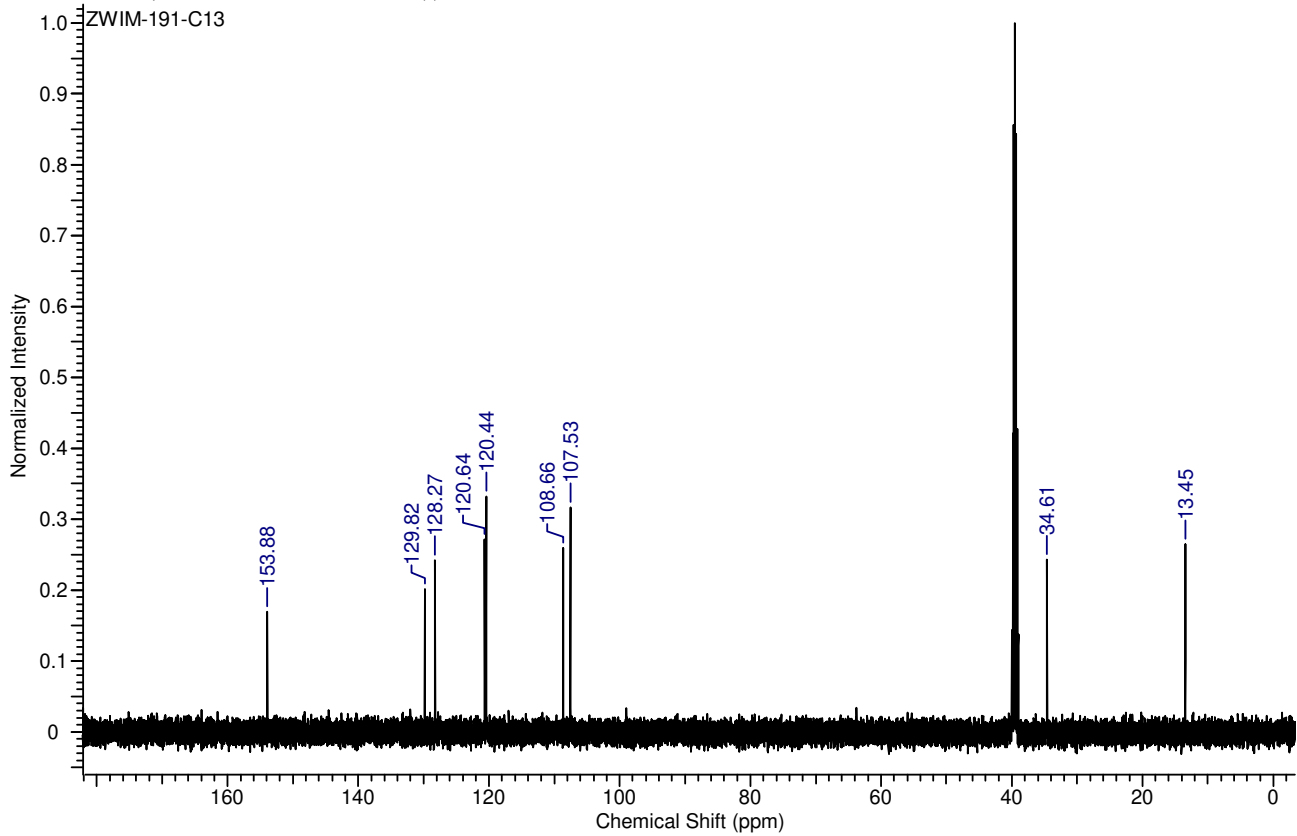
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

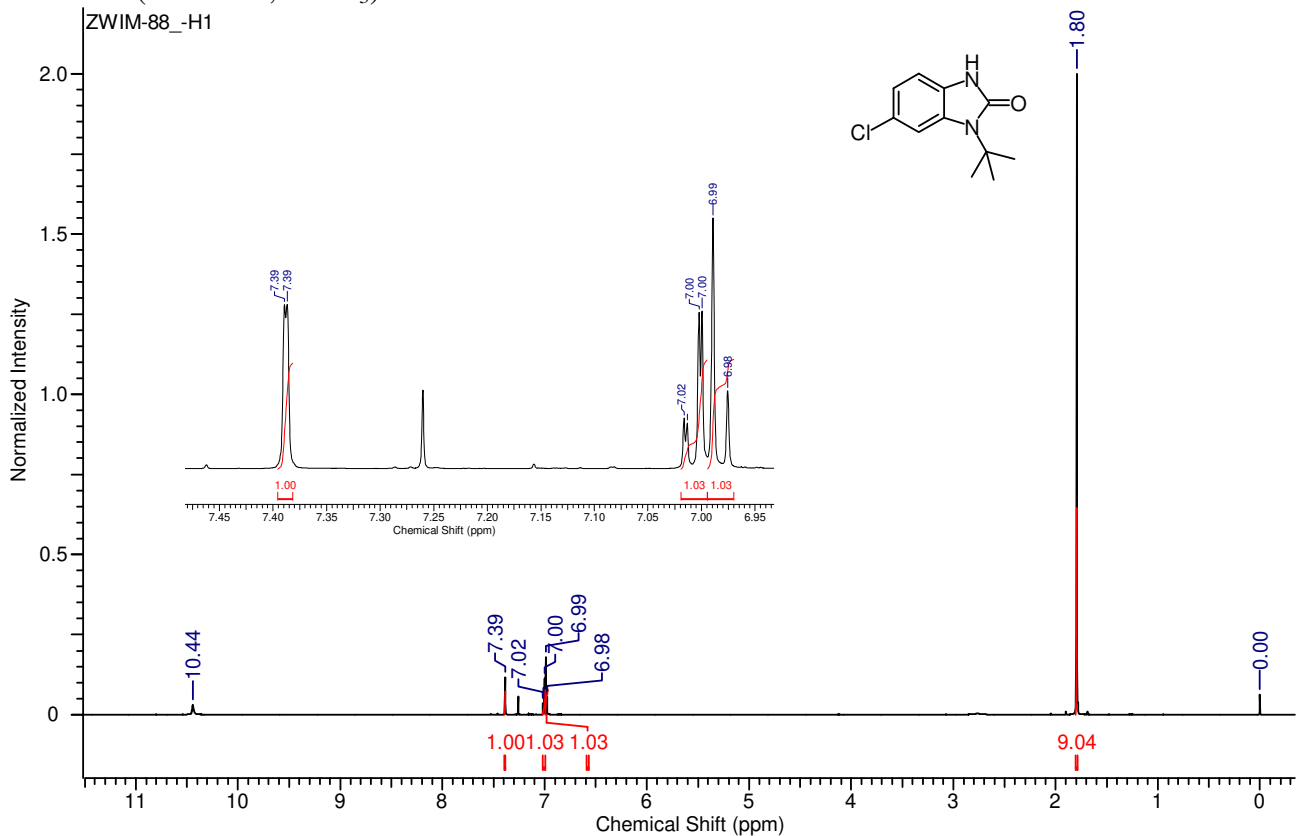


41

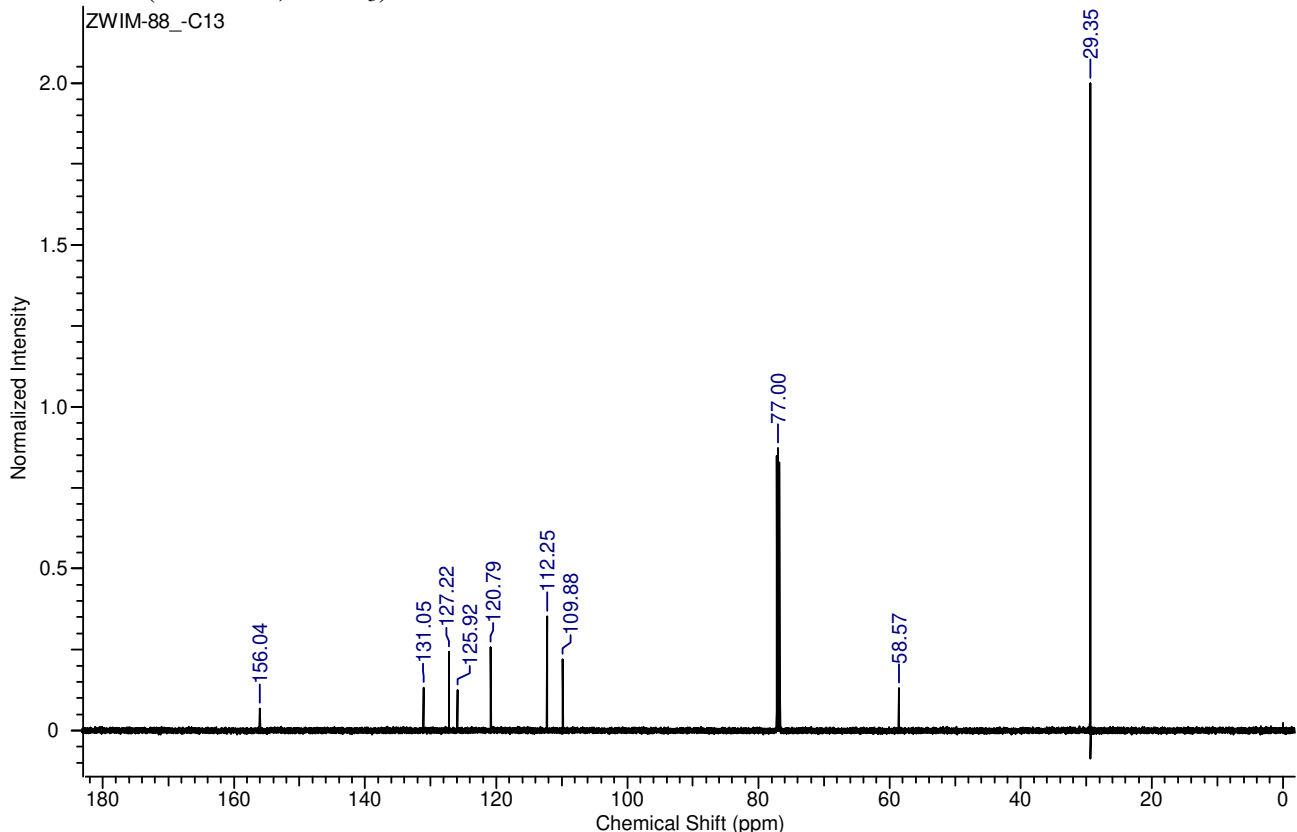
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

4m

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



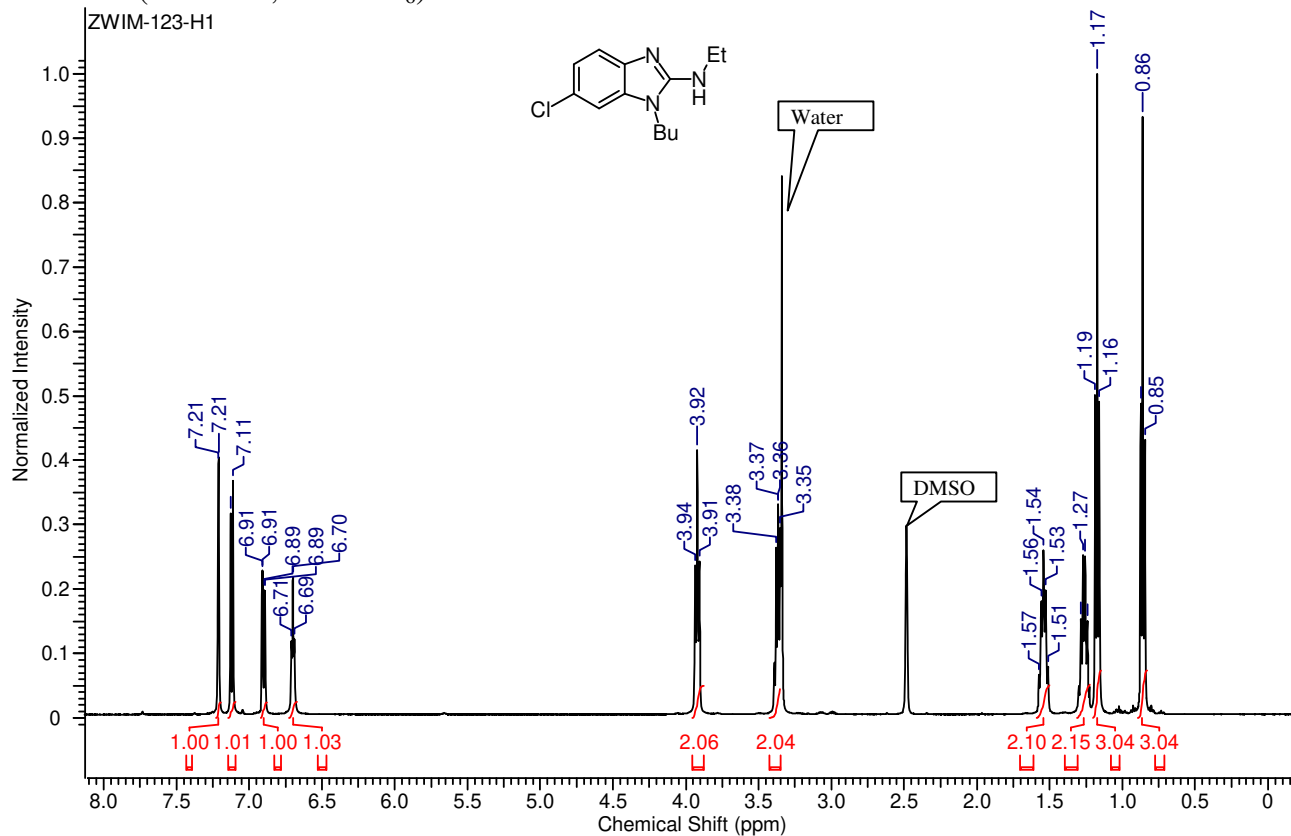
<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



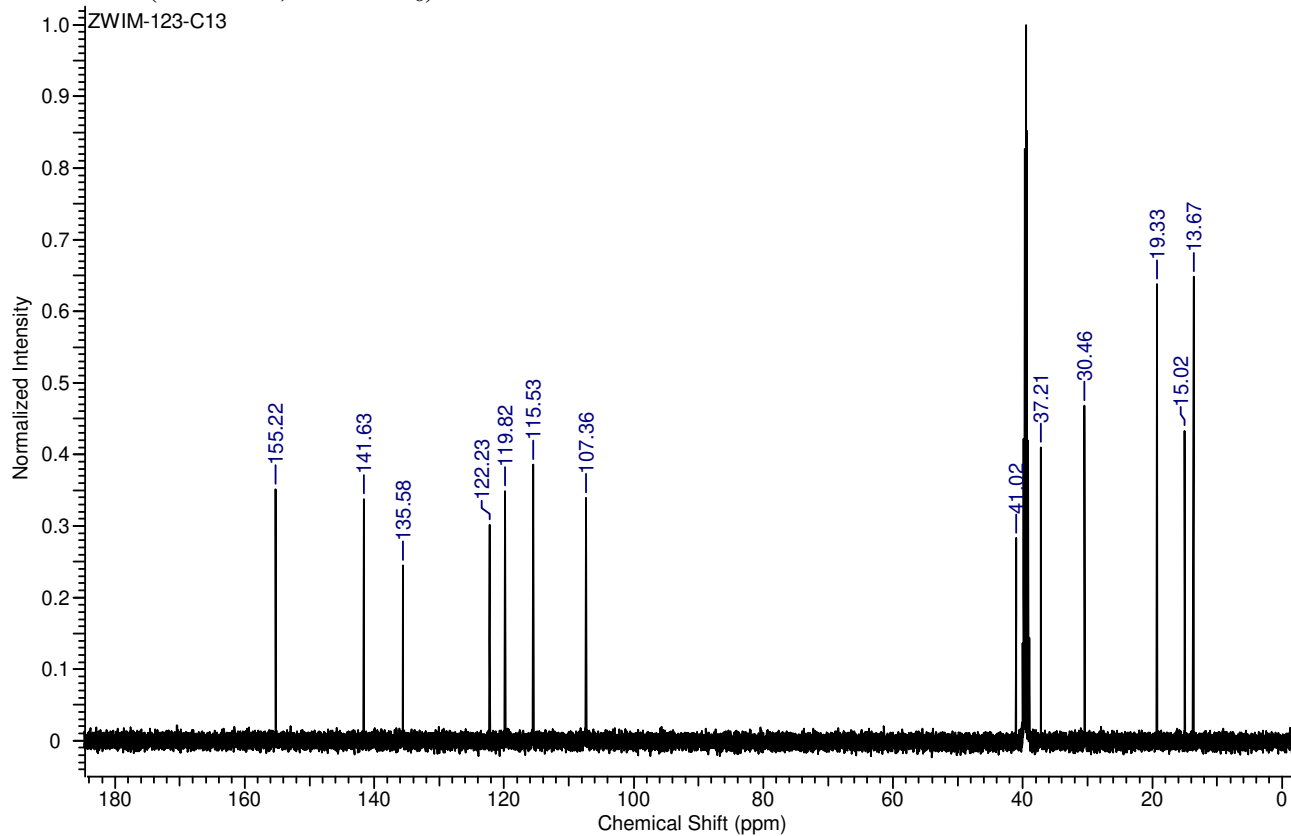
*N*-Alkyl-2-aminobenzimidazoles 5

5a

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

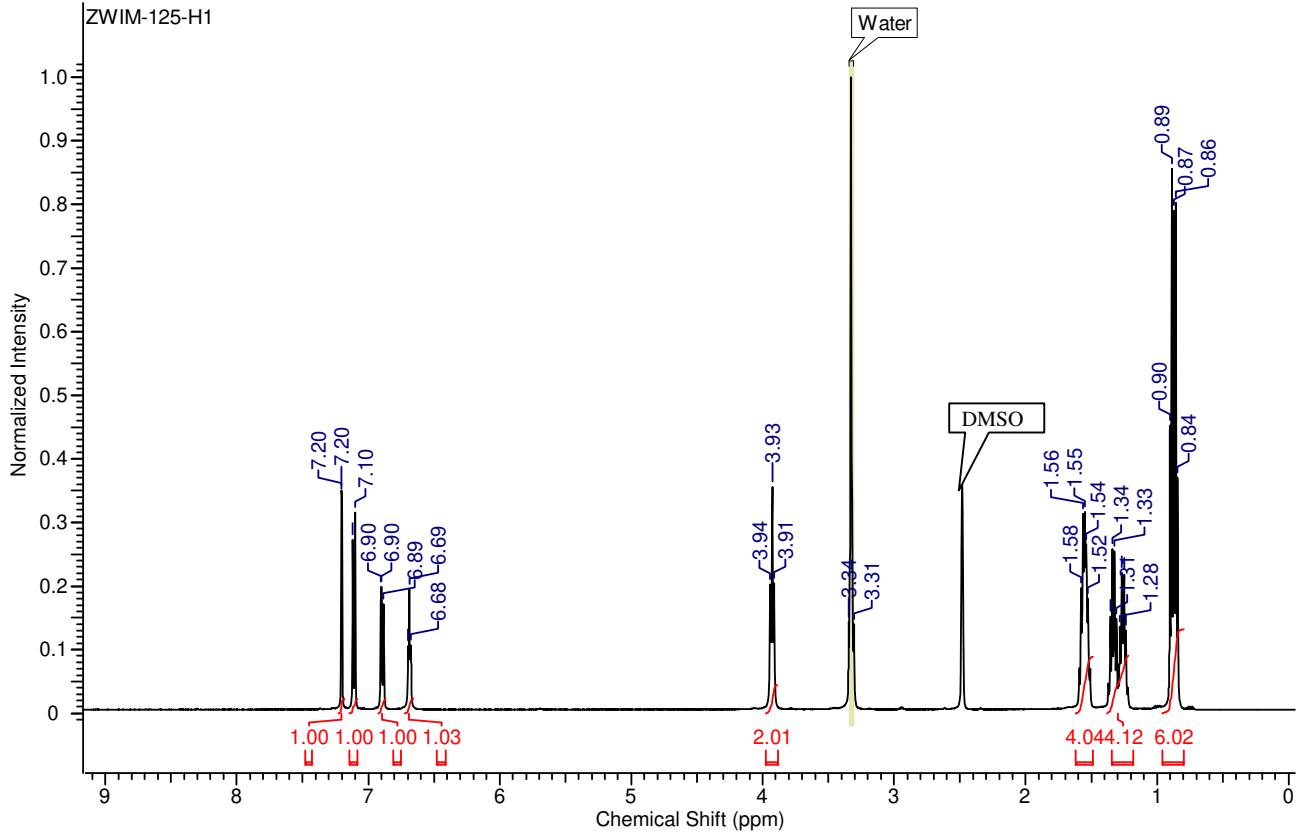


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

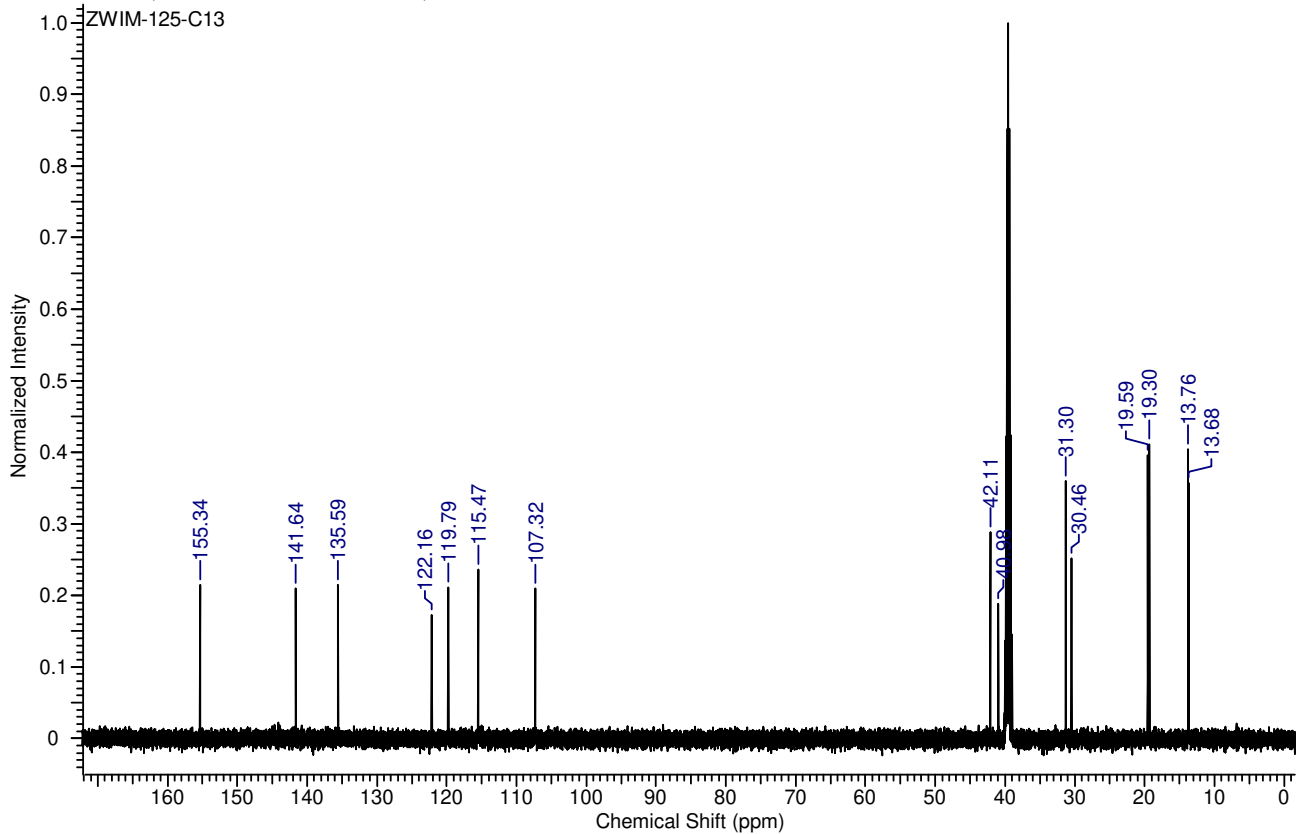


5b

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

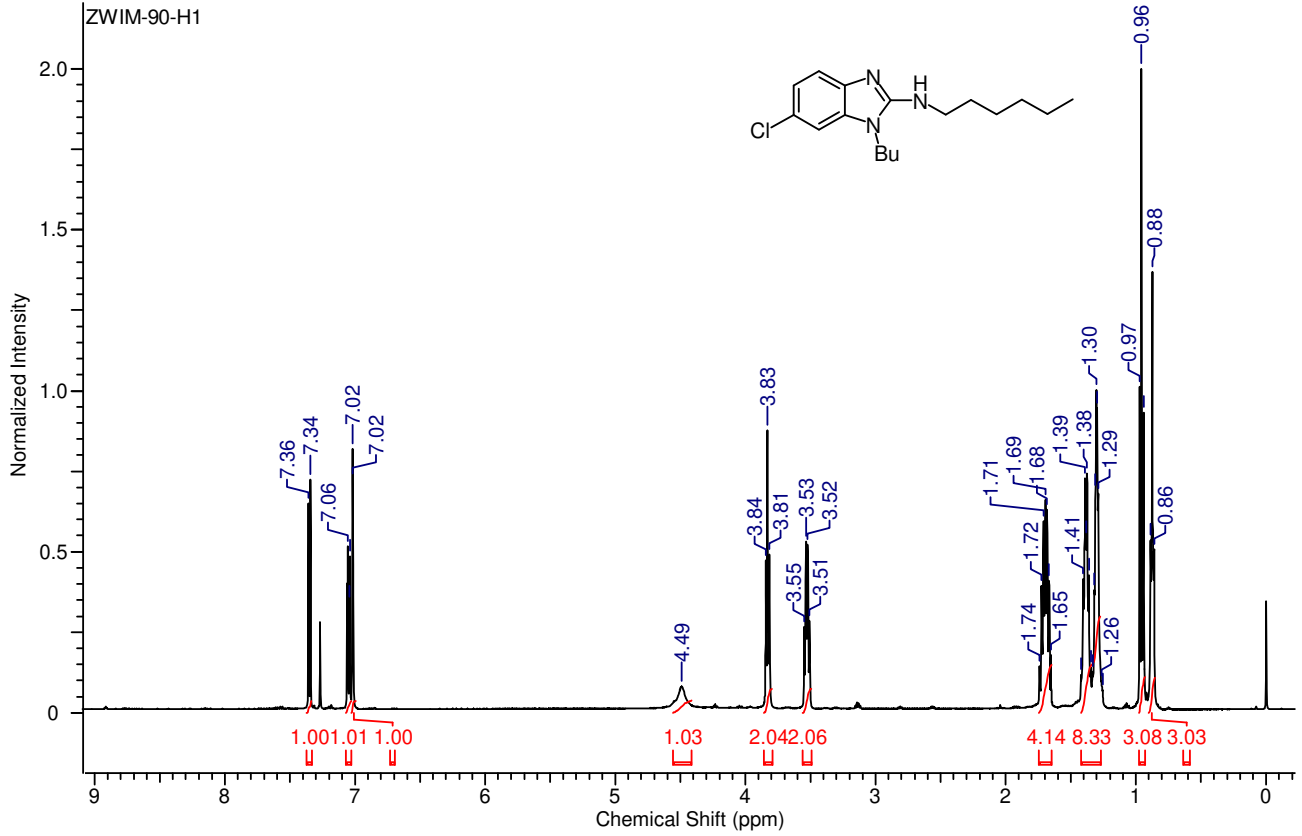


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

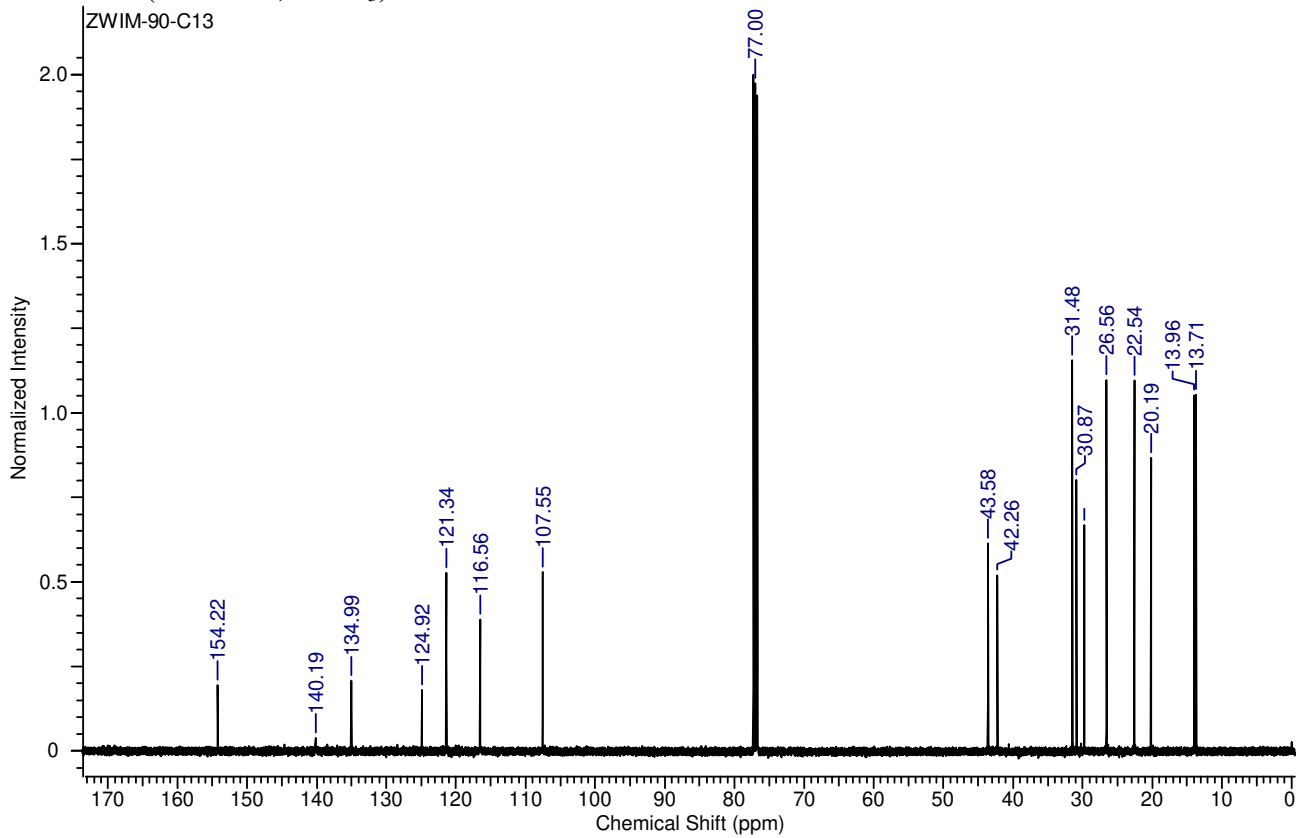


5c

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

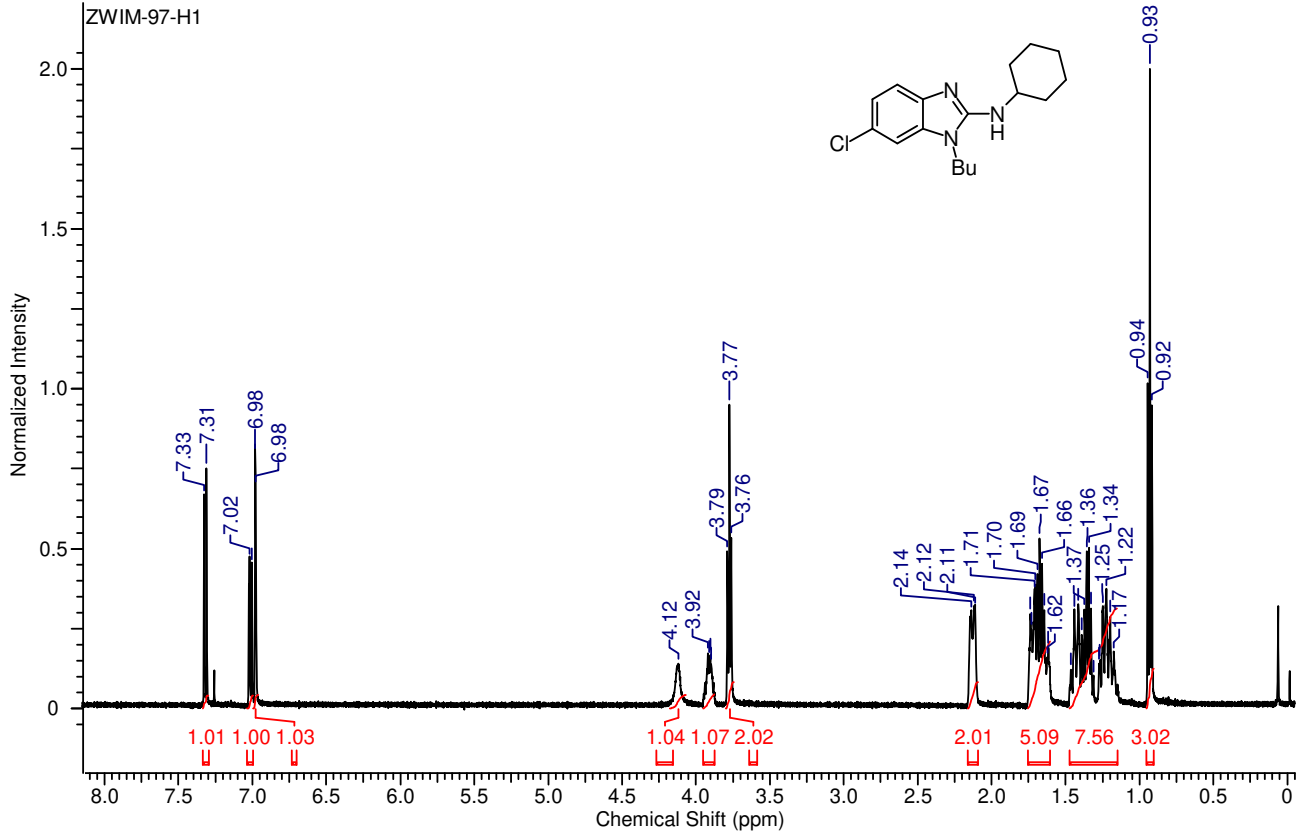


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

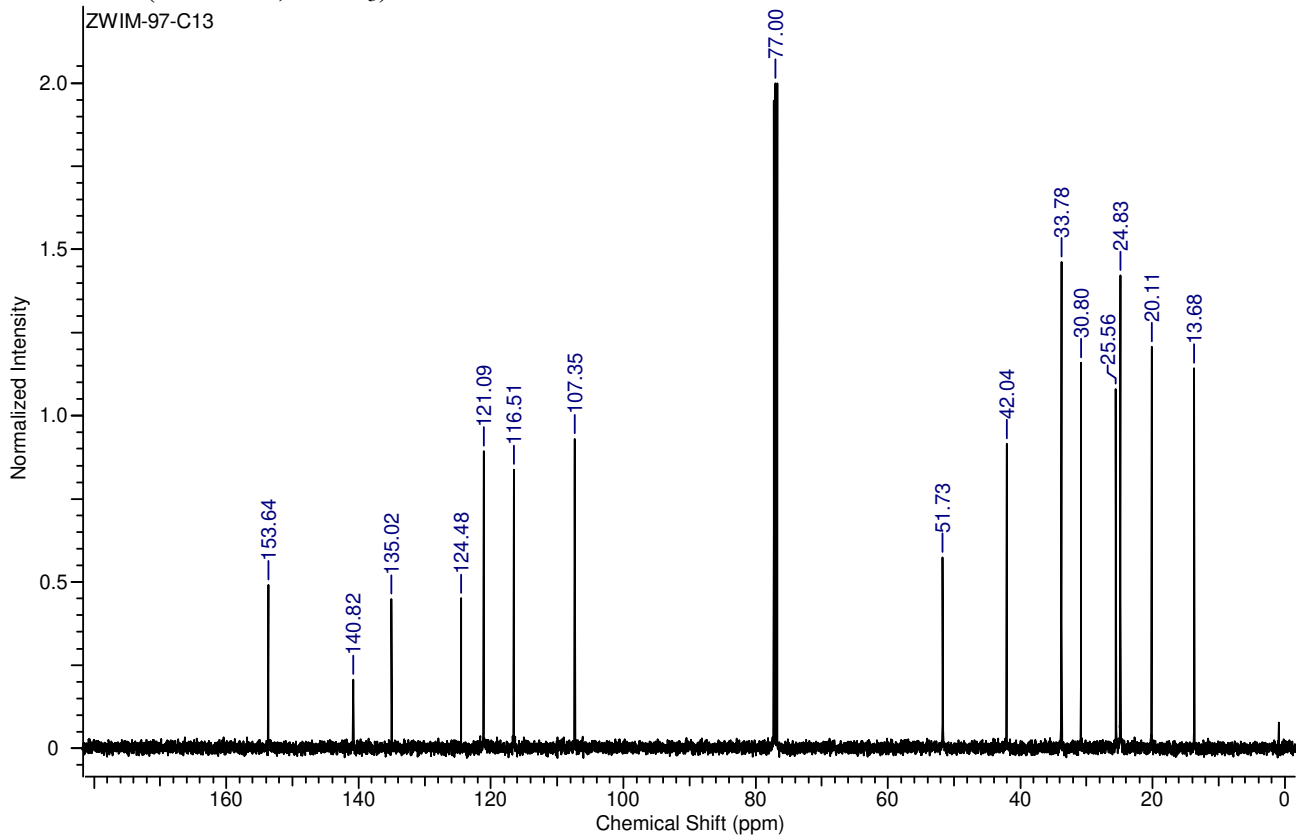


5d

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

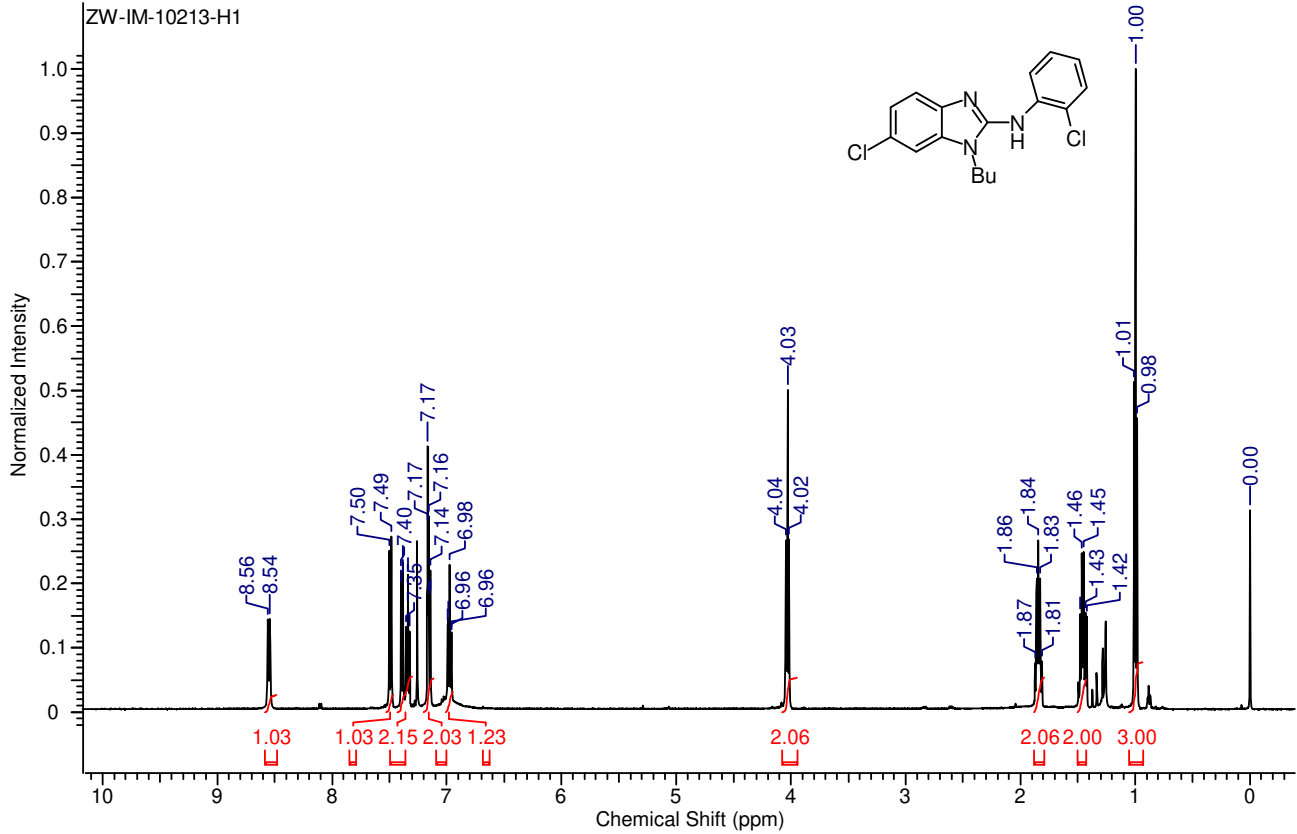


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

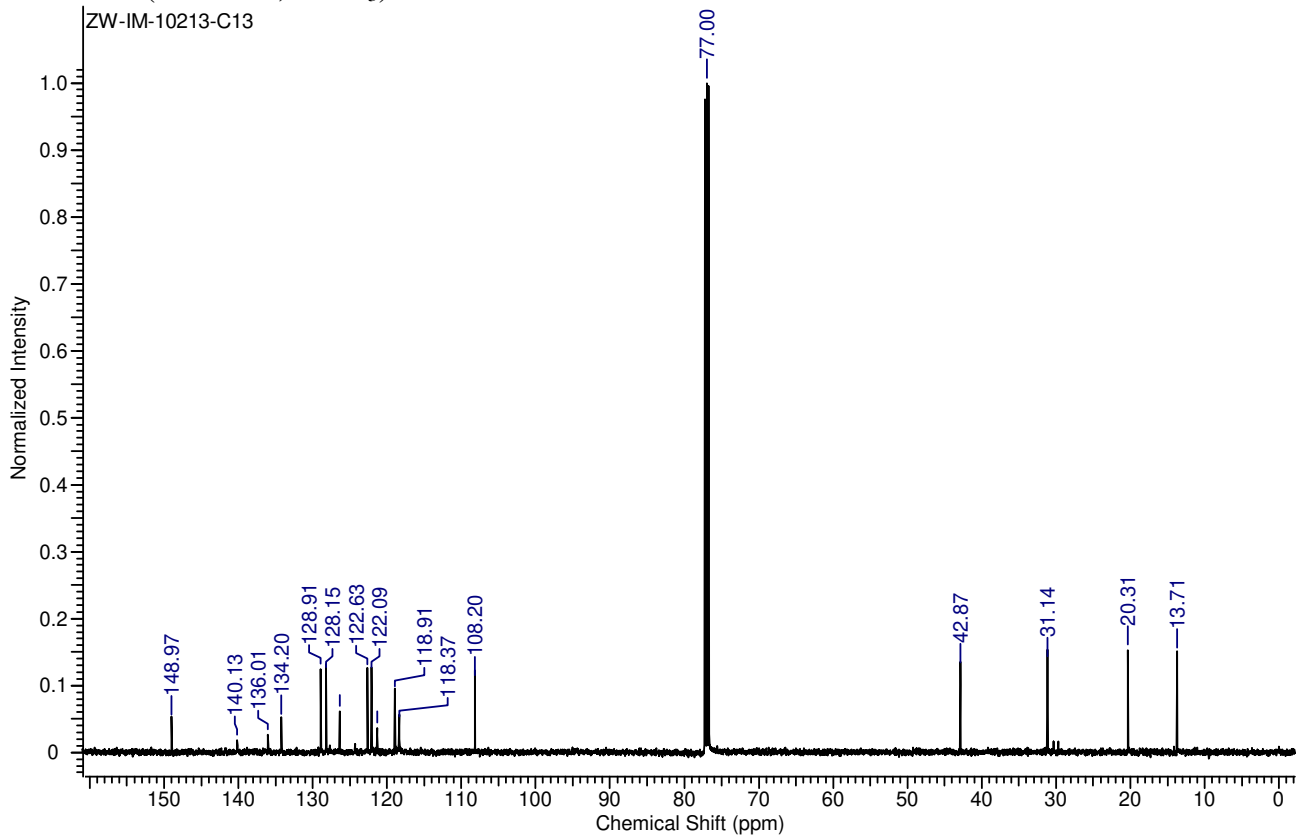


5e

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

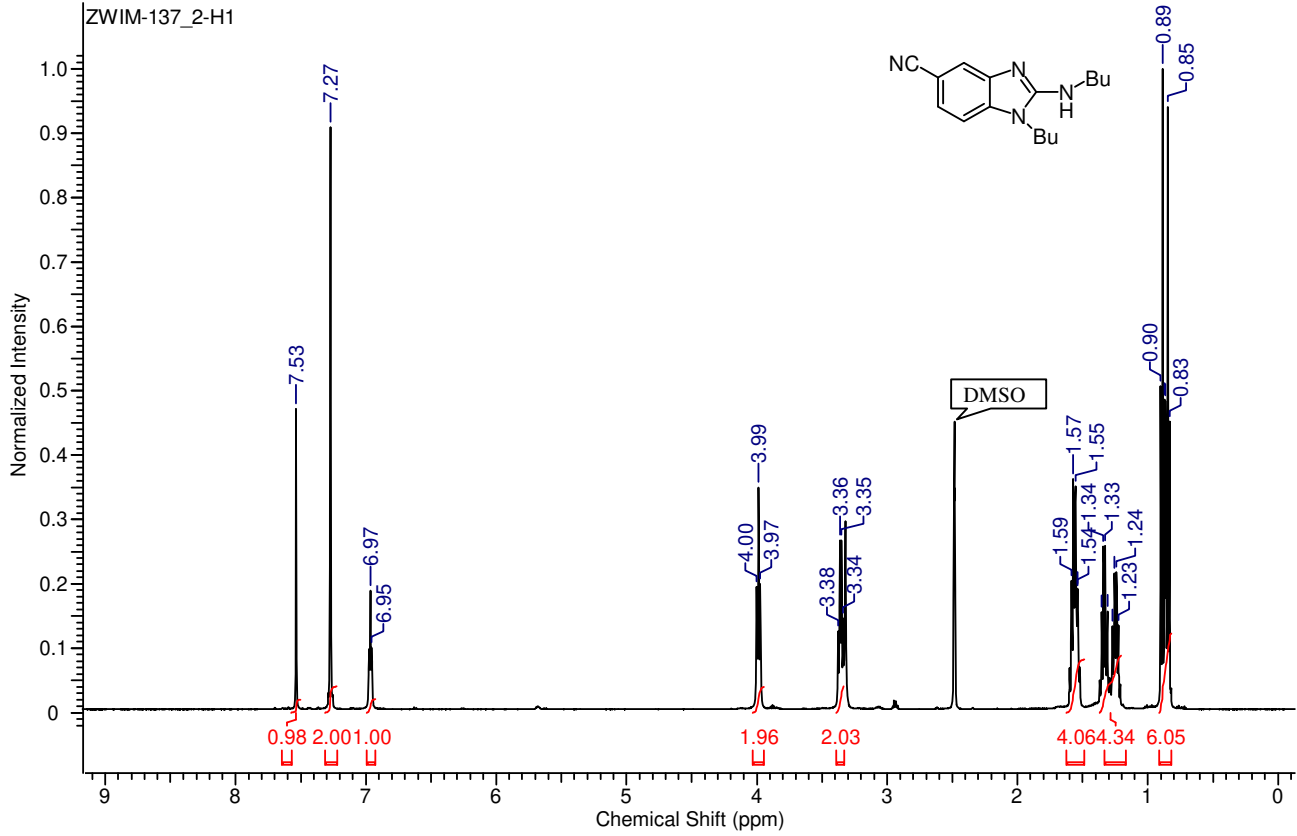


$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

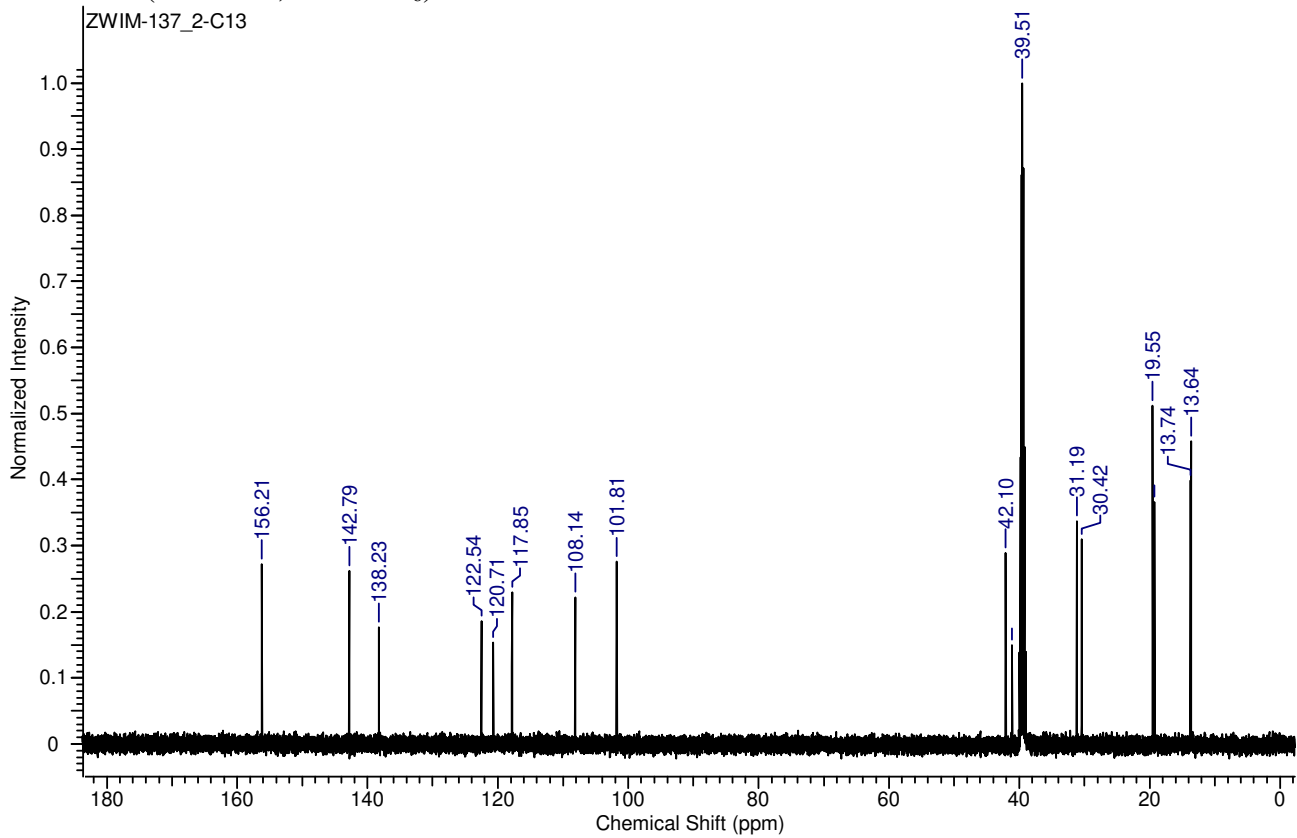


5f

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

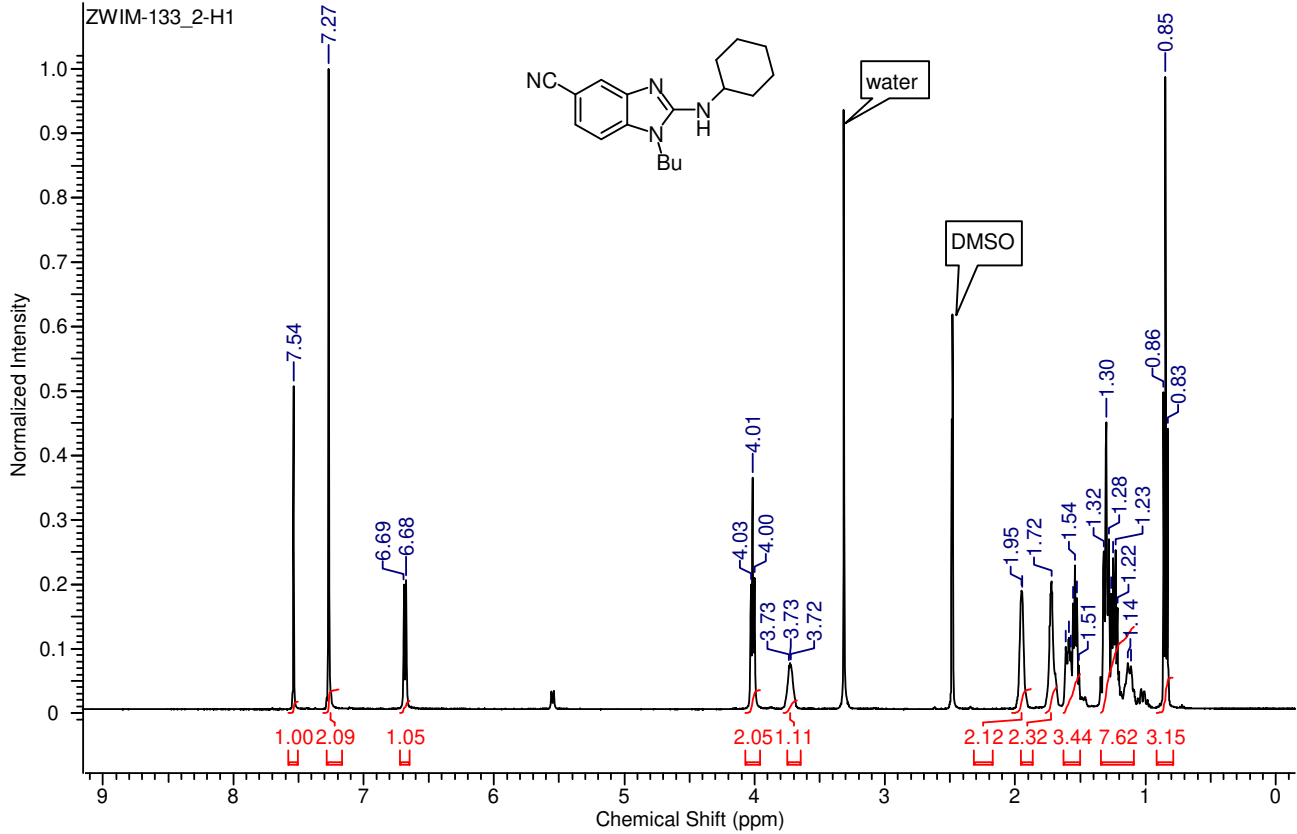


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

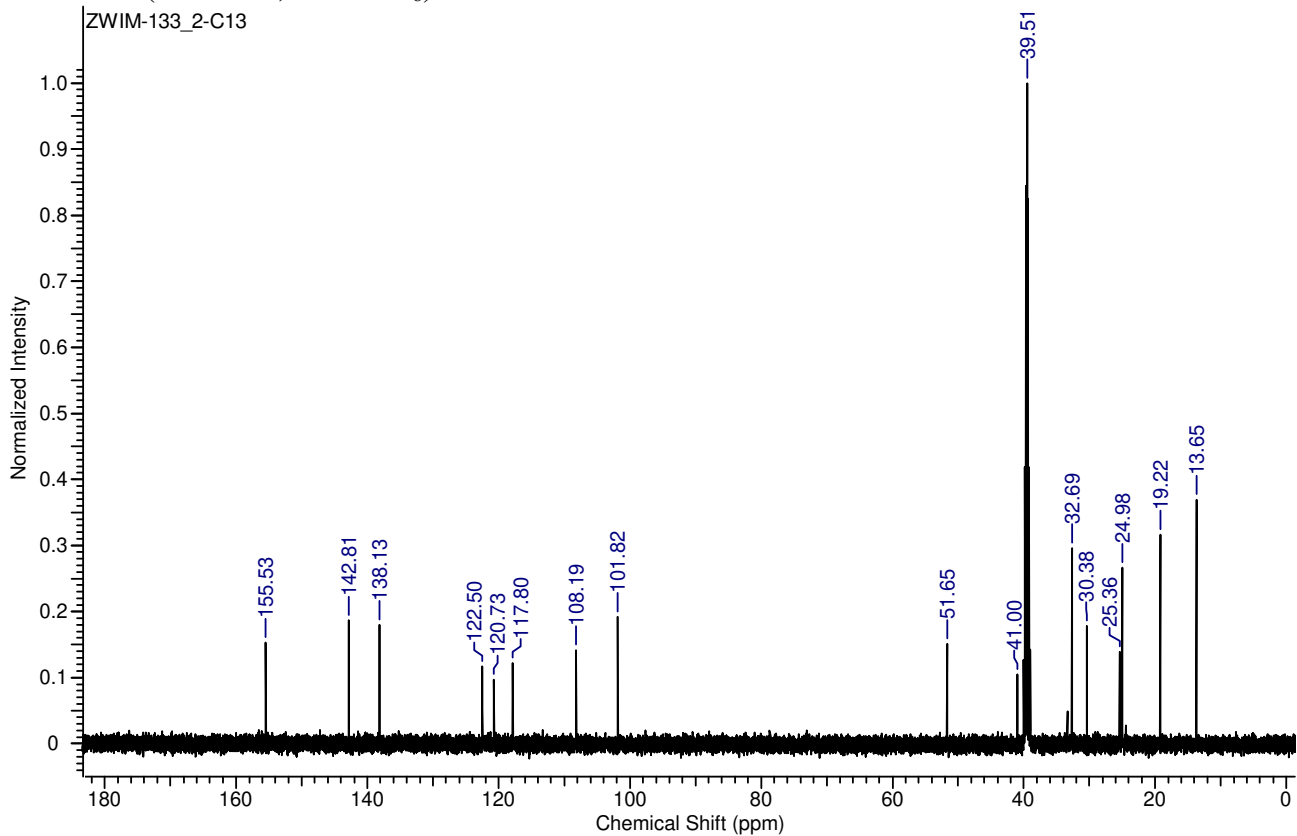


5g

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

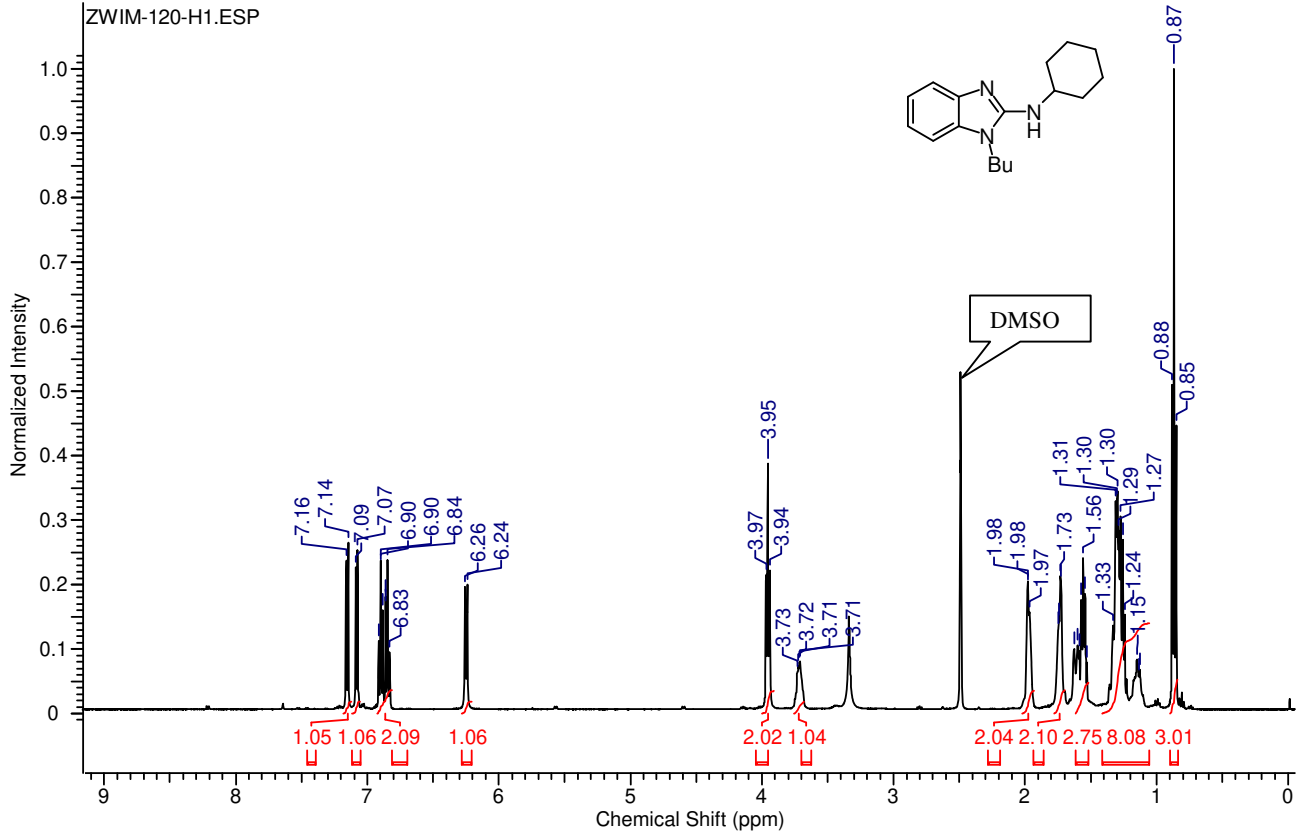


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

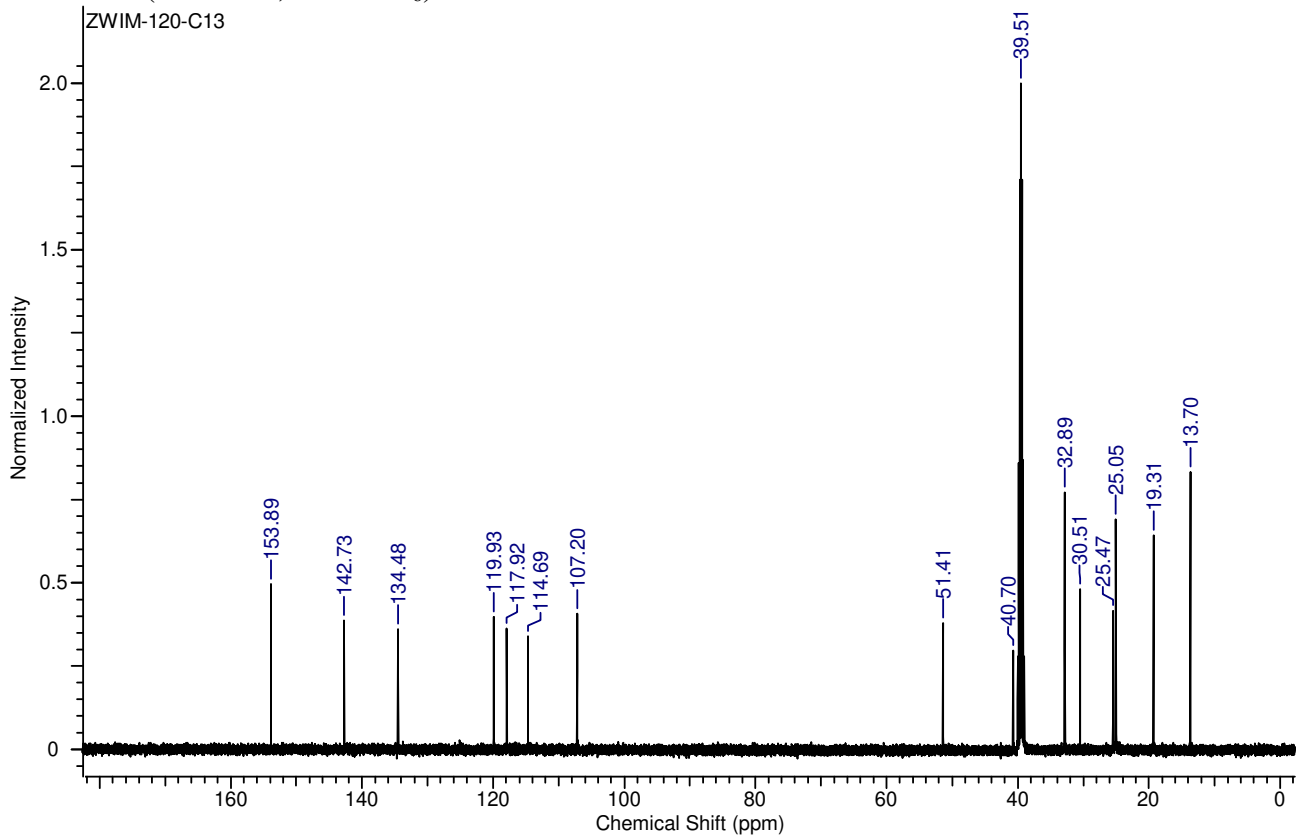


5h

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

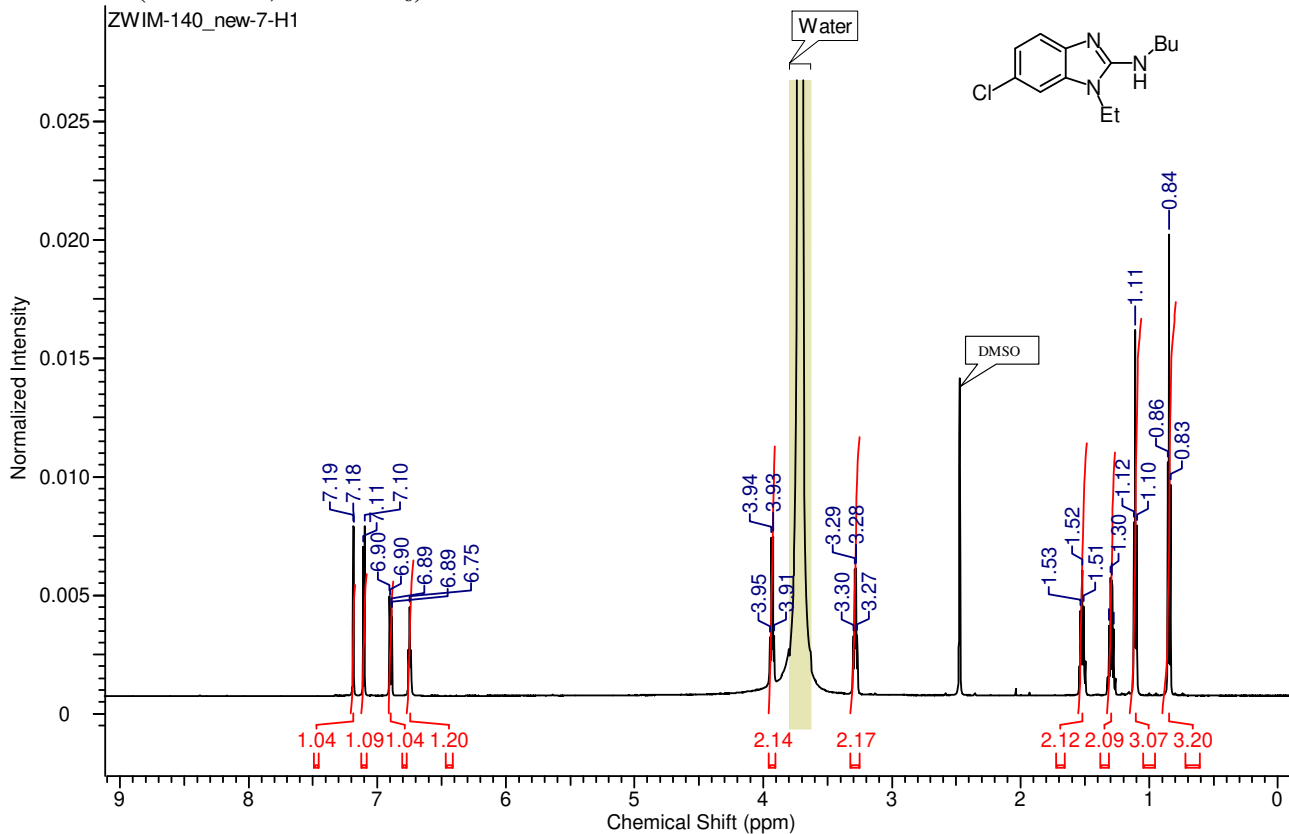


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

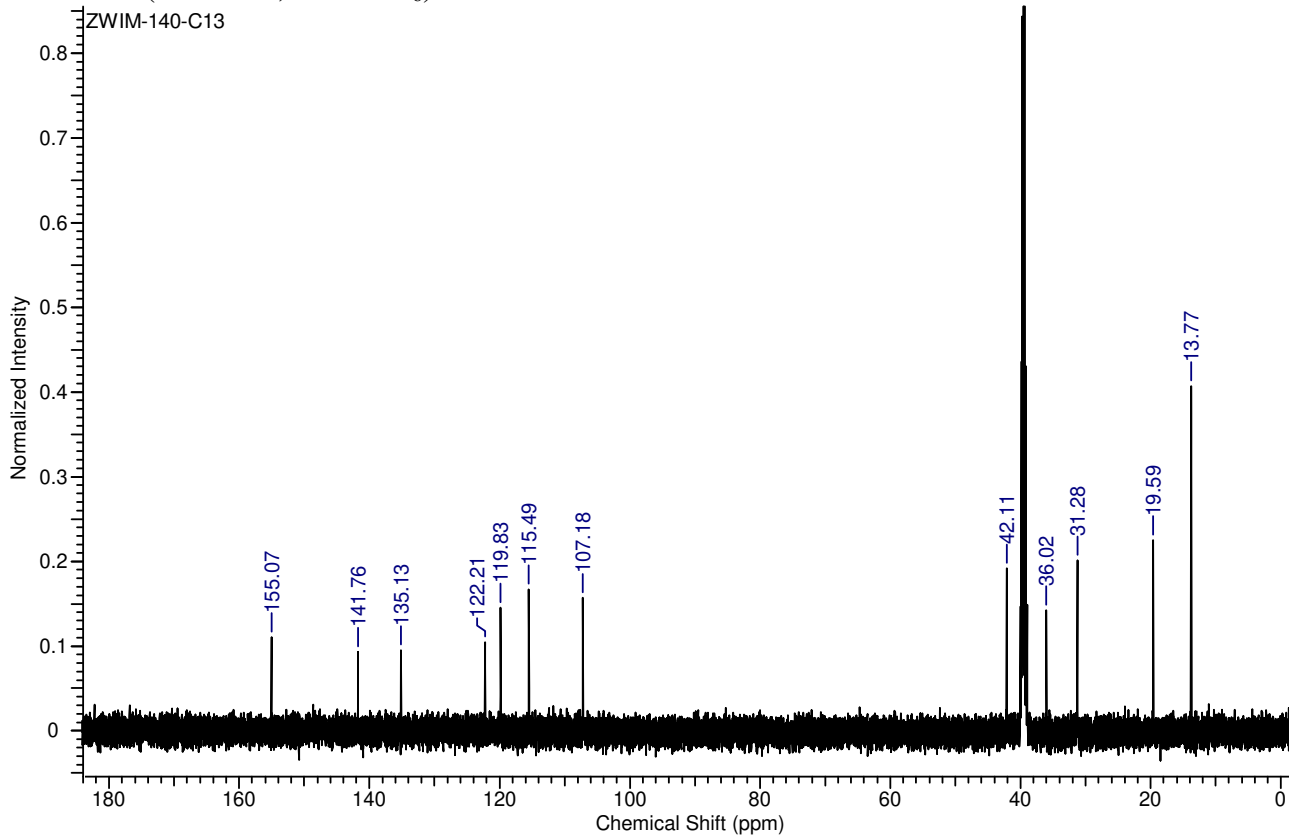


5i

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

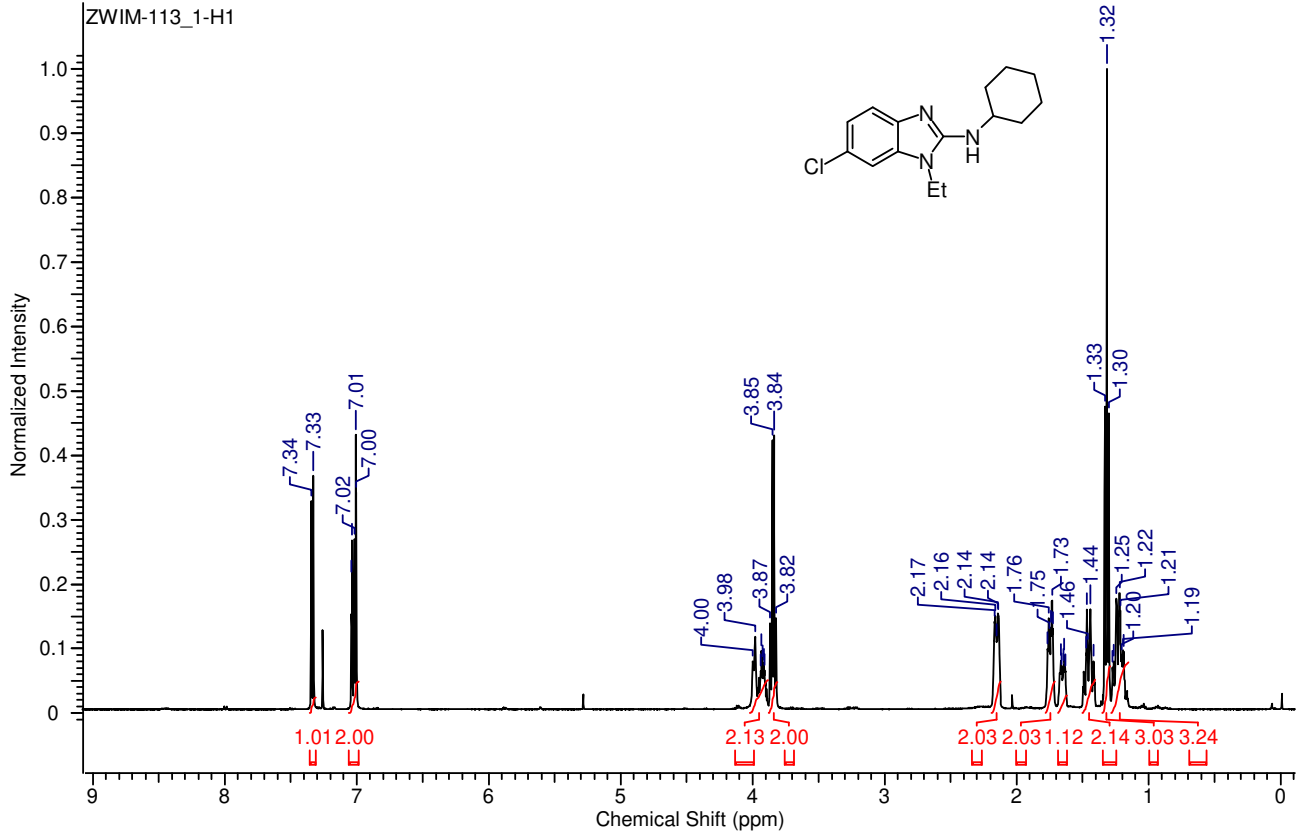


$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

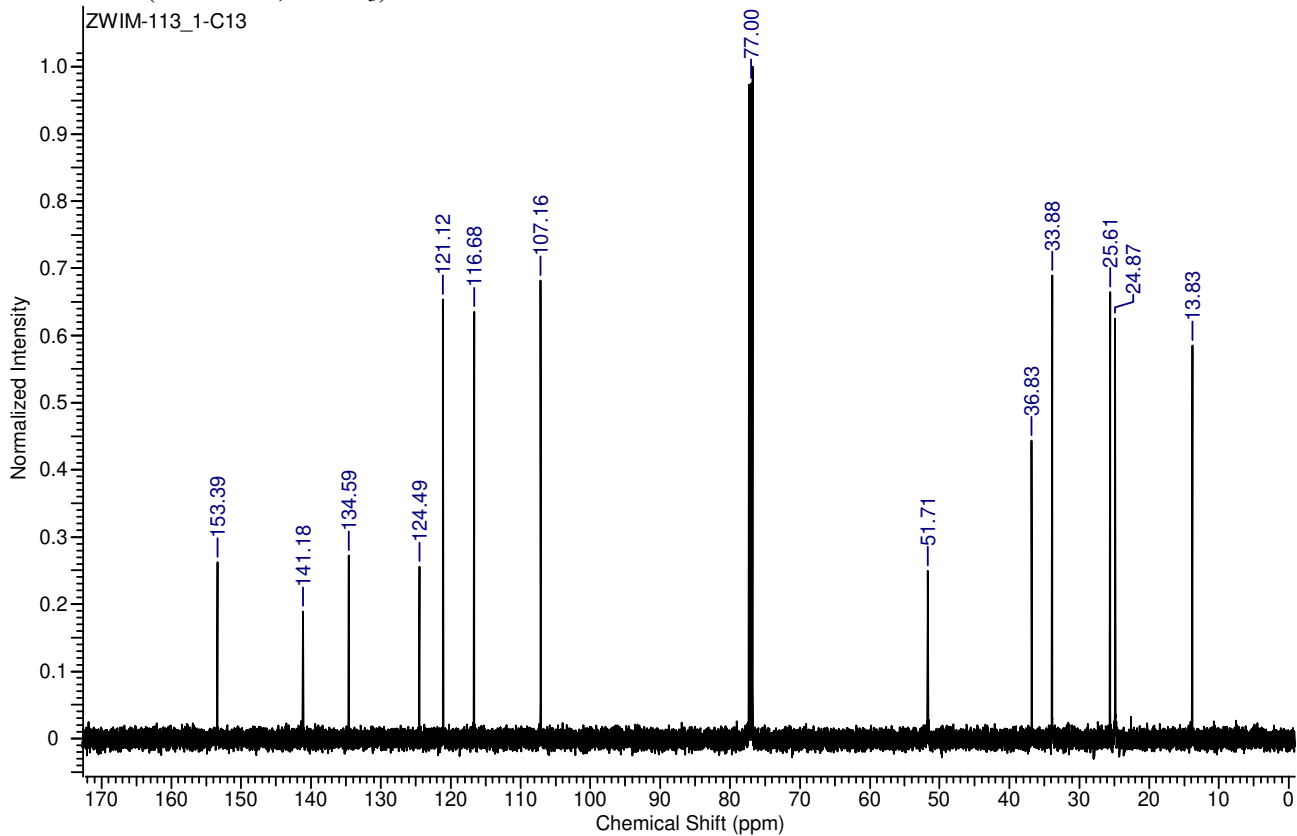


5j

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

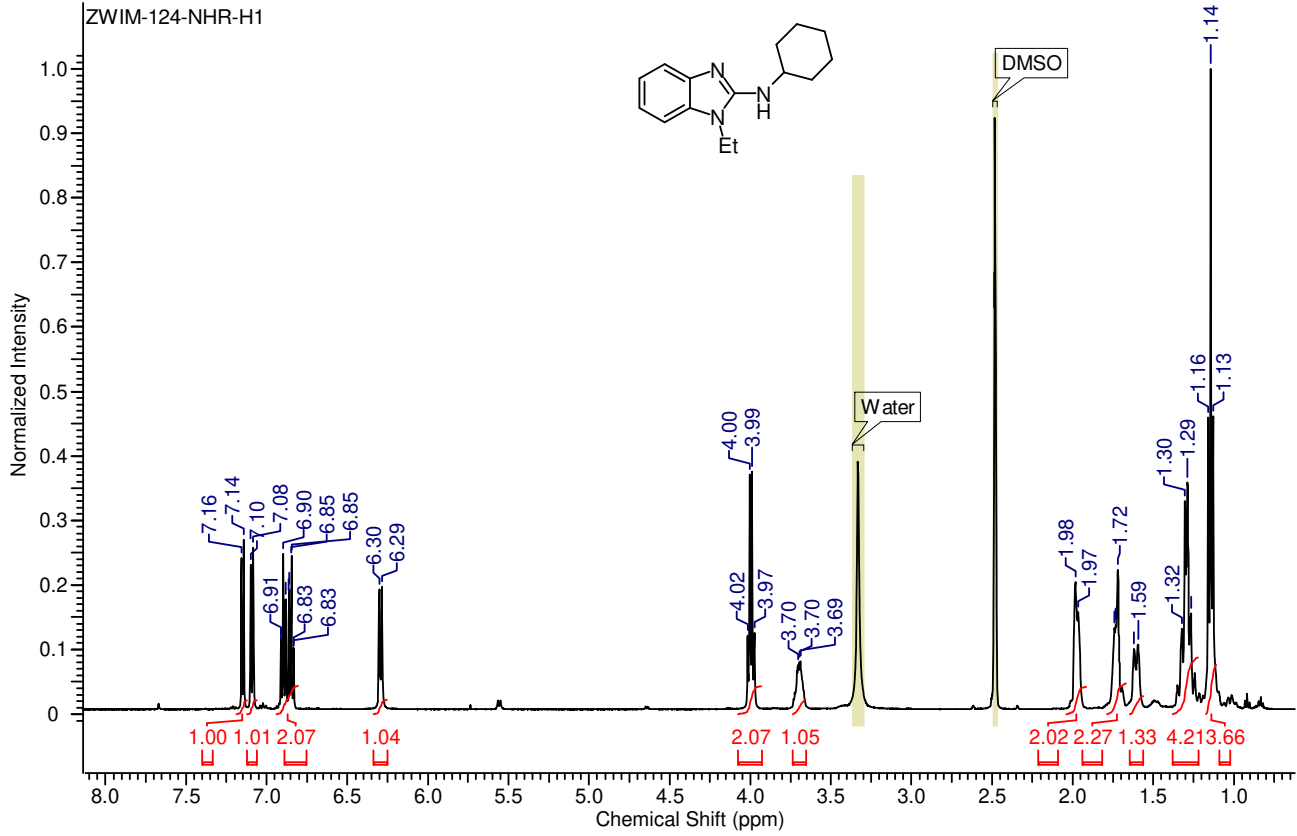


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

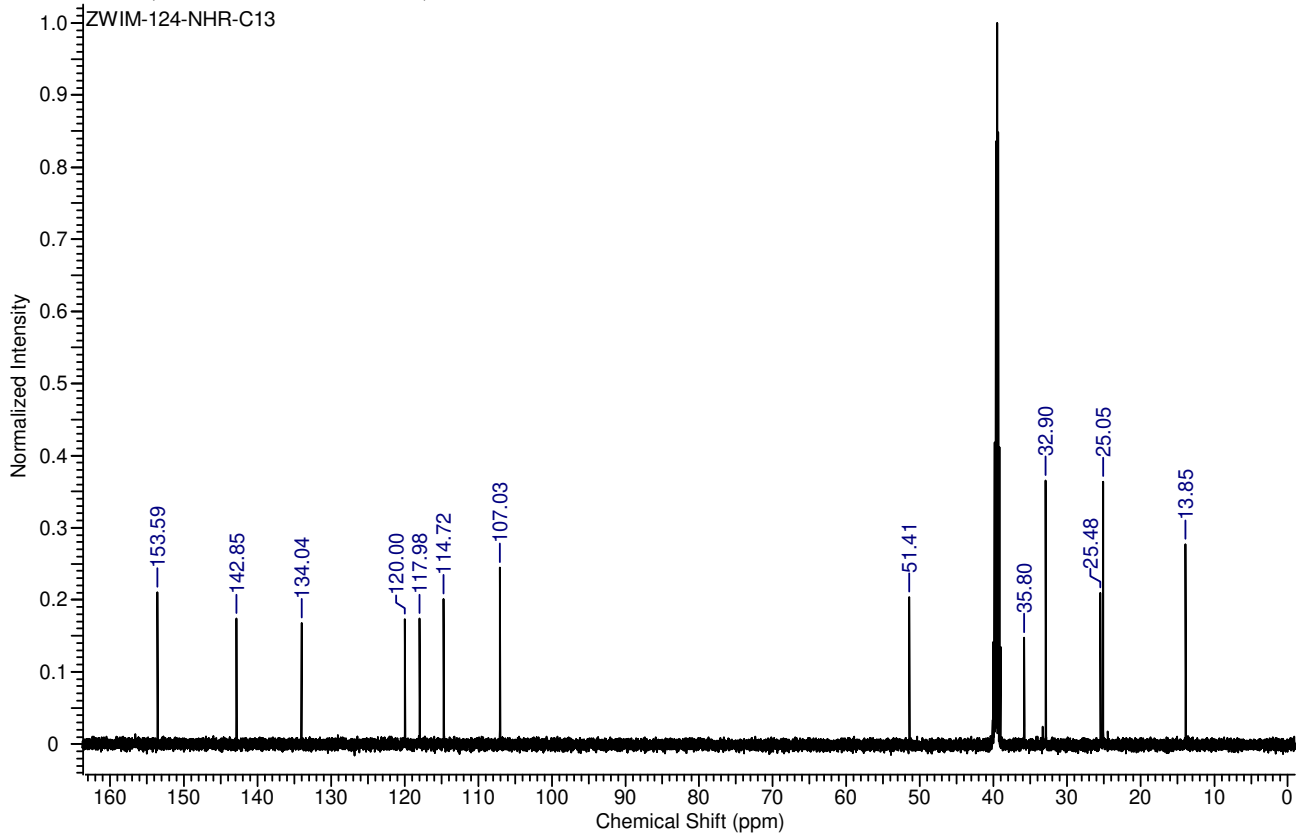


5k

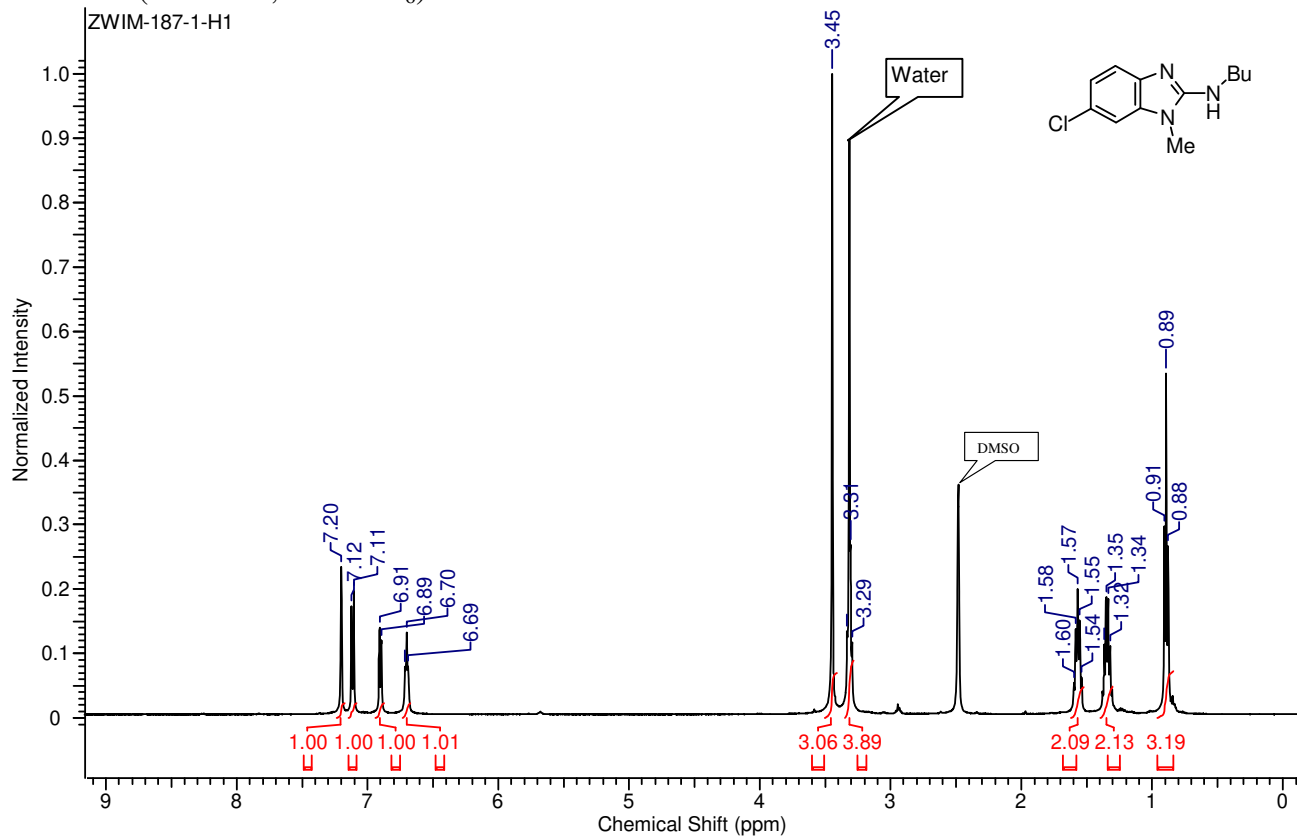
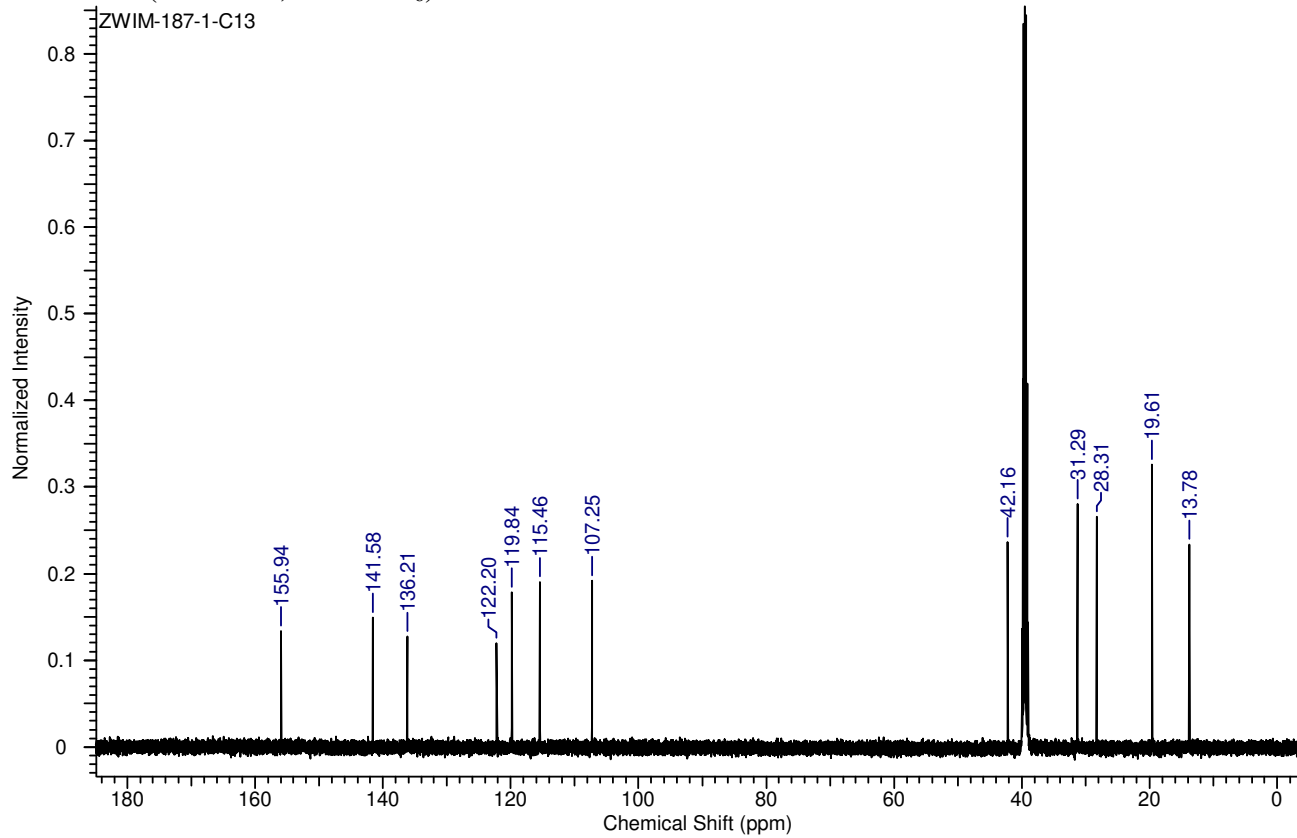
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

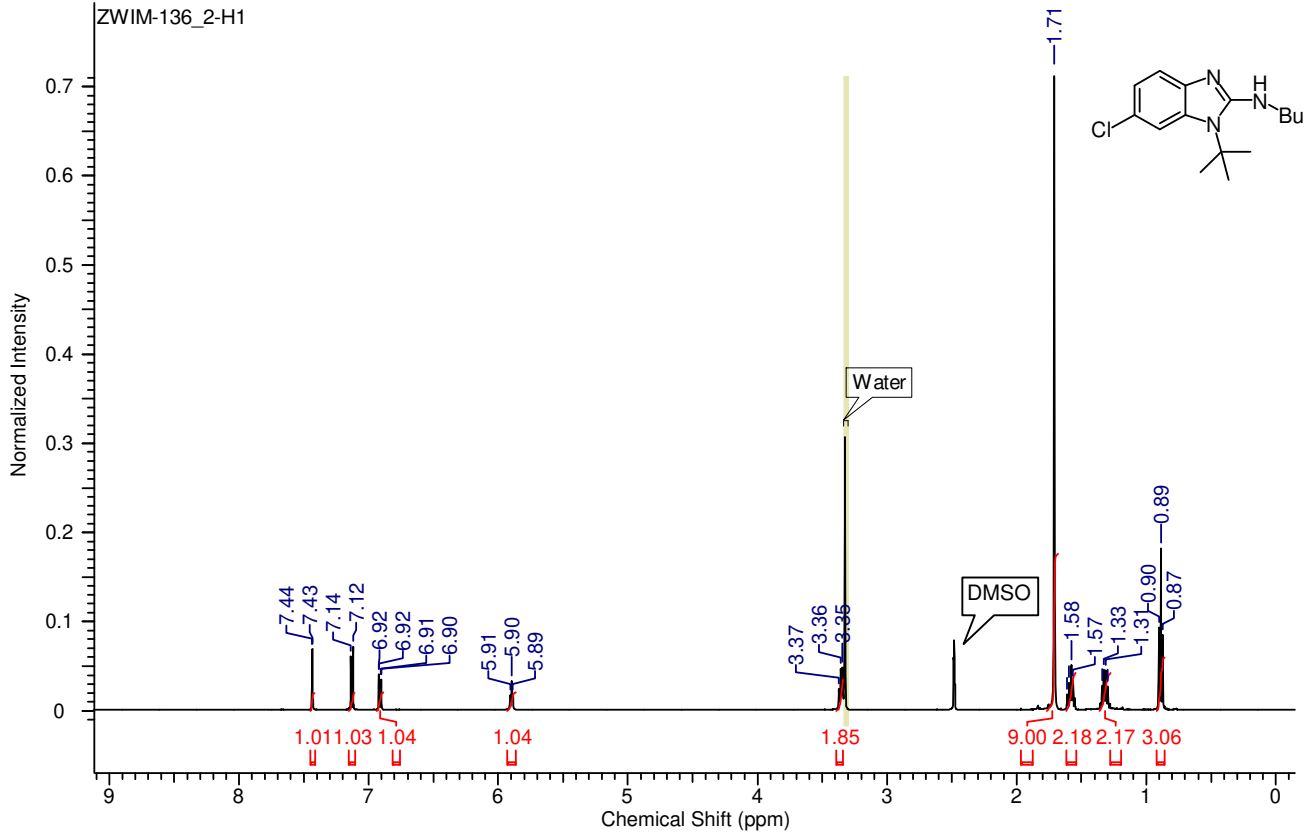


51

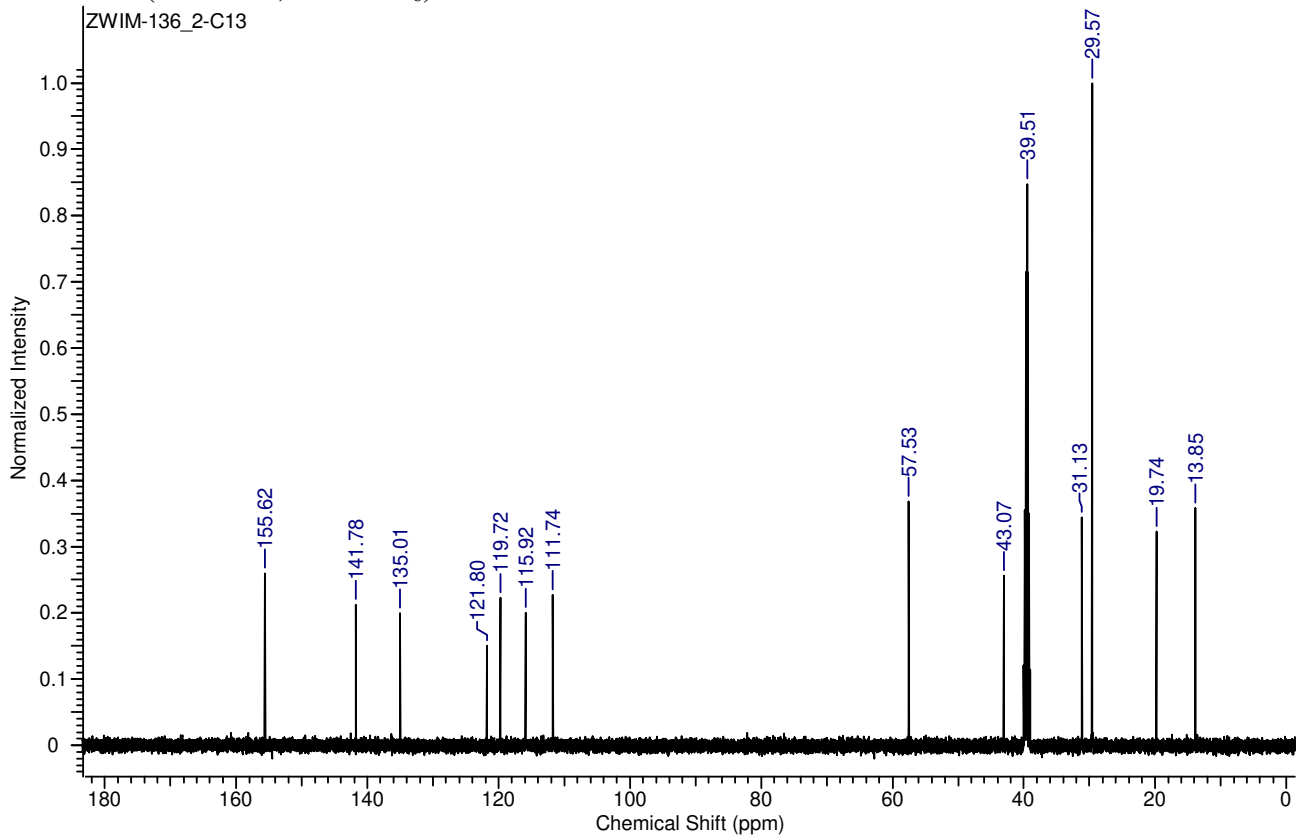
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

5m

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

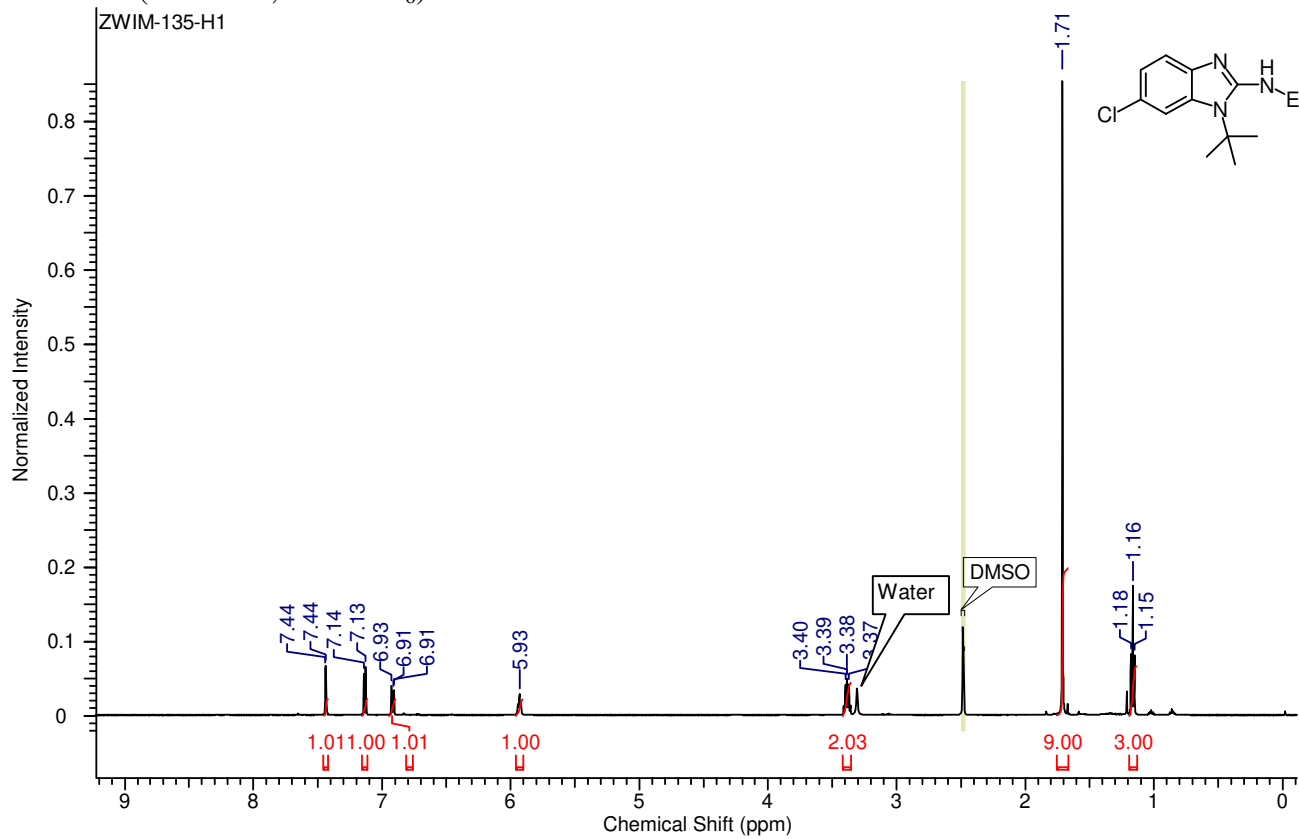


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

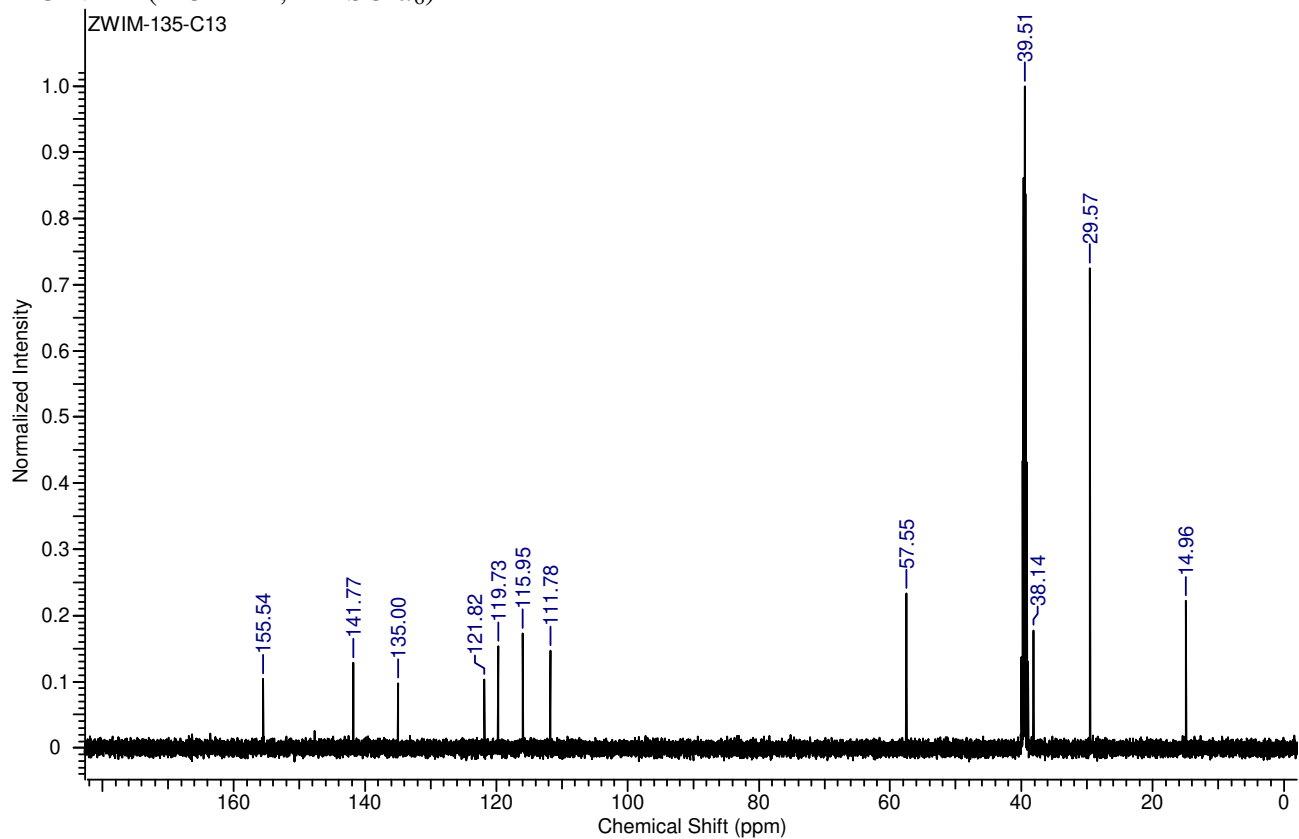


5n

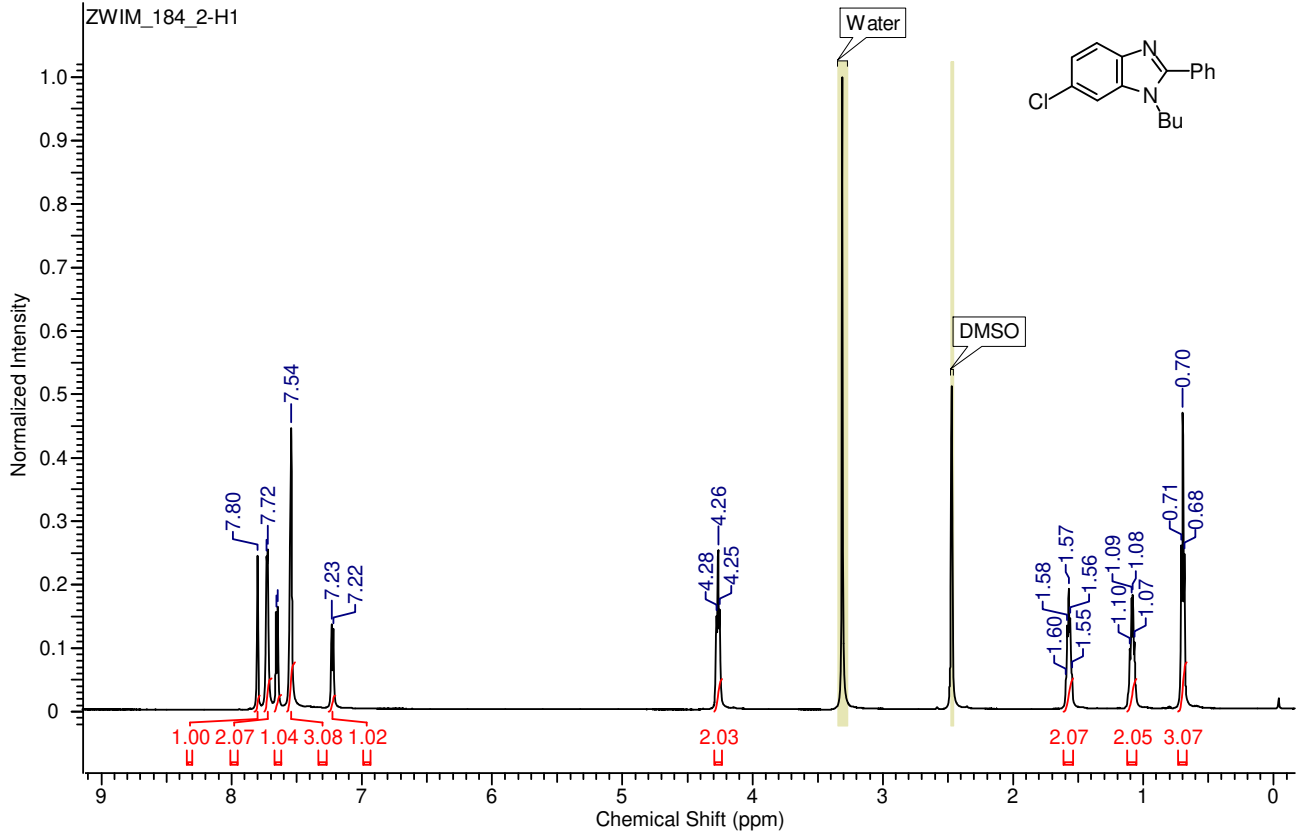
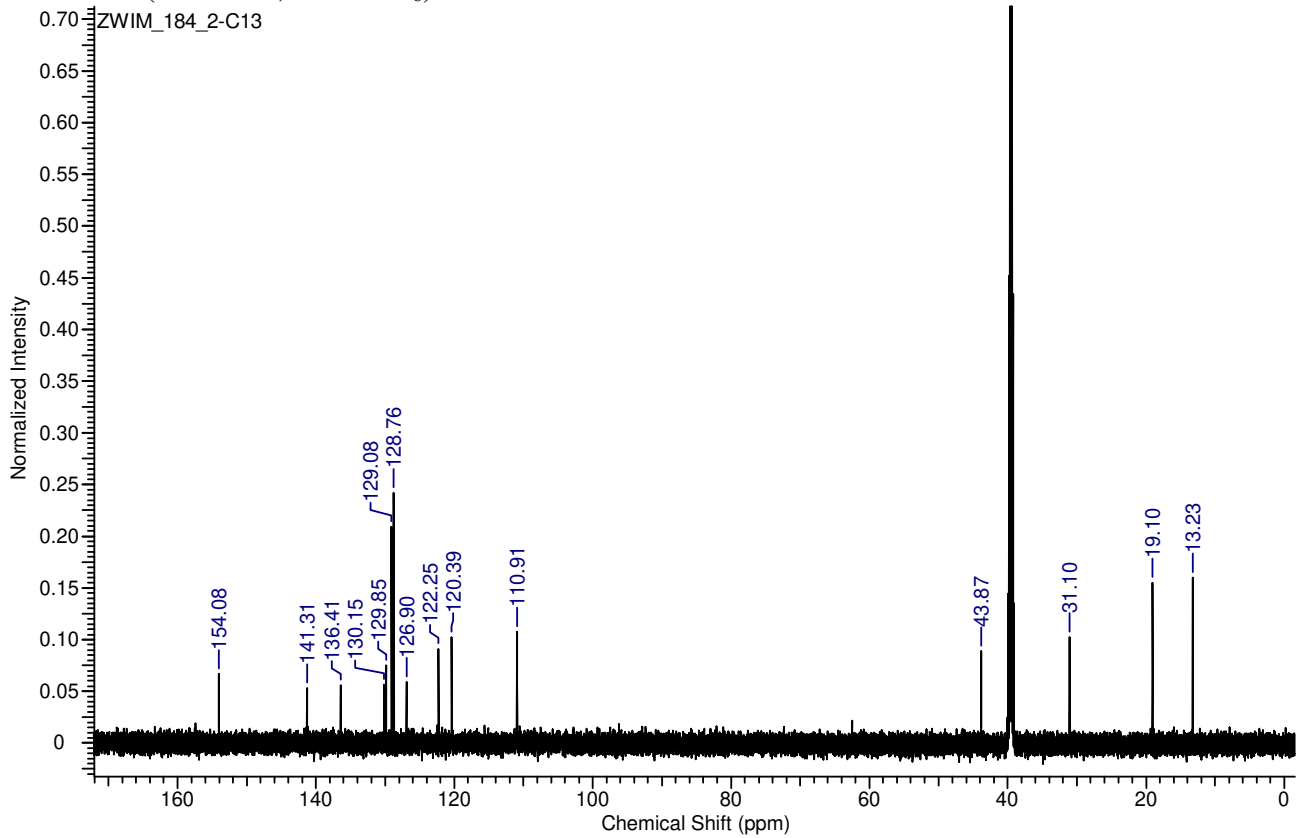
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

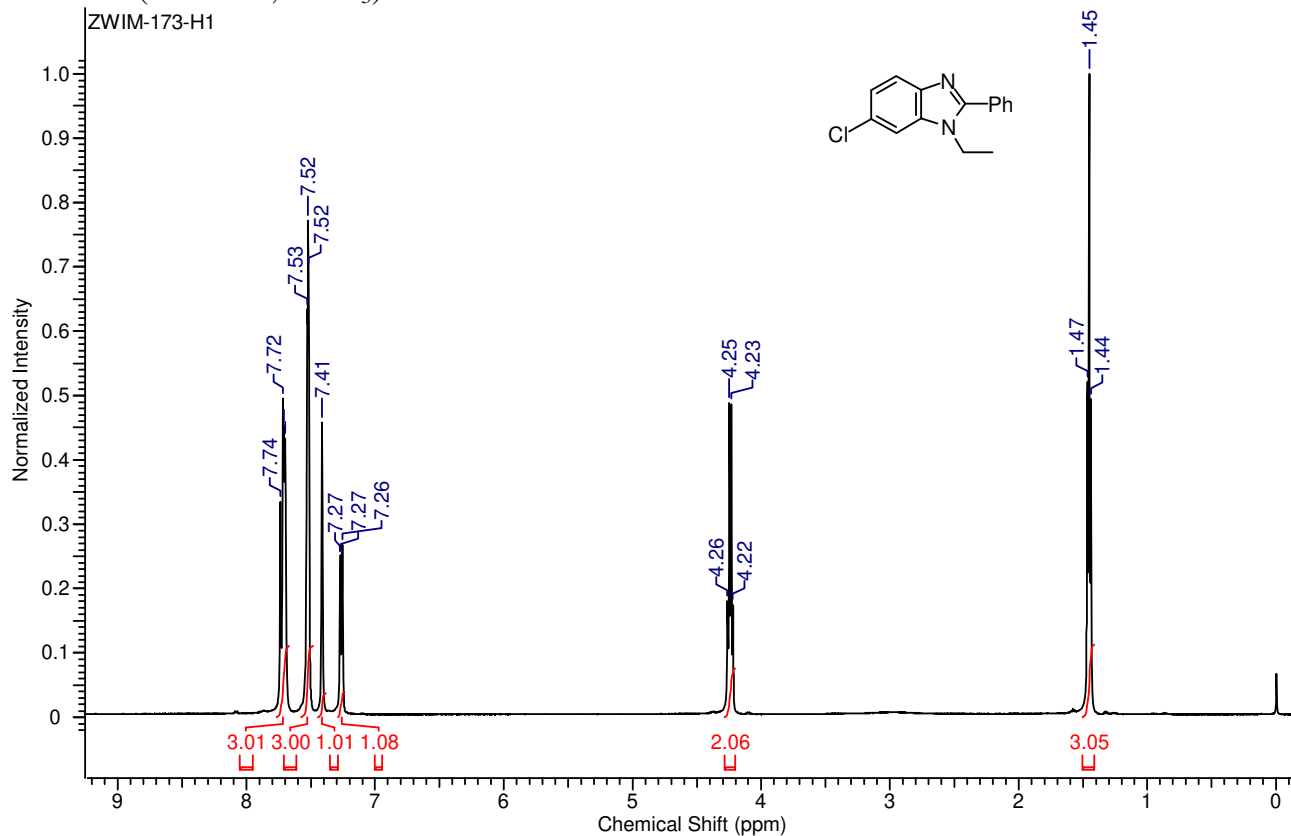
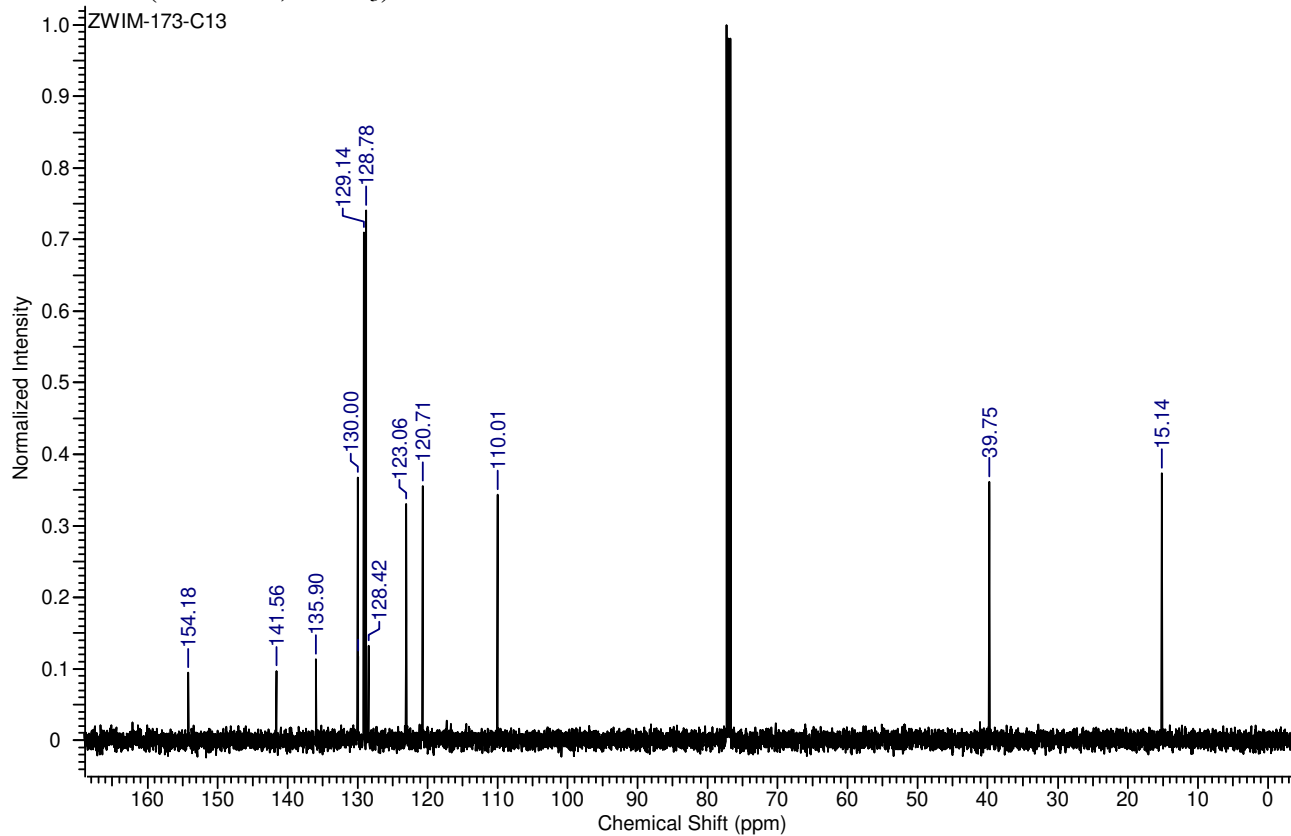


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )



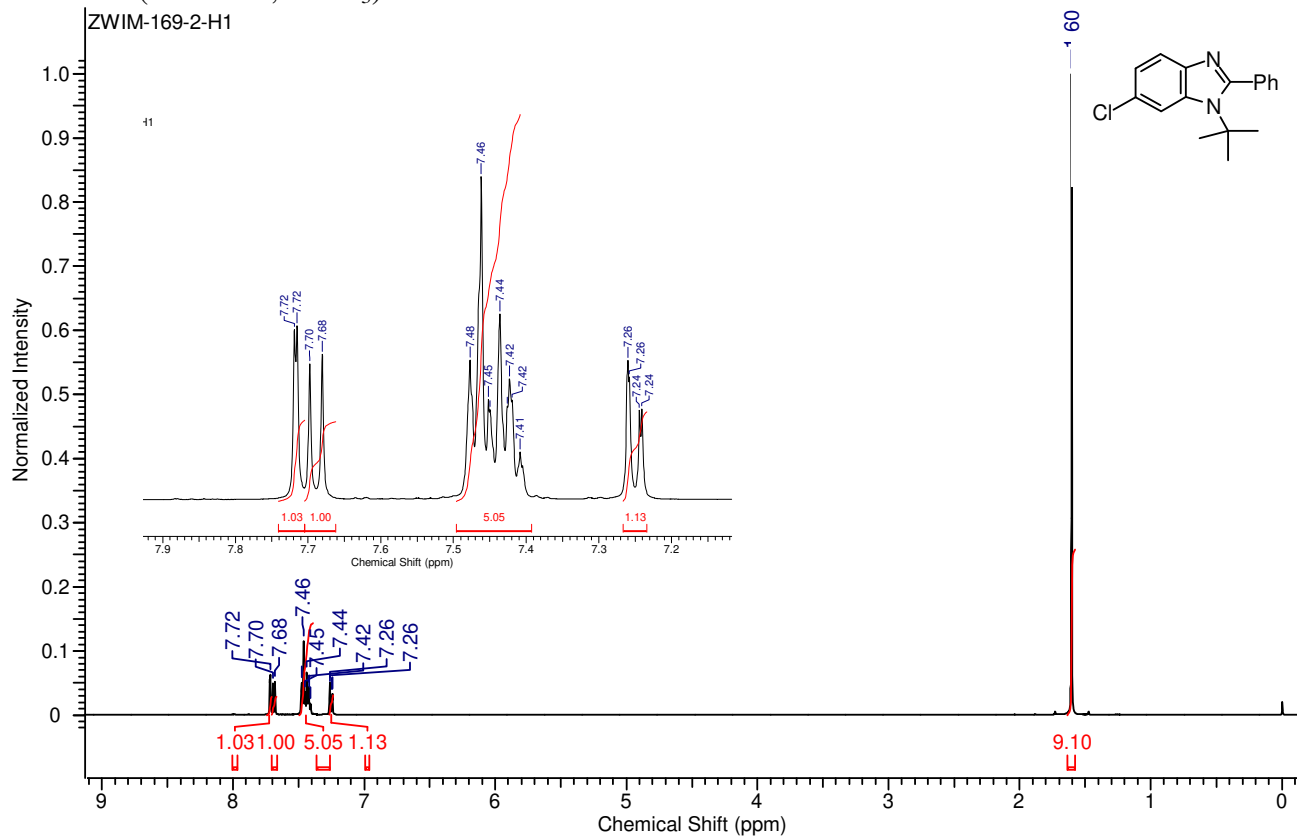
*N*-Alkyl-2-alkilo/arylo-benzimidazoles 6

**6a**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

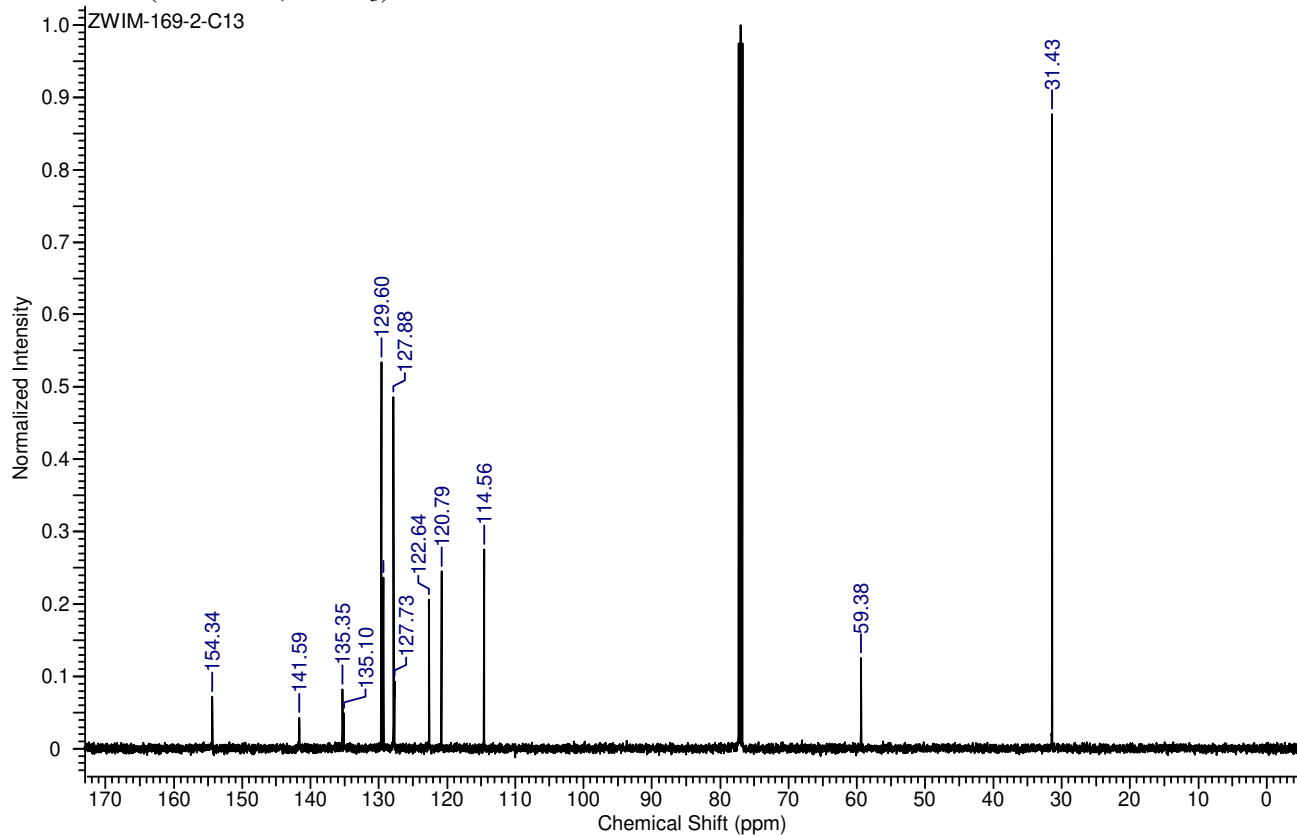
**6b**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

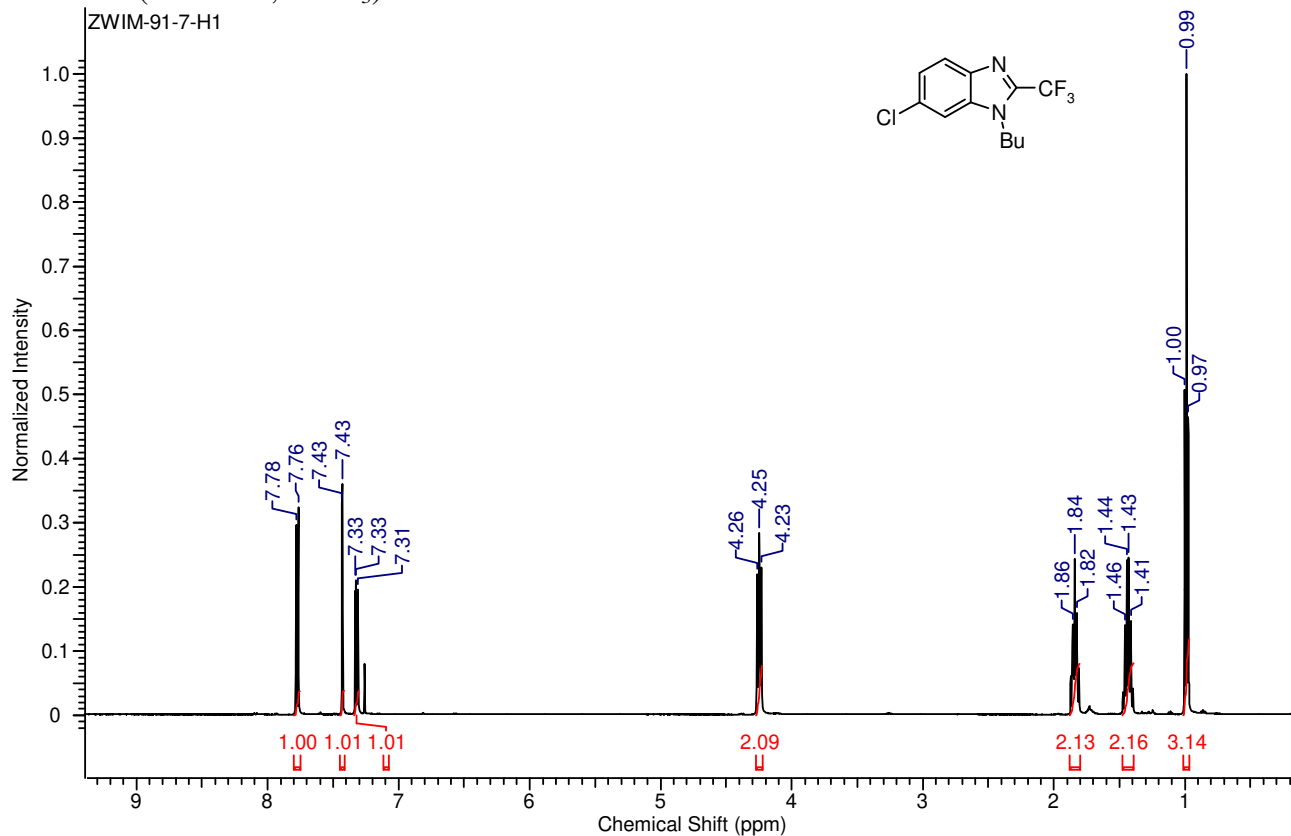
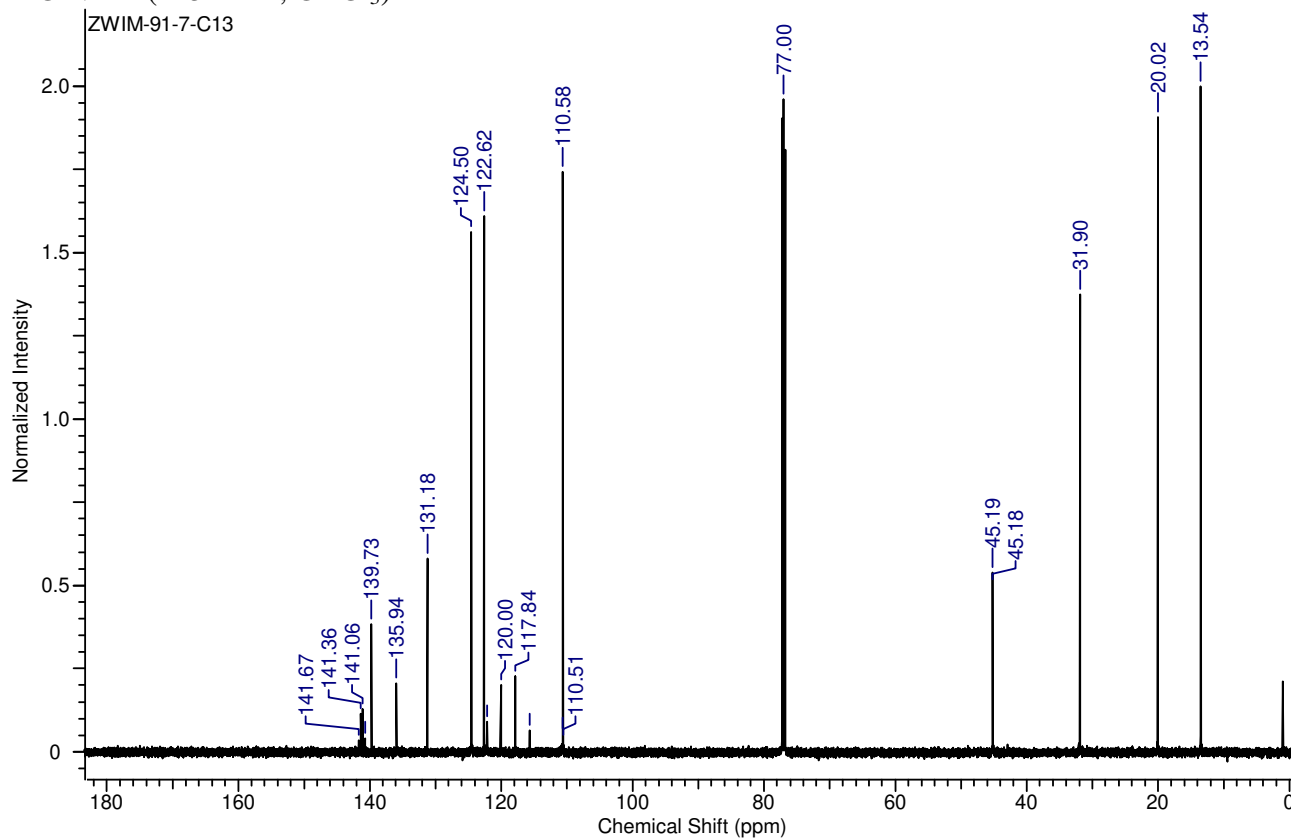
6c

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



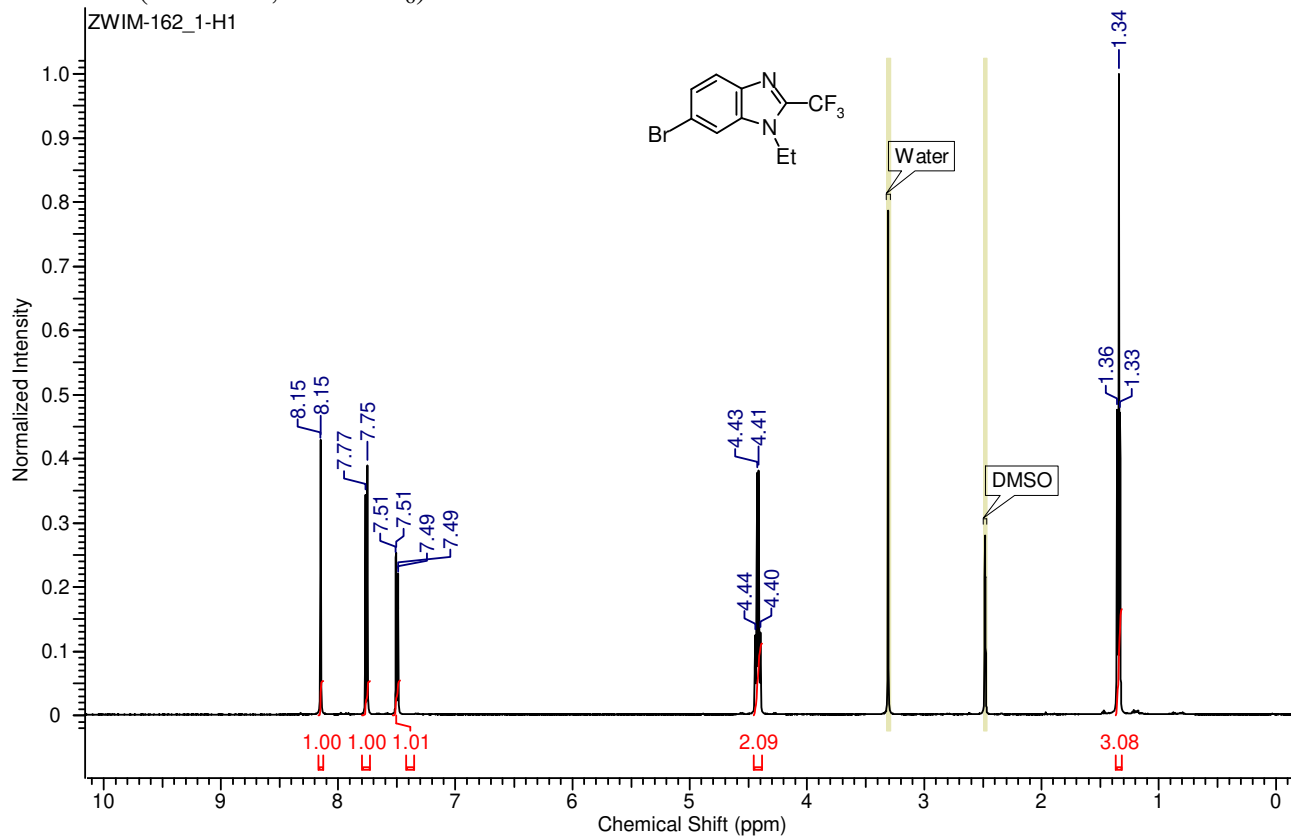
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



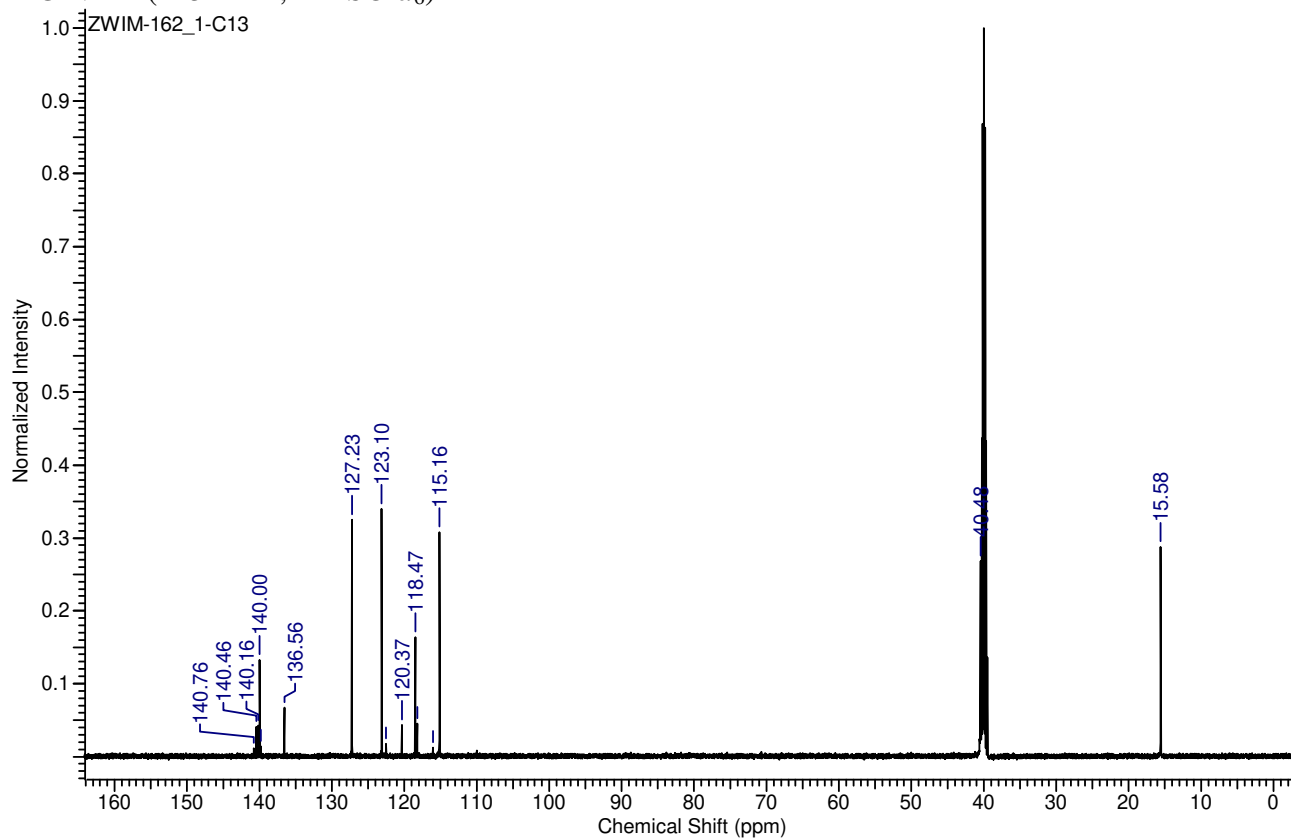
**6d**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

6e

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

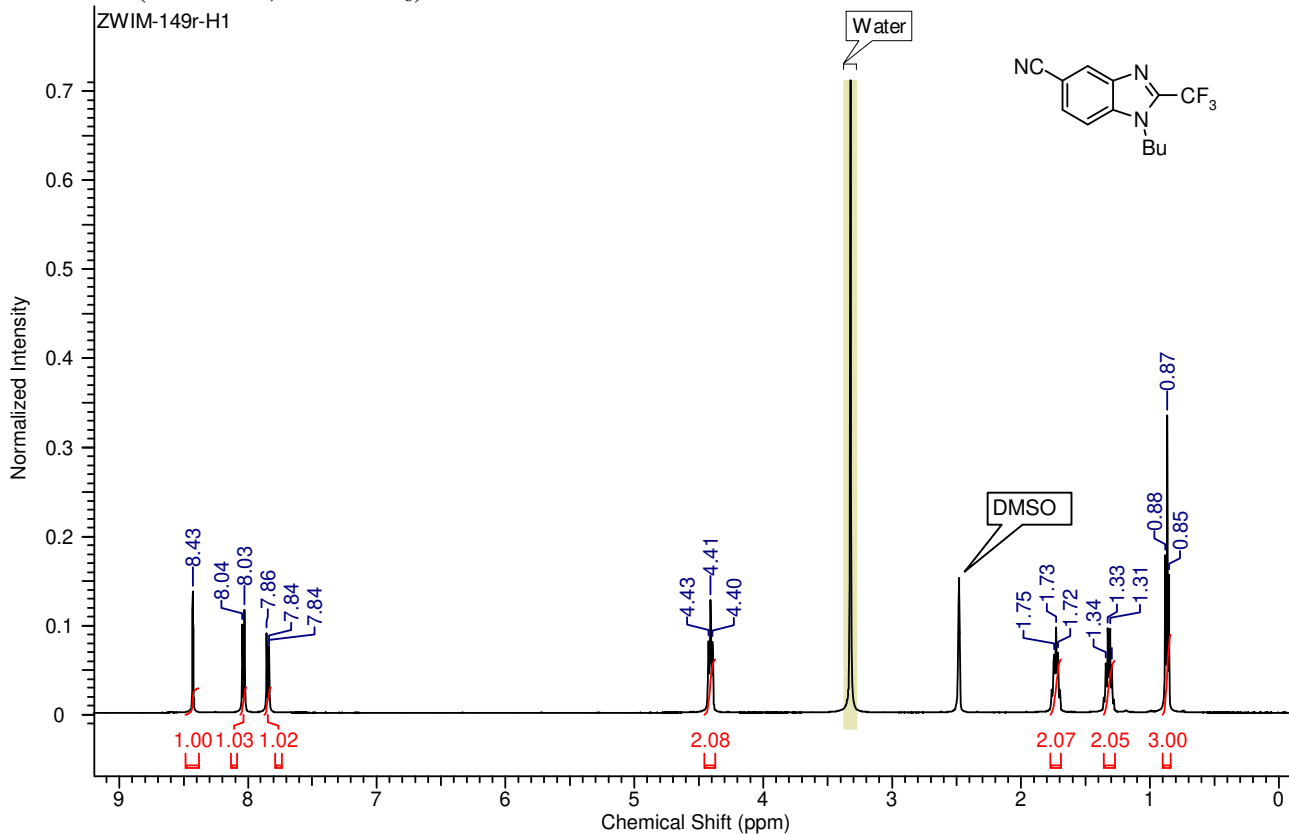


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

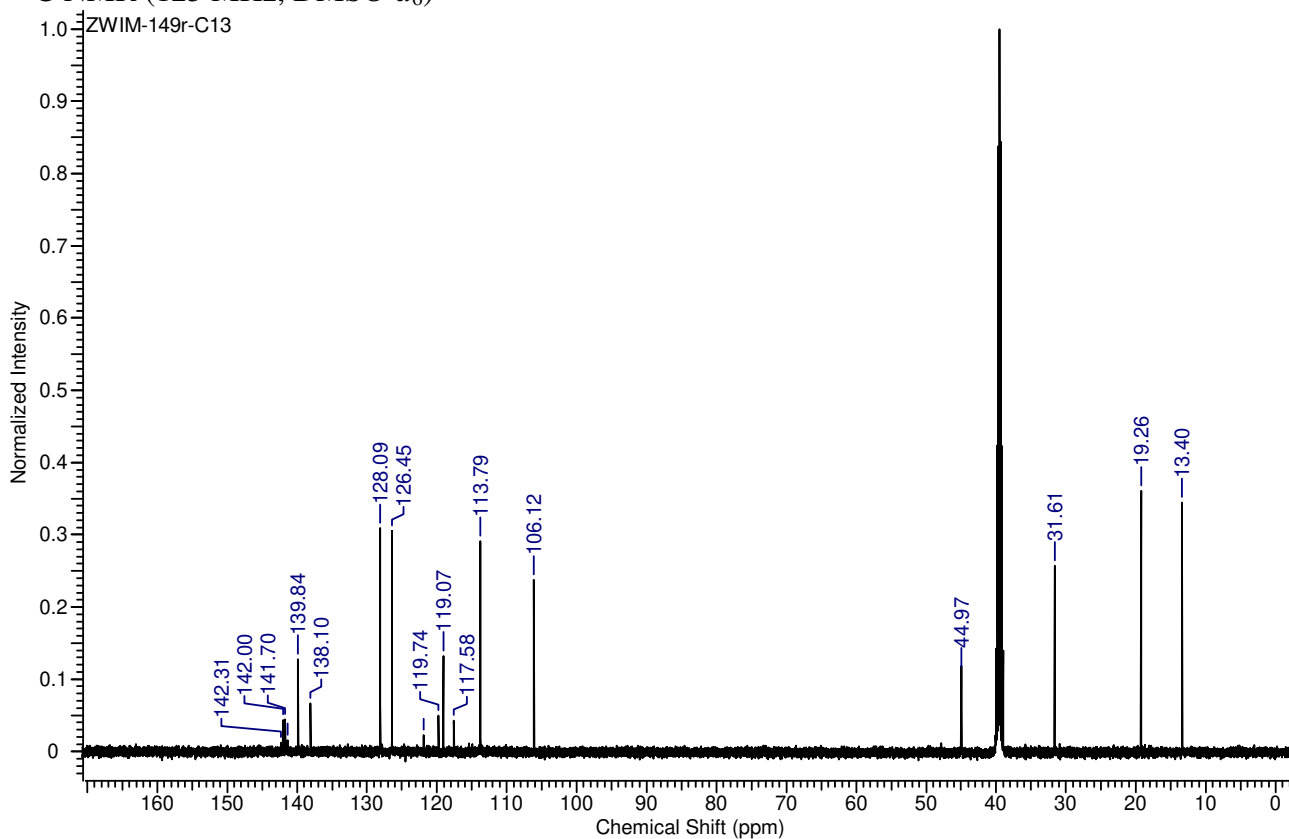


6f

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

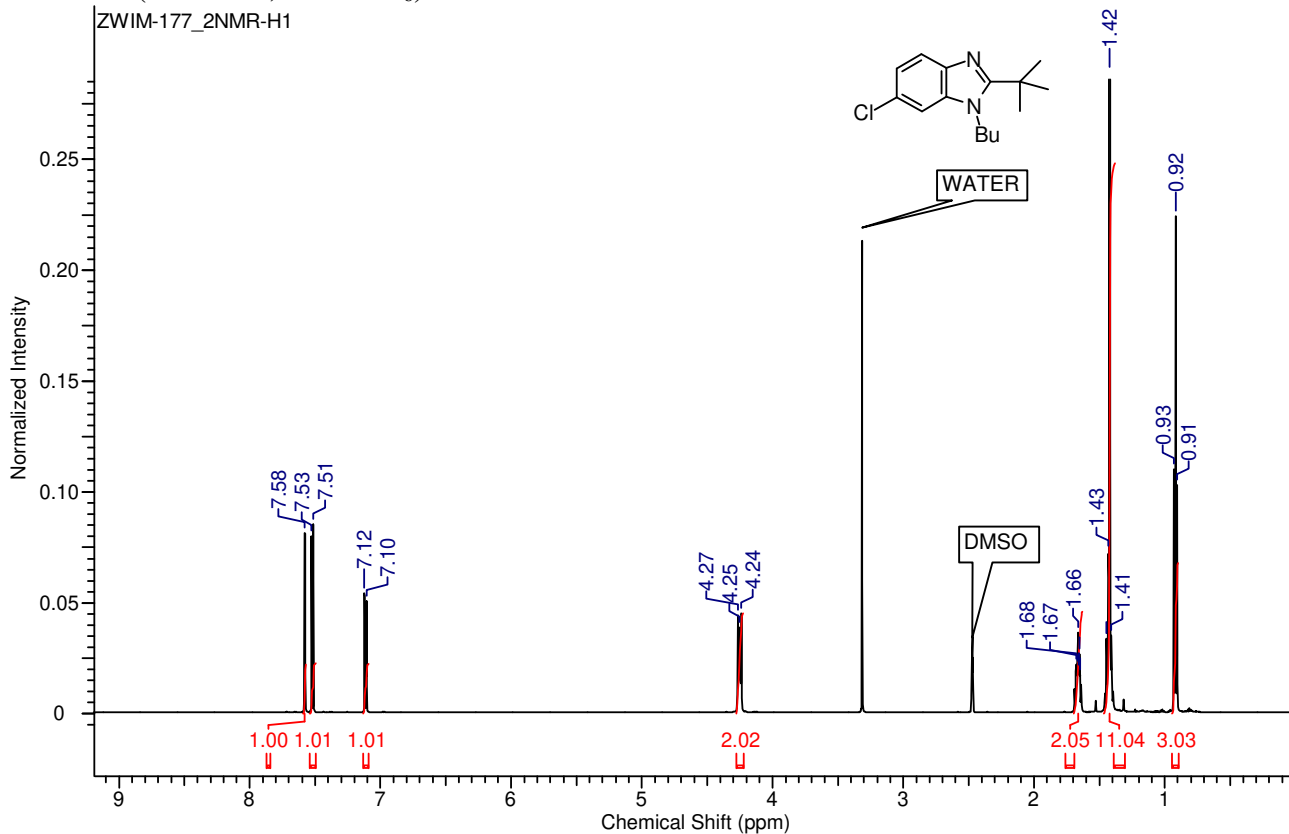


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

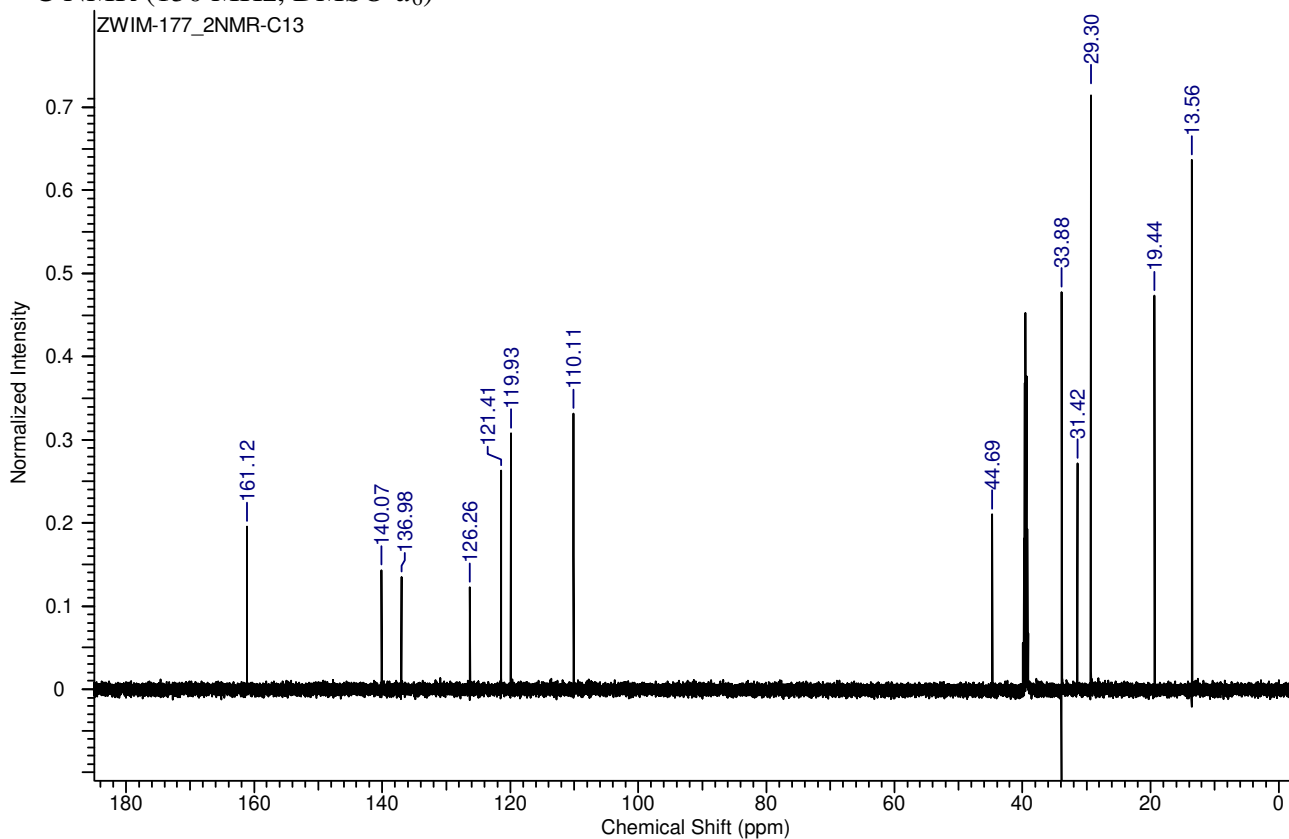


6g

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

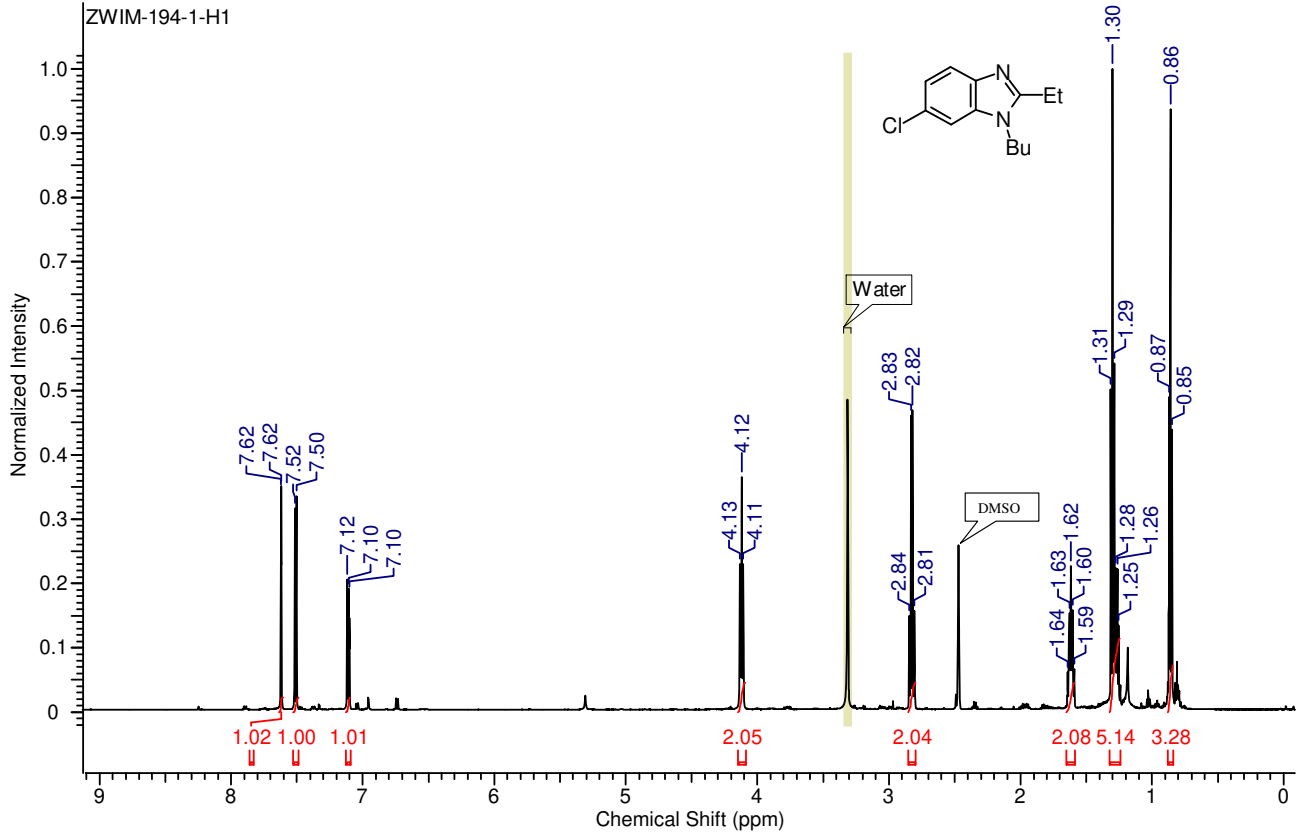


<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

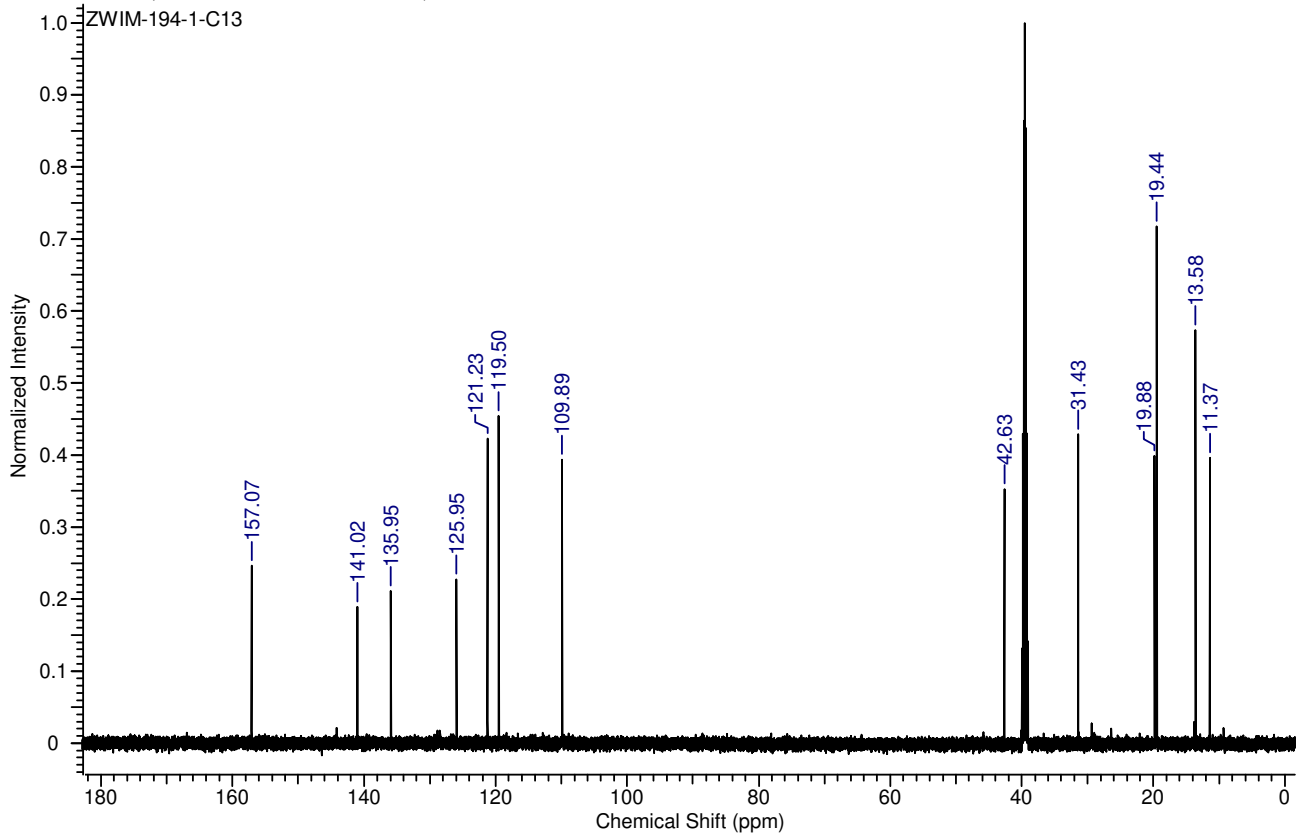


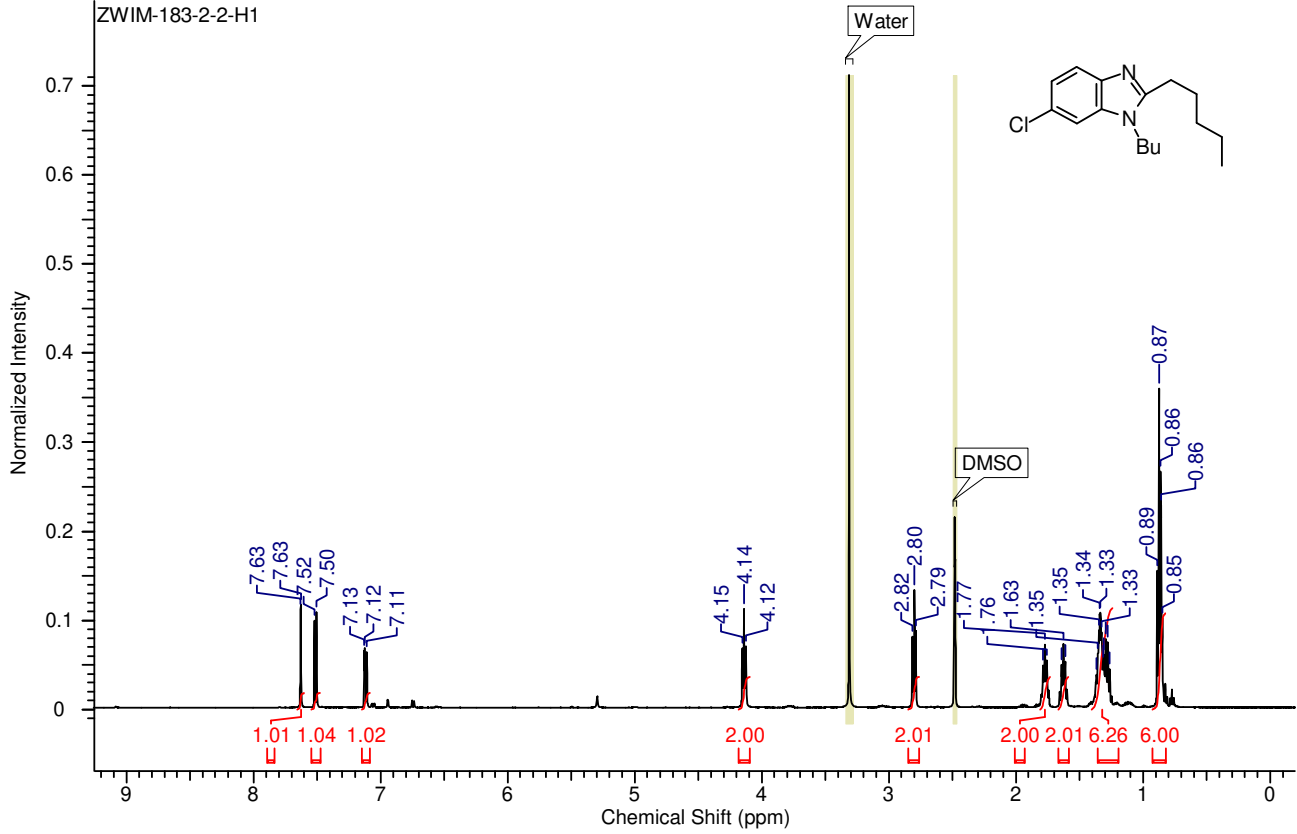
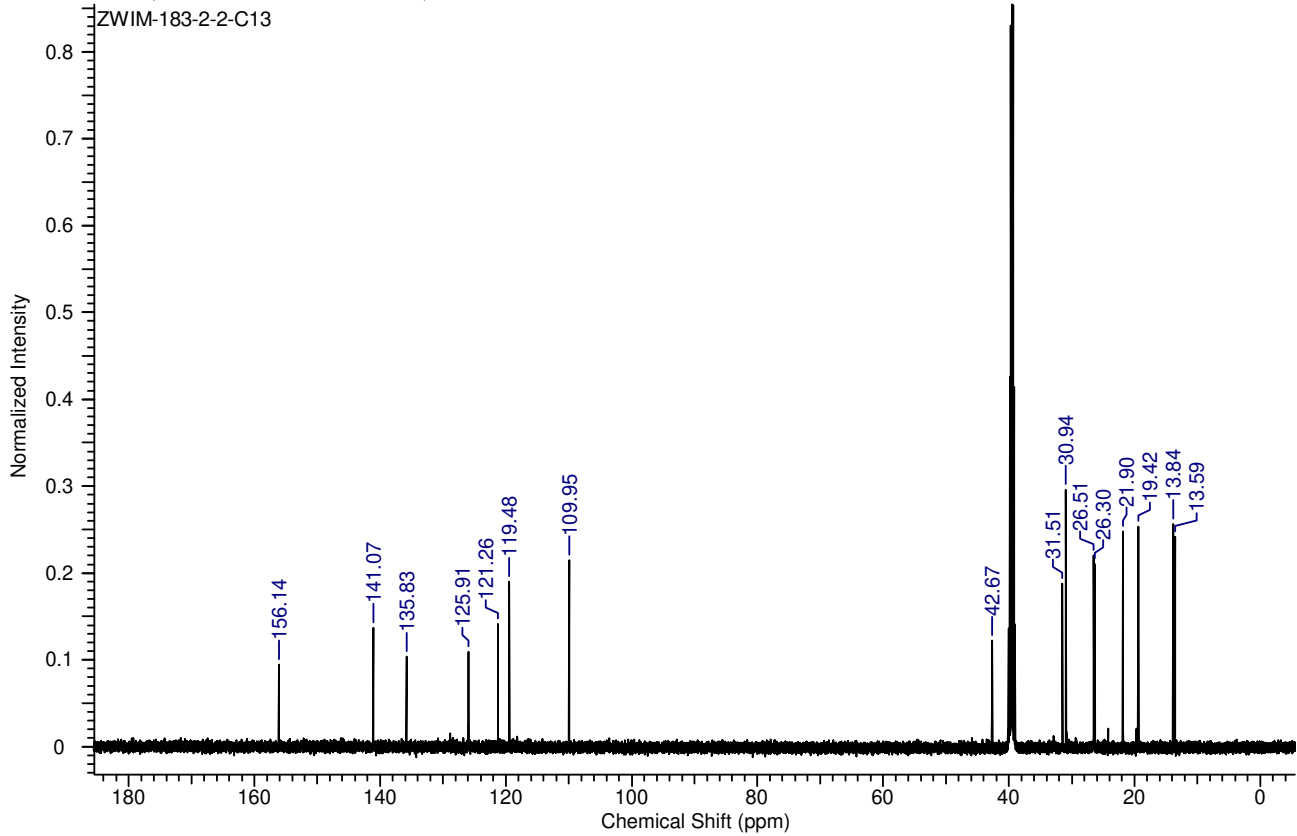
6h

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

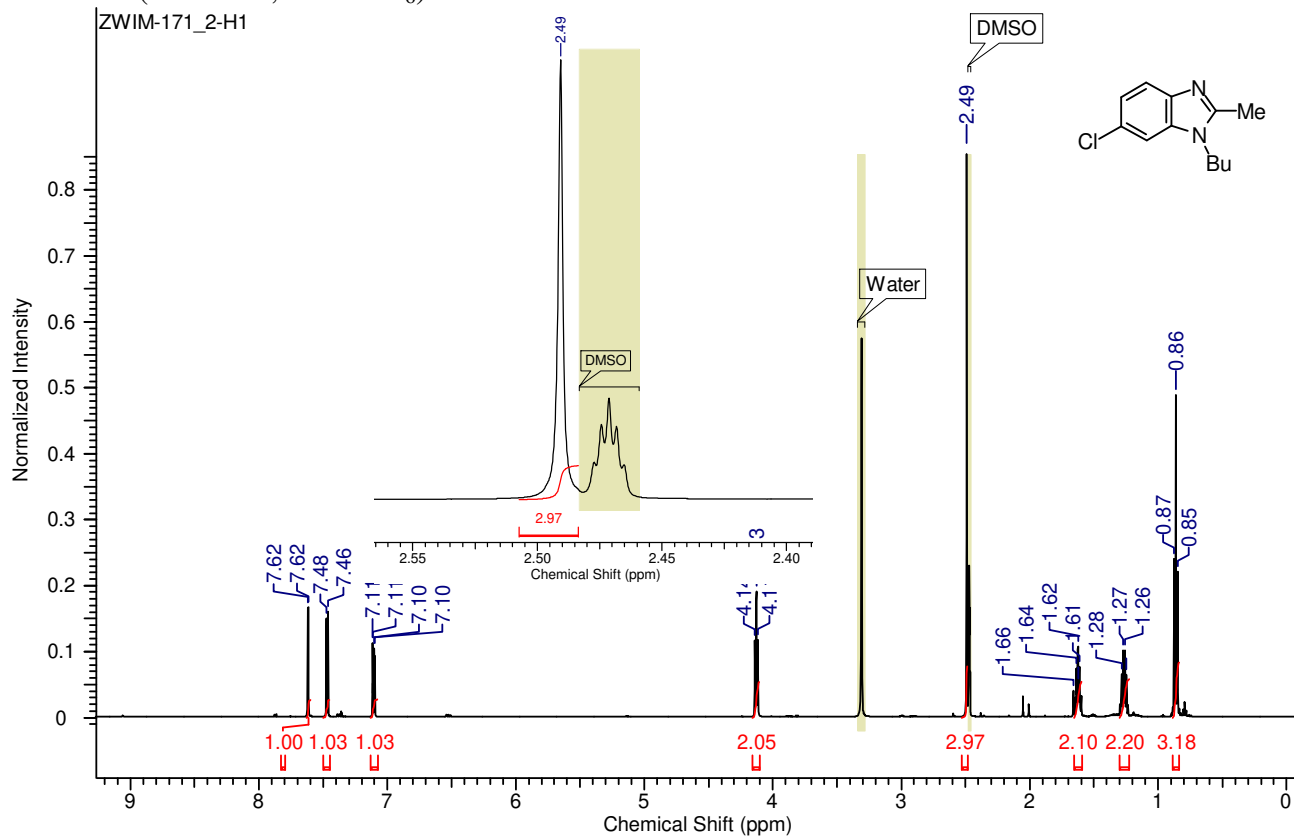
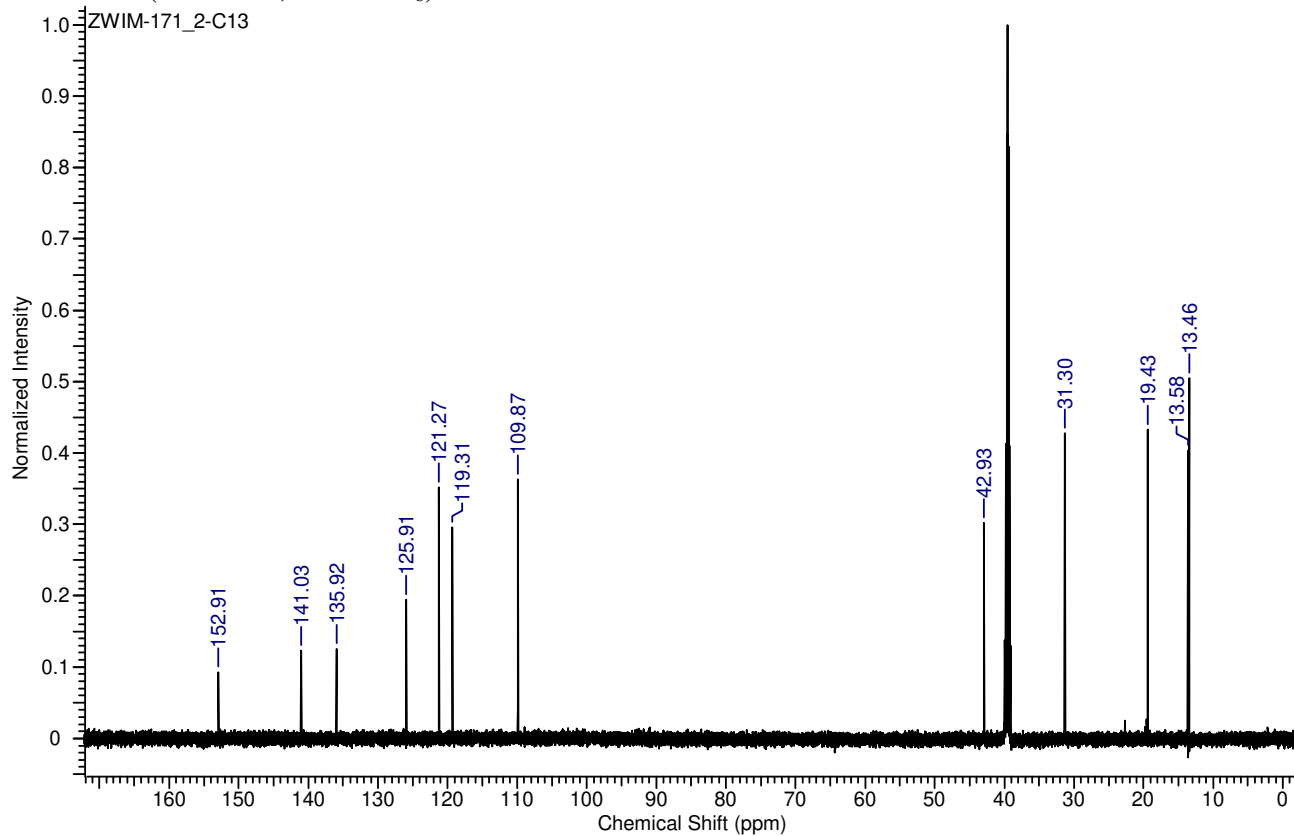


$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )



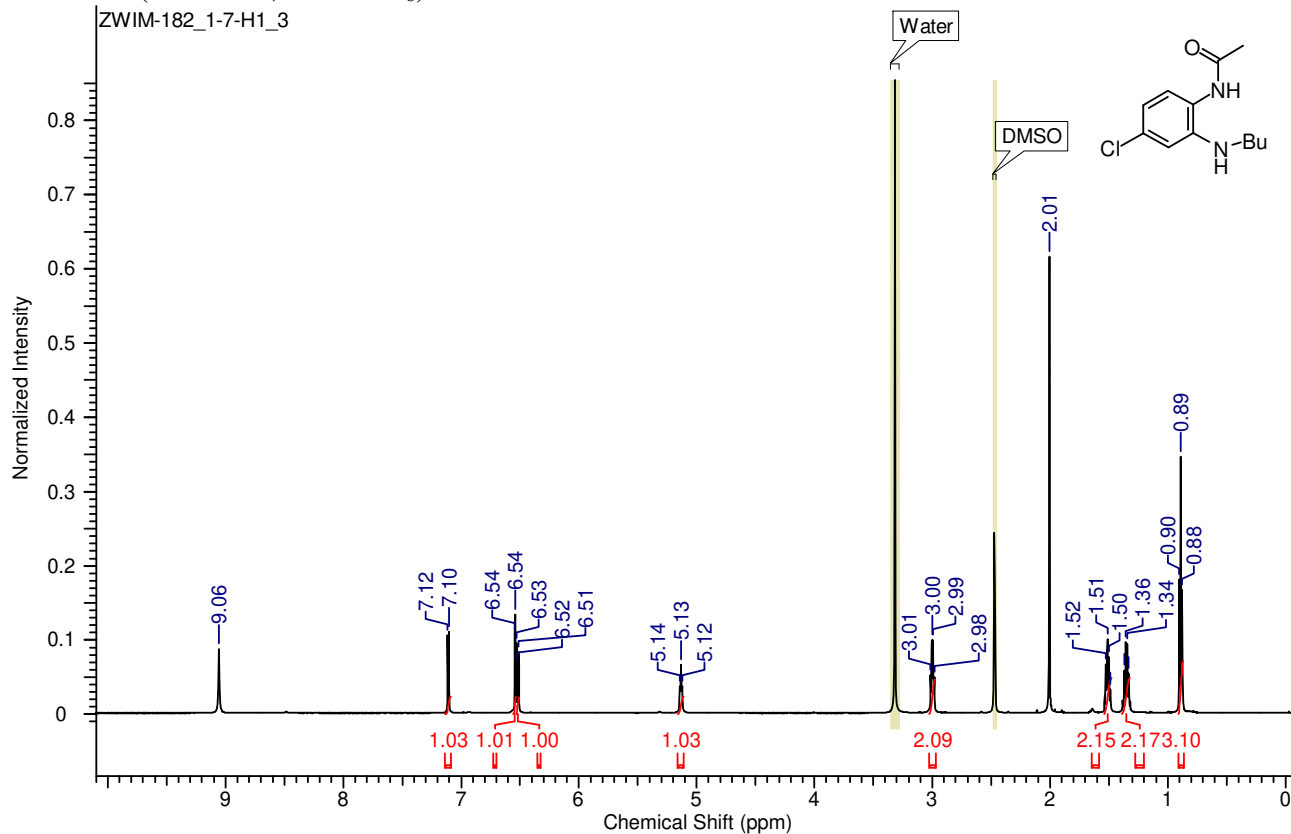
**6i**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

6j

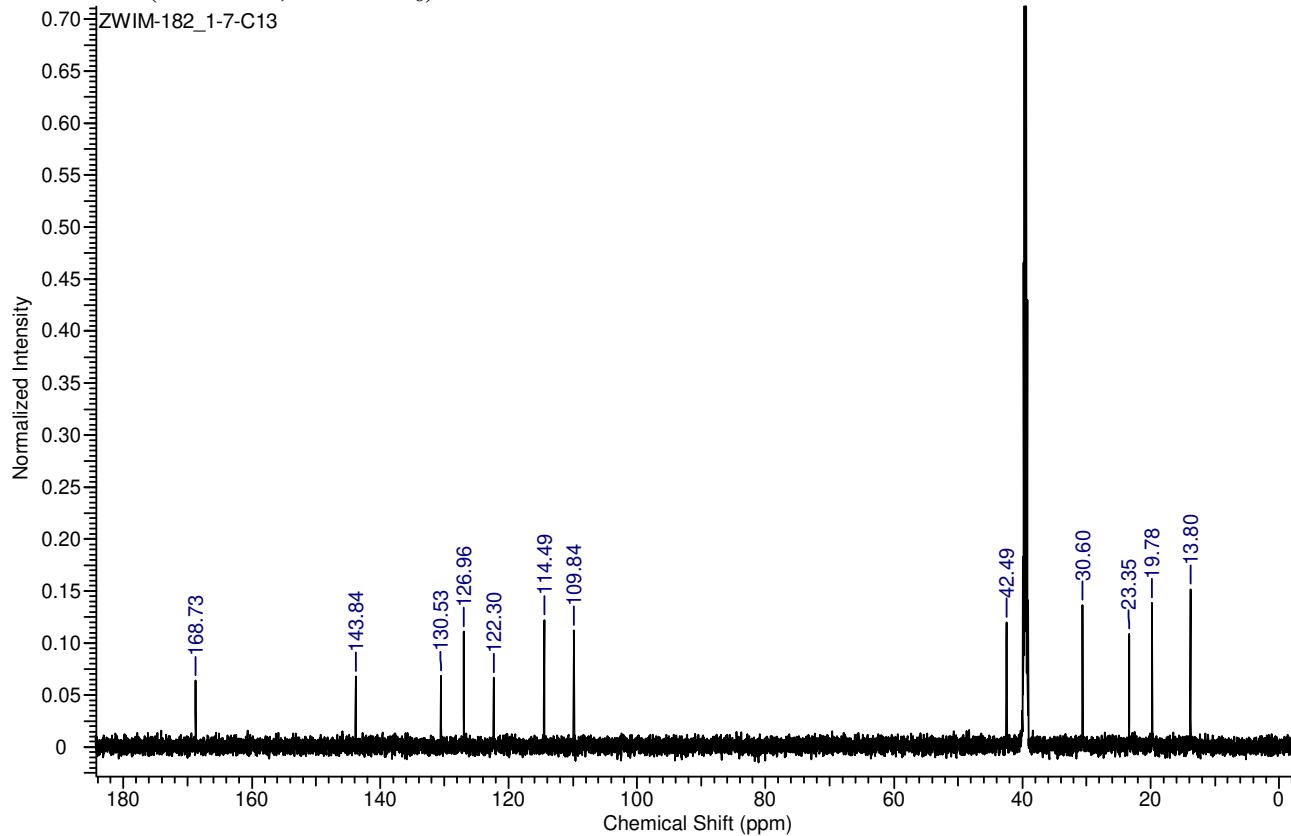
 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )*N*-Alkyl-*N'*-acyl-*o*-phenylenediamines 7

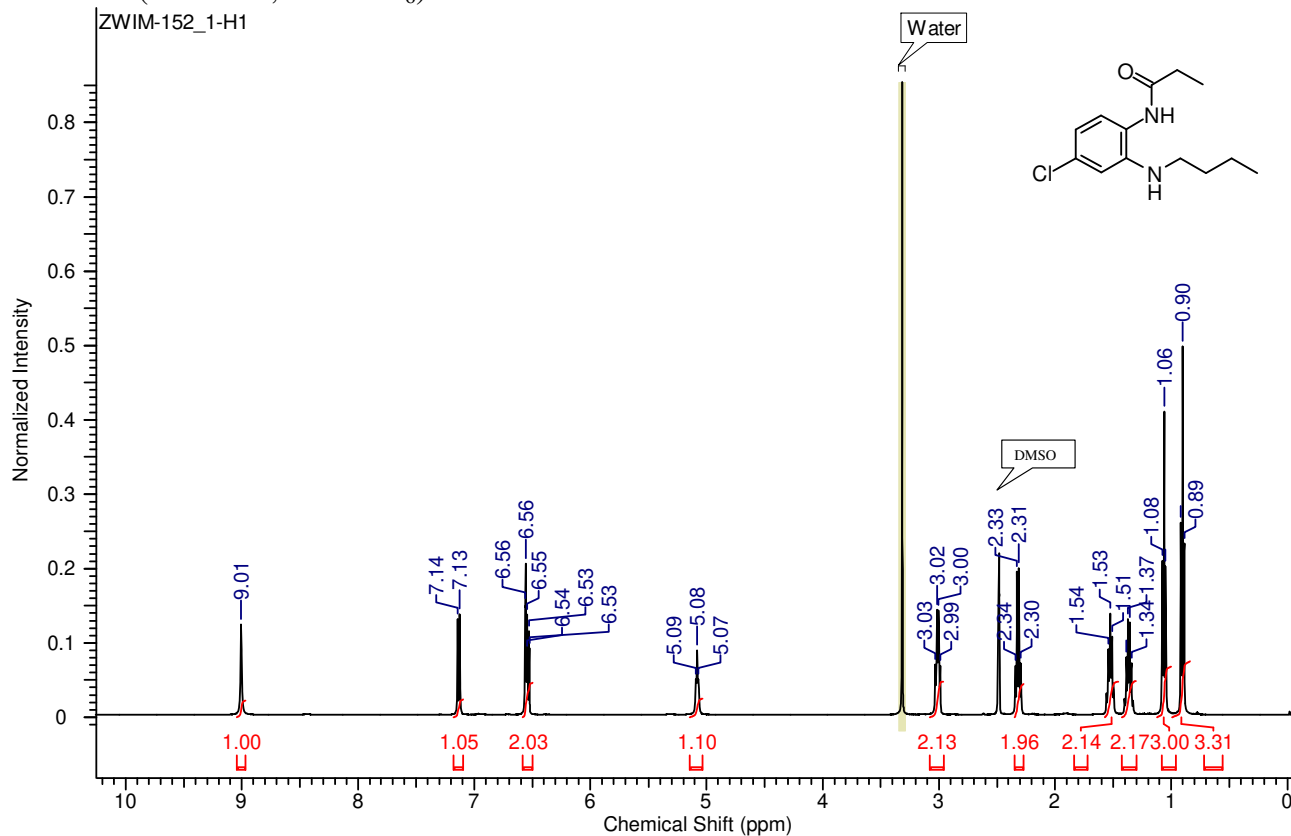
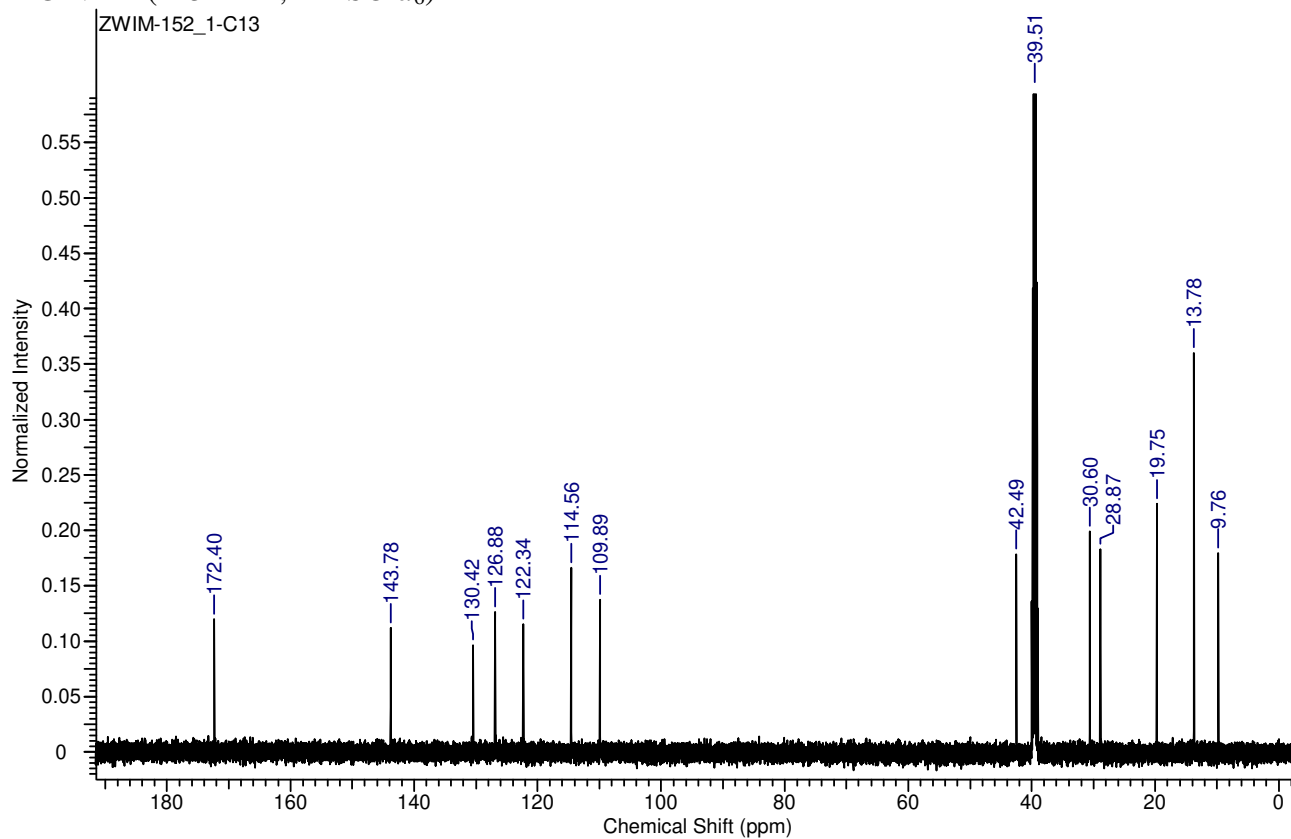
7a

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )



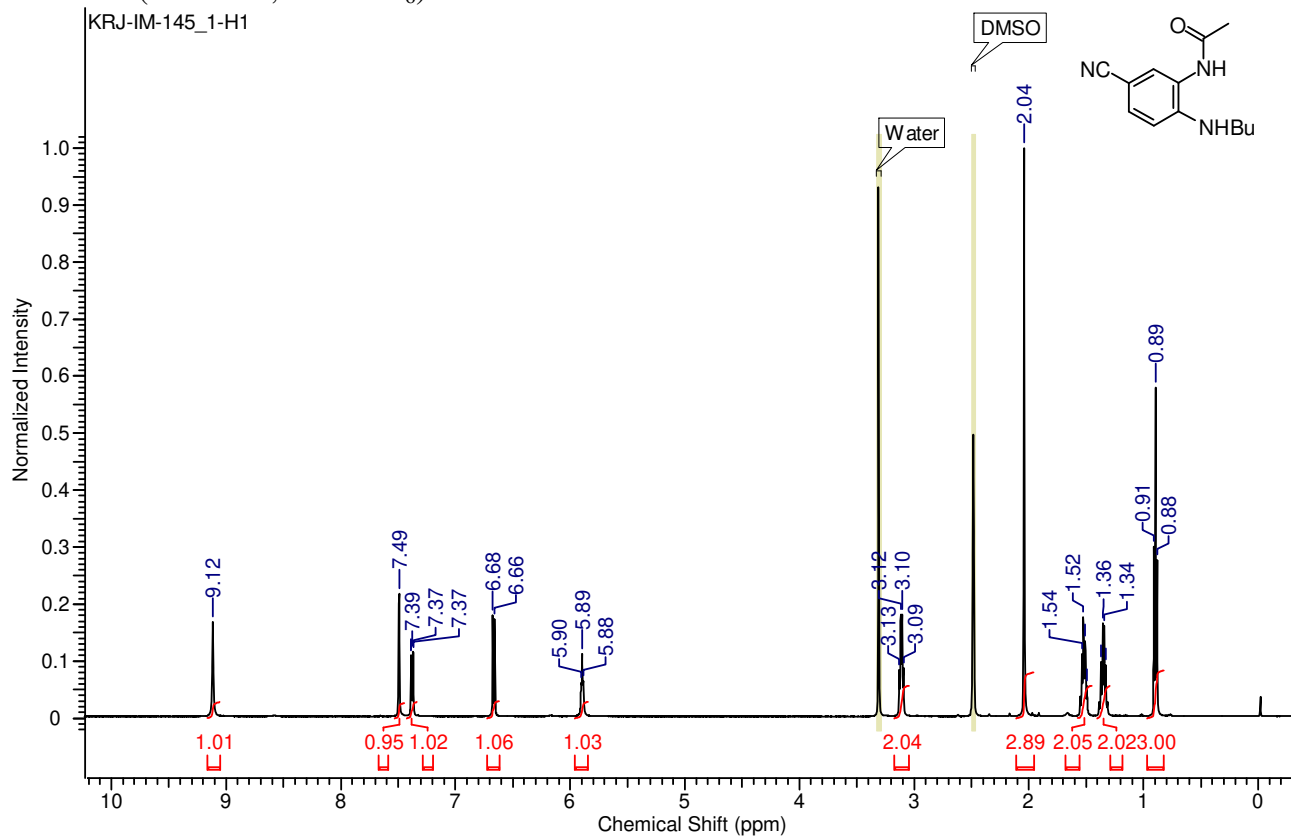
$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )



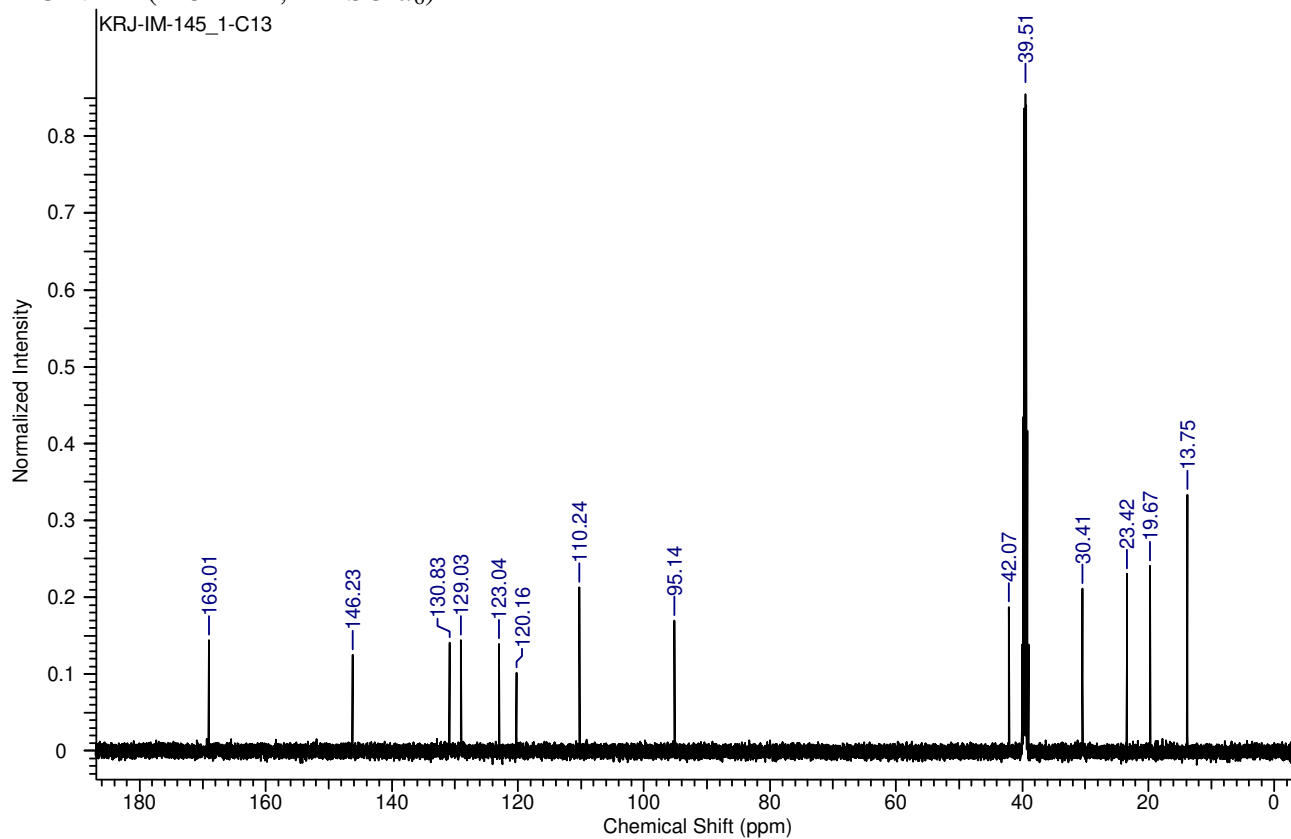
**7b**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

7c

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

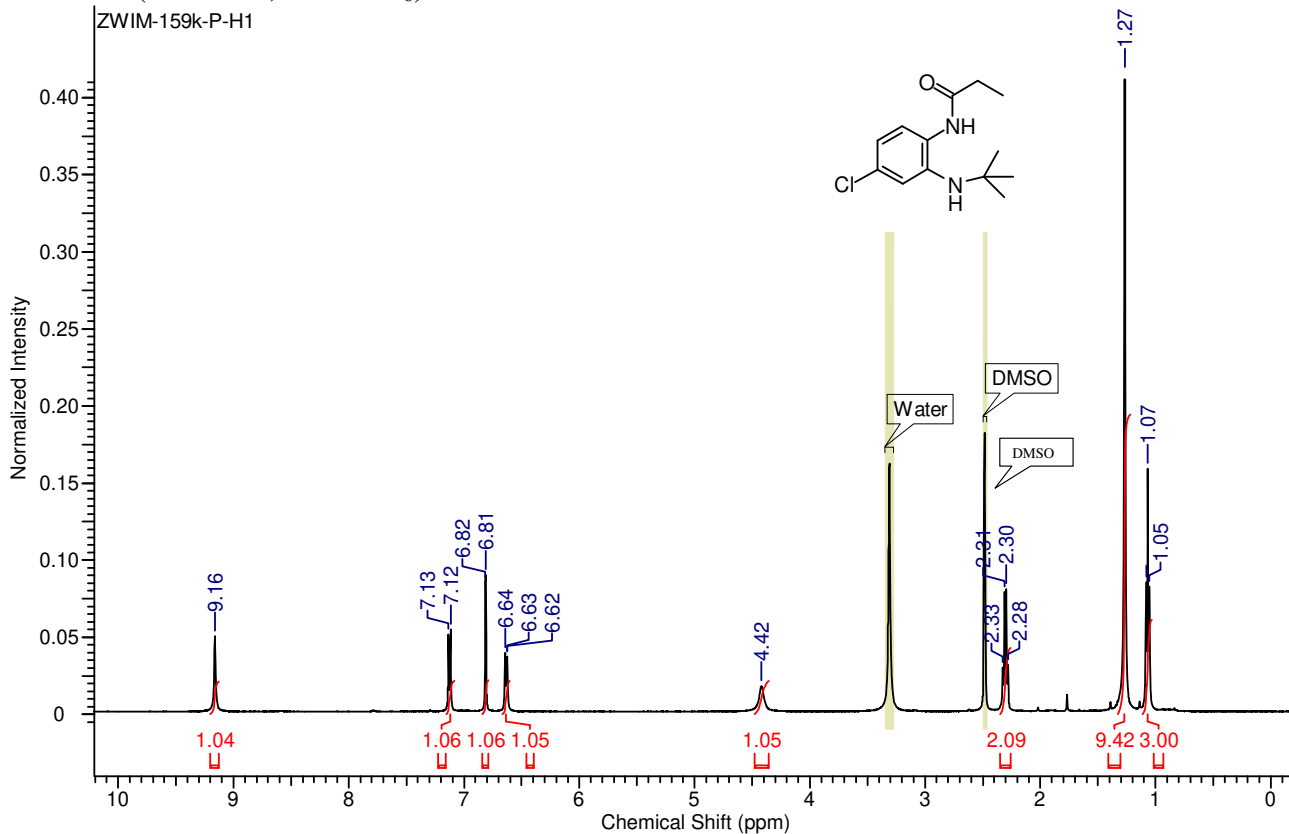


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

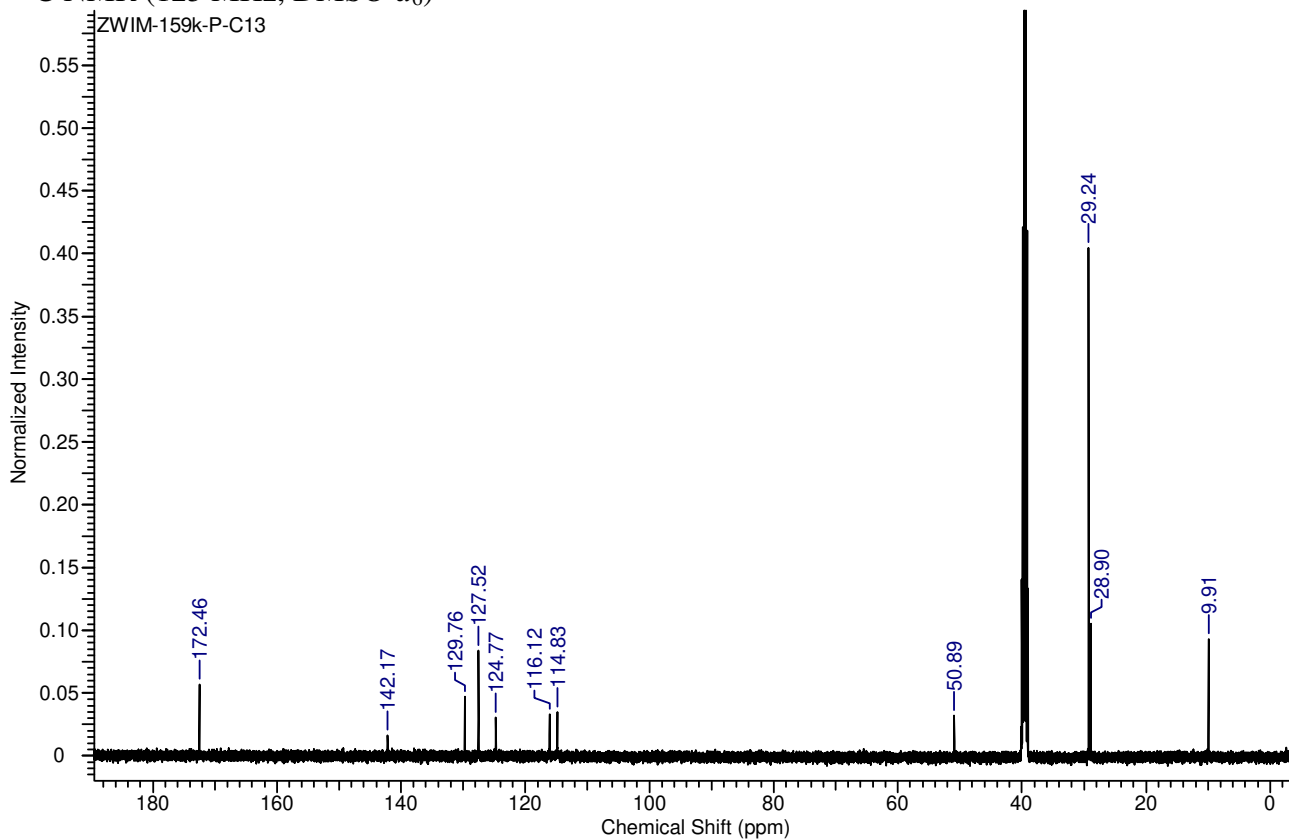


7d

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)



<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)



## **OŚWIADCZENIA WSPÓLAUTORÓW PUBLIKACJI**



dr hab. Zbigniew Wróbel, prof. ICHO PAN

Kierownik zespołu VII

Instytut Chemii Organicznej PAN

Ul. Kasprzaka 44/52

01-224 Warszawa




Instytut Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk

Oświadczam, że mój wkład w postanie niniejszej publikacji polegał na:

- **Magdalena Walewska-Królikiewicz**, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel  
Two-step, regioselective, multigram-scale synthesis of 2-(trifluoromethyl)indoles from 2-nitrotoluenes *Tetrahedron Lett.* **2021**, 86, 153515.
- **Magdalena Walewska-Królikiewicz**, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel  
(2-Aminoaryl)iminophosphoranes as Versatile Starting Materials for the Synthesis of 1-Aryl-2-trifluoromethylbenzimidazoles *Synlett* **2022**, 33, 1092.
- **Magdalena Walewska-Królikiewicz**, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel  
Comprehensive approach to the multigram, heavy-metal-free synthesis of 4-EWG-substituted quinoline derivatives *Tetrahedron Lett.* **2023**, 146, 133632.
- **Magdalena Walewska-Królikiewicz**, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel  
Synthesis of various 1-alkylbenzimidazole derivatives directly from 2-alkylaminonitroarenes via a two-steps, one-pot procedure *J. Heterocycl. Chem.* **2024** DOI: 10.1002/jhet.4830

Propozycja badań, wykonanie kilka eksperymentów, dyskusja merytoryczna

  
Zbigniew Wróbel

dr Andrzej Kwast  
Instytut Chemii Organicznej PAN  
Ul. Kasprzaka 44/52  
01-224 Warszawa



Instytut Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk

Oświadczam, że mój wkład w powstanie niżej wymienionych czterech publikacji polegał na doradztwie metodologicznym, dyskusji zagadnień mechanistycznych, opracowywaniu wyników doświadczalnych i pomocy w redagowaniu artykułów.

- **Magdalena Walewska-Królikiewicz, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel**  
Two-step, regioselective, multigram-scale synthesis of 2-(trifluoromethyl)indoles from 2-nitrotoluenes *Tetrahedron Lett.* **2021**, 86, 153515.
- **Magdalena Walewska-Królikiewicz, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel**  
(2-Aminoaryl)iminophosphoranes as Versatile Starting Materials for the Synthesis of 1-Aryl-2-trifluoromethylbenzimidazoles *Synlett* **2022**, 33, 1092.
- **Magdalena Walewska-Królikiewicz, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel**  
Comprehensive approach to the multigram, heavy-metal-free synthesis of 4-EWG-substituted quinoline derivatives *Tetrahedron Lett.* **2023**, 146, 133632.
- **Magdalena Walewska-Królikiewicz, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel**  
Synthesis of various 1-alkylbenzimidazole derivatives directly from 2-alkylaminonitroarenes via a two-steps, one-pot procedure *J. Heterocycl. Chem.* **2024** DOI: 10.1002/jhet.4830

7.05.2024  
AKW

Bogdan Wilk  
Monmouth University  
400 Cedar Ave  
West Long Branch, NJ 07764, USA

I declare that my contribution to these publications consisted of substantive discussion, editing the works, and improving the language.

- **Magdalena Walewska-Królikiewicz, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel**  
Two-step, regioselective, multigram-scale synthesis of 2-(trifluoromethyl)indoles from 2-nitrotoluenes *Tetrahedron Lett.* **2021**, *86*, 153515.
- **Magdalena Walewska-Królikiewicz, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel**  
(2-Aminoaryl)iminophosphoranes as Versatile Starting Materials for the Synthesis of 1-Aryl-2-trifluoromethylbenzimidazoles *Synlett* **2022**, *33*, 1092.
- **Magdalena Walewska-Królikiewicz, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel**  
Comprehensive approach to the multigram, heavy-metal-free synthesis of 4-EWG-substituted quinoline derivatives *Tetrahedron Lett.* **2023**, *146*, 133632.
- **Magdalena Walewska-Królikiewicz, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel**  
Synthesis of various 1-alkylbenzimidazole derivatives directly from 2-alkylaminonitroarenes via a two-step, one-pot procedure *J. Heterocycl. Chem.* **2024** DOI: 10.1002/jhet.4830

Oświadczam, że mój wkład w powstanie tych publikacji polegał na merytorycznej dyskusji, redagowaniu prac i doskonaleniu języka.

 07 May 2024

Bogdan Wilk, Ph.D.

mgr Magdalena Walewska-Królikiewicz

Instytut Chemii Organicznej PAN

Ul. Kasprzaka 44/52

01-224 Warszawa



Instytut Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk

Oświadczam, że mój wkład w powstanie niniejszych publikacji polegał na:

Syntezie substratów oraz produktów, optymalizacji reakcji modelowych, przygotowaniu związków do analiz NMR oraz MS, pomiarach temperatur topnienia oraz dyskusji mechanistycznych, metodologicznych oraz koncepcyjnych.

- **Magdalena Walewska-Królikiewicz**, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel „Two-step, regioselective, multigram-scale synthesis of 2-(trifluoromethyl)indoles from 2-nitrotoluenes”, *Tetrahedron Lett.* **2021**, 86, 153515
- **Magdalena Walewska-Królikiewicz**, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel “(2-Aminoaryl)iminophosphoranes as Versatile Starting Materials for the Synthesis of 1-Aryl-2-trifluoromethylbenzimidazoles” *Synlett* **2022**, 33, 1092-1096
- **Magdalena Walewska-Królikiewicz**, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel Comprehensive approach to the multigram, heavy-metal-free synthesis of 4-EWG-substituted quinoline derivatives, *Tetrahedron Letter* **2023**, 146, 133632
- **Magdalena Walewska-Królikiewicz**, Bogdan Wilk, Andrzej Kwast, Zbigniew Wróbel Synthesis of various 1-alkylbenzimidazole derivatives directly from 2-alkylaminonitroarenes via a two-steps, one-pot procedure *J. Heterocycl. Chem.* **2024** DOI: 10.1002/jhet.4830

Magdalena Walewska-Królikiewicz  
potwierdzam Zbigniew Wróbel