

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

MARIUSZ KĘDZIOREK

Synteza acetylenowych pochodnych azulenu

Praca doktorska
wykonana w
Instytucie Chemii Organicznej PAN
Promotor:
Prof. Mieczysław Mąkosza

WARSZAWA 2006

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.281/06





B Org. 281/06

Składam serdeczne podziękowania:
prof. Klausowi Hafnerowi
za współpracę naukową i dyskusje,
prof. Stanisławowi Ostrowskiemu
za szczerą i niezawodną pomoc oraz
prof. Mieczysławowi Mąkoszy
za opiekę i możliwość rozwoju.

Spis treści

Wykaz skrótów	5
1. Wstęp	7
2. Część literaturowa	9
2.1. Wprowadzenie	9
2.2. Podstawowe metody funkcjonalizacji azulenu	11
2.2.1. Reakcje elektrofilowe	11
2.2.1.1. Halogenowanie	11
2.2.1.2. Alkilowanie	12
2.2.1.3. Acylowanie	13
2.2.1.4. Reakcje z elektrofilami azotowymi	15
2.2.1.5. Reakcje z elektrofilami siarkowymi	15
2.2.2. Reakcje nukleofilowe	16
2.2.2.1. Oksydacyjne nukleofilowe podstawienie wodoru	16
2.2.2.2. Zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru	18
2.2.2.3. Podstawienie <i>tele</i>	19
2.3. Reakcja Sonogashiry	20
2.3.1. Komponenty używane w reakcji Sonogashiry	24
2.3.1.1. Prekursory katalizatorów palladowych	24
2.3.1.2. Kokatalizator	27
2.3.1.3. Ligandy	27
2.3.1.4. Zasady	29
2.3.1.5. Rozpuszczalniki	29
2.3.1.6. Dodatki	30
2.4. Metody wprowadzania grup acetylenowych do układu azulenu	30
2.4.1. Metody niekatalityczne	31
2.4.2. Metody katalityczne	33
3. Wyniki własne	37
3.1. Wykorzystanie zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru do funkcjonalizacji pozycji 6- w azulenie	38
3.1.1. Reakcje ZPW z udziałem sulfonów halogenometylowych	38
3.1.2. Reakcje hydroksylowania	41
3.1.2.1. Synteza 1,3-dibromo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu i 1,3-dibromo-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulenu	51
3.2. Reakcje Sonogashiry z udziałem 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu i trimetylosililoacetyleny	54
3.3. Reakcje Sonogashiry z udziałem 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu i fenyloacetyleny	63
3.4. Nietypowe właściwości 1,3,6-trietynyloazulenów	65

3.5. Reakcja Hecka z udziałem 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu	67
3.6. Poszukiwania nowej metody syntezy 1-etynyloazulenu.....	70
3.7. Próby wykorzystania 6-metyloazulenu do syntezy 6-etynyloazulenu	71
3.8. Synteza 6-etynyloazulenu poprzez 6-etoksykarbonyloazulen.....	76
3.9. Synteza sprzężonych układów pierścieni azulenowych.....	78
3.10. Bezpośrednie oksydacyjne wprowadzanie grupy fenyloacetylenowej do azulenu....	82
3.11. Podsumowanie	85
4. Część eksperymentalna	87
4.1. Uwagi ogólne	87
4.2. Przepisy preparatywne	88
4.2.1. Synteza substratów	88
4.2.1.1. Sulfon α -bromoetylofenylowy (2b).....	88
4.2.1.2. 1,3-Dibromoazulen (5b)	88
4.2.1.3. <i>N</i> -jodosukcynimid.....	89
4.2.1.4. 1,3-Dijodoazulen (5c).....	89
4.2.1.5. 1-Cyjano-3-jodoazulen (39).....	89
4.2.1.6. 1-Cyjano-3-formyloazulen (5f)	90
4.2.1.7. 6-Metyloazulen (42)	91
4.2.1.8. Nadchloran dimetyloimoniowy 5-dimetyloamino-3-etoksykarbonylo-2,4-pentadienu.....	92
4.2.1.9. 6-Etoksykarbonyloazulen (48).....	93
4.2.1.10. BaMnO ₄	94
4.2.1.11. 2-Oksopropylofosfonian dimetylowy	94
4.2.1.12. 1-Diazo-2-oksopropylofosfonian dimetylowy.....	95
4.2.2. Funkcjonalizacja pozycji 6- azulenu z wykorzystaniem sulfonu α -chloroetylofenylowego	96
4.2.2.1. 6-[1-(1-Chloro-1-fenylosulfonyloetylo)]-1,6-dihydroazulen (3a).....	96
4.2.2.2. Sulfon α -(azulen-6-ylo)etylowo-fenylowy (4)	96
4.2.3. Reakcje hydroksylowania pochodnych azulenu.....	98
4.2.3.1. 1-Cyjano-6-hydroksyazulen (6b).....	98
4.2.3.2. 1,3-Dichloro-6-hydroksyazulen (6a)	98
4.2.3.3. 6-Acetyloksy-1,3-dichloroazulen (8a).....	99
4.2.3.4. 6-Acetyloksy-1,3-dibromoazulen (8b)	100
4.2.3.5. 6- <i>t</i> -Butylodimetylosililoksy-1,3-dibromoazulen (10).....	101
4.2.3.6. 6-Acetyloksy-1,3-dijodoazulen (8c).....	101
4.2.3.7. 6-Acetyloksy-1-cyjanoazulen (8d)	102
4.2.3.8. Reakcja hydroksylowania 1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulenu (5g)	103
4.2.3.9. 1-Cyjano-6-mesyloksyazulen (11b).....	104
4.2.3.10. 1,3-Dibromo-6-mesyloksyazulen (11a).....	105

4.2.3.11. 1,3-Dibromo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (12a).....	106
4.2.3.12. 1,3-Dibromo-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulen (14)	108
4.2.3.13. 1-Cyjano-3-formylo-6-mesyloksyazulen (11d).....	108
4.2.3.14. 1,3-Dicyjano-6-mesyloksyazulen (11c)	109
4.2.4. Reakcje Sonogashiry z udziałem trimetylosililoacetylenu, propynu i fenyloacetylenu.....	111
4.2.4.1. 1,3-Bis(trimetylosililoetynylo)azulen (5g).....	111
4.2.4.2. 1-Cyjano-3-trimetylosililoetynyloazulen (40).....	111
4.2.4.3. 1-Cyjano-6-trimetylosililoetynyloazulen (24).....	112
4.2.4.4. 1-Cyjano-3,6-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (28)	113
4.2.4.5. 1,3,6-Tris(trimetylosililoetynylo)azulen (21).....	114
4.2.4.6. 6-Mesyloksy-1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (19)	115
4.2.4.7. 1-Bromo-3,6-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (20) i 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulen (21)	116
4.2.4.8. 1-Bromo-6-mesyloksy-3-trimetylosililoetynyloazulen (17)	117
4.2.4.9. 1,3,6-Tris(fenyloetynylo)azulen (34)	118
4.2.4.10. 1-Bromo-3,6-bis(fenyloetynylo)azulen (33) i 1,3,6-tris(fenyloetynylo)azulen (34).....	119
4.2.4.11. 1,3-Dibromo-6-trimetylosililoetynyloazulen (18).....	120
4.2.4.12. 1,3-Dibromo-6-metyloetynyloazulen (22)	121
4.2.4.13. 1,3-Dibromo-6-fenyloetynyloazulen (31)	122
4.2.5. Reakcje Hecka.....	124
4.2.5.1. 1-Bromo-6-mesyloksy-3-(2-fenyłowinylo)azulen (36)	124
4.2.5.2. 1,3-Dibromo-6-(2-fenyłowinylo)azulen (37).....	125
4.2.6. Reakcje przekształcania grupy metylowej w 6-metyloazulenie	126
4.2.6.1. Oksym 6-formyloazulenu (43).....	126
4.2.6.2. 6-Chlorometyloazulen (44)	126
4.2.6.3. 1,2,3-Trichloro-6-metyloazulen (46) i 6-chlorometyloazulen (44).....	128
4.2.7. Ciąg przekształceń syntetycznych 6-etoksykarbonyloazulenu w 6-etynyloazulen	129
4.2.7.1. 6-Hydroksymetyloazulen (49).....	129
4.2.7.2. 6-Formyloazulen (50).....	129
4.2.7.3. 6-Etynyloazulen (51).....	130
4.2.8. Reakcje zdejmowania grupy trimetylosililowej.....	131
4.2.9. Synteza sprzężonych układów pierścieni azulenowych.....	133
4.2.9.1. 1-(1-Bromo-6-mesyloksyazulen-3-ylo)-2-(1-cyjanoazulen-3-ylo)etyn (53) .	133
4.2.9.2. Bis(1-cyjanoazulen-6-ylo)etyn (54)	133
4.2.10. Reakcje oksydatywnego wprowadzania grupy fenyloacetylenowej do azulenu	135
4.2.10.1. Reakcja ONSH 1,3-dicyjanoazulenu (5e) z anionem fenyloacetylenu (29 ⁻)	135

4.2.10.2. Reakcja ONSH 1-cyjanoazulenu (5d) z anionem fenyloacetyleny (29 ⁻)....	136
4.2.11. Pozostałe syntezy.....	138
4.2.11.1. 1-Cyjano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (12b).....	138
4.2.11.2. 1-Cyjano-3-(1-trifluorometanosulfonylo-1,4-dihydropirydyn-4-ylo)-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (13) i 1-cyjano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (12b).....	139
4.2.11.3. 1,4-Bis(azulen-1-ylo)-2,3-diazabutadien (52)	139
4.2.11.4. 1,3,6-Tribromoazulen (15).....	140
4.2.11.5. 1-Cyjano-3-jodo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (27)	141
4.2.11.6. 1-Cyjano-3-jodo-6-trimetylosililoetynyloazulen (26)	141
4.2.12. Opis struktury krystalograficznej zielonych kryształów 1,3,6-tris(fenyloetynylo)azulenu	143
5. Spis cytowanej literatury.....	146

Wykaz skrótów

Ac – grupa acetylowa

aq. – roztwór wodny

Bu – butyl

c – ciekły

Cy – cykloheksyl

DABCO – 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan

DDQ – 2,3-dichloro-5,6-dicyjanobenzochinon

dba – dibenzylidenoaceton

DBU – 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en

DIBAL-H – wodorek diizobutyloglinu

DME – 1,2-dimetoksyetan

DMF – *N,N*-dimetyloformamid

DMSO – dimetylosulfotlenek

dppe – 1,2-bis(difenylofosfino)etan

dppb – 1,4-bis(difenylofosfino)butan

dppp – 1,3-bis(difenylofosfino)propan

eq. – równoważnik molowy (ekwiwalent)

EI – jonizacja wiązką elektronów (ang. *electron ionization*)

ESI – jonizacja przez rozpylanie w polu elektrycznym (ang. *electrospray ionization*)

Et – etyl

Hex – *n*-heksyl

HPLC – wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. *high performance liquid chromatography*)

IR – spektroskopia podczerwieni (ang. *infrared*)

LDA – amidek diizopropylolitowy

Me – metyl

Mes – mezytyl

Ms – grupa metanosulfonowa CH_3SO_2

MS – spektrometria mas (ang. *mass spectrometry*)

NBS – *N*-bromosukcynimid

Nf – grupa nonafluorobutanosulfonowa $\text{C}_4\text{F}_9\text{SO}_2$

NIS – *N*-jodosukcynimid

NMR – magnetyczny rezonans jądrowy (ang. *nuclear magnetic resonance*)

Ph – fenyl

Pr – propyl

PTC – kataliza przeniesienia międzyfazowego (ang. *phase transfer catalysis*)

t-Bu – *tert*-butyl

Tf – grupa trifluorometanosulfonowa CF_3SO_2

THF – tetrahydrofuran

TLC – chromatografia cienkowarstwowa (ang. *thin layer chromatography*)

TMS – grupa trimetylosililowa

Tol – toluil

UV/VIS – spektroskopia w zakresie ultrafioletu i światła widzialnego (ang. *ultraviolet-visible*)

ZPW – zastępcze podstawienie wodoru (ang. VNS – *vicarious nucleophilic substitution of hydrogen*)

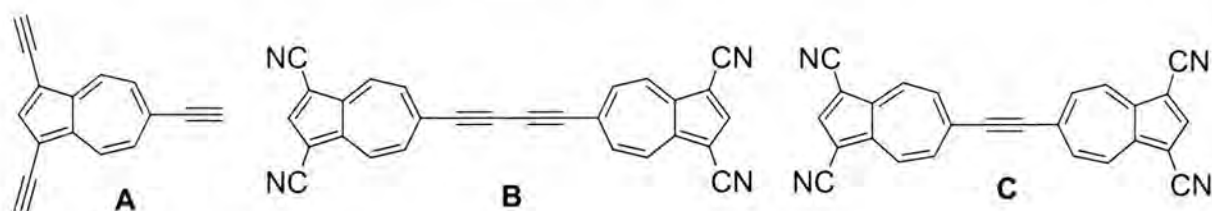
% wzgl. int. – procent względnej intensywności

1. Wstęp

Chemia azulenu jest interesującym działem chemii związków aromatycznych. Jest to obszar testowania nowych koncepcji, sprawdzania metod dobrze ugruntowanych w chemii jak również ważne pole syntezy związków o ciekawych własnościach, stanowiących obiekt zainteresowania także dla badaczy innych specjalności. Znajduje to odbicie w licznie ukazujących się publikacjach związanych z tą tematyką. W ten nurt badawczy wpisują się także projekty naukowe dotyczące chemii azulenu realizowane w IChO PAN.

Wśród rozlicznych kierunków badań w obszarze chemii obserwuje się wzrastające zainteresowanie związkami zawierającymi nienasycone wiązania $C\equiv C$. Związany z tym jest rozwój metod katalitycznych, które stanowią zarówno narzędzie w syntezie tych układów (np. reakcja Sonogashiry), jak również wykorzystują je do dalszych przekształceń (np. reakcja metatezy). Łączenie bloków budulcowych wiązaniem potrójnym $C\equiv C$ pozwala otrzymywać związki, w których możliwe jest oddziaływanie elektronowe pozostających w ustalonej odległości połączonych tym wiązaniem fragmentów cząsteczek. Dodając kolejne jednostki $C\equiv C$ odległość tę można zwiększać i tym samym modyfikować właściwości danego związku. Odpowiednio długie łańcuchy $(-C\equiv C-)_n$ o charakterze polimerów są traktowane niekiedy jako kolejna odmiana alotropowa węgla – obok grafitu, diamentu i fulerenów.¹ Z drugiej strony, łącząc pierścienie aromatyczne wiązaniami potrójnymi w rozgałęzione układy można otrzymywać dendrimery² – polimery o wysoce uporządkowanej, fraktalopodobnej strukturze. Właściwości i możliwości zastosowań tych nowych układów stanowią ostatnio przedmiot intensywnych badań.

Celem niniejszej rozprawy jest opracowanie metody funkcjonalizacji azulenu, która pozwoliłaby w kontrolowany sposób wprowadzać do tego układu podstawniki acetylenowe tak, aby umożliwić syntezę serii związków o potencjalnie interesujących właściwościach i zastosowaniach, takich jak: 1,3,6-trietynyloazulen (**A**), 1,4-bis(1,3-dicyjanoazulen-6-ylo)butadiyn (**B**) i 1,2-bis(1,3-dicyjanoazulen-6-ylo)etyń (**C**; Rysunek 1).



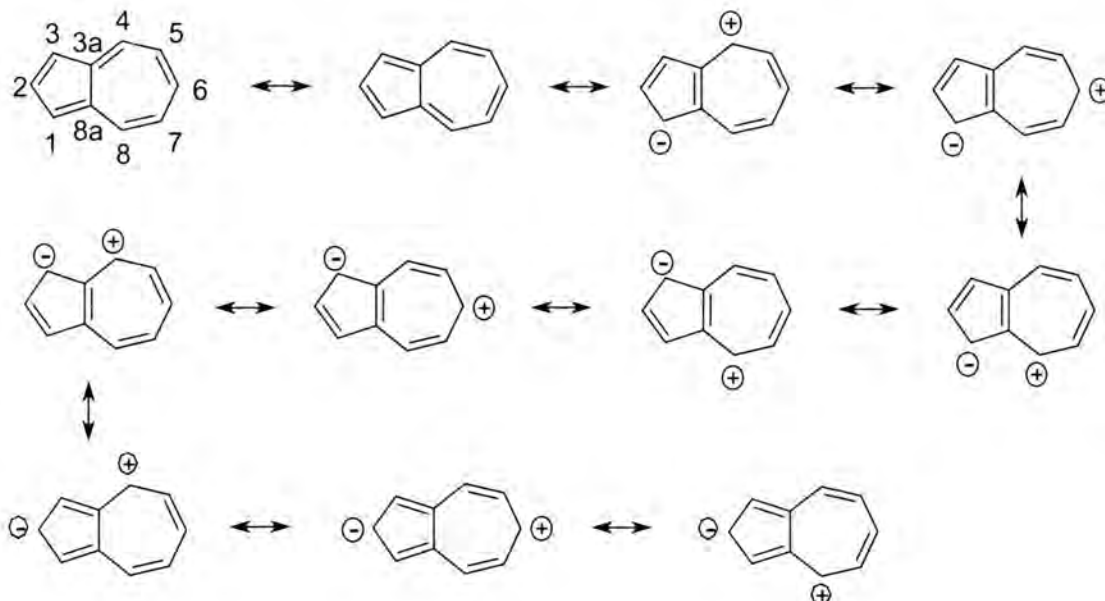
Rysunek 1

Związek **A** może stanowić blok budulcowy bardziej złożonych sprzężonych π -elektronowo układów typu dendrymerów,³ zaś związki **B** i **C**, będąc wysoce spolaryzowanymi strukturami, są zdolne tworzyć kompleksy z przeniesieniem ładunku o wyjątkowo interesujących własnościach.⁴ Wspólnym elementem strukturalnym wszystkich wyżej wymienionych połączeń jest 6-etynyloazulen. Stąd też z celem tej pracy nierozdzielnie jest związana problematyka opracowania skutecznej metody funkcjonalizacji w azulenie pozycji 6-, która ostatecznie pozwoli na wprowadzenie podstawnika acetylenowego w tę pozycję. Jest to zagadnienie dotychczas bardzo słabo rozpoznane w literaturze. Wyniki przeprowadzonych w tym kierunku badań zostały przedstawione w obszernych fragmentach niniejszej rozprawy.

2. Część literaturowa

2.1. Wprowadzenie

Azulen i jego pochodne stanowią interesującą klasę związków aromatycznych. Azulen jest węglowodorem nienaprzemiennym, którego entalpia tworzenia fazy stałej wynosi 212,3 kJ/mol,⁵ aż około 133 kJ/mol więcej niż izomerycznego naftalenu. Pomimo tej znacznej różnicy w entalpiach, azulen charakteryzuje się wysoką trwałością kinetyczną. Izomeryzacja azulenu do naftalenu zachodzi ilościowo w próżni w temperaturze 330°C.⁶ Mechanizm tej rzadko spotykanej izomeryzacji związku aromatycznego do innego układu aromatycznego jest w dalszym ciągu szczegółowo badany i dyskutowany.^{7,8} Wysoką trwałość oraz aromaticzność azulenu tłumaczy się jego dwubiegunową strukturą, którą można traktować jako połączenie kationu tropyliowego i anionu cyklopentadienylowego. Każdy z wymienionych układów posiada po 6 elektronów π (Schemat 1)^{9,10} i zgodnie z regułą Hückla ma charakter aromatyczny.



Schemat 1

Entalpia sublimacji azulenu ($76,880 \pm 1,630$ kJ/mol),¹¹ niewiele większa niż entalpia sublimacji niepolarnego naftalenu ($72,600 \pm 0,300$ kJ/mol),¹¹ wydaje się zaprzeczać znaczącemu udziałowi dwubiegunowej struktury azulenu.¹² Argumentami przemawiającymi za strukturą dwubiegunową azulenu jest jego znaczny moment dipolowy, który zależnie od metody pomiarowej wynosi: $1,00 \pm 0,05$ D (w dioksanie),¹³ $1,08 \pm 0,02$ D (w benzenie),¹⁴ lub $0,796 \pm$

0,014 D (dla cząsteczki w stanie podstawowym w fazie gazowej),¹⁵ jak i to, że pierścień siedmioczłonowy azulenu jest podatny na atak nukleofilów, a pięcioczłonowy – elektrofilów. Interesujące jest, że w stanie wzbudzonego wektora momentu dipolowego azulenu jest skierowany przeciwnie niż w stanie podstawowym, czyli w kierunku pierścienia siedmioczłonowego.¹⁶

Azulen wykazuje nietypową fluorescencję, która jest wynikiem bezpośredniego przejścia pomiędzy singletowym stanem wzbudzonego S_2 a singletowym stanem podstawowym S_0 ,¹⁷⁻¹⁹ a nie jak ma to zwykle miejsce w wyniku zgodnego z regułą Kasha przejścia $S_1 \rightarrow S_0$.²⁰

Niezmiernie prosta cząsteczka azulenu posiada szereg interesujących właściwości. Może tworzyć anionorodnik, kationorodnik, a nawet dianion,²¹ przy czym jeden z pierścieni szkieletu azulenu zachowuje aromatyczność. Wprowadzenie odpowiednich podstawników we właściwe pozycje (np. elektronoakceptorowych grup cyjanowych w pozycje o wysokim współczynniku LUMO: 2-, 4-, 6- i 8-) powoduje taki wzrost powinowactwa elektronowego, że na przykład w wyniku reakcji 2,4,6,8-tetracyanoazulenu z KI możliwe jest otrzymanie soli potasowej trwałej w roztworach organicznych i w obecności tlenu.⁴ Kation metylowy podstawiony trzema cząsteczkami 6-dimetyloaminoazulenu jest najtrwalszym otrzymanym dotychczas kationem metylowym z najwyższą znaną wartością pK_R^+ wynoszącą 24,3.²²

Złożone sprzężone układy wielu pierścieni azulenowych posiadają interesujące właściwości elektrochemiczne, tak jak np. heksakis[1,3-bis(heksyloksykarbonylo)azulen-6-yloetynylo]benzen, który tworzy heksaanion i ponadto wykazuje właściwości ciekłego kryształu.^{23,24} W chemii supramolekularnej azulen i jego pochodne były używane zarówno jako gość²⁵ jak i gospodarz.²⁶⁻²⁹ Znane jest wykorzystanie cząsteczki azulenu w diadach (ang. *dyad*).^{30,31} Spora grupa prac badawczych koncentruje się wokół nieliniowych właściwości optycznych pochodnych azulenowych,³²⁻⁴⁴ kompleksów z przeniesieniem ładunku,^{4,45} czy kompleksów metaloorganicznych, również bimetalicznych i trimetalicznych.⁴⁶⁻⁶¹ Były również podejmowane udane próby syntezy polimerów zawierających cząsteczki azulenu.^{58,62}

Zebrane dotychczas wyniki pokazują, że azulen stanowi interesujący blok budulcowy dla konstrukcji zaawansowanych materiałów z zastosowaniami w elektronice,⁶³ fotonice czy nanotechnologii.

2.2. Podstawowe metody funkcjonalizacji azulenu

Dostępność handlowa pochodnych azulenu jest ciągle bardzo mała, tak że każdy chemik syntetyk planujący otrzymanie pochodnych azulenu rozpoczyna syntezę od funkcjonalizacji niepodstawionego azulenu, o ile ze względu na trudności w funkcjonalizacji nie jest konieczna synteza szkieletu azulenu zawierającego odpowiednie podstawniki. Struktura elektronowa azulenu (Schemat 1, str. 9) powoduje, że pierścień pięcioczłonowy, a zwłaszcza pozycje 1- i 3-, jest wysoce podatny na atak czynników elektrofilowych, a pozycje 4-, 6-, i 8- pierścienia siedmioczłonowego wykazują dużą aktywność w reakcji z nukleofilami. Stąd też ogólnie można stwierdzić, że funkcjonalizacja pozycji 1-, 3-, 4-, 6- i 8- w azulenie jest dużo łatwiejsza niż pozycji 2-, 5- i 7-.

2.2.1. Reakcje elektrofilowe

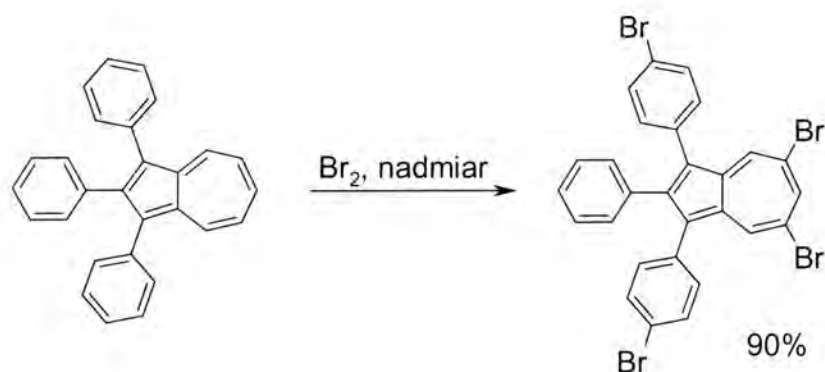
2.2.1.1. Halogenowanie

Duża nukleofilowość pięcioczłonowego pierścienia azulenu powoduje, że otrzymanie 1,3-dihalogenopochodnych azulenu nie stwarza trudności, jednocześnie jednak synteza niektórych 1-halogenoazulenów przebiega mało selektywnie, nawet przy użyciu nadmiaru azulenu względem czynnika halogenującego.

1,3-Dichloroazulen można otrzymać z azulenu i CuCl_2 z wydajnością 95%,⁶⁴ lub też chlorując azulen *N*-chlorosukcynimidem z wydajnością 65%.⁶⁵ W reakcji azulenu z dwoma równoważnikami *N*-bromosukcynimidu można otrzymać 1,3-dibromoazulen z ilościową wydajnością.⁶⁶ Jodowanie azulenu dwoma równoważnikami *N*-jodosukcynimidu pozwala otrzymać 1,3-dijodoazulen z wydajnością 90%.¹⁴ Trzeba jednak zaznaczyć, że 1,3-dijodoazulen jest związkiem dosyć nietrwałym, stopniowo rozkładającym się nawet w temperaturze obniżonej do 0°C.

Po wprowadzeniu atomów halogenu w pozycje 1- i 3- możliwe jest dalsze halogenowanie, które zachodzi w pozycji 5-, aczkolwiek wydajności 1,3,5-trichloroazulenu i 1,3,5-tribromoazulenu są niskie (około 20%).⁶⁷

W przypadku halogenowania 1,2,3-trifenyloazulenu nadmiarem bromu otrzymuje się z wysoką wydajnością produkt bromowania dwóch pierścieni fenyłowych i pierścienia azulenowego w pozycjach 5- i 7- (Schemat 2).⁶⁸



Schemat 2

W reakcji *N*-halogenosukcynimidów z azuleniem można też otrzymać monopodstawione 1-halogenoazuleny, problem stanowi jednak synteza 1-jodoazulenu. O ile synteza z użyciem jednego równoważnika *N*-bromosukcynimidu pozwala otrzymać z azulenu 1-bromoazulen w postaci nietrwałego oleju z bardzo wysoką wydajnością (97%)⁶⁹ i analogicznie chlorowanie *N*-chlorosukcynimidem daje 1-chloroazulen z wydajnością ponad 70%,^{65,70} to już próba jodowania z użyciem jednego równoważnika *N*-jodosukcynimidu powoduje, że otrzymujemy trudną do rozdzielenia mieszaninę 1-jodoazulenu i 1,3-dijodoazulenu.⁷¹ Sposobem na selektywne otrzymanie 1-jodoazulenu jest użycie ICl,⁶⁹ co nie zmienia jednak faktu, że produkt jest bardzo nietrwały i rozkłada się już w temperaturze pokojowej.^{69,72}

Syntezę 1-fluoroazulenu i 1,3-difluoroazulenu można przeprowadzić używając różnych czynników fluorujących, np. XeF₂,⁷³ czy też różnych *N*-fluorowych pochodnych pirydyny.⁷⁴ Istotnym problemem w tych syntezach jest rozdział 1-fluoroazulenu i 1,3-difluoroazulenu, który daje się przeprowadzić dopiero z pomocą technik HPLC.

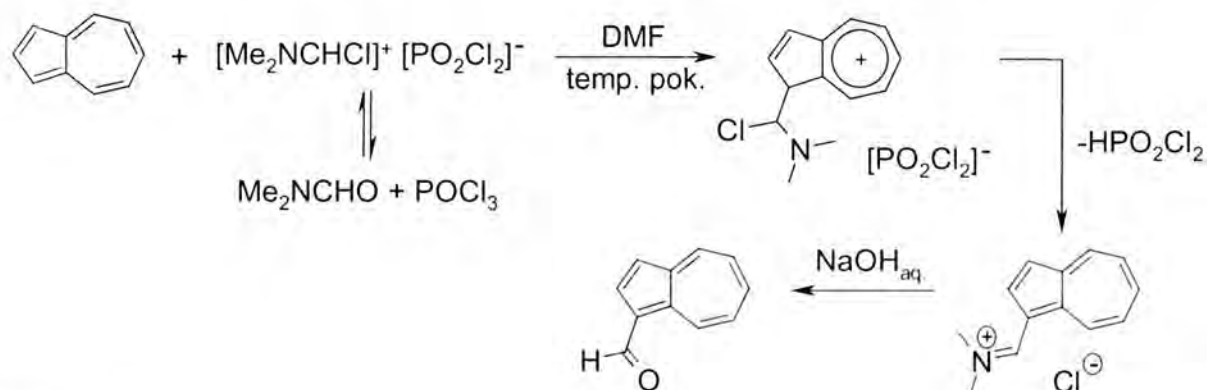
2.2.1.2. Alkilowanie

Synteza 1-alkiloazulenów w reakcji Friedla-Crafts'a z pierwszo- i drugorzędowymi halogenoalkanami daje jedynie niewielkie wydajności pożądaných produktów.⁷⁵ Również alkilowanie azulenu solami oksoniowymi nie daje dobrych rezultatów,⁷⁵ choć alkilowanie 4,6,8-trimetyloazulenu tetrafluoroboranem trietylooksoniowym pozwala otrzymać 1-etylo-4,6,8-trimetyloazulen z wydajnością 65%.⁷⁶ Alkilowanie Friedla-Crafts'a azulenu chlorkiem *t*-butylu pozwala otrzymać 1-*t*-butyloazulen z wydajnością 54%.⁷⁷ W przypadku syntezy 1-metyloazulenu znacznie lepszym rozwiązaniem niż bezpośrednie alkilowanie azulenu jest synteza z 1-formyloazulenu poprzez redukcję Wolffa-Kiżnera.^{78,79}

Z dobrymi wydajnościami można również przeprowadzić alkiłowanie azulenu solami trwałych karbokationów takich jak tritylowy i tropyliowy,⁷⁶ lub też wytwarzając *in situ* stabilny karbokation z alkoholu, np. z *t*-butanolu⁷⁶ czy difenylometanolu.⁷⁷

2.2.1.3. Acylowanie

Grupę formylową można wprowadzić do cząsteczki azulenu w reakcji z odczynnikiem Vilsmeiera utworzonym z *N,N*-dimetyloformamidu i tlenochlorku fosforu.^{79,80} Ten łagodny czynnik elektrofilowy przyłącza się do azulenu w pozycji 1– z utworzeniem soli azuleniowej. Odlączenie cząsteczki kwasu dichlorofosfonowego prowadzi do powstania stabilnej, rozpuszczalnej w wodzie soli imoniowej, która w wyniku zasadowej hydrolizy przekształca się w 1-formyloazulen (Schemat 3). Wydajność syntezy przekracza 90%. W analogiczny sposób, używając innych *N,N*-dimetyloamidów, można otrzymać szereg 1-acyloazulenów.⁷⁹



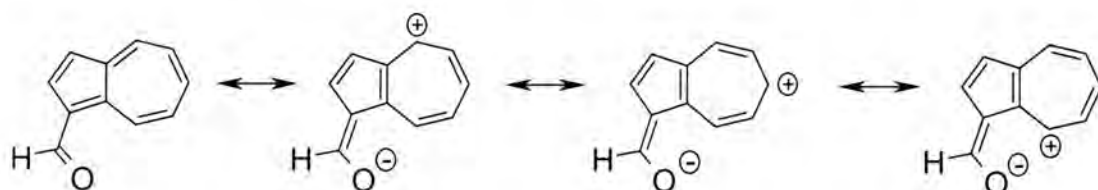
Schemat 3

Wprowadzona grupa formylowa zmniejsza podatność pierścienia pięciocłonowego na atak elektrofilowy, tak więc można selektywnie przeprowadzić monoformylowanie.^{79,80} Dla otrzymania 1,3-diformyloazulenu konieczne jest podwyższenie temperatury reakcji do 85°C.⁷⁹

Dzięki łatwej syntezie i szerokim możliwościom dalszych przekształceń, takich jak: utlenianie do kwasu,⁸¹ redukcja,^{78,79} tworzenie oksymu,^{79,82} kondensacja z C–H kwasami,⁷⁹ reakcja Wittiga i McMurry'ego,⁷² 1– i 1,3-diformyloazulen stanowią dogodne substraty do syntezy wielu innych pochodnych. Trzeba jednak zaznaczyć, że aktywność grupy formylowej w pozycji 1– różni się od aktywności typowych aldehydów takich jak benzaldehyd. Przykładowo 1-formyloazulen nie wstępuje w reakcję Cannizaro. Obniżona elektrofilowość grupy karbonylowej tłumaczy się sprzężeniem z pięciocłonowym pierścieniem azulenu (Schemat



4).⁷⁹ Możliwe jest zresztą otrzymanie trwałych pochodnych enolowej formy grupy formylowej w postaci *O*-alkilowanych soli 1-formyloazulenu.⁷⁹



Schemat 4

Wprowadzenie grupy formylowej w pozycję 2- przysparza znacznie więcej trudności. Możliwe jest otrzymanie 2-formylogwajazulenu z 3-formylogwajazulenu w wyniku termicznej migracji grupy formylowej (w temperaturze 200°C), jednak wydajność produktu w tej reakcji wynosi poniżej 10% (Schemat 5).^{83,84}



Schemat 5

Gdy pozycje 1- i 3- są zablokowane grupami metylowymi, formylowanie Vilsmeiera zachodzi w pozycji 2- z wydajnością 21%.⁸⁵ W przypadku gdy w pozycjach 1- i 3- znajdują się podstawniki łatwo tworzące karbokationy (izopropylowy, *t*-butylowy), to w reakcji Vilsmeiera powstaje głównie produkt podstawienia *ipso*, a w dalszej kolejności produkt formylowania w pozycji 5-. O ile w przypadku podstawników izopropylowych powstaje również produkt formylowania w pozycji 2-, to podstawniki *t*-butylowe stanowią na tyle dużą przeszkodę steryczną, że formylowanie w tej pozycji nie zachodzi.⁸⁵

Acylowanie azulenu w pozycji 1- i 3- można również przeprowadzić w wyniku reakcji z bezwodnikami kwasowymi takimi jak: bezwodnik octowy (w obecności AlCl₃),⁸⁶ (Cl₃CCO)₂O⁸⁷ i (F₃CCO)₂O,^{87,88} lub też chlorkami kwasowymi, np. AcCl (w obecności SnCl₄).⁸⁹ Innego typu metodą otrzymywania acylowych pochodnych w pięcioczłonowym pierścieniu azulenu jest utlenianie pochodnych alkilowych z wykorzystaniem DDQ.⁹⁰⁻⁹²

2.2.1.4. Reakcje z elektrofilami azotowymi

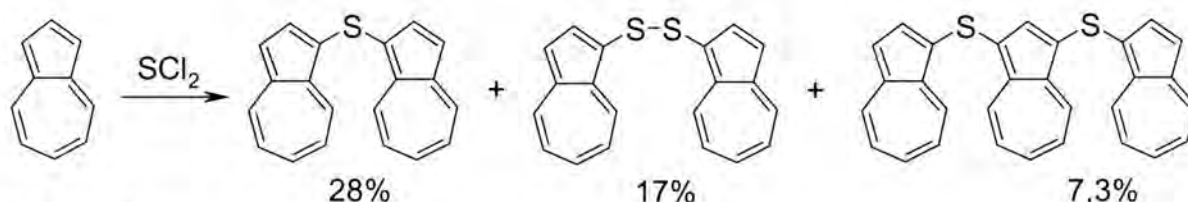
Nitrowanie azulenu tetranitrometanem pozwala otrzymać 1-nitroazulen z wydajnością 81%,⁸⁹ podczas gdy analogiczna reakcja 1,3-diizopropylazulenu jak i 1,3-di(*t*-butylo)azulenu prowadzi do otrzymania produktu z grupą nitrową w pozycji 5-.⁸⁵ Nitrowanie 1-nitroazulenu w mieszaninie kwasu azotowego i bezwodnika octowego pozwala otrzymać 1,3-dinitroazulen z wydajnością 35%.⁸⁹ 2-Nitroazulen można otrzymać z niewielką wydajnością (4%) w wyniku nitrowania azulenu $\text{Cu}(\text{NO}_2)_2$ w pirydynie.⁹³

Nitrozowanie azulenu, aczkolwiek możliwe, prowadzi do bardzo nietrwałego 1-nitroazulenu.⁷⁶ Trochę trwalszy jest 1-nitrozo-4,6,8-trimetyloazulen, jednak również tego związku nie otrzymano w czystej postaci i nie scharakteryzowano.⁷⁶ Nitrozowanie 2-amino-1-etoksykarbonyloazulenu azotynem izoamylu pozwala otrzymać trwałe 2-amino-1-etoksykarbonylo-3-nitroazulen z wydajnością 95%.⁹⁴

Azulen z łatwością wstępuje w reakcje z solami diazoniowymi.^{65,95,96} Wydajności produktów tych reakcji zwykle są wysokie, przykładowo 1-fenylazulen powstaje z wydajnością 91%.⁶⁵ Obecnie obserwuje się zainteresowanie związkami tego typu ze względu na ich nieliniowe właściwości optyczne.^{39,43}

2.2.1.5. Reakcje z elektrofilami siarkowymi

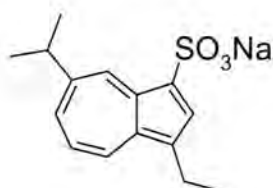
W reakcji azulenu z $(\text{SCN})_2$ można otrzymać 1-tiocyjanoazulen (wydajność 94%)⁹⁵ jak i 1,3-di(tiocyjano)azulen (wydajność 77%).⁹⁵ Reakcja azulenu z SCl_2 prowadzi do powstania mieszaniny trzech produktów (Schemat 6) połączenia pierścieni azulenu wiązaniami siarczkowymi i dwusiarczkowymi.⁹⁷



Schemat 6

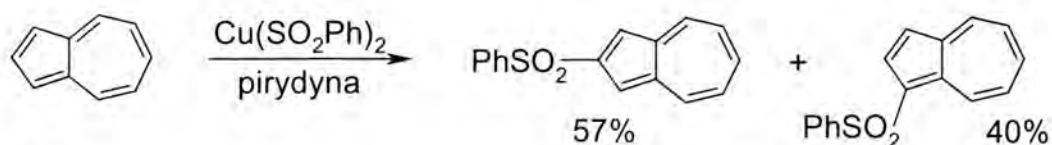
Traktując azulen ArSCl można otrzymać z dobrymi wydajnościami 1-arylosulfanyloazuleny^{76,95} lub 1,3-bis(arylosulfanylo)azuleny.⁷⁶ Podobnie z PhSOCl powstaje 1-fenylsulfinyloazulen.⁹⁸

Reakcja sulfonowania azulenu i jego pochodnych była badana z wykorzystaniem technik NMR.⁹⁹ Sulfonowanie azulenu w pozycji 1- i/lub 3- można przeprowadzić wykorzystując kompleks SO₃-dioksan.^{99,100} Wprowadzona na rynek japoński w 2000 roku sól sodowa kwasu 3-etylo-7-izopropyl-1-azulenosulfonowego (egualen, KT1-32; Schemat 7) pod nazwą handlową "Azuloxa"[®]¹⁰¹ jest nowym lekiem w leczeniu wrzodów żołądka.^{91,102-104}



Schemat 7

Syntezę różnych 1-azulenosulfonów można przeprowadzić wykorzystując sole miedzi Cu(SO₂R)₂.^{66,105} Interesujące jest, że modyfikacja warunków reakcji pozwala również otrzymać z dobrymi wydajnościami 2-azulenosulfony (Schemat 8).¹⁰⁶



Schemat 8

Prawdopodobnie reakcja może mieć przebieg rodnikowy, co tłumaczyłoby powstawanie produktu podstawienia w pozycji 2-.¹⁰⁶ Ogólnie funkcjonalizacja pozycji 2- w azulenie jest dużo trudniejsza niż pozycji 1-.

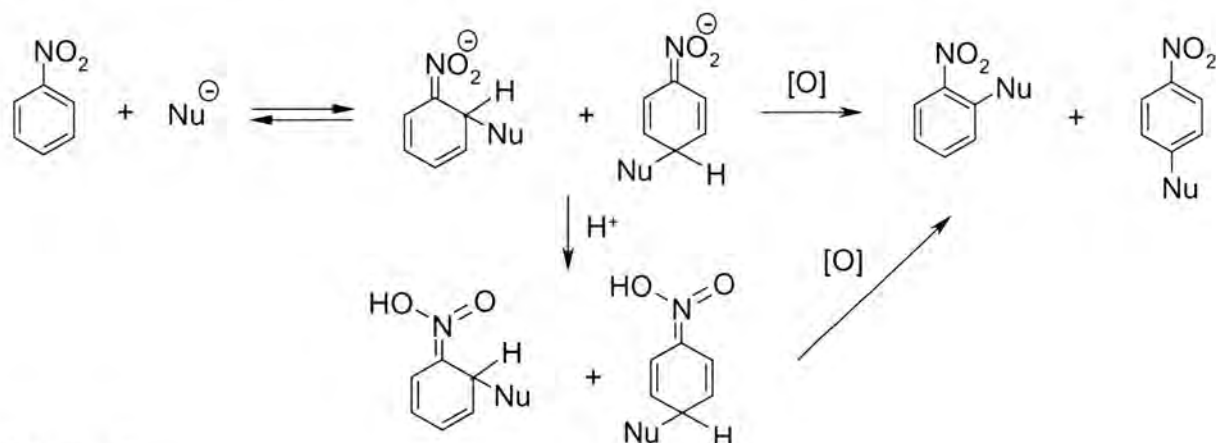
2.2.2. Reakcje nukleofilowe

Pierścień siedmioczłonowy azulenu wykazuje charakter elektrofilowy, który poprzez wprowadzenie podstawników elektronoakceptorowych w pozycje 1- i/lub 3- można dodatkowo zwiększyć. Na atak nukleofili szczególnie podatne są pozycje 4-, 6- i 8-, co wyjaśniają struktury mezoemeryczne na Schemacie 1 (str. 9).

2.2.2.1. Oksydacyjne nukleofilowe podstawienie wodoru

Oksydacyjne nukleofilowe podstawienie wodoru (ONSH)¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ stanowi interesującą metodę tworzenia nowego wiązania C-C_{Ar}. W jednym procesie bez udziału grup odchodzących (takich jak np. halogeny), wykorzystując elektrofilowy aren i nukleofilowy karboanion można

sfunkcjonalizować pierścień aromatyczny (Schemat 9). Przyłączenie nukleofila do niepodstawionego atomu węgla elektrofilowego pierścienia aromatycznego powoduje powstanie adduktu σ^H , który po utlenieniu daje produkt podstawienia atomu wodoru nukleofilem.



Schemat 9

Zwykle w tego typu reakcjach najlepsze wyniki osiąga się wykorzystując zewnętrzne utleniacze (O_2 , $KMnO_4$, chloranil, DDQ i inne), aczkolwiek znane są reakcje przebiegające spontanicznie, w których jeden z substratów (np. nitroaren) jest utleniaczem. Oprócz reakcji z nukleofilami węglowymi znane są również reakcje z udziałem nukleofili tlenowych,¹¹⁰ azotowych,¹¹¹ fosforowych¹¹² i siarkowych.¹¹³

Oksydatywne nukleofilowe podstawienie wodoru stanowi również dogodną metodę funkcjonalizacji pozycji 4-, 6- i 8- siedmioczłonowego pierścienia azulenu. Przyłączenie nukleofila do jednej z tych pozycji prowadzi do powstania anionowego adduktu σ^H , który po sprotonowaniu i utlenieniu daje formalnie produkt podstawienia wodoru nukleofilem. Możliwe jest również utlenianie anionowego adduktu σ^H bez uprzedniego protonowania. Umiarkowana elektrofilowość niepodstawionego azulenu powoduje, że addukty σ^H tworzą tylko mocne nukleofile. Wprowadzając do pięcioczłonowego pierścienia azulenu podstawniki elektronoakceptorowe można zwiększać elektrofilowość pierścienia siedmioczłonowego tak, że staje się możliwe przyłączenie słabszych nukleofili. Przeprowadzając trzy sekwencje reakcji ONSH można wprowadzić trzy podstawniki w pozycje 4-, 6- i 8-.⁴ W niektórych przypadkach możliwe jest wprowadzenie tylko dwóch podstawników.^{114,115}

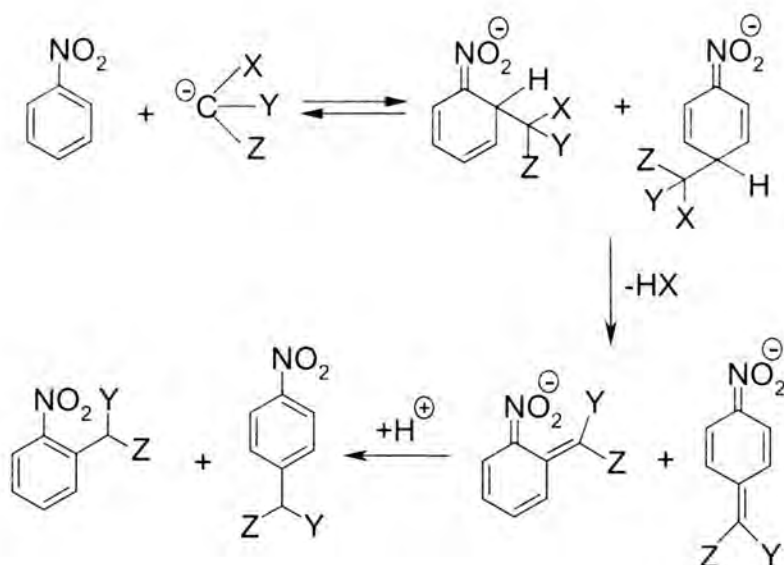
O regioselektywności przyłączenia nukleofila decydują czynniki steryczne – rozmiar nukleofila,¹¹⁶ jak i podstawniki znajdujące się w pozycjach 1- i/lub 3-, które stwarzając zawadę przestrzenną mogą utrudniać atak na atom węgla C-4 i/lub C-8.¹¹⁵ Czasem addycja nukleofila, oprócz typowego przyłączenia w pozycjach 4-, 6- i 8-, ma też miejsce w pozycji 2- (tak jak w przypadku związków Grignarda)^{117,118} i w pozycji 5-.^{118,119}

Czynniki nukleofilowe wstępujące w reakcję oksydatywnego nukleofilowego podstawienia wodoru z niepodstawionym azulenem to: MeLi,^{114,120} NaAlEt₄,¹¹⁴ LiEt,¹²⁰ *n*-BuLi,^{114,120} aniony: fenyłowy,^{114,120} kumylowy,¹¹⁴ *p*-dimetyloaminofenyłowy,¹¹⁴ α -naftyłowy,¹²⁰ α -pirydylowy,¹²⁰ ⁻CH(SR)₂,¹¹⁶ ⁻CH₂P(O)(OR)₂¹¹⁶ i inne. Azulen z podstawnikami elektronoakceptorowymi w pięcioczłonowym pierścieniu reaguje z dużo słabszymi nukleofilami takimi jak: CN⁻,^{4,115} MeO⁻,^{121,122} anion 4-aminotriazolu,¹²³ aniony enolanowe ketonów.¹²⁴ Na drodze oksydatywnej możliwe jest również wprowadzanie do 1,3-dietoksykarbonylo-2-hydroksyazulenu w pozycję 6- amin takich jak: morfolina, pirolidyna, piperidyna i dimetyloamina. Wydajności tych procesów nie przekraczają jednak 30%.¹²⁵

Najczęściej stosowanym utleniaczem w reakcjach ONSH w układzie azulenu jest *p*-chloranil (2,3,5,6-tetrachloro-*p*-benzochinon)^{114,116,120,124,126} i *o*-chloranil (3,4,5,6-tetrachloro-*o*-benzochinon).^{117-120,127} Sporadycznie spotyka się użycie innych utleniaczy takich jak: DDQ,¹¹⁵ Cu(OAc)₂,¹²⁵ KMnO₄,¹²⁸ czy tlenu.^{123,126} Możliwe jest również utlenianie adduktów σ^H na drodze elektrochemicznej.¹²²

2.2.2.2. Zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru

Zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru (ZPW) jest ogólną metodą bezpośredniego podstawiania atomu wodoru w ubogich elektronowo pierścieniach aromatycznych.¹²⁹ Pierwszym etapem reakcji jest przyłączenie karboanionu zawierającego grupę odchodzącą X do elektrofilowego pierścienia aromatycznego (np. nitrobenzenu) z utworzeniem wiązania C–C (Schemat 10).



Schemat 10

Powstałe anionowe addukty σ^H , pozostające w równowadze z substratami, pod wpływem zasady ulegają β -eliminacji HX.¹³⁰ Protonowanie powoduje odtworzenie układu aromatycznego zawierającego nowo wprowadzony podstawnik. W reakcji niewęglowych nukleofilów zawierających grupę odchodzącą można tym samym sposobem tworzyć nowe wiązania C–O czy C–N.¹³¹⁻¹³⁶

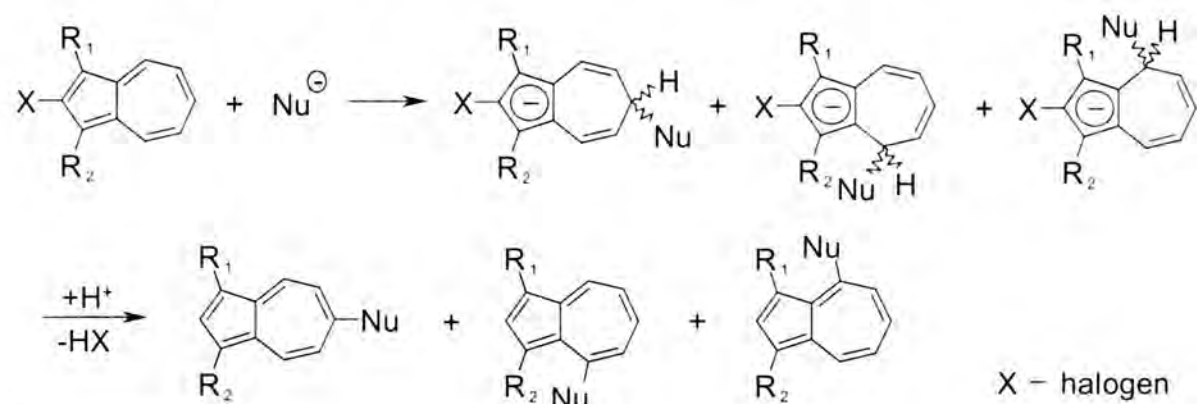
Niepodstawiony pierścień azulenu jest dostatecznie elektrofilowy, aby reagować z szeregiem karboanionów wytworzonych z prekursorów takich jak: $\text{ClCH}_2\text{SO}_2\text{NMe}_2$, $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CN}$, $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{SCH}_2\text{CN}$ ¹³⁷ i tym podobne. Wprowadzenie podstawnika elektrofilowego do pięcioczłonowego pierścienia azulenu pozwala poszerzyć spektrum reakcji o nukleofile, które z niepodstawionym azulenem nie reagują, jak np. $t\text{-BuOO}^-$.¹²³

Metodą zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru można również otrzymać 6-aminoazulen w reakcji azulenu z 4-amino-1,2,4-triazolem w obecności nadmiaru $t\text{-BuOK}$. Produkt powstaje z wydajnością 62%.^{138,139} Użycie jodku N,N,N -trimetylohydrazyniowego daje gorsze rezultaty.¹³⁹

2.2.2.3. Podstawienie *tele*

Podstawienie *tele*¹⁴⁰ jest reakcją nukleofilowej substytucji aromatycznej, w której grupa opuszczająca znajduje się więcej niż jeden atom dalej od pozycji, do której przyłącza się grupa atakująca.

Obecność atomu halogenu w pięcioczłonowym pierścieniu azulenu w pozycji 2- umożliwia w wyniku ataku nukleofila na siedmioczłonowy pierścień i następnie formalnie odejścia anionu halogenu powstanie produktu *tele*-podstawienia (Schemat 11).

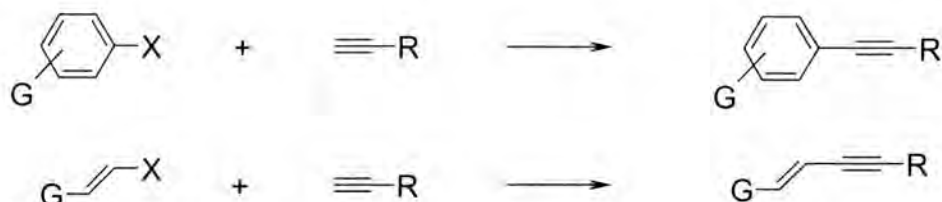


Schemat 11

W ten sposób można wprowadzić do siedmioczłonowego pierścienia azulenu podstawniki ketonowe,¹²⁴ acetylenowe,^{141,142} lub podstawnik fenyłowy.¹⁴³

2.3. Reakcja Sonogashiry

Reakcja Sonogashiry (czasem też nazywana reakcją Sonogashiry–Hagihary lub reakcją Hagihary) jest popularnym i dogodnym sposobem tworzenia wiązania C(sp)–C(sp²). Typowymi reagentami w tej reakcji są terminalne acetyleny i halogenki aryłowe lub winylowe (Schemat 12).



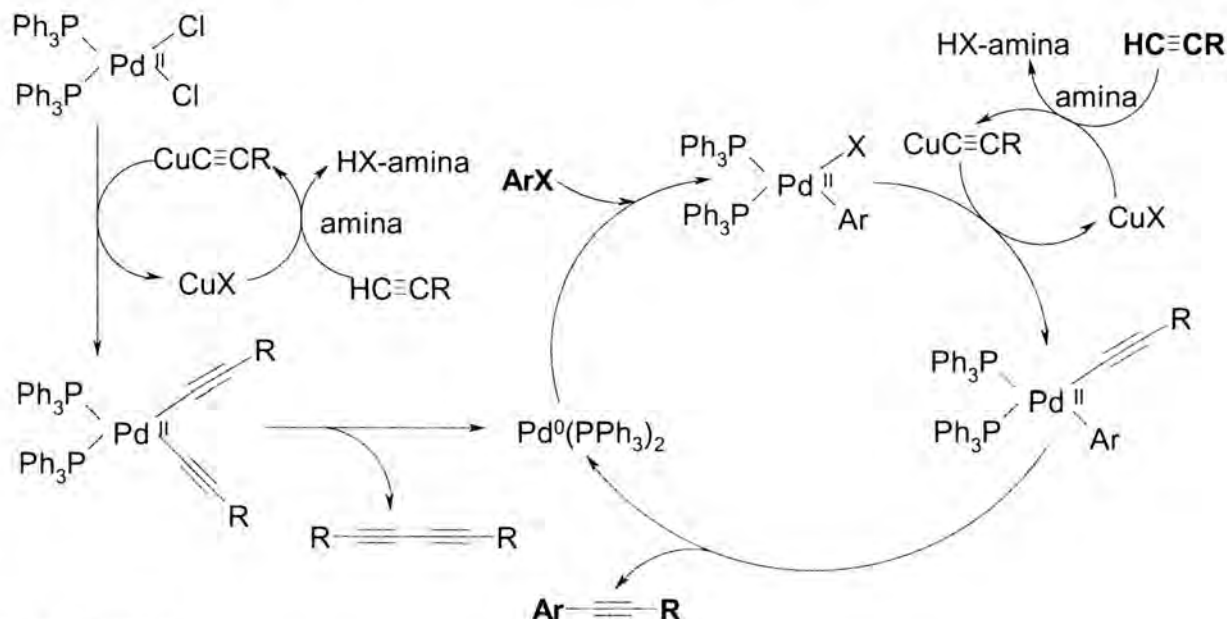
Schemat 12

Reakcja Sonogashiry przebiega z udziałem katalizatorów palladowych w postaci soli na drugim stopniu utlenienia (PdX₂), soli zawierającej w sferze koordynacyjnej Pd^{II} ligandy (PdX₂L₂), palladu na zerowym stopniu utlenienia w formie kompleksu (PdL₄), czy też Pd⁰ na węglu aktywnym. Ostatnio wykazano jednak, że reakcję tę można również przeprowadzić bez udziału jakiegokolwiek katalizatora metalicznego, wykorzystując mikrofale.^{144,145} Dodatkowo konieczna jest obecność w układzie reakcyjnym katalitycznej ilości soli Cu^I, stąd reakcję Sonogashiry można traktować jako katalityczny wariant reakcji Stephens'a–Castro,¹⁴⁶ która wykorzystuje ilościowo wytworzony acetylenek miedzi. Tym niemniej znane są coraz liczniejsze przykłady wariantu reakcji Sonogashiry bez udziału związków miedzi.¹⁴⁷⁻¹⁵² Niezbędnym składnikiem układu reakcyjnego jest zasada w ilości co najmniej stechiometrycznej – zwykle jest to amina lub sól nieorganiczna, ale i tu są znane przykłady reakcji bez użycia tego typu zasad.¹⁵⁰ Często bardzo ważnym składnikiem układu katalitycznego jest również fosfina, której rodzaj może mieć decydujące znaczenie dla powodzenia reakcji. Znane są bardzo liczne modyfikacje układu reakcyjnego pokazujące ogromny potencjał tkwiący w tej metodzie syntetycznej.

Najlepiej rolę grupy odchodzącej w reakcji Sonogashiry spełnia atom jodu, przy czym halogenki winylowe są bardziej aktywne od odpowiadających im halogenków aryłowych: jodek winylowy ≈ bromek winylowy > jodek aryłowy > chlorek winylowy >> bromek aryłowy.¹⁵³ Ogólny szereg aktywności grup odchodzących w reakcji Sonogashiry przedstawia się następująco: I ≥ OTf ≥ Br > Cl.¹⁵⁴ Znane są również inne, ale rzadko stosowane w tego typu reakcjach, grupy odchodzące. Należą do nich: kation jodoniowy^{155,156} (lepsza grupa odchodząca nawet od atomu jodu!), grupa tosyloksylowa –OTs,¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ nonafluorobutanosulfonyloksylowa –ONf,¹⁶⁰ czy –OSO₂(CF₂)₂O(CF₂)₂H.¹⁴⁸

Wpływ na aktywność substratów w reakcji Sonogashiry ma również gęstość elektronowa. Podstawniki elektronoakceptorowe w halogenku aryłowym zwiększają jego aktywność (mówimy wtedy np. o aktywowanym bromku aryłowym), w przeciwieństwie do podstawników elektrondonorowych, które ją zmniejszają. Dzięki temu efektowi kompleksy metaloorganiczne chlorobenzenu, takie jak np. $(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{Cl})\text{Cr}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)$,¹⁶¹ reagują znacznie łatwiej niż nieskompleksowany chlorobenzen, czy nawet jodobenzen. Również podstawniki przy wiązaniu potrójnym alkynu wpływają na jego aktywność w reakcji Sonogashiry – podstawniki elektrondonorowe zwiększają aktywność, a podstawniki elektronoakceptorowe ją zmniejszają, co w pewnych przypadkach powoduje zupełny brak produktu sprzęgania nawet z użyciem jodku aryłowego. W literaturze można znaleźć rozwiązania tego problemu pozwalające przeprowadzić reakcję z takimi nieaktywnymi alkynami.^{156,162-164}

Postulowany „książkowy” mechanizm reakcji Sonogashiry prezentuje Schemat 13.¹⁵³



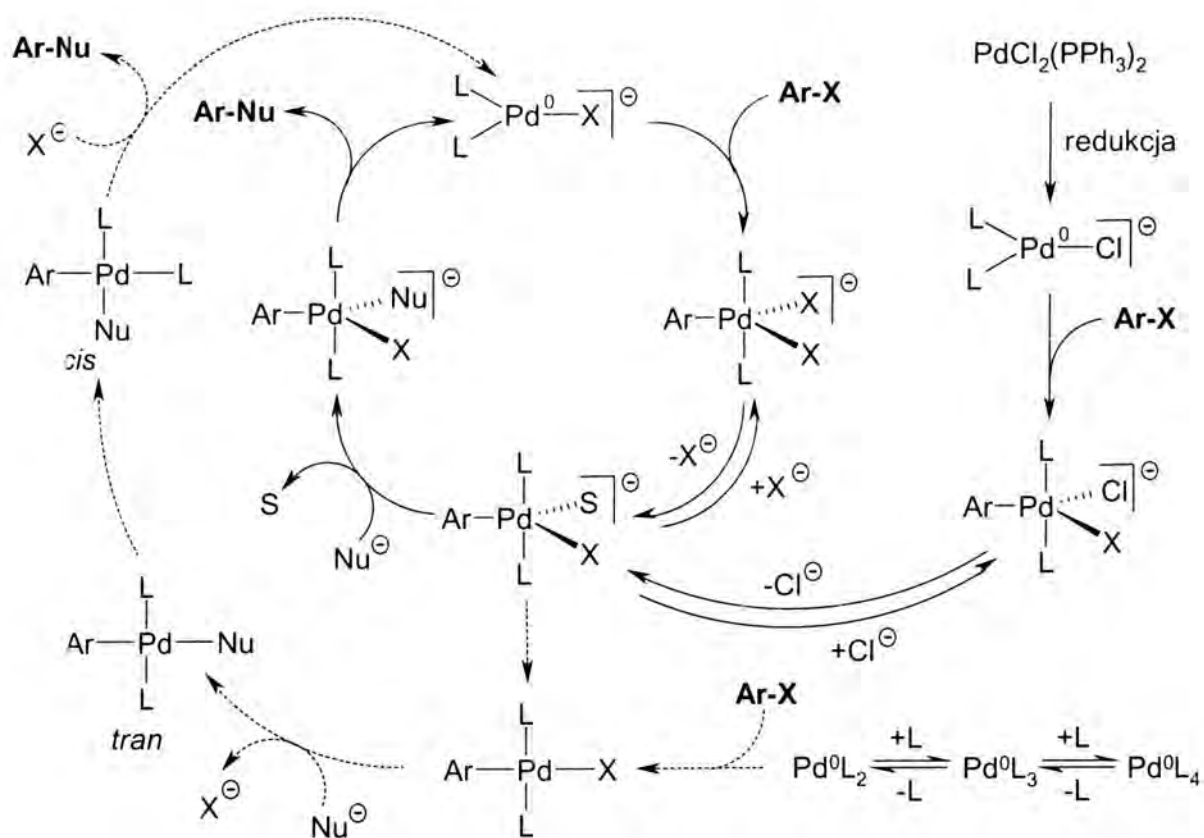
Schemat 13

Zgodnie z tym mechanizmem właściwym katalizatorem biorącym udział w cyklu katalitycznym jest koordynacyjnie niewysycony $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$, który powstaje z prekursora $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ w wyniku redukcji obecnym w mieszaninie reakcyjnej terminalnym acetylenem. Wyjaśnia to obecność w mieszaninach poreakcyjnych pochodnych butadiynowych, które są zazwyczaj niepożądanym produktem ubocznym, choć reakcja ta może być z powodzeniem wykorzystywana syntetycznie.^{165,166} Użycie jako prekursora katalizatora związku palladu na zerowym stopniu utlenienia (zazwyczaj $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) pozwala uniknąć powstawania butadiynów, które mogą stanowić trudne do oddzielenia zanieczyszczenie pożądanego produktu reakcji Sonogashiry.¹⁶⁶ Czasem jednak pomimo całkowitego usunięcia tlenu z mieszaniny

reakcyjnej i użycia $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ głównym produktem jest pochodna butadienu.¹⁶⁷ Znane są też inne metody rozwiązania tego problemu – powolne dodawanie alkinu do mieszaniny reakcyjnej,¹⁶⁸ powolne generowanie w mieszaninie reakcyjnej terminalnego alkinu z prekursora,^{169,170} prowadzenie reakcji w atmosferze mieszaniny gazów wodoru i azotu.¹⁷¹ Wykazano również, że sole miedzi promują reakcję oksydacyjnego sprzężenia, i bez ich udziału możliwe jest skuteczne przeprowadzenie reakcji Sonogashiry nawet w obecności powietrza.¹⁵²

Redukcja Pd^{II} do Pd^0 może zachodzić nie tylko z udziałem terminalnego alkinu. Rolę reduktora mogą spełniać również aminy, jak to wykazano w przypadku $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ i $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$,¹⁷² jak również fosfiny, co ma miejsce w przypadku $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.¹⁷³ Mechanizm redukcji $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ fosfiną był szczegółowo badany.^{174,175}

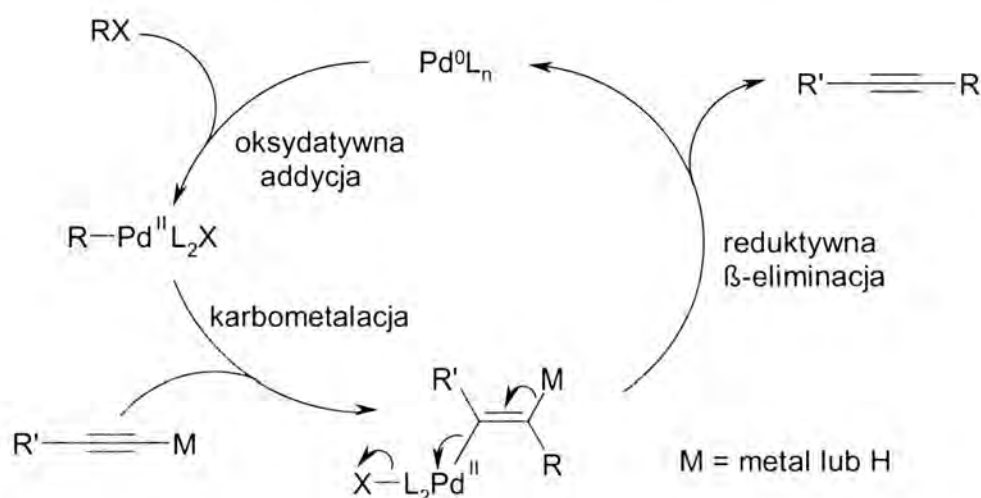
W świetle najnowszych badań zgodność przedstawionego na Schemacie 13 mechanizmu reakcji z jej rzeczywistym przebiegiem wydaje się być niezadowalająca. Badania prowadzone z wykorzystaniem spektroskopii ^{31}P NMR i metod elektrochemicznych ujawniają bardziej złożony obraz możliwych produktów pośrednich jak i dróg reakcyjnych.¹⁷⁵ Jako właściwy katalizator w reakcji postulowany jest nie pallad Pd^0 z dwoma ligandami (np. $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$), lecz z trzema (Schemat 14).



Schemat 14; Nu^- – nukleofil; L – ligand jednokleszczowy (np. PPh_3); X – halogen; S – rozpuszczalnik.

W wyniku oksydatywnej addycji tego katalizatora do halogenoarenu powstaje pięcio-koordynacyjny kompleks palladu. Cykl katalityczny zaznaczony przerywanymi strzałkami (zbliżony do prezentowanego na Schemacie 13) należy traktować jako cykl uboczny w tym przypadku, kiedy w układzie katalitycznym znajdują się aniony halogenkowe (np. dodane w postaci soli amoniowych), które koordynują pallad.

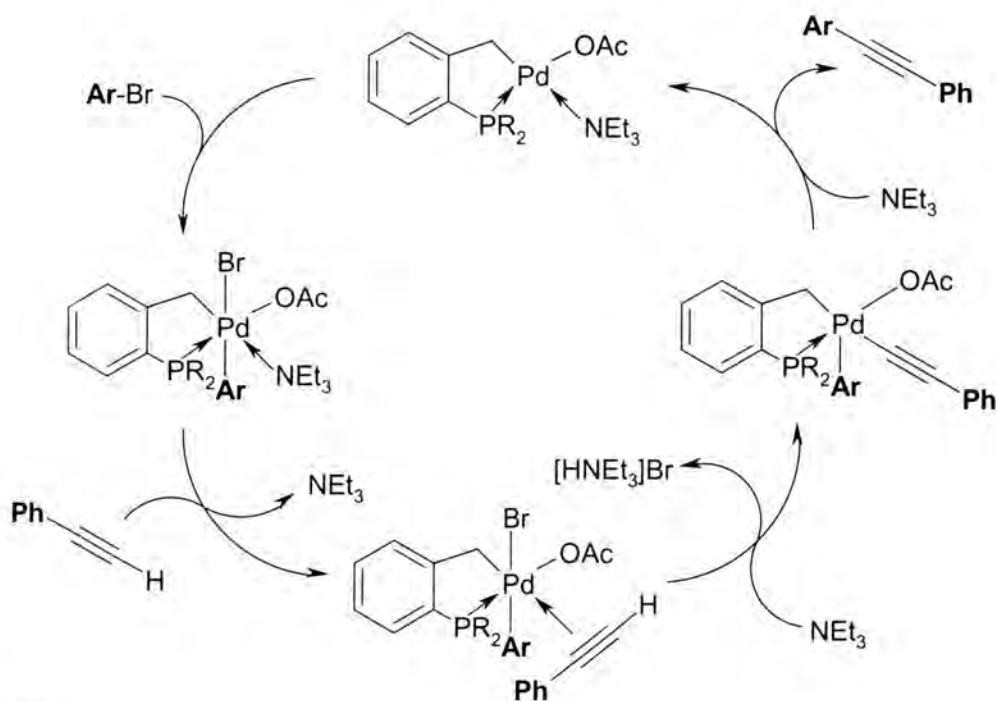
Powyższy mechanizm ciągle jest jednak spekulacją na temat możliwego przebiegu reakcji Sonogashiry i innych tego typu reakcji sprzęgania, dlatego też należy wspomnieć o innych próbach wyjaśnienia mechanizmu tej reakcji. Odmienne podejście zakłada, że reakcja przebiega nie na drodze transmetalacji, lecz karbometalacji, a więc na drodze addycji kompleksu palladu do wiązania potrójnego alkynu,¹⁷⁶ analogicznie jak ma to miejsce w reakcji Hecka, gdzie jednym z postulowanych etapów mechanizmu reakcji jest przyłączenie kompleksu palladu do wiązania podwójnego alkenu.¹⁷⁷ Mechanizm ten prezentuje Schemat 15.¹⁵⁴



Schemat 15

Argumentem wskazującym na możliwość takiego przebiegu reakcji są reakcje Sonogashiry bez użycia soli miedzi,¹⁵¹ jak również szczególne przykłady reakcji wewnątrzcząsteczkowych z wykorzystaniem zarówno terminalnych wiązań potrójnych jak i układów podstawionych.^{178,179}

Zaprezentowany krótki przegląd możliwych mechanizmów reakcji Sonogashiry pokazuje jak bardzo złożony może być przebieg tej reakcji. Co więcej, powyższe propozycje mechanizmów zapewne nie wyczerpują wszystkich realnie możliwych przebiegów reakcji. Być może ma miejsce również cykl katalityczny opierający się nie na związkach Pd⁰ i Pd^{II}, lecz Pd^{II} i Pd^{IV}. Pojedyncze doniesienia sugerujące możliwość takiego przebiegu reakcji Hecka^{180,181} i Sonogashiry¹⁸² (Schemat 16) już pojawiły się w literaturze.



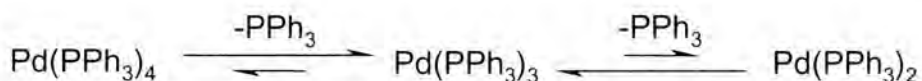
Schemat 16

2.3.1. Komponenty używane w reakcji Sonogashiry

2.3.1.1. Prekursory katalizatorów palladowych

Najstarszym, ale w dalszym ciągu używanym z powodzeniem prekursorem katalizatora palladowego w reakcji Sonogashiry jest $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$.¹⁸³ Jest to związek relatywnie tani, trwały w temperaturze pokojowej i odporny na działanie tlenu. Ma on wysoką masę cząsteczkową (701,91 u), co w przypadku reakcji prowadzonych w małej skali umożliwia odważanie milimolowych ilości tego związku.

Kolejnym często używanym katalizatorem jest $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Zawiera on pallad na zerowym stopniu utlenienia co powoduje, że jest on znacznie mniej trwały niż $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Należy go przechowywać w obojętnej atmosferze, bez dostępu światła. Również ten związek ma dużą masę cząsteczkową (1155,62 u). Katalizator ten (rozpuszczalny w CHCl_3 , DME, THF, DMF, toluenie, benzenie)¹⁸⁴ w roztworze dysocjuje, w wyniku czego powstaje $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (Schemat 17), bezpośrednio reagujący z halogenkiem arylowym. Oddysocjowanie cząsteczki PPh_3 z $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ jest jednak niekorzystne energetycznie, tak że głównym związkiem obecnym w roztworze jest nieaktywny $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$.¹⁸⁵



Schemat 17

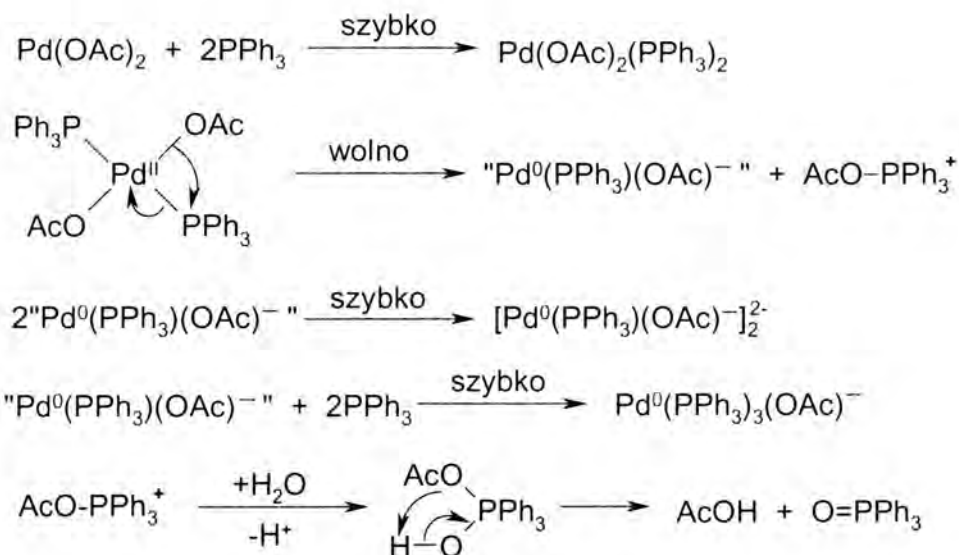
Trzeba zaznaczyć, że obecność w tym układzie katalitycznym innych niż fosfina cząstek zdolnych do kompleksowania palladu (anionów halogenkowych czy octanowych) wydatnie modyfikuje ten układ, wpływając na trwałość i aktywność katalizatora palladowego.^{185,186}

Popularnym i tanim źródłem katalizatora palladowego jest również $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Jest to trwały związek o niewielkiej masie cząsteczkowej (224,52u), rozpuszczalny w CHCl_3 , CH_2Cl_2 , acetonie, MeCN, Et_2O .¹⁸⁴ Obecność anionów octanowych w cząsteczce tej soli implikuje wiele ważnych faktów. Eksperymenty wykazały, że $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ w obecności fosfiny, aminy i wody ulega redukcji do Pd^0 , zgodnie z równaniem:¹⁷³



Reakcja przebiega ilościowo, o ile w układzie jest obecna odpowiednia ilość wody. Co więcej, wzrost ilości wody w układzie przyspiesza szybkość redukcji Pd^{II} do Pd^0 . Badania z wykorzystaniem H_2^{18}O wydają się wskazywać, że atom tlenu w tlenku fosfiny pochodzi z jonów octanowych.

Na podstawie dogłębnych badań mechanistycznych zaproponowano prawdopodobny mechanizm redukcji $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ trifenylfosfiną:^{174,175}

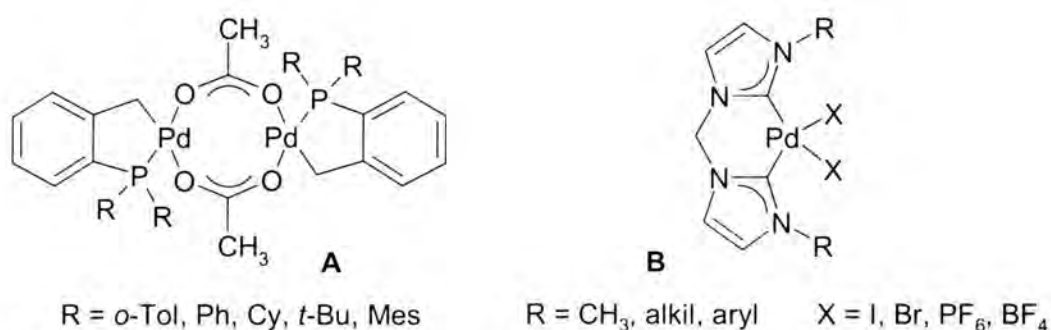


Reakcja redukcji ma charakter bardziej ogólny, o ile przy palladzie znajdują się podstawniki zawierające atom tlenu, jak np. w $\text{Pd}(\text{OCOFCF}_3)_2$.¹⁸⁷ Trzeba zaznaczyć, że wprowadzone do

układu reakcyjnego z $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ jony octanowe kompleksując pallad wpływają na jego aktywność.¹⁸⁸

Inne stosowane w reakcji Sonogashiry związki palladu to kompleksy palladu z nityrlami: $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ ¹⁸⁹ i $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$.¹⁵⁹

Odrębną klasę katalizatorów palladowych stanowią palladacykle i kompleksy karbenowe.^{190,191} Najczęściej zastosowanie w reakcji Sonogashiry mają kompleksy typu **A**, rzadziej są stosowane palladacykle karbenowe **B** (Rysunek 2) jak i inne kompleksy karbenowe.¹⁹² Możliwe jest również powstanie palladacyklu typu **A** (Rysunek 2) *in situ* z $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ i $\text{P}(o\text{-Tol})_3$,¹⁴⁷ jak i utworzenie *in situ* kompleksu karbenowego z $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ i soli imidazolu.¹⁷⁰



Rysunek 2

Palladacykle charakteryzują się wysoką trwałością. Nie są wrażliwe na tlen, wilgoć, są również trwale termicznie. W stałej postaci związek **A** (Rysunek 2, $\text{R} = o\text{-Tol}$) nie ulega rozkładowi aż do 250°C !¹⁹³ Co więcej, związek ten poddany przez wiele dni działaniu wrzącego toluenu nie ulega rozkładowi do czerni palladowej, odporny jest również na działanie mieszaniny lodowatego kwasu octowego i stężonego kwasu siarkowego (1:1).¹⁹⁴ Świadczy to o dużej trwałości wiązania C–Pd w tym kompleksie. Niebywała trwałość tego katalizatora i niepowstawanie czerni palladowej nawet w „ostrych” warunkach stwarza niemałe problemy z wyjaśnieniem mechanizmu działania tego typu katalizatorów. Rozważana jest możliwość cyklu katalitycznego opartego na związkach palladu Pd^{II} i Pd^{IV} (Schemat 16, str. 24).^{180,181}

Do innych używanych w reakcji Sonogashiry prekursorów katalizatora palladowego należy zaliczyć: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ – w miarę trwały na powietrzu kompleks Pd^0 nie zawierający fosfiny,^{195,196} $\text{Pd}/\text{C}_{\text{akt.}}$,¹⁹⁷ $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}_{\text{akt.}}$,¹⁹⁸ $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$,¹⁹⁹ $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$.^{200,201} Znane są też układy katalityczne na nośniku polimerowym.^{202,203}

Różnorodność obecnie stosowanych w reakcji Sonogashiry prekursorów katalizatora palladowego pozwala na prowadzenie reakcji w szerokim zakresie warunków z wykorzystaniem nie tylko najaktywniejszych substratów. Zastosowania przemysłowe wymuszają również

możliwość prowadzenia procesów katalitycznych przy niskiej zawartości [Pd] w mieszaninie reakcyjnej. Stąd też w niektórych pracach, obok wysokiej aktywności katalitycznej, zwraca się również uwagę na liczbę cykli katalitycznych użytego w reakcji katalizatora palladowego.^{150,152,201,204,205}

2.3.1.2. Kokatalizator

Rolę kokatalizatora w reakcji Sonogashiry (Schemat 13, str. 21) stanowią związki miedzi (I), zwykle CuI lub CuCl. Inne rodzaje soli miedzi są używane sporadycznie. Istnieje doniesienie literaturowe wskazujące, że rodzaj przeciwjonu w soli miedzi może mieć istotne znaczenie dla powodzenia reakcji.¹⁶⁰ Znane są też liczne publikacje z przykładami reakcji bez udziału soli miedzi.¹⁴⁷⁻¹⁵¹ Dowodzą one nawet, że miedź może wykazywać inhibujący wpływ na przebieg reakcji.¹⁵⁹ Otwarte pozostaje pytanie, jak zmienia się mechanizm takich reakcji w przypadku braku soli Cu(I) w mieszaninie reakcyjnej. Pierwsza propozycja mechanizmu reakcji Sonogashiry bez udziału soli miedzi ukazała się w literaturze dopiero w 2003 roku.²⁰⁰ Niewątpliwie rola soli miedzi w tej reakcji ciągle nie została jeszcze dostatecznie zbadana.

2.3.1.3. Ligandy

Ligandy koordynując pallad wpływają na jego aktywność, jak również na trwałość w mieszaninie reakcyjnej, zapobiegając wypadaniu czerni palladowej i tym samym dezaktywacji układu katalitycznego. Czynniki steryczne, opisywane np. kątem rozwarcia stożka Θ ²⁰⁶ czy też kątem przestrzennym Ω ,²⁰⁷ i elektronowe, opisywane np. stałą pK_a ,^{208,209} są parametrami, którymi bardzo często charakteryzuje się ligandy, zwłaszcza fosfiny.²¹⁰ Wraz ze wzrostem kąta rozwarcia stożka Θ maleje zdolność do koordynowania palladu, ale dzięki temu następuje łatwa wymiana ligandów w sferze koordynacyjnej palladu. Przykładem wykorzystania fosfiny o dużej wartości kąta Θ jest układ katalityczny z $P(t-Bu)_3$, który umożliwia prowadzenie procesu nawet z deaktywowanymi bromkami aryłowymi już w temperaturze pokojowej.¹⁸⁹

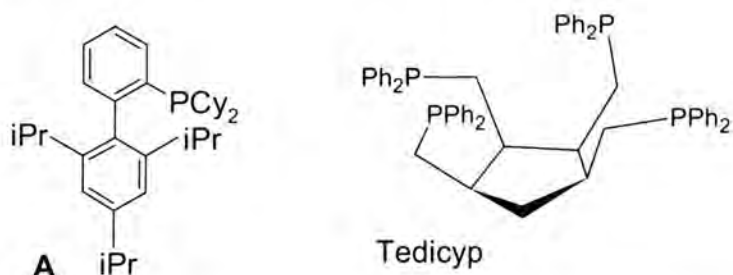
Odmiernym podejściem do reakcji Sonogashiry z udziałem mało aktywnych halogenoarenow, takich jak chlorobenzen, jest wykorzystanie kompleksów palladu o dużej trwałości

* Kąt ten (nazywany czasem kątem Tolmana) dla symetrycznych fosfin jest zdefiniowany jako kąt rozwarcia stożka, który dotyka promieni van der Waalsa atomów najbardziej oddalonych od osi symetrii fosfiny. Wierzchołek tego stożka znajduje się w odległości 2,28 Å od atomu fosforu.²⁰⁶

termicznej (np. palladacykle), dzięki czemu syntezę można prowadzić w temperaturze ponad 100°C bez obawy o rozkład katalizatora.

Najczęściej wykorzystywanym ligandem w reakcji Sonogashiry jest trifenylofosfina, wprowadzana do układu reakcyjnego w wolnej postaci, lub też w formie kompleksu z palladem ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$). Jej zaletami jest łatwa dostępność, niska cena i trwałość. Niestety fosfina ta daje układy katalityczne o umiarkowanej aktywności, tak że praktycznie najlepsze rezultaty osiąga się w reakcjach z użyciem najbardziej aktywnych pochodnych arenowych, takich jak jodki aryłowe.

W literaturze można również spotkać się z wykorzystaniem innych rodzajów ligandów w reakcji Sonogashiry, jak np. tri-2-furylofosfiny^{211,212} i AsPh_3 .²¹² Znane są także fosfiny dobrze rozpuszczalne w wodzie (np. $\text{Ph}_2\text{P}(m\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na})$), które pozwalają przeprowadzać z wysokimi wydajnościami reakcje w środowisku wodno-organicznym również z substratami silnie hydrofilowymi.²¹³⁻²¹⁶ Stosowane są także fosfiny niesymetryczne zawierające różne podstawniki przy atomie fosforu, np. *o*-bifenylofosfina **A**¹⁵⁹ (Rysunek 3), czy bis(adamantylo)benzylofosfina.¹⁹⁹ Obok ligandów jednokleszczowych można również spotkać się z wykorzystaniem w reakcji Sonogashiry ligandów dwukleszczowych czy nawet czterokleszczowych, jak np. *cis,cis,cis*-1,2,3,4-tetrakis(difenylofosfinometylenylo)cyklopentan (Tedicyp,^{201,204,205} Rysunek 3). Inwencja badaczy zdaje się tu nie mieć granic.



Rysunek 3; fosfiny pozwalające na przeprowadzenie reakcji Sonogashiry z chlorkami aryłowymi.

Poszukiwania układów katalitycznych pozwalających na wykorzystanie w reakcji Sonogashiry mało aktywnych substratów, takich jak bromki i chlorki aryłowe, doprowadziły do znalezienia fosfin, które zapewniają wysoką aktywność układu katalitycznego. Tym niemniej w przypadku chlorków aryłowych efektywne prowadzenie reakcji w temperaturze pokojowej jest jak na razie możliwe jedynie z aktywowanymi chlorkami aryłowymi.^{217,218} Można przypuszczać, że zastosowanie nowych rodzajów ligandów pozwoli przezwyciężyć i te trudności.

2.3.1.4. Zasady

Zasady stosowane w reakcji Sonogashiry mają za zadanie wiązać w postaci soli uwalnianą w wyniku podstawienia acetylenem grupę odchodzącą. Badano wpływ rodzaju zasady użytej w reakcji,^{151,170,182,200,219} jak i jej stężenia na wydajność procesu.²²⁰ Trzeba jednak dodać, że niektóre zasady (np. aminy) mogą również kompleksować pallad, co wpływa na aktywność kompleksu [Pd] w cyklu katalitycznym.

Ogólnie zasady stosowane w reakcji Sonogashiry można podzielić na zasady organiczne i nieorganiczne. W literaturze można znaleźć liczne przykłady procesów prowadzonych z udziałem różnych zasad organicznych, takich jak np.: trietyloamina,^{147,219,221,222} dietyloamina,^{183,219,223,224} diizopropylamina,^{189,219} diizopropylaminyloamina,^{195,223,225} *n*-butyloamina,²¹⁹ piperidyna,^{200,219,226} piperidyna,²¹⁹ morfolina²¹⁹ i DABCO,²⁰⁰ oraz z zasadami nieorganicznymi, np.: Na₂CO₃,¹⁹⁹ K₂CO₃,²⁰¹ Cs₂CO₃,^{159,170} NH_{3(aq.)}.²²⁰

Można również spotkać się z przykładami reakcji, w których nie używa się wymienionych wyżej zasad. Rolę zasady spełniają wtedy inne związki, np. wodorotlenek tetrabutylamoniowy (TBAOH), lub fluorek tetrabutylamoniowy (TBAF).²²⁷ Znany też jest wariant reakcji z użyciem układu typowego dla reakcji przeniesienia międzyfazowego (PTC)²²⁸ – wodny roztwór NaOH i benzenowa faza organiczna zawierająca katalityczną ilość chlorku trietylobenzylamoniowego.²²⁹

2.3.1.5. Rozpuszczalniki

Rozpuszczalnik użyty do przeprowadzenia reakcji zapewnia mniejszą lub większą homogeniczność wieloskładnikowej mieszaniny reakcyjnej. Może również brać udział w kompleksowaniu palladu, a więc modyfikować jego aktywność. Wpływ rodzaju rozpuszczalnika na wydajność reakcji był przedmiotem badań.^{155,170,182}

Najstarszym i nadal spotykanym^{222,224,225} rozwiązaniem jest użycie zasady (aminy) również jako rozpuszczalnika.¹⁸³ Inne stosowane w reakcji Sonogashiry rozpuszczalniki to: DMSO,¹⁹⁹ THF,^{23,227} dioksan,¹⁸⁹ DMF,²⁰¹ *N,N*-dimetyloacetamid,¹⁷⁰ MeCN,^{159,197} *N*-metylopiperolidon,¹⁵⁰ benzen,^{221,229} i toluen.^{147,166,230,231}

Znane są również przykłady użycia jako rozpuszczalnika mieszanych układów wodno-organicznych, np. 1,2-dimetoksyetan/H₂O,^{198,232} THF/H₂O,²²⁰ MeCN/H₂O,^{216,233} czy nawet samej wody.¹⁵⁵

2.3.1.6. Dodatki

Najczęściej używanym w reakcji Sonogashiry dodatkiem są sole tetraalkiloamonio-we.^{195,233,234} Ich użycie w reakcji Hecka zaproponował Jeffery,²³⁵ i od jego nazwiska warunki reakcji Hecka lub Sonogashiry prowadzone z użyciem soli tetraalkiloamonio-wych są nazywane „warunkami Jeffery’ a”. W przeciwieństwie do reakcji Sonogashiry,²³⁴ ich wpływ na reakcję Hecka był szczegółowo badany.²³⁶⁻²³⁹ O ile wydaje się, że głównie rodzaj anionu wprowadzanego z solą amoniową ma decydujący wpływ na przebieg reakcji, to nie można również pominąć wpływu kationu.¹⁹⁵

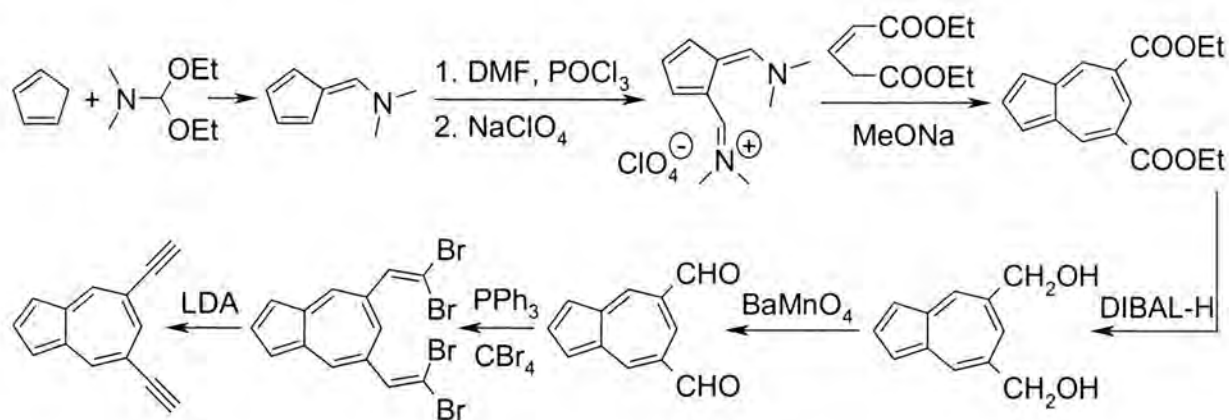
Znane są też inne dodatki, które wpływają korzystnie na wydajność reakcji Sonogashiry. Należą do nich fenole (C_6H_5OH , $p\text{-NO}_2C_6H_4OH$, $p\text{-MeOC}_6H_4OH$, $2,6\text{-di}(t\text{-Bu})C_6H_3OH$) czy też tlenek fosfiny Ph_3PO ,¹⁹⁵ który nie tylko może zostać dodany do mieszaniny reakcyjnej, ale może też powstawać w wyniku redukcji $Pd(OAc)_2$ trifenylfosfiną.^{174,175} Wpływ tlenku fosfiny jako ligandu palladu na aktywność układu katalitycznego jak dotąd nie został dostatecznie wyjaśniony.²⁴⁰

2.4. Metody wprowadzania grup acetylenowych do układu azulenu

Generalnie metody wprowadzania grupy acetylenowej do układu azulenu można podzielić na katalityczne i niekatalityczne, a ze względu na sposób podejścia do syntezy: z wykorzystaniem azulenu jako substratu wyjściowego, czyli wprowadzanie podstawników do niepodstawionego azulenu, i synteza układu azulenu z podstawnikami umożliwiającymi dalsze pożądane przejścia syntetyczne. Ostatnia strategia syntetyczna musi obejmować oczywiście co najmniej jeden dodatkowy etap (w praktyce więcej) syntezy szkieletu azulenu – tak więc ogólnie jest to synteza z większą ilością etapów niż synteza z wykorzystaniem azulenu. Jednak ze względu na trudności w funkcjonalizacji niektórych pozycji w azulenie (2-, 5- i 7-, 6-) synteza szkieletu azulenu z podstawnikami w wymienionych pozycjach często stanowi jedyną możliwą drogę otrzymania takich pochodnych azulenu.

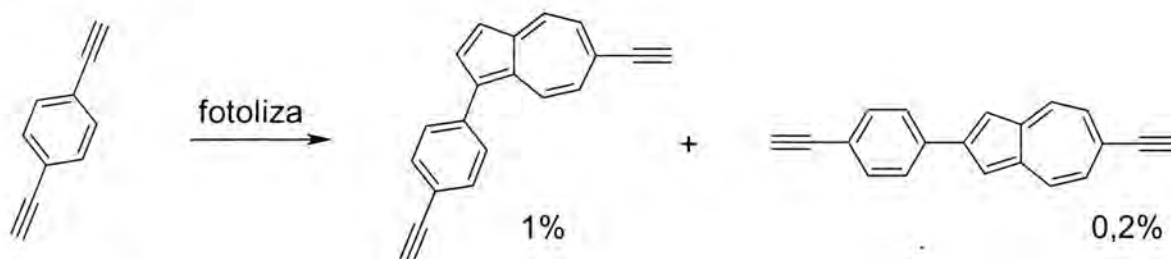
2.4.1. Metody niekatalityczne

Wśród niekatalitycznych strategii syntetycznych pozwalających otrzymać azulen podstawiony grupą acetylenową część z nich oparta jest na syntezie szkieletu azulenu z podstawnikami. Należy do nich procedura wykorzystująca reakcję Corey'a–Fuchs'a.²⁴¹ Pozwala ona na przekształcenie grupy formylowej w 5,7-diformyloazulenie w podstawnik acetylenowy^{71,242} (Schemat 18). Reakcja ta możliwa jest jedynie w siedmioczłonowym pierścieniu azulenu, gdyż podstawnik formylowy w pięcioczłonowym pierścieniu jest niedostatecznie aktywny.



Schemat 18

Jednoetapową metodą syntezy szkieletu azulenu zawierającego podstawniki acetylenowe jest fotoliza 1,4-dietynylobenzenu i 1,4-bis(fenyloetynylo)benzenu.²⁴³ Wychodząc z łatwo dostępnych acetylenowych pochodnych benzenu w reakcjach tych można otrzymać interesujące produkty (Schemat 19), jednak wydajności tych pochodnych azulenu są niewielkie i nie przekraczają kilku procent.



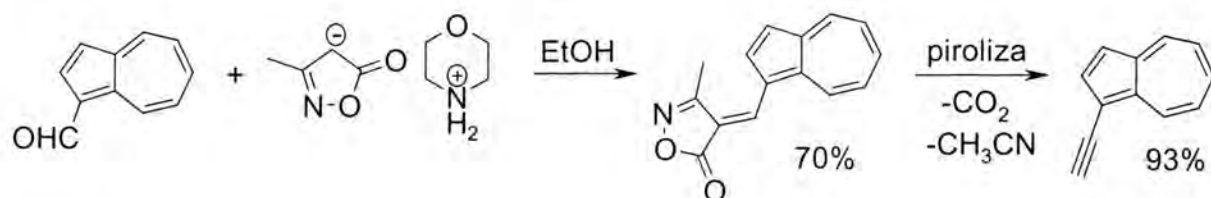
Schemat 19

Interesującą metodą bezpośredniego wprowadzania grupy acetylenowej do azulenu jest nukleofilowe podstawienie *tele* z udziałem anionu acetylenowego (Schemat 20).^{141,142} Wykorzystywane w tych reakcjach pochodne 2-chloroazulenu dostępne są w wyniku syntezy szkieletu azulenu.^{141,142,244}



Schemat 20

Inny ciekawy sposób otrzymania grupy acetylenowej w azuleniu bez konieczności syntezy szkieletu azulenu z podstawnikami wykorzystuje reakcję pirolizy pod obniżonym ciśnieniem. Przekształcenie 1-formyloazulenu w odpowiednią pochodną izoksazolonu i następnie rozkład pierścienia heterocyklicznego w warunkach pirolitycznych z wydzielaniem CO_2 i CH_3CN prowadzi z bardzo dobrą wydajnością do otrzymania 1-etynyloazulenu (Schemat 21).²⁴⁵



Schemat 21

Również użycie trimetylosililodiazometanolitu²⁴⁶⁻²⁴⁹ pozwala przekształcać grupy formylo- we w pięcioczłonowym pierścieniu azulenu w podstawnik acetylenowy.²⁴²

Trzeba w tym miejscu nadmienić, że alternatywna synteza 1-etynyloazulenu z wykorzystaniem procesów katalitycznych (reakcja Sonogashiry z użyciem 1-jodoazulenu) nie jest pozbawiona komplikacji. Otrzymanie 1-jodoazulenu jest możliwe, jednak związek ten wykazuje wyjątkową nietrwałość (bardzo szybki rozkład następuje już w temperaturze pokojowej).^{69,72} Problem stanowi też selektywne otrzymanie 1-jodoazulenu. Użycie do jodowania azulenu jednego równoważnika *N*-jodosukcynimidu nawet w obniżonej temperaturze (0°C) prowadzi do powstania mieszaniny zawierającej 1-jodoazulen i 1,3-dijodoazulen w proporcji 5:1.⁷¹ Taką mieszaninę poddaje się następnie reakcji Sonogashiry z trimetylosililoacetylenem otrzymując mieszaninę 1-(trimetylosililoetynylo)azulenu i 1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulenu w proporcji 5:1. Związki te, podobnie jak 1-jodoazulen i 1,3-dijodoazulen, są nierozdzielalne z pomocą zwykłej chromatografii kolumnowej. Dopiero po zdjęciu grup trimetylosililowych możliwy jest chromatograficzny rozdział produktów na 1-etynyloazulen i 1,3-dietynyloazulen. Pirolityczna metoda syntezy 1-etynyloazulenu nie posiada tych wad, ale wymaga zastosowania aparatu do pirolizy. Z kolei synteza z wykorzystaniem trimetylosililodiazometanolitu wciąż nie została opisana w ogólnie dostępnych periodykach. W świetle powyższych

faktów opracowanie nowej metody otrzymywania 1-etynyloazulenu wydaje się interesującym problemem.

Podsumowując należy stwierdzić, że w literaturze dostępne są jedynie nieliczne przykłady niekatalitycznych metod wprowadzania podstawnika acetylenowego do układu azulenu. W większości nie są one obecnie stosowane, z wyjątkiem syntezy wykorzystującej reakcję Corey'a–Fuchs'a (Schemat 18),^{71,242} co jest spowodowane niedostępnością odpowiedniego dla reakcji Sonogashiry halogenoazulenu.

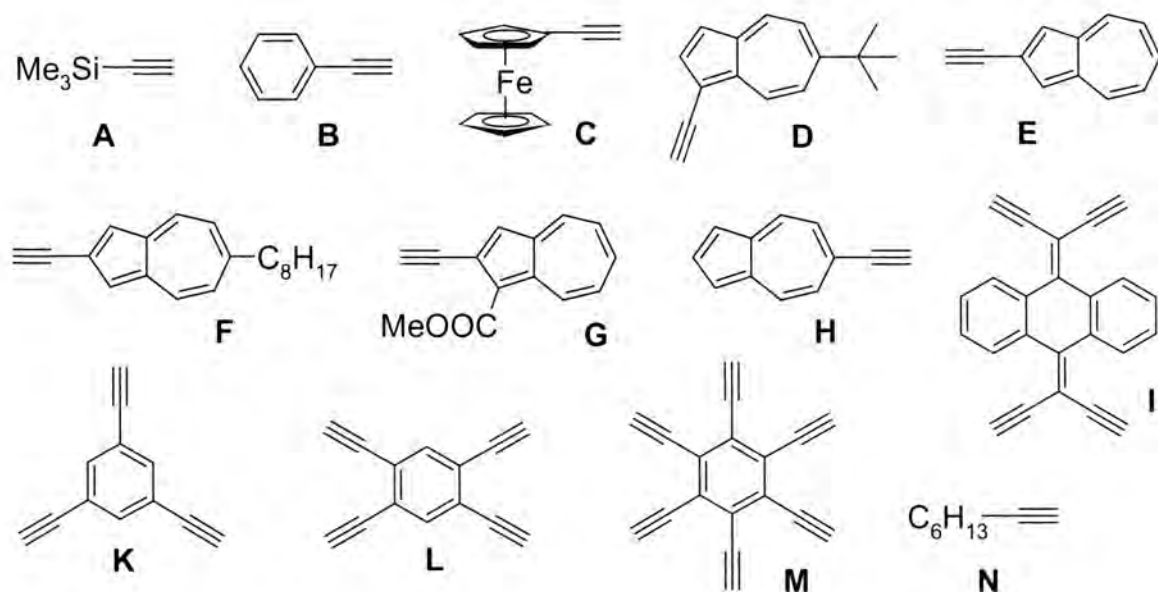
2.4.2. Metody katalityczne

Dogodną katalityczną metodą wprowadzania grupy acetylenowej do układu azulenu jest reakcja Sonogashiry. Liczba pozycji literaturowych opisujących zastosowania tej reakcji w układzie azulenu nie jest jeszcze zbyt duża, tym niemniej znanych jest już kilkadziesiąt przykładów tego typu reakcji z udziałem różnych pochodnych acetyleny, w tym również szeregu etynyloazulenów (Tabela 1). Liczba wykorzystanych układów katalitycznych jest jednak znacznie mniejsza, i ogranicza się generalnie do pięciu: PdCl₂(PPh₃)₂/CuI/PPh₃/Et₃N, PdCl₂(PPh₃)₂/CuI/Et₃N, PdCl₂(PPh₃)₂/Et₃N, Pd(PPh₃)₄/CuI/Et₃N i Pd(PPh₃)₄/CuI/PPh₃/Et₃N. Układy te cechuje niska aktywność katalityczna, na co wpływ ma głównie rodzaj stosowanej fosfiny, jednak mimo tego wydajności odpowiednich syntez często przekraczają 80%. Wiąże się to z rodzajem grup odchodzących, wśród których dominuje podstawnik jodowy (Tabela 1, pozycje 1–10) i bromowy (pozycje 11–24). Jod w pierścieniu pięcioczłonowym azulenu stanowi bardzo dobrą grupę odchodzącą, tak że reakcja odpowiednich jodoazulenów z acetylenami przebiega z użyciem najprostszych układów katalitycznych w temperaturze pokojowej z wysokimi wydajnościami (Tabela 1, pozycje 1–10). Brom w pozycji 6– również charakteryzuje się wysoką aktywnością (Tabela 1, pozycje 14–24), na którą korzystny wpływ niewątpliwie ma częściowy ładunek dodatni w siedmioczłonowym pierścieniu (Schemat 1, str. 9). Z kolei podstawienie bromu grupami acetylenowymi w pozycjach 1– (3–) i 2– nie zachodzi już tak łatwo,²⁴² gdyż częściowy ładunek ujemny w pięcioczłonowym pierścieniu działa deaktywująco (Tabela 1, pozycje 11 i 12). Stąd też w reakcjach tych zazwyczaj wymagane jest użycie wyższej temperatury reakcji (60°C^{231,250} i wyższej²⁴²). Wyjątek stanowi tu reakcja Sonogashiry z 2-bromo-1-metoksykarbonyloazulenem (Tabela 1, pozycja 13). Tak wysoka wydajność uzyskana w reakcji prowadzonej w temperaturze pokojowej niewątpliwie jest spowodowana aktywującym wpływem elektronoakceptorowej grupy metoksykarbonylowej znajdującej się w pozycji α w stosunku do bromu.

Tabela 1; literaturowe przykłady reakcji Sonogashiry z pochodnymi azulenu.

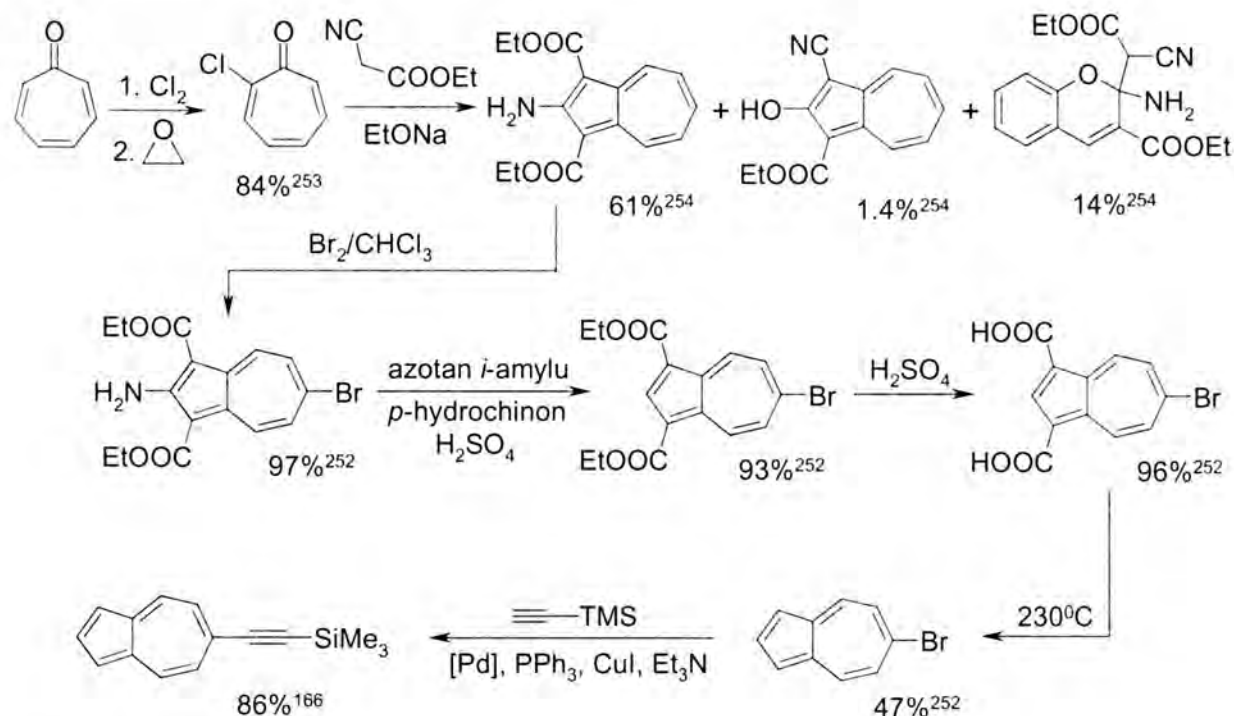
Nr	Ar-X ^a	Alkyn/ ilość eq.	Kat./ ilość mol%	PPh ₃ , ilość mol %	CuI, ilość mol%	Rozp.	Temp.	Wyd. produktu
1	1,3-dijodoazulen	A/2.06	Pd ^{II} /8	–	15	Et ₃ N	pok.	90% ⁷¹
2	1,3-dijodoazulen	B/2.00	Pd ^{II} /8	–	16	Et ₃ N	pok.	98% ⁷¹
3	1,3-dijodoazulen	C/4.00	Pd ^{II} /8	–	16	Et ₃ N	pok.	40% ⁷¹
4	1,3-dijodo-2-trimetylosililoetynyloazulen	A/2.10	Pd ^{II} /4	–	8	Et ₃ N	pok.	79% ⁷¹
5	6- <i>t</i> -butylo-1,3-dijodoazulen	A/2.10	Pd ^{II} /8	–	4	Et ₃ N	pok.	77% ⁷¹
6	6- <i>t</i> -butyl-1,3-dijodoazulen	D/2.00	Pd ^{II} /16	–	33	Et ₃ N	pok.	66% ⁷¹
7	2-jodoazulen	A/1.28	Pd ^{II} /4	–	8	Et ₃ N	pok.	98% ⁷¹
8	2-jodoazulen	E/1.00	Pd ⁰ /5	–	10	toluen	pok.	96% ²³¹
9	2-jodo-6-oktyloazulen	F/1.00	Pd ⁰ /5	–	11	toluen	pok.	86% ²⁵⁰
10	2-jodo-1-metoksykarbonyloazulen	G/1.00	Pd ⁰ /5	–	14	toluen	pok.	83% ²³¹
11	2-bromoazulen	A/3.15	Pd ^{II} /5	11	11	toluen	60°C	100% ²³¹
12	2-bromo-6-oktyloazulen	A/5.45	Pd ^{II} /5	10	10	toluen	60°C	100% ²⁵⁰
13	2-bromo-1-metoksykarbonyloazulen	A/3.25	Pd ^{II} /5	10	12	toluen	pok.	100% ²³¹
14	6-bromoazulen	B/1.50	Pd ^{II} /5	10	10	toluen	pok.	90% ¹⁶⁶
15	6-bromoazulen	H/1.03	Pd ⁰ /5	10	10	toluen	pok.	98% ¹⁶⁶
16	6-bromoazulen	I/0.20	Pd ⁰ /1	–	2	THF	pok.	57% ²⁵¹
17	6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulen	B/1.49	Pd ^{II} /5	10	10	toluen	pok.	86% ¹⁶⁶
18	6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulen	H/0.98	Pd ⁰ /5	10	10	toluen	pok.	96% ¹⁶⁶
19	6-bromo-1,3-diheksylokarbonyloazulen	K/0.25	Pd ⁰ /1	–	3	THF	pok.	96% ²³
20	6-bromo-1,3-diheksylokarbonyloazulen	L/0.20	Pd ⁰ /1	–	2	THF	pok.	66% ²³
21	6-bromo-1,3-diheksylokarbonyloazulen	M/0.14	Pd ⁰ /1	–	2	THF	pok.	55% ²³
22	6-bromo-1,3-diheksylokarbonyloazulen	I/0.22	Pd ⁰ /2	–	2	THF	pok.	75% ²⁵¹
23	6-bromo-1,3-dietoksykarbonylo-2-metoksyazulen	N/3.00	Pd ⁰ /5	–	1	toluen	pok.	99% ²⁵⁰
24	2-amino-6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulen	B/3.13	Pd ^{II} /6	–	–	DMF	100°C	88% ¹³⁸
25	1-benzoilo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen	B/3.22	Pd ^{II} /5	–	–	DMF	100°C	66% ¹³⁸
26	1-benzoilo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen	A/2.82	Pd ^{II} /5	–	–	DMF	100°C	58% ¹³⁸

a – jako zasadę zawsze używano Et₃N;
Pd^{II} – PdCl₂(PPh₃)₂; Pd⁰ – Pd(PPh₃)₄.



Przykłady wykorzystania w reakcji Sonogashiry pochodnych azulenu z innymi grupami odchodzącymi niż brom i jod są jak dotąd bardzo nieliczne (Tabela 1, pozycje 25 i 26).

Należy również zwrócić uwagę, że o ile wprowadzenie w pozycje 1- i 3- azulenu podstawników jodowych nie stanowi problemu (np. z wykorzystaniem *N*-jodosukcynimidu¹⁴), to wprowadzenie atomu bromu w pozycję 6- jest praktycznie możliwe jedynie w 2-amino-1,3-dietoksykarbonyloazulenie.²⁵² Tak więc synteza 6-trimetylosililoetynyloazulenu wymaga wielu przekształceń (Schemat 22).



Schemat 22

Dogodną alternatywę i uzupełnienie dla tej uciążliwej syntezy stanowi wykorzystanie do funkcjonalizacji pozycji 6- w pochodnych azulenu reakcji zastępczego nukleofilowego hydroksylowania.¹²³ Potwierdziły to przeprowadzone przeze mnie badania, wyniki których zostały przedstawione w niniejszej rozprawie.

3. Wyniki własne

Celem moich badań było opracowanie metody otrzymywania 1,3,6-trietynyloazulenu i sprzężonych układów pierścieni azulenowych połączonych wiązaniami acetylenowymi, w szczególności 1,2-bis(1,3-dicyjanoazulen-6-ylo)etynu i 1,4-bis(1,3-dicyjanoazulen-6-ylo)butadiynu. Immanentnie związane z tym zadanie syntetyczne łączyło się ze znalezieniem takiej metody funkcjonalizacji pozycji 6- w azulenie, która umożliwi wprowadzenie podstawnika acetylenowego w tej pozycji. W tym celu zamierzałem wykorzystać proces umożliwiający wprowadzanie podstawników do siedmioczłonowego pierścienia azulenu, a w szczególności w pozycję 6-, drogą reakcji z nukleofilami. Metoda ta znana jest jako zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru (ZPW).¹²⁹ Jak wiadomo, niepodstawiony azulen wstępuje w reakcje ZPW z karboanionami sulfonów α -chloroalkiloarylowych. Problemem jest regioselektywność tej reakcji, gdyż prowadzi ona zwykle do mieszaniny produktów podstawienia w pozycji 4- i 6-.^{128,137} Reakcja ta ma także zaletę – stwarza ona możliwość dokonania funkcjonalizacji pierścienia pięcioczłonowego azulenu na dowolnym etapie syntezy. W przypadku hydroksylowania azulenu w reakcji ZPW wykorzystuje się aniony wodoronadtlenków. Ich niska nukleofilowość powoduje, że konieczna jest obecność podstawników elektronoakceptorowych w pięcioczłonowym pierścieniu azulenu.^{123,128} Tak więc wykorzystując tę taktykę syntetyczną należy wprowadzić podstawnik elektronoakceptorowy przed reakcją hydroksylowania, czyli w praktyce już w pierwszym etapie syntezy. Jeśli jednak tym podstawnikiem będą atomy halogenu (w pozycjach 1- i 3-), które jak wiadomo zapewniają dostateczną elektrofilowość pierścienia azulenu w reakcji hydroksylowania, to możemy je (zwłaszcza atomy jodu) po przeprowadzeniu reakcji ZPW podstawić w reakcji Sonogashiry grupami trimetylosililoacetylenowymi. Grupę hydroksylową po przekształceniu w podstawnik łatwo wstępujący w reakcję Sonogashiry (np. trifluorometanosulfonyloksylowy) również można przekształcić w grupę trimetylosililoacetylenową. Zakładałem, że w odpowiednich warunkach powinno być możliwe wprowadzenie w jednym procesie trzech takich podstawników, a więc otrzymanie 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu, który po usunięciu grup trimetylosililowych dałby 1,3,6-trietynyloazulen. W przypadku 1,3-dicyjanoazulenu hydroksylowanie i przekształcenia w analogiczny jak wcześniej opisany sposób wprowadzonej w ten sposób grupy -OH powinny pozwolić otrzymać 1,3-dicyjano-6-etynyloazulen. Produktem reakcji oksydacyjnego sprzężenia grupy acetylenowej w tym związku byłby 1,4-bis(1,3-dicyjanoazulen-6-ylo)butadiyn, a w reakcji 1,3-dicyjano-6-etynyloazulenu z 1,3-dicyjano-6-trifluoro-

metanosulfonyloksyazulenem (związkiem służącym również do otrzymania 1,3-dicyjano-6-etynyloazulenu) powstałby 1,2-bis(1,3-dicyjanoazulen-6-ylo)etyln.

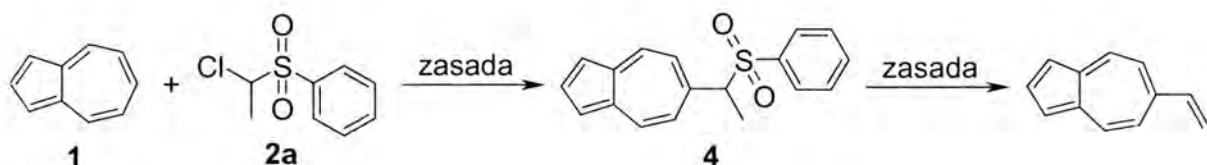
Funkcjonalizacji pozycji 1- i 3- zamierzałem dokonać na drodze reakcji elektrofilowych. Formyowanie Vilsmeiera stanowi prostą drogę do otrzymania podstawników cyjanowych, a halogenowanie (zwłaszcza jodowanie) i następnie reakcja Sonogashiry stanowią dogodną drogę wprowadzania grupy trimetylosililoacetylenowej w pozycje 1- i 3-.

3.1. Wykorzystanie zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru do funkcjonalizacji pozycji 6- w azulenie

3.1.1. Reakcje ZPW z udziałem sulfonów halogenometylowych

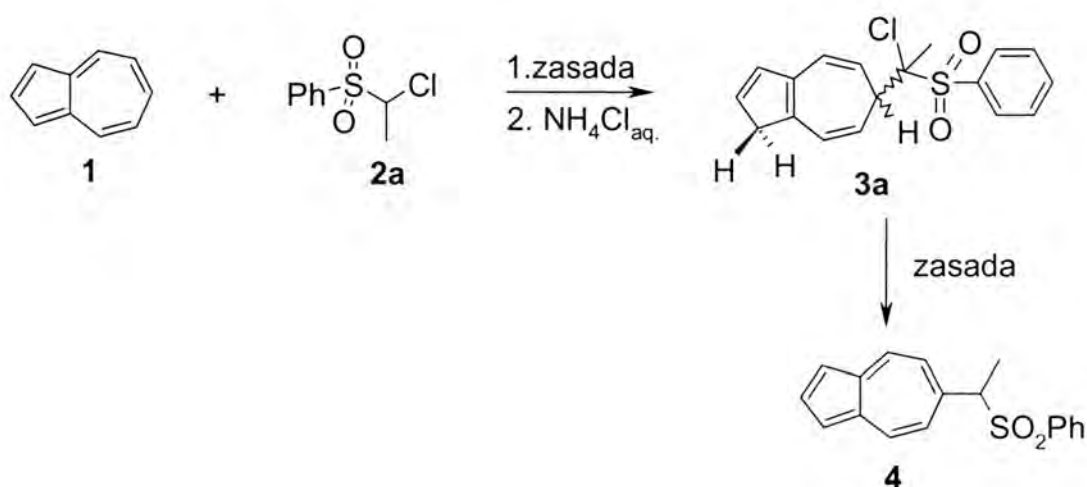
Z prac badawczych prowadzonych w IChO PAN¹²⁸ wiadomo było, że aniony sulfonów halogenometylowych są dostatecznie nukleofilowe, aby przyłączać się do siedmioczłonowego pierścienia niepodstawionego azulenu. Z tak powstałego adduktu, w wyniku eliminacji zastępczej grupy odchodzącej, otrzymuje się azulen podstawiony w pozycji 4- i 6-. Problemem było to, że zawsze (z jednym wyjątkiem) powstawały dwa produkty, tzn. azulen podstawiony w pozycji 4- i 6-. Ewentualny rozdział tych izomerów, otrzymanych w większej skali wystarczającej dla przeprowadzenia wieloetapowej syntezy, stwarzałby trudności ze względu na ich małą rozpuszczalność. Dlatego też zwróciłem uwagę na reakcję, w której izomer 4- nie powstawał. Przykład ten dotyczy użycia anionu *N*-morfolino- α -chlorobutano-sulfonamidu, a więc anionu trzeciorzędowego. Sugeruje to, że czynnikami sterycznymi można wpływać na regioselektywność addycji karboanionów do pierścienia siedmioczłonowego.¹¹⁶

Badania w tym kierunku zacząłem od syntezy sulfonu α -chloroetylofenyloвого (**2a**), którego trzeciorzędowy anion powinien wykazywać preferencję ataku na pozycję 6- w azulenie. Po reakcji ZPW i eliminacji kwasu sulfonianowego²⁵³ możnaby otrzymać 6-winyloazulen (Schemat 23).



Schemat 23

Wstępne badania nad reakcją ZPW z wykorzystaniem sulfonu α -chloroetylofenylowego (**2a**) wykazały, że w typowych dla tej reakcji warunkach (nadmiar *t*-BuOK w DMF) oczekiwany produkt nie powstaje. W mieszaninie poreakcyjnej obecny był jedynie azulen (**1**). Spodziewałem się, że obniżenie temperatury reakcji powinno sprzyjać tworzeniu adduktu σ^H . Potwierdził to eksperyment, w którym otrzymałem odpowiedni protonowany addukt σ^H (**3a**; mieszanina diastereoizomerów) z wysoką wydajnością (85% + 9% zwrotu) (Tabela 2).



Schemat 24

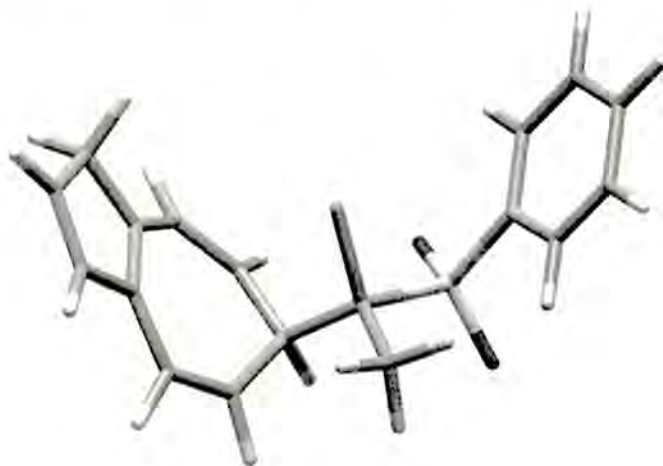
Tabela 2

Sulfon; ilość eq.	Zasada; ilość eq.	Rozpu- szczalnik	Temperatura	Czas reakcji	Produkty (w tym zwrot)
2a ; 1,2	<i>t</i> -BuOK; 4	DMF	-20 °C	0,5 h	1 : (+) ^a
2a ; 1,1	<i>t</i> -BuOK; 4	DMF	-60 °C	0,5 h	1 : 3%, 3a : 82%
2a ; 1,1	<i>t</i> -BuOK; 4 ^b	DMF	-60 °C	10 min	1 : 5%, 3a : 62%
2a ; 1,1	<i>t</i> -BuOK; 2	THF	-65 °C	35 min	1 : 9%, 3a : 85%
3a ; 1	DBU; 3,7	CH_2Cl_2	temp. pok.	15 min	1 : 19%, 4 : 8%
3a ; 1	$\text{Bu}_4\text{N}^+\text{OH}^-$; 1,2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$	-60 °C ÷ temp. pok.	50 min	1 : (+) ^a

a – stwierdzono obecność danego związku w mieszaninie poreakcyjnej, ale nie określono jego ilości;

b – do zakończenia reakcji zamiast $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ użyto TMSCl.

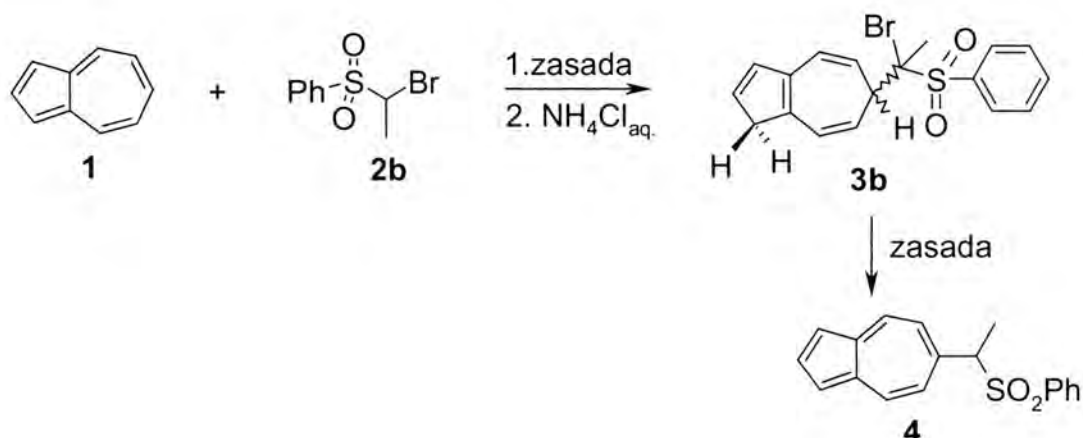
Jednocześnie w tych warunkach, mimo zastosowania nadmiaru zasady (4 równoważniki), nie obserwowałem powstawania produktu ZPW (**4**). Postanowiłem więc otrzymany protonowany addukt σ^H (**3a**) poddać reakcji eliminacji w oddzielnej operacji. Okazało się, że reakcja zachodzi w obecności DBU, jednak wydajność produktu **4** wyniosła zaledwie 8% – mimo zastosowania łagodnej metody eliminacji HCl. Ponadto, z mieszaniny poreakcyjnej wydzieliłem azulen (**1**; 20%), co jest jednoznacznym dowodem, że reakcja addycji anionu α -chloroetylofenylowego (**2a⁻**) jest odwracalna w eksperymentalnie obserwowalnym stopniu. Jednocześnie wynik ten może wskazywać, że kwasowość protonów przy atomie węgla sp^3 w pięcioczłonowym pierścieniu protonowanego adduktu σ^H (**3a**) jest większa niż protonu przy atomie węgla sp^3 w siedmioczłonowym pierścieniu. Geometria adduktu **3a** wydaje się nie stwarzać dużych przeszkód w antyperiplanarnym usytuowaniu atomów chloru i wodoru przy atomie węgla C-6 (Struktura 1), co mogłoby być przyczyną utrudnień w β -eliminacji.



Struktura 1; jeden z diastereoizomerów protonowanego adduktu σ^H (**3a**) anionu sulfonu α -chloroetylofenylowego do azulenu.

Również próby utleniania protonowanego adduktu σ^H (**3a**) z użyciem DDQ zakończyły się niepowodzeniem.

Ponieważ ze względu na trudności w eliminacji HCl reakcja ZPW z sulfonem α -chloroetylofenylowym (**2**) była mało wydajna, postanowiłem wykorzystać do reakcji sulfon α -bromoetylofenylowy (**2b**; Schemat 25). Spodziewałem się, że brom będzie lepszą grupą odchodzącą niż chlor. Okazało się jednak, że w tym przypadku protonowany addukt σ^H (**3b**) powstawał ze znacznie gorszą wydajnością, wynoszącą zaledwie 16%. Jednak co najistotniejsze, zamiana atomu chloru na atom bromu nie ułatwiła eliminacji HBr, i tym samym nie poprawiła wydajności pożądanego sulfonu (**4**), który powstał z wydajnością zaledwie 8% (Tabela 3). Zwiększyła się jedynie ilość odzyskanego z reakcji azulenu (**1**; 39%).



Schemat 25

Tabela 3

Sulfon; ilość eq.	Zasada; ilość eq.	Rozpuszczalnik	Temp.	Czas reakcji	Produkty (w tym zwrot)
2b ; 1,1	<i>t</i> -BuOK; 4	DMF	-60 °C	10 min	1 : (+) ^a
2b ; 1,1	<i>t</i> -BuOK; 4	DMF	-60 °C	0,5 h	1 : 51%, 3b : 16%
3b	DBU; 3,3	THF	-15 °C	0,5 h	1 : 39%, 4 : 8%

a – stwierdziłem obecność azulenu w mieszaninie poreakcyjnej, ale nie określiłem jego ilości

Wyniki te skłoniły mnie do poszukiwania innej metody funkcjonalizacji pozycji 6– w azulenie z wykorzystaniem reakcji zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru grupą hydroksylową.

3.1.2. Reakcje hydroksylowania

Zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru (ZPW) grupą hydroksylową z wykorzystaniem wodoronadtlenku *t*-butylu, wodoronadtlenku kumylu i wodoronadtlenku tryfenylometylowego zostało z powodzeniem zrealizowane w układzie nitrobenzenu, nitronaftalenu, nitropirydyny, nitrochinoliny i nitrotiofenu.¹³¹ Jako zasady były stosowane NaOH, KOH i *t*-BuOK, a jako rozpuszczalnik – ciekły amoniak lub DMF. Dla mnie punktem wyjścia były wyniki Podraży zawarte w doktoracie¹²⁸ i opublikowane.¹²³ Wynikało z nich jednoznacznie, że niepodstawiony azulen jest niedostatecznie elektrofilowy, aby ulegać hydroksylowaniu w reakcji ZPW. Jednak wprowadzenie w pozycje 1– i 3–nawet mało elektronoakceptorowych podstawników, jak np. atomów chloru, pozwala na otrzymanie odpowiedniej pochodnej z podstawnikiem hydroksylowym w pozycji 6– z wydajnością 63%.¹²³ Powstawanie izomeru 4– nie zostało zaobserwowane. Grupę hydroksylową można dalej przekształcać, co wykazała Podraży.

Na podstawie opublikowanych badań wiadomo, że 6-hydroksyazulen^{254,255} istnieje w równowadze z formą ketonową (Schemat 26).



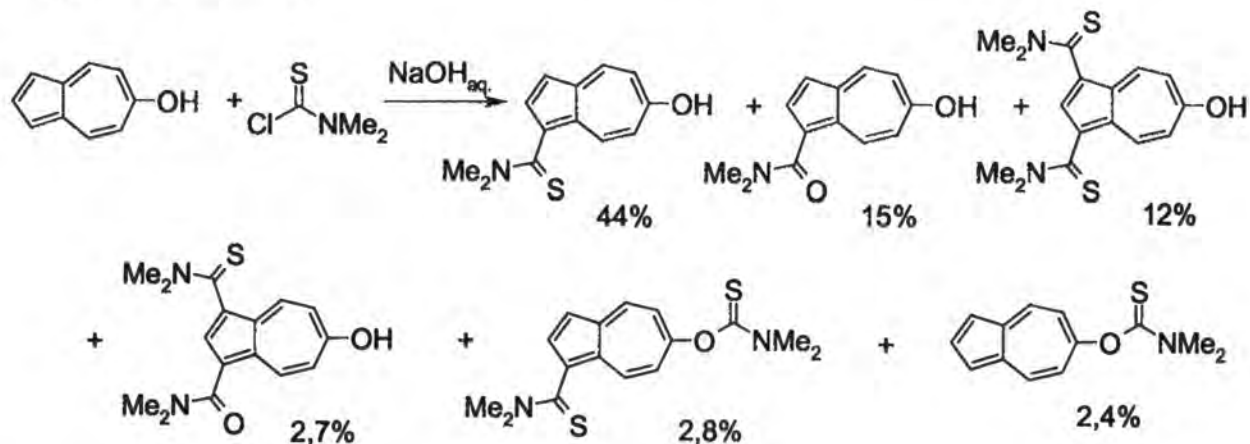
Schemat 26

Można więc przypuszczać, że część ładunku ujemnego anionu 6-hydroksyazulenu jest skupiona w pięciocząłowym pierścieniu azulenu (Schemat 27).



Schemat 27

Może to powodować, że O-nukleofilowość anionu 6-hydroksyazulenu będzie obniżona, a atak czynnika elektrofilowego – skierowany w znacznym stopniu na niepodstawiony atom węgla C-1 (Schemat 28).⁹⁷

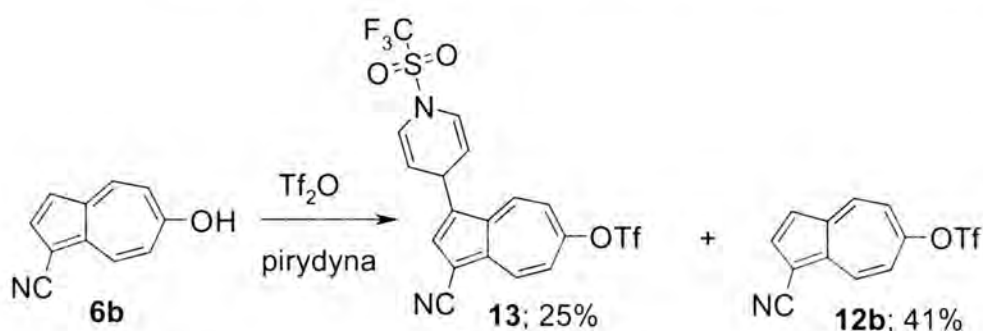


Schemat 28

Znane mi z wcześniejszych badań w IChO PAN wyniki¹²⁸ pokazujące możliwość syntezy 1,3-dichloro-6-hydroksyazulenu (6a) dawały nadzieję, że możliwe będzie również otrzymanie 1,3-dijodo-6-hydroksyazulenu. Związek ten, po przekształceniu grupy –OH w grupę dobrze odchodzącą, np. –OSO₂CF₃ i ewentualnie podstawieniu tej grupy atomem halogenu – przekształcenia już znane,^{123,128} pozwalałyby otrzymać dobry substrat dla reakcji Sonogashiry. Ocenia się, że aktywność grupy –OTf jest porównywalna nawet z aktywnością atomu jodu.¹⁵⁴ Jej niewątpliwą wadą jest wysoka cena bezwodnika trifluorometanosulfonowego stosowanego do przekształcania grupy –OH w –OTf.

Pracę rozpocząłem od powtórzenia reakcji hydroksylowania 1,3-dichloroazulenu (**5a**). Pierwsze próby otrzymania 1,3-dichloro-6-hydroksyazulenu (**6a**) zakończyły się jednak niepowodzeniem. Następowala prawie całkowita konsumpcja substratu i powstawała bardzo mała ilość związku, który nie dawał w spektrometrii mas z użyciem metody jonizacji elektro nowej (EI MS) widma odpowiadającego pożądanemu produktowi. Jednocześnie okazało się, że hydroksylowanie 1-cyanoazulenu (**5d**) udaje się przeprowadzić z dobrą wydajnością, porównywalną z wydajnością otrzymaną przez Podrazę, postępując według przepisu preparatywnego zawartego w publikacji.¹²³ Wynik ten wskazywał, że hydroksylowanie układu azulenu jest możliwe, aczkolwiek z niewiadomych przyczyn nie udaje się go przeprowadzić na 1,3-dichloroazulenie (**5a**).

Nie mogąc otrzymać jakiegokolwiek 1,3-dihalogeno-6-hydroksyazulenu (również wstępne próby hydroksylowania 1,3-dibromoazulenu (**5b**) dały rezultat negatywny) postanowiłem planowane przekształcenia, prowadzące do wprowadzenia podstawnika acetylenowego w pozycję 6-, przeprowadzić z dostępnym 1-cyano-6-hydroksyazulenem (**6b**). Najpierw zamierzałem przekształcić grupę –OH w –OTf, jednak nieoczekiwanie w reakcji **6b** z bezwodnikiem trifluorometanosulfonowym w obecności pirydyny jako zasady obok 1-cyano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12b**) powstał również niepożądany produkt (**13**, Schemat 29).



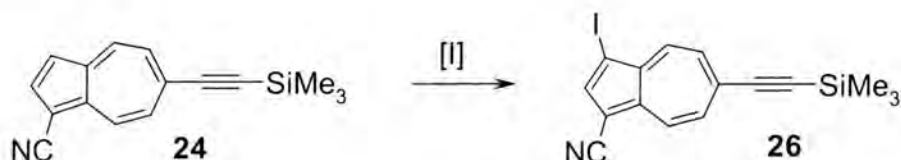
Schemat 29

Jak się później okazało, analogicznie reaguje również niepodstawiony azulen.²⁵⁶ Aby uniknąć powstawania niepożądanego produktu **13** zastąpiłem pirydynę trietyloaminą. Pozwoliło mi to na otrzymanie 1-cyano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12b**) z wysoką wydajnością 97%. Okazało się jednocześnie, że reakcja jest bardzo szybka nawet w -78°C i wydłużanie czasu reakcji prowadzi tylko do obniżenia wydajności produktu.

W kolejnym przekształceniu zamierzałem w procesie katalitycznym podstawić grupę –OTf grupą trimetylosililoacetylenową. Już pierwsze próby reakcji Sonogashiry 1-cyano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12b**) z trimetylosililoacetylenem (**16**) przyniosły pozytywny

wynik. Po dobraniu odpowiednich warunków reakcji pożądaný produkt **24** otrzymałem z wydajnością 97%. Reakcja przebiegała w temperaturze pokojowej, z użyciem jako prekursora katalizatora palladowego – Pd(PPh₃)₂Cl₂, i jako ligandu – PPh₃. Ten układ katalityczny najlepiej sprawdza się w przypadku bardzo aktywnych pochodnych arylowych, tak więc wysoka wydajność produktu **24** świadczy o dużej aktywności grupy –OTf w reakcji Sonogashiry.¹⁵⁴

Kolejnym krokiem było wprowadzenie do otrzymanego związku **24** podstawnika trimetylosililoacetylenowego w pozycji 3-. Najprościej mogłem to zrealizować na drodze reakcji Sonogashiry 1-cyjano-3-jodo-6-trimetylosililoetynyloazulenu (**26**) z trimetylosililoacetylenem (**16**). Zakładałem, że jodowanie wolnej pozycji 3- w **24** pozwoli otrzymać potrzebny substrat **26** do tej reakcji (Schemat 30).



Schemat 30

Reakcja jodowania 1-cyjano-6-trimetylosililoetynyloazulenu (**24**) przebiegała jednak tylko częściowo. Pomimo wydłużania czasu reakcji i dodawania kolejnych równoważników *N*-jodosukcynimidu w mieszaninie reakcyjnej ciągle pozostawał substrat. Użycie jako czynnika jodującego jodu w obecności Al₂O₃²⁵⁷ również nie zapewniało pełnej konwersji substratu. Tłumaczenie takiego przebiegu procesu wpływem podstawnika –CN, który zubaża elektronowo pozycję 3- w **24** i tym samym zmniejsza podatność na atak elektrofilowy w tej pozycji, jest jednak sprzeczne z rezultatem innego eksperymentu. Wykazałem, że jodowanie 1-cyjanoazulenu (**5d**) w obecności NIS przebiega zupełnie łatwo i z wydajnością 100%. Czyżby więc obecność podstawnika trimetylosililoacetylenowego w pozycji 6- związku **24** wykazywała wpływ na przebieg reakcji jodowania w pozycji 3-, wzmacniając elektronoakceptorowy wpływ grupy –CN na tyle, żeby istotnie spowolnić tę reakcję? Jednoznaczne rozstrzygnięcie tego zagadnienia wymaga dalszych badań.

Ponieważ synteza 1-cyjano-3-jodo-6-trimetylosililoetynyloazulenu (**26**) przebiegała mało wydajnie, podjąłem również próby jodowania 1-cyjano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12b**), które jednak także nie prowadziły do pełnego przereagowania substratu. W tym przypadku obecność dwóch silnie elektronoakceptorowych podstawników w cząsteczce substratu **12b** z pewnością znacznie obniżyło jego podatność na atak elektrofilowy.

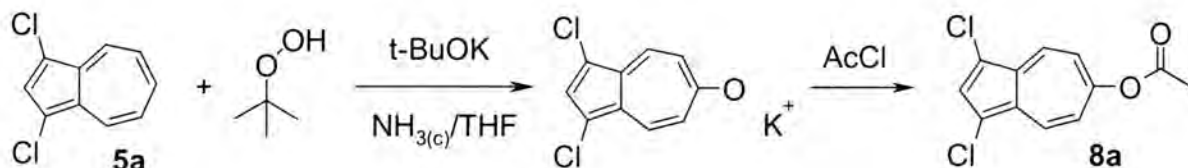
Ostatecznie otrzymany w wyniku jodowania *N*-jodosukcynimidem 1-cyjano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12b**) 1-cyjano-3-jodo-6-trimetylosililoetynyloazulen (**26**) poddałem reakcji Sonogashiry z trimetylosililoacetylenem (**16**), co pozwoliło mi otrzymać 1-cyjano-3,6-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (**28**) z wydajnością 82%.

W tym momencie powróciłem do badań nad hydroksylowaniem 1,3-dihalogenoazulenów, gdyż dawało to możliwość wprowadzenia trzech podstawników acetylenowych w pozycjach 1-, 3- i 6-. Wszystkie próby polegające na zmianie rozpuszczalnika w reakcji hydroksylowania, użyciu zamiast wodoronadtlenku *t*-butylu wodoronadtlenku kumylu, czy nawet wytworzonej przed reakcją soli sodowej tego ostatniego nie dały pozytywnego wyniku. Niezmiennie następowała prawie całkowita konsumpcja substratu i z mieszaniny poreakcyjnej nie udawało mi się wydzielić nawet śladów produktu. Obserwacja samego tworzenia adduktu σ^H wskazywała, że jest to nietrwały układ. O ile w przypadku 1-cyjanoazulenu (**5d**) w wyniku addycji anionu wodoronadtlenku *t*-butylu następowało odbarwienie roztworu w takim stopniu, że roztwór staje się przezroczysty (aczkolwiek mimo tego wydajności wydzielonego produktu hydroksylowania wynosiły tylko ok. 50%), to w przypadku 1,3-dichloroazulenu (**5a**) mieszanina stawała się ciemnobrazowo-czarna, bez wyraźnego ilościowego utworzenia stabilnego adduktu σ^H . Przełom w badaniach przyniosła zmiana sposobu kończenia reakcji. Podraza dla szeregu pochodnych azulenu podaje w przepisie preparatywnym,¹²⁸ że reakcja była kończona przez dodanie 10% HCl. Jedynie w przypadku hydroksylowania 1-formyloazulenu produkt był wydzielany w postaci pochodnej tosyłowej, ze względu na nietrwałość 1-formylo-6-hydroksyazulenu. Warto dodać, że jednocześnie Podraza podaje, że 1,3-dichloro-6-hydroksyazulen (**6a**) jest nietrwały w kwaśnym środowisku (!).¹²⁸ Tak więc, gdy zamiast 10% HCl_{aq} użyłem chlorku trimetylosililowego dla zakończenia reakcji hydroksylowania 1,3-dichloroazulenu (**5a**), po raz pierwszy otrzymałem 1,3-dichloro-6-hydroksyazulen (**6a**). Na podstawie zebranego materiału badawczego wywnioskowałem, że dodanie do mieszaniny poreakcyjnej z reakcji hydroksylowania 1,3-dichloroazulenu (**5a**) wodnego roztworu HCl prowadzi niechybnie do całkowitego rozłożenia produktu. Bogatszy o tę wiedzę przystąpiłem do dalszych badań. Zamierzałem opracować skuteczną metodę wydzielania produktów hydroksylowania 1,3-dihalogenoazulenów w postaci dostatecznie trwałej pochodnej.

Próby wykorzystania jodku metylu do kończenia reakcji hydroksylowania 1,3-dibromoazulenu (**5b**) i tym samym otrzymywania produktu w postaci 1,3-dibromo-6-metoksyazulenu zakończyły się niepowodzeniem. Spowodowane jest to zapewne zbyt małą elektrofilowością MeI, czy też – patrząc z drugiej strony – zbyt małą nukleofilowością odpowiedniego anionu 6-hydroksyazulenu, do czego niewątpliwie przyczynia się delokalizacja ładunku przedstawi-

na strukturą rezonansową B (Schemat 27, str. 42). Również próba wydzielenia 1,3-dibromo-6-hydroksyazulenu w postaci soli tetrabutylamoniowej¹³¹ zakończyła się niepowodzeniem.

Do dalszych badań postanowiłem wykorzystać tani i dostępny w dużych ilościach chlorek acetylu, który dodawany do mieszaniny poreakcyjnej zawierającej pochodne 6-hydroksyazulenu w postaci soli potasowej powinien pozwolić otrzymać produkt w postaci trwałego *O*-acylowanego 6-hydroksyazulenu (Schemat 31).



Schemat 31

Rzeczywiście, już w pierwszym eksperymencie otrzymałem 6-acetyloksy-1,3-dichloroazulene (**8a**) z wydajnością 41% (zwrot 1,3-dichloroazulenu (**5a**) – 10%). Kolejne doświadczenia zmierzały do wykazania, na ile możliwe jest hydroksylowanie 1,3-dibromoazulenu (**5b**) i 1,3-dijodoazulenu (**5c**). Okazało się, że otrzymałem produkty *O*-acylowane **8b** i **8c** z wydajnością odpowiednio 48% (zwrot **5b** – 8%) i 37%. Niższa wydajność 6-acetyloksy-1,3-dijodoazulenu (**8c**) jest z pewnością spowodowana jego nietrwałością. Niestety rezultat ten wskazywał, że możliwość wykorzystania 1,3-dijodoazulenu (**5c**) w syntezie docelowego substratu dla reakcji Sonogashiry będzie znacznie utrudniona, jeśli w ogóle realna.

Wyniki powyższych reakcji skłoniły mnie do weryfikacji rzeczywistej wydajności reakcji hydroksylowania 1-cyjanoazulenu (**5d**) metodą *O*-acylowania. Znacznie większa trwałość 1-cyjano-6-hydroksyazulenu (**6b**) w porównaniu z 1,3-dihalogeno-6-hydroksyazulenami wskazywała, że wyłapanie produktu chlorkiem acetylu pozwoli podwyższyć wydajność reakcji hydroksylowania 1-cyjanoazulenu (**5d**) do ponad 50%. Przewidywania sprawdziły się – otrzymałem 66% 6-acetyloksy-1-cyjanoazulenu (**8d**), 5% zwrotu 1-cyjanoazulenu (**5d**) i 18% 1-cyjano-6-hydroksyazulenu (**6b**). Ponieważ w reakcji był użyty ogromny nadmiar AcCl (34 razy więcej niż zasady użytej w reakcji), 1-cyjano-6-hydroksyazulene (**6b**) musiał pochodzić z hydrolizy *O*-acylowanego produktu w trakcie obróbki mieszaniny poreakcyjnej (np. ekstrakcji). Przykład ten wskazuje na łatwość rozkładu nawet acylowanej pochodnej 6-hydroksyazulenu. W przypadku, gdy odpowiednie 6-hydroksyazuleny są szczególnie nietrwałe (tak jak ma to miejsce z 1,3-dihalogeno-6-hydroksyazulenami), obserwujemy brak tego produktu, i jednocześnie obniżoną sumaryczną wydajność reakcji.

Kolejnym zadaniem było znalezienie najlepszych warunków prowadzenia reakcji hydroksyloowania 1,3-dibromoazulenu (**5b**). Wydajności tej reakcji rzędu 50%, nawet dla hydroksyloowania 1-cyanoazulenu wydzielanego w postaci 1-cyano-6-hydroksyazulenu i praktycznie całkowita konsumpcja substratu wskazywały, że możliwe jest podwyższenie otrzymywanych wydajności. Punktem wyjścia była następująca procedura: do skroplonego amoniaku dodawałem wodoronadtlenek *t*-butylu (1,55 równoważnika), *t*-BuOK (4 równoważniki), a następnie roztwór 1,3-dibromoazulenu w THF. Po odparowaniu amoniaku dodawałem do pozostałości znaczny nadmiar AcCl (ze względu na obecne w układzie resztki amoniaku i pozostały *t*-BuOK). Reakcja hydroksyloowania zachodziła w amoniaku bardzo szybko i problem polegał głównie na dostatecznie szybkim przekształceniu nietrwałego produktu w trwałą pochodną i wyizolowaniu go w tej postaci. Czynnikiem ograniczającym istotnie możliwość skrócenia czasu pomiędzy zajściem reakcji hydroksyloowania ZPW a dodaniem AcCl był czas potrzebny na odparowanie amoniaku z układu. Próbowałem prowadzić reakcję w temperaturze ok. –70°C, odparowując amoniak w tej samej temperaturze pod zmniejszonym ciśnieniem (stosując pompkę wodną), ale nie dało to spodziewanej poprawy w wydajności produktu. Kolejna próba polegała na zastąpieniu amoniaku takim rozpuszczalnikiem, który nie reagowałby z AcCl. Umożliwiłoby to dodanie AcCl w krótkim czasie po utworzeniu anionu 1,3-dibromo-6-hydroksyazulenu, bez potrzeby czekania na odparowanie amoniaku. Trietyloamina, mająca w zamyśle naśladować amoniak i jednocześnie nie reagować z AcCl, nie sprawdziła się. Wydzieliłem 45% substratu i ślady produktu. Próba zastąpienia amoniaku DMF również nie dała pozytywnego wyniku. W reakcji powstały w niewielkiej ilości 6-acetyloksy-1,3-dibromoazulen (**8b**), oraz nieoczekiwanie 1,3-dibromo-2-formyloazulen. Grupa formylowa prawdopodobnie pochodzi z DMF – w innych rozpuszczalnikach nie obserwowałem takiego produktu. Wyniki te przekonują, że amoniak jest najlepszym rozpuszczalnikiem dla tej reakcji i nie daje się go łatwo zastąpić bez znaczącego pogorszenia wydajności pożądanego produktu.

Optymalizując reakcję hydroksyloowania w procesie ZPW badałem również wpływ rodzaju i ilości stosowanej zasady. Zastąpienie *t*-BuOK *t*-pentanolanem potasu w postaci roztworu w toluenie (dostępny handlowo odczynnik), co miało za zadanie nadanie pełnej homogeniczności mieszaninie reakcyjnej, dało wynik porównywalny. Użycie jednego równoważnika *t*-BuOK dla zdeprotonowania wodoronadtlenku *t*-butylu i czterech równoważników DABCO w celu wymuszenia eliminacji *t*-BuOH z adduktu σ^H dało wynik negatywny. Z mieszaniny poreakcyjnej wydzieliłem 40% substratu **5b** i 6% produktu **8b**.

Zastąpienie wodoronadtlenku *t*-butylu wodoronadtlenkiem trifenylometylu pozwoliło otrzymać *O*-acylowany produkt **8b** jedynie z wydajnością 8% (zwrot **5b** 67%). Taki przebieg

reakcji można tłumaczyć niedostateczną nukleofilowością anionu wodoronadtlenku trifenylometylu. Czynniki steryczne mogą mieć w tym również swój udział.

Wydzielanie produktów hydroksylowania w postaci *O*-acylowanej pochodnej pozwoliło mi ocenić rzeczywistą wydajność reakcji hydroksylowania, rozpoznać trudności związane z tą reakcją i zoptymalizować jej warunki. Grupa acetyloksylowa nie jest jednak grupą odchodzącą w reakcji Sonogashiry,^{*} konieczne więc było otrzymanie innej pochodnej zawierającej grupę odchodzącą która ulega reakcji Sonogashiry, lub grupę dającą możliwość przekształcenia w taką pochodną.

Na początku zbadalem na przykładzie 6-acetyloksy-1,3-dibromoazulenu (**8b**) czy możliwa będzie reakcja transestryfikacji bezwodnikiem trifluorometanosulfonowym. Reakcję prowadziłem w CHCl₃, który zawiera ślady kwasu katalizującego reakcję transestryfikacji. Ponadto ślady wilgoci musiały prowadzić dodatkowo do powstania w mieszaninie reakcyjnej mocnego kwasu trifluorometanosulfonowego. Niestety, nie zaobserwowałem powstawania oczekiwanego produktu (1,3-dibromo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu, **12a**). W warunkach reakcji następował stopniowy rozkład substratu **8b**.

Na tym etapie badań postanowiłem zbadać możliwość wykorzystania podstawników siliowych jako grup zabezpieczających nietrwale 6-hydroksyazuleny. Gdyby udało się otrzymać 1,3-dibromo-6-hydroksyazulen zabezpieczony np. grupą trimetylosililową, być może byłoby możliwe zastąpienie grupy siliowej grupą nonafluorobutanosulfonową w jednym etapie w reakcji prowadzonej w obecności fluorku nonafluorobutanosulfonowego. Jest to reagent tańszy niż bezwodnik trifluorometanosulfonowy, a produkty jego reakcji z grupą –OH również dają podstawnik łatwo wstepujący w reakcję Sonogashiry.¹⁶⁰ Nonaflany aryłowe wykazują nawet większą aktywność niż triflany.²⁵⁹ Zakładałem, że zmieszanie siliowej pochodnej azulenu i fluorku nonafluorobutanosulfonowego powinno zapoczątkować reakcję desililacji jonami fluorkowymi (pochodzącymi z fluorku nonafluorobutanosulfonowego) i natychmiastowej następczej reakcji założenia grupy nonafluorobutanosulfonowej. Byłby więc to proces autokatalityczny.²⁶⁰ Jednak aby go przeprowadzić musiałem najpierw otrzymać pochodną siliową 6-hydroksy-1,3-dibromoazulenu. Postanowiłem to zrealizować stosując jako czynnik sililujący chlorek *t*-butylodimetylosililowy. Dodanie go w nadmiarze do surowej mieszaniny reakcyjnej zawierającej sól potasową 6-hydroksy-1,3-dibromoazulenu powinno pozwolić otrzymać pożądaną produkt. Nie użyłem chlorku trimetylosililowego, gdyż grupa

* Wykazano już możliwość wykorzystania estrów kwasów aromatycznych i fenoli zawierających podstawniki elektronoakceptorowe w reakcji Hecka.²⁵⁸ Dowodzi to, że możliwości chemii katalitycznej z użyciem związków palladu ciągle nie zostały dostatecznie rozpoznane.

zabezpieczającą Me_3Si łatwo ulega usunięciu, co zresztą pozwoliło mi otrzymać 1,3-dichloro-6-hydroksyazulen (**6a**). Dodatkowo, aby zmniejszyć szansę odbezpieczenia *O*-silylowanego produktu na drodze hydrolytycznej, przeróbkę mieszaniny poreakcyjnej przeprowadziłem bez kontaktu z fazą wodną. Tą drogą otrzymałem 6-*t*-butylodimetylosililoksy-1,3-dibromoazulen (**10**) z wydajnością 34%. Niestety, produkt **10** był bardzo nietrwały. Miał on postać oleju rozkładającego się do czarnej masy. Zapewne już ślady wilgoci w powietrzu prowadziły do częściowego rozkładu, który dalej mógł być katalizowany przez powstający kwaśny 1,3-dibromo-6-hydroksyazulen. Próbowałem zmodyfikować procedurę dodając do mieszaniny poreakcyjnej po reakcji silylowania trietyloaminę. Miało to na celu usunięcie nadmiaru chlorku *t*-butylodimetylosililowego i tym samym uniknięcie zakwaszenia mieszaniny poreakcyjnej, co prowadzi do rozkładu produktu. Niestety, modyfikacja ta nie dała pożądanego rezultatu – wydzieliłem jedynie ślady substratu **5b**, a produkt **10** uległ rozkładowi.

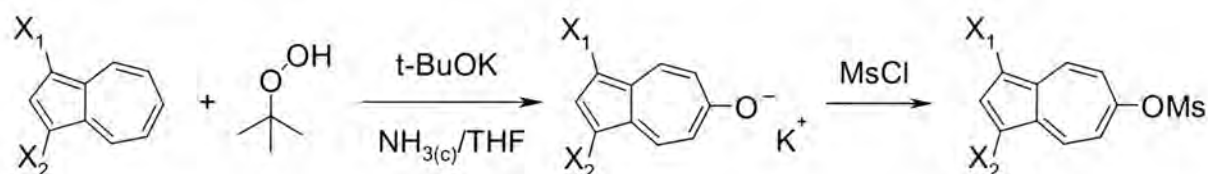
Łatwość odbezpieczania grup silylowych z pochodnych 6-hydroksyazulenu była przeszkodą dla otrzymania 1,3-dibromo-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulenu (**14**) w opisany wyżej sposób. Jednak w przypadku reakcji hydroksylowania 1-cyjanoazulenu (**5d**), której produkt **6b** jest relatywnie trwały, mógł to być sposób na podwyższenie wydajności syntezy 1-cyjano-6-hydroksyazulenu (**6b**) w stosunku do metody, kiedy reakcja była kończona 10% HCl_{aq} (wydajność **6b** ok. 50%). Porównując ten wynik z reakcją hydroksylowania 1-cyjanoazulenu (**5d**) kończoną chlorkiem acetylu (66% produktu *O*-acylowanego **8d** i 18% produktu **6b**) można wywnioskować, że ok. 30% produktu ulega rozkładowi pod wpływem HCl_{aq} . Jedynie dostatecznej trwałości 1-cyjano-6-hydroksyazulenu (**6b**) w środowisku kwaśnym zawdzięczamy, że nie następuje jego całkowity rozkład. Rzeczywiście, reakcja hydroksylowania 1-cyjanoazulenu (**5d**) kończona chlorkiem trimetylosililowym pozwalała otrzymać 1-cyjano-6-hydroksyazulen (**6b**) z wydajnością aż 83%.

Po odstąpieniu od prób otrzymania 1,3-dibromo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12a**) lub analogicznego 1,3-dibromo-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulenu (**14**) zwróciłem uwagę na inne grupy odchodzące, takie jak tosyloksylowa i mesyloksylowa.

Próby otrzymania pochodnej tosylovej drogą dodawania nadmiaru chlorku tosyłu do mieszaniny poreakcyjnej z reakcji hydroksylowania 1,3-dibromoazulenu (**5b**) nie przyniosły oczekiwanego rezultatu. Wydzielony produkt okazał się bardzo nietrwały – rozkładał się w temperaturze pokojowej w ciągu kilkunastu minut do czarnej pozostałości. Dopiero użycie chlorku mesyłu dało dobry rezultat. Już w pierwszym eksperymencie otrzymałem 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**) z wydajnością 30%, którą ostatecznie udało mi się podwyższyć do 74%, głównie dzięki zmianom w proporcji reagentów i maksymalnemu skróceniu czasu

reakcji. Produkt **11a** jest krystaliczny, po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej z toluenem jako eluentem można przechowywać go w temperaturze pokojowej w ciągu tygodni bez istotnego rozkładu. Otrzymanie związku **11a** w dużej skali rzędu kilku gramów również nie nastęca problemów.

W analogiczny sposób otrzymałem inne pochodne mesylowe. Wydajności tych produktów znacząco się różnią. Wyniki zestawilem w Tabeli 4.



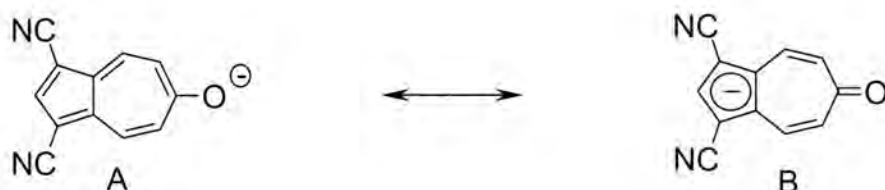
Schemat 32

Tabela 4

X ₁ , X ₂	Substrat	Zwrot	Produkt końcowy
Br, Br	5b	–	11a ; 74%
CN, H	5d	ślad	11b ; 72%
CN, CN	5e	ślad	11c ; 10%
CN, CHO	5f	8%	11d ; 1%

O ile reakcja hydroksylowania i następnie mesylowanie 1,3-dibromoazulenu (**5b**) i 1-cyanoazulenu (**5d**) przebiega bez problemów, to w przypadku 1,3-dicyanoazulenu (**5e**) i 1-cyano-3-formyloazulenu (**5f**) pożądana reakcja zachodzi w niewielkim stopniu. Wyniki te wymagają szerszego omówienia. 1,3-Dicyanoazulen (**5e**) jest silnym elektrofilem, i tworzenie adduktu σ^H w reakcji zastępczego hydroksylowania przebiega ilościowo, co można stwierdzić na podstawie zaniku czerwonej barwy roztworu reakcyjnego pochodzącej od substratu **5e**. Taki zanik barwy związany z tworzeniem adduktu σ^H jest typowy dla azulenów – przykładowo przyłączenie anionu metylowego (np. z MeLi) do azulenu powoduje odbarwienie roztworu. Pojawiające się zabarwienie, zwłaszcza intensywne – mimo tworzenia się adduktu σ^H , wskazuje na jego nietrwałość w warunkach reakcji, lub też nietrwałość produktów powstałych z adduktu σ^H . Jednak pomimo, że tworzenie adduktu σ^H przebiega ilościowo, próba wyłapania anionu 1,3-dicyano-6-hydroksyazulenu chlorkiem acetylu zakończyła się niepowodzeniem. W mieszaninie poreakcyjnej obserwowałem dużą ilość substratu. Co więcej wydzielony w niewielkiej ilości produkt nie był oczekiwanym produktem *O*-acylowania. Dopiero użycie chlorku mesyłu pozwoliło na otrzymanie z niewielką wydajnością (10%) 1,3-dicyano-6-mesyloksyazulenu (**11c**). Mogłem przypuszczać, że dwie silnie elektronoakceptorowe grupy -CN

powodują, że nukleofilowość anionu 1,3-dicyjano-6-hydroksyazulenu jest znacznie zmniejszona. Można to wytłumaczyć dużym udziałem struktury mezoemerycznej B (Schemat 33).



Schemat 33

Próbowałem użyć w reakcji jako zasady *t*-BuOLi zamiast *t*-BuOK. Asocjacja kationu litowego z tlenem anionu 1,3-dicyjano-6-hydroksyazulenu miała zwiększyć udział struktury mezoemerycznej A (Schemat 33) i w konsekwencji podwyższyć wydajność produktu **11c**. W przeprowadzonym eksperymencie nie uzyskałem jednak oczekiwanego produktu **11c**.

Zastanawiające jest, że nie udało mi się wydzielić i zidentyfikować 1,3-dicyjano-6-hydroksyazulenu. Skoro nie jest możliwe wyłapanie anionu 1,3-dicyjano-6-hydroksyazulenu (jak w przypadku reakcji z AcCl), lub też jest on wyłapywany w bardzo niewielkim stopniu (reakcja z MsCl), to w wyniku protonowania powinien powstawać 1,3-dicyjano-6-hydroksyazulen. Wyjaśnieniem może być jego nietrwałość, co zostało już wcześniej opisane.²⁶¹

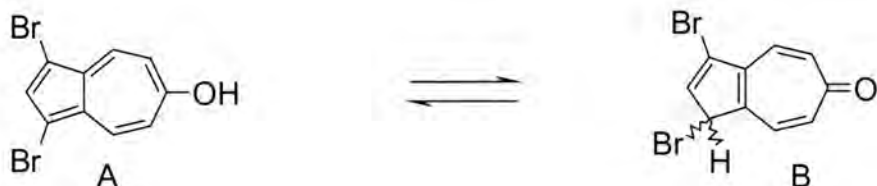
Próbowałem przezwyciężyć te trudności wykorzystując w reakcji hydroksylowania 1-cyjanoo-3-formyloazulen (**5f**). Zamiana jednej grupy cyjanowej na formylową (o mniejszej zdolności stabilizacji ładunku ujemnego), powinna ułatwić reakcję mesylowania. Okazało się jednak, że wydajność procesu była jeszcze niższa niż w przypadku 1,3-dicyjanoazulenu (**5e**). Prawdopodobnie w mieszaninie reakcyjnej biegła reakcja konkurencyjna – przyłączenie anionu *t*-BuOO⁻ do grupy formylowej,¹³¹ co w efekcie spowodowało obniżenie wydajności oczekiwanego produktu **11d**.

3.1.2.1. Synteza 1,3-dibromo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu i 1,3-dibromo-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulenu

Trudności w wydzieleniu 1,3-dibromo-6-hydroksyazulenu będące wynikiem jego dużej nietrwałości spowodowały, że nie wydzielałem tego związku w wolnej postaci, lecz w postaci różnych pochodnych (acylowych, mesylowych), które charakteryzowały się wystarczającą trwałością dla potrzeb syntezy chemicznej. Podjąłem również próbę wykonania analogicznej reakcji z bezwodnikiem trifluorometanosulfonylowym (hydroksylowanie 1,3-dibromoazulenu (**5b**) zakończone dodaniem nadmiaru Tf₂O), jednak w reakcji otrzymałem jedynie produkty

rozkładu. Używając NfF otrzymałem 1,3-dibromo-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulen (**14**, 54%), jednak w reakcji konieczne było użycie dużego nadmiaru NfF. Tak więc, aby otrzymać 1,3-dibromo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (**12a**), postanowiłem wydzielić 1,3-dibromo-6-hydroksyazulen w postaci umożliwiającej przeprowadzenie reakcji z Tf_2O . Dla osiągnięcia tego celu należało zminimalizować kontakt produktu hydroksylowania 1,3-dibromoazulenu z kwaśnym środowiskiem, a więc po pierwsze należało użyć do zobojętnienia mieszaniny reakcyjnej TMSCl zamiast kwasu protonowego (HCl_{aq}), co jak wykazałem w przypadku hydroksylowania 1,3-dichloroazulenu (**5a**) pozwoliło mi wydzielić 1,3-dichloro-6-hydroksyazulen (**6a**). Chlorek trimetylosililowy nie tylko zobojętnia mieszaninę reakcyjną, lecz tworzy też pochodną sililową odpowiedniego hydroksyazulenu, zabezpieczając ją przed rozkładem. Taki *O*-sililowany produkt jest jednak na tyle nietrwały, że podczas oczyszczania rozkłada się z wydzieleniem odpowiedniego hydroksyazulenu. Niekorzystne było to, że oczyszczanie na kolumnie wypełnionej żelem krzemionkowym, a więc o kwaśnym charakterze, również wiązało się z rozkładem produktu – stąd wydajność 1,3-dichloro-6-hydroksyazulenu (**6a**) wyniosła tylko 33%. Tak więc należało przeprowadzić proces oczyszczania na wypełnieniu o charakterze obojętnym, lub nawet zasadowym. Warunki takie spełnia zasadowy Al_2O_3 . Rzeczywiście, kolumna ze złożem z zasadowego Al_2O_3 i użycie jako eluentu MeOH pozwoliło mi wydzielić z mieszaniny poreakcyjnej pożądaný produkt. Barwa strefy zawierającej produkt na złożu na kolumnie, jak i barwa eluatu była pomarańczowa. Dodanie do takiego roztworu katalitycznej ilości kwasu (np. HCl_{aq} , kwasu octowego czy też szczawowego) spowodowało, że roztwór przybierał barwę fioletową, typową dla większości związków azulenu. Z kolei w wyniku dodania nadmiaru Et_3N do roztworu zawierającego produkt (zarówno koloru pomarańczowego jak i fioletowego) otrzymałem sól, której roztwór ma barwę pomarańczową, podobnie jak eluat. Sól taka jest dosyć stabilna i może być użyta do syntezy 1,3-dibromo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12a**). Stąd też do eluatu od razu dodawałem Et_3N , aby zapobiec rozkładowi produktu. Próby operowania eluatem bez dodatku Et_3N powodowały, że już w trakcie ostrożnego zateżenia roztworu następował rozkład produktu do czarnego, nierozpuszczalnego osadu.

Zastanawiające jest dlaczego eluat zawierający produkt – najprawdopodobniej 1,3-dibromo-6-hydroksyazulen – miał barwę pomarańczową, a po dodaniu katalitycznej ilości kwasu przyjmował barwę fioletową? Być może wyjaśnieniem byłoby przyjęcie, że związek ten wykazuje tautomerię keto–enolową (Schemat 34)?



Schemat 34

Udowodniono występowanie takiej tautomerii w przypadku 6-hydroksyazulenu^{254,255} (Schemat 26, str. 42) i 1-acetoksy-3-bromo-6-hydroksyazulenu,^{262,263} tak więc można przyjąć, że zjawisko to ma charakter bardziej ogólny. W przypadku 1,3-dibromo-6-hydroksyazulenu, ze względu na jego nietrwałość, przeprowadzenie badań tautomerii keto–enolowej nie było proste. Stąd też w badaniach postanowiłem wykorzystać również 1-cyano-6-hydroksyazulen (**6b**), który jest trwałym, czerwonym ciałem stałym. Proste widma NMR wskazują, że w roztworze związek ten istnieje w formie enolowej.* Podobnie jak 1,3-dibromo-6-hydroksyazulen tworzy on sole z Et₃N, których roztwór ma barwę żółto–pomarańczową. Na podstawie widm ¹H NMR stwierdziłem różnice w stechiometrii tych soli – sól otrzymana z 1-cyano-6-hydroksyazulenu i Et₃N (**7b**) zawiera jedną cząsteczkę azulenu na cząsteczkę aminy, gdy w przypadku analogicznej soli 1,3-dibromo-6-hydroksyazulenu (**7a**) na cząsteczkę azulenu przypadają dwie cząsteczki aminy.

Otwarte pozostaje pytanie, na ile aniony 6-hydroksyazulenów mają strukturę podobną do formy ketonowej (Schemat 27, struktura B, str. 42), czyli czy ładunek ujemny jest skupiony głównie na tlenie, czy też w pięcioczłonowym pierścieniu azulenu, i na ile równowaga keto–enolowa 1,3-dihalogeno-6-hydroksyazulenów ma związek z ich nietrwałością? Być może większą rolę w rozkładzie 1,3-dihalogeno-6-hydroksyazulenów odgrywa łatwość ich utleniania? Takie wyjaśnienie nietrwałości 4-hydroksyazulenu sugerują autorzy publikacji prezentującej nową metodę jego syntezy.²⁶⁴ Pewne analogie potwierdzające taką możliwość można również odnaleźć w artykule przeglądowym na temat azulenochinonów.²⁶³ Nie ulega wątpliwości, że 6-hydroksyazuleny wykazują mniejszą lub większą wrażliwość na działanie kwasów (w zależności od rodzaju podstawników w pięcioczłonowym pierścieniu), analogicznie do 6-aminoazulenu.^{60,138}

Próbowałem również przeprowadzić reakcję, w której udział może brać grupa ketonowa formy tautomerycznej B (Schemat 34). W oczywisty sposób narzucały się tu reakcje charakterystyczne dla grupy ketonowej, a więc kondensacje z dimetylohydrazyną czy fenylohydrazyną. Pomimo widocznych zmian w barwie roztworu nie udało mi się jednak zidentyfikować

* Nie wyklucza to, że forma ketonowa istnieje, ale równowaga może być znacznie przesunięta w stronę formy enolowej.

w mieszaninie reakcyjnej oczekiwanego produktu kondensacji. Wcześniej równowagę keto-enolową hydroksyazulenu wykorzystywano do syntezy jego aminowych pochodnych na drodze kondensacji formy ketonowej z aminą,²⁶⁵ ale dotyczyło to 2-hydroksyazulenu. Brak jest doniesień literaturowych na temat analogicznych reakcji 6-hydroksyazulenu. Być może należałoby podejść do problemu od innej strony. W formie ketonowej B (Schemat 34) zanika aromatyczny charakter szkieletu azulenu, a więc powinno być możliwe przeprowadzenie reakcji cykloaddycji Dielsa–Aldera. Zamysł taki był już realizowany w przypadku nietrwałych azulenochinonów z wykorzystaniem jako dienu cyklopentadienu,²⁶⁶ lub bardzo aktywnego difenyloizobenzofuranu.^{262,263,267} Ponieważ ten kierunek badań nie stanowił głównego nurtu tematyki mojej pracy doktorskiej, nie zajmowałem się nim dłużej.

Otrzymałą sól 1,3-dibromo-6-hydroksyazulenu z Et₃N (**7a**) z powodzeniem wykorzystałem do syntezy 1,3-dibromo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12a**). Wydajność całej syntezy (w przeliczeniu na zużyty 1,3-dibromoazulen (**5b**)) wyniosła 54%. W przypadku 1,3-dibromo-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulenu (**14**) wydajność analogicznej syntezy wyniosła już tylko 33% (w przeliczeniu na zużyty 1,3-dibromoazulen (**5b**)). Spowodowane to jest mniejszą aktywnością fluorku nonafluorobutanosulfonowego w porównaniu z bezwodnikiem trifluorometanosulfonowym.

Zsyntezowany 1,3-dibromo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (**12a**), oraz otrzymany z niego 1,3,6-tribromoazulen (**15**), wykorzystałem w dalszych badaniach jako substraty w reakcji Sonogashiry.

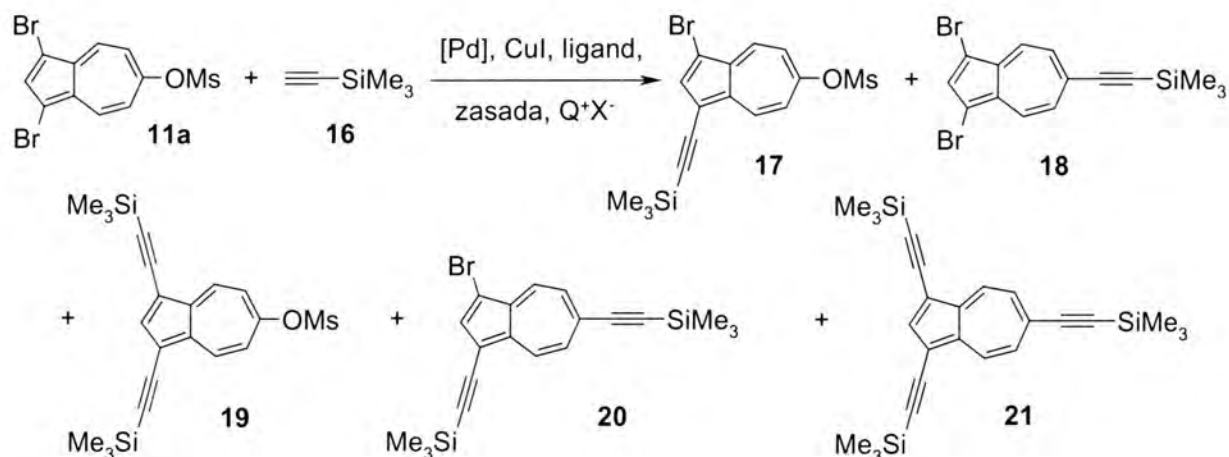
3.2. Reakcje Sonogashiry z udziałem 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu i trimetylosililoacetyleny

Po opracowaniu wydajnej metody otrzymywania 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) przystąpiłem do syntezy 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**). Procesem prowadzącym do otrzymania tego związku była reakcja Sonogashiry 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) z trimetylosililoacetylenem (**16**). Wprowadzone do pierścienia azulenowego grupy trimetylosililoetynylowe łatwo można poddać reakcji desililacji, otrzymując terminalne wiązanie potrójne węgiel–węgiel. Powstały w ten sposób związek może być poddany dalszym reakcjom, np. reakcji Sonogashiry.

Możliwość wprowadzenia trzech podstawników acetylenowych w reakcji Sonogashiry 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) z trimetylosililoacetylenem (**16**) w jednym układzie katalitycznym bez wydzielania produktów pośrednich trudno było jednoznacznie ocenić na podstawie dostępnej literatury. Znany jest fakt, że 1,3-dibromoazulen (**5b**) ulega reakcji Sonogashiry,²⁴² aczkolwiek wydajności produktu dipodstawienia nie przekraczają $25 \div 35\%$. Według mojego rozeznania, brak jest informacji na temat wykorzystania grupy mesyloksylowej w reakcji Sonogashiry – znane są jedynie od kilku lat nieliczne publikacje dotyczące użycia grupy tosyloksylowej.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ W niektórych pracach stwierdzono nawet, że grupa –OTs jest nieaktywna w tego typu reakcjach.²⁶⁸ Ostatnie publikacje wykazują jednak, że grupa ta ulega podstawieniu w reakcji Sonogashiry.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ W przypadku 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) sprzyjającą okolicznością jest to, że grupa –OMs znajduje się przy pierścieniu ubogim w elektrony, co jak wiadomo powinno ułatwiać przebieg reakcji. Wpływ efektu elektronowego na reakcję Sonogashiry obrazuje przykład, w którym 4-nitrochlorobenzen ulega reakcji Sonogashiry z fenyloacetylenem w 100°C w ciągu 4 h, dając produkt z wydajnością 96%. Analogiczna reakcja z chlorobenzenem wymaga podwyższenia temperatury reakcji do 120°C i wydłużenia czasu reakcji do 14 h, aby otrzymać produkt z wydajnością 76%.¹⁹⁹

Pierwszą próbę reakcji Sonogashiry 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) z trimetylosililoacetylenem (**16**) przeprowadziłem w temperaturze pokojowej w obecności czterech równoważników $\text{Bu}_4\text{N}^+\Gamma^-$, stosując standardowy układ katalityczny dla pochodnych azulenu: katalizator palladowy – $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, ligand – PPh_3 , CuI i Et_3N . Znane są z literatury przykłady stosowania różnych soli amoniowych w reakcji Sonogashiry,²³³ w tym $\text{Bu}_4\text{N}^+\Gamma^-$.^{195,234} Wykorzystanie soli amoniowych w tego typu reakcjach związane jest z pracami Jeffery'a, który po raz pierwszy zaprezentował korzystny wpływ tych soli na reakcję Hecka.²³⁵

Wynik pierwszego eksperymentu był obiecujący, gdyż udało się otrzymać 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulen (**21**) z wydajnością 10% (Tabela 5, eksperyment nr 14). Należy jednak odnotować, że w reakcji powstała skomplikowana mieszanina zawierająca prawie wszystkie możliwe produkty pośrednie, tzn. 6-mesyloksy-1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (**19**), 1-bromo-3,6-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (**20**) i 1-bromo-6-mesyloksy-3-(trimetylosililoetynylo)azulen (**17**). Dalsze badania zmierzały więc do zmodyfikowania układu katalitycznego, tak aby poprawić selektywność reakcji i podnieść wydajność pożądanego produktu **21**. Rezultaty eksperymentów, w których zmieniałem szereg czynników wpływających na przebieg reakcji Sonogashiry (Schemat 35), zestawilem w Tabeli 5.



Schemat 35

Tabela 5

Nr	[Pd]	ligand	Bu ₄ N ⁺ X ⁻ , N eq.	Temp.	Czas reak.	Produkty					Zwrot %
						17 %	18 %	19 %	20 %	21 %	
1	Pd(OAc) ₂	P(o-Tol) ₃	Br ⁻ , 4	pok.	2 h	–	49	–	17	–	–
2	Pd(OAc) ₂	P(o-Tol) ₃	–	pok.	24 h	–	–	–	–	–	94
3 ^a	Pd(OAc) ₂	P(o-Tol) ₃	–	pok.	21 h	–	–	–	–	–	73
4 ^a	Pd(OAc) ₂	P(o-Tol) ₃	Br ⁻ , 4	pok.	21 h	–	+ ^b	–	+	–	–
5	Pd(OAc) ₂	dppb	Br ⁻ , 4	pok.	5 h	–	43	–	2	–	36
6	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	Cl ^{-c} , 4	pok.	5 h	5	12	–	–	–	76
7	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	Br ⁻ , 4	pok.	3,5 h	–	66	–	–	–	11
8	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	I ⁻ , 4	pok.	23,5 h	– ^d	7	–	–	–	81
9 ^e	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	Br ⁻ , 4	pok.	5 h	2	45	–	–	–	23
10 ^f	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	Br ⁻ , 4	pok.	4 h	–	57	–	–	–	30
11	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	Br ⁻ , 4	30°C	3,5 h	–	59	–	–	–	9
12	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	Br ⁻ , 4	40°C	2 h	–	38	–	–	–	–
13 ^g	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	Br ⁻ , 4	pok.	24 h	–	15 ^h	–	–	–	61
14	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	PPh ₃	I ⁻ , 4	pok.	21 h	+	–	+	+	10	–
15	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	PPh ₃	Br ⁻ , 4	pok.	23 h	58	2	4	2	–	13
16 ⁱ	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	PPh ₃	I ⁻ , 4	pok.	24h	41	–	35	7	3	–
17	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	PPh ₃	I ⁻ , 4	50°C	4 h	–	–	16	12	44	–
18	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	PPh ₃	I ⁻ , 4	80°C	3,66 h	–	–	–	–	–	– ^k
19	Pd(PPh ₃) ₄	–	I ⁻ , 1	pok.	20,5 h	48	–	25	– ^d	– ^d	–
20	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	P(<i>t</i> -Bu) ₃	I ⁻ , 1	pok.	4,5 h	–	–	66	–	16	–
21 ^l	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	PPh ₃	Br ⁻ , 4	pok.	23 h	–	93	–	–	–	–
22 ^l	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	Br ⁻ , 4	pok.	3,5 h	–	87	–	–	–	–
23 ^m	Pd(OAc) ₂	P(<i>t</i> -Bu) ₃	Br ⁻ , 4	pok.	5 h	–	–	–	31	60	–
24 ⁿ	Pd(OAc) ₂	P(<i>t</i> -Bu) ₃	Br ⁻ , 4	pok.	5 h	–	–	86 ^p	–	–	–
25 ^f	Pd(OAc) ₂	P(<i>t</i> -Bu) ₃	Br ⁻ , 4	pok.	70,5 h	–	10	–	19	–	–
26	Pd(OAc) ₂	PCy ₃ / P(<i>t</i> -Bu) ₃	Br ⁻ , 4	pok.	24 h	17	–	14	–	–	–

Wszystkie reakcje (jeśli nie podałem inaczej) przeprowadziłem w zamkniętym układzie pod argonem według następującej procedury: do mieszaniny stałych substratów (0,1 równoważnika [Pd], 0,1 równoważnika ligandu, 0,1 równoważnika CuI, $Bu_4N^+X^-$), dodałem Et_3N , 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**; 1 równoważnik) rozpuszczony w toluenie i 7 równoważników trimetylosililoacetylenu (**16**).

Objaśnienia oznaczeń użytych w Tabeli 5:

„+” – stwierdziłem obecność danego produktu w mieszaninie poreakcyjnej, lecz nie oznaczyłem jego wydajności; „-” – nie obserwowałem danego związku w mieszaninie poreakcyjnej; a – zamiast toluenu użyłem THF; b – powstała złożona mieszanina poreakcyjna; produktów nie wydzieliłem; c – zamiast $Bu_4N^+Cl^-$ użyłem $Pr_4N^+Cl^-$; d – powstały ślady produktu; e – użyłem 2 równoważników trimetylosililoacetylenu (**16**) na 1 równoważnik 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**); f – użyłem 4 równoważników trimetylosililoacetylenu (**16**) na 1 równoważnik 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**); g – użyłem propynu zamiast trimetylosililoacetylenu (**16**); reakcję przeprowadziłem w ciśnieniowym naczyniu Schlenka pod ciśnieniem ok. 2 atm; h – produktem jest 1,3-dibromo-6-metyloetynyloazulen (**22**); i – zamiast Et_3N użyłem $EtN(i-Pr)_2$; k – nastąpił całkowity rozkład produktów; l – użyłem 1,3,6-tribromoazulenu (**15**) zamiast 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**); m – użyłem 1,3-dibromo-6-trimetylosililoetynyloazulenu (**18**) zamiast 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**); n – użyłem 1,3-dibromoazulenu (**5b**) zamiast 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**); p – produktem jest 1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulen; r – użyłem 1,3-dibromo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12a**) zamiast 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**).

Jednym z reagentów, którego wpływ badałem na reakcję Sonogashiry, była sól amoniowa. Porównując pierwszą i drugą pozycję Tabeli 5 można stwierdzić, że użycie soli amoniowej było ze wszechmiar celowe. Jej brak powodował praktycznie brak postępu reakcji Sonogashiry (eksperyment nr 2), również przy zmianie rozpuszczalnika z toluenu na THF (eksperyment nr 3). Dodanie $Bu_4N^+Br^-$ do reakcji prowadzonej w THF (eksperyment nr 4) spowodowało, że podobnie jak w eksperymencie nr 1 nastąpiła całkowita konsumpcja substratu i powstały dwa produkty **18** i **20**. Dowodzi to, że polarność rozpuszczalnika nie ma tak dużego wpływu na przebieg reakcji,^{*} jak obecność soli amoniowej $Bu_4N^+Br^-$. Istotnym pytaniem jest, w jaki sposób sól amoniowa korzystnie wpływa na układ reakcyjny, i czy rodzaj przeciwjonu (Cl^- , Br^- , Γ^-) również ma znaczenie dla przebiegu procesu. Zgromadzony materiał doświadczalny pokazuje ważną rolę rodzaju anionu w procesie katalitycznym. Widać to szczególnie wyraźnie przy porównaniu eksperymentów nr 6, 7 i 8. Jedynie $Bu_4N^+Br^-$ zapewnia znaczący stopień konwersji substratu i powstanie produktu **18** z wydajnością 66%, podczas gdy pozostałe sole amoniowe dają znacznie gorsze sumaryczne wydajności produktów, przy jednoczesnym niskim stopniu konwersji.

Znalezienie odpowiedzi na pytanie o mechanizm oddziaływania soli amoniowej na proces katalityczny nie jest proste. W eksperymencie nr 1 jako główny produkt powstał 1,3-dibromo-

^{*} Badania oksydatywnej addycji $Pd(PPh_3)_4$ do jodobenzenu w toluenie i THF wykazały nieznaczny wpływ rodzaju rozpuszczalnika na tę reakcję.²⁶⁹

6-(trimetylosililoetynylo)azulen (**18**). Mogłoby to sugerować, że następuje podstawienie grupy mesyloksylowej anionem bromkowym, a następnie ze względu na większą aktywność podstawnika bromowego w pozycji 6– w porównaniu z pozycją 1– i 3– z uwagi na elektrofilowy charakter pierścienia siedmioczłonowego następuje reakcja Sonogashiry głównie w pozycji 6–. Inne eksperymenty wykluczają jednak taką interpretację. Użycie zamiast bromku tetrabutylamoniumowego (eksperyment nr 7) jodku powoduje znaczne obniżenie stopnia konwersji substratu i wydajności produktów (eksperyment nr 8), nawet mimo znacznego wydłużenia czasu reakcji. Gdyby grupa –OMs w warunkach reakcji podstawiała się anionem jodkowym, powinien nastąpić wzrost szybkości reakcji Sonogashiry i tym samym zwiększenie wydajności produktu **18**. Przeprowadziłem również eksperyment w uproszczonym układzie reakcyjnym, w którym obecne były tylko dwa reagenty – 1-cyjano-6-mesyloksyazulen (**11b**) i $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$. Grupa –CN powinna sprzyjać podstawieniu grupy mesyloksylowej ze względu na swój silny efekt elektronoakceptorowy, jednak po 2 h ogrzewania mieszaniny reakcyjnej w 50°C (w toluenie) nie obserwowałem na płytkach TLC konwersji substratu. Dodanie do mieszaniny reakcyjnej acetonitrylu, czy DMSO, i podwyższenie temperatury do 80°C również nie spowodowało przebiegu reakcji podstawienia. W analogicznym eksperymencie przeprowadzonym z użyciem 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) i $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ w toluenie w temperaturze 100°C również nie następowało podstawienie grupy mesyloksylowej. Po 3 h reakcji obserwowałem na płytkach TLC jedynie substrat i produkty rozkładu.

Na podstawie rezultatów przeprowadzonych przeze mnie eksperymentów i dostępnej literatury^{175,186} można przypuszczać, że rola soli amoniowej w reakcji Sonogashiry sprowadza się do kompleksowania [Pd]. W przypadku układu katalitycznego $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{CuI}/\text{PCy}_3$ optymalne jest użycie Q^+Br^- (eksperyment nr 7). Można się domyślać, że jony bromkowe zapewniają dostateczną trwałość kompleksu palladu w układzie reakcyjnym, nie wpływając jednocześnie ujemnie na aktywność katalizatora. Zbyt trwały kompleks palladowy nie będzie wystarczająco aktywny – wariant reakcji z Q^+Cl^- (eksperyment nr 6), a zbyt słabe kompleksowanie – wariant reakcji z Q^+I^- (eksperyment nr 8) powoduje, że następuje szybkie wypadanie nieaktywnej czerni palladowej.*

Oczywiście jony halogenowe nie są jedynym ligandem obecnym w układzie reakcyjnym. W przeprowadzonych przeze mnie eksperymentach zawsze obecna była fosfina. Porównanie wyników doświadczeń zestawionych w Tabeli 5 pokazuje, że rodzaj fosfiny nie tylko

* Należy zaznaczyć, że znajdujące się w mieszaninie reakcyjnej aniony pochodzą nie tylko od soli amoniowej. Użyty w reakcji katalizator palladowy może zawierać aniony, np. octanowe ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), lub chlorkowe ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$). Ponadto w miarę postępu reakcji Sonogashiry w układzie reakcyjnym pojawiają się aniony podstawianych grup odchodzących. Daje to bardzo skomplikowany obraz możliwych interakcji.

zwiększa lub zmniejsza ogólną aktywność układu katalitycznego, ale również decyduje o regioselektywności procesu. Spośród użytych przeze mnie fosfin trzy z nich: P(*o*-Tol)₃, 1,4-bis(difenylofosfino)butan (dppb) i tricykloheksylofosfina (PCy₃) dają układy katalityczne z wyraźną preferencją podstawienia grupy –OMs w 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenie (**11a**) (eksperymenty nr 1, 5, 7). Równocześnie układ katalityczny z fosfiną P(*t*-Bu)₃ daje głównie produkt podstawienia atomów bromu (eksperyment nr 20). Najmniejszą selektywność wykazuje układ katalityczny z udziałem PPh₃. Reakcja w tym układzie prowadzi w temperaturze pokojowej do mieszanin reakcyjnych złożonych aż z czterech produktów (na pięć możliwych) – (**17**), (**19**), (**20**), (**21**) (eksperymenty nr 14, 15, 16, 19), aczkolwiek daje się zauważyć, że podobnie jak w przypadku P(*t*-Bu)₃ szybkość podstawienia atomów bromu jest większa niż grupy –OMs. O ile jednak w przypadku P(*t*-Bu)₃ następuje ilościowe podstawienie obu atomów bromu, to w przypadku PPh₃ zachodzi głównie podstawienie jednego atomu bromu. Można to wytłumaczyć tym, że układy katalityczne z PPh₃ cechują się niższą aktywnością, niż te z P(*t*-Bu)₃.

W badanych przeze mnie reakcjach wykorzystywałem pięć różnych fosfin. Należy zwrócić uwagę, że są to fosfiny różnych typów: fosfiny symetryczne PR₃ (PPh₃, PCy₃, P(*t*-Bu)₃), fosfiny dwukleszczowe Ph₂P(CH₂)_nPPh₂ (dppb) i fosfiny tworzące palladacykle (P(*o*-Tol)₃). Charakterystyczne parametry tych fosfin zostały zestawione w Tabeli 6. Próba znalezienia związku pomiędzy czynnikami sterycznymi fosfiny, opisywanymi np. kątem rozwarcia stożka Θ ²⁰⁶ czy też wartością p*K*_a fosfiny, a jej wpływem na regioselektywność reakcji Sonogashiry, stwarza niemałe problemy. Nie można dostrzec żadnej monotonicznej zależności. Dowodzi to, że na podstawie znajomości jedynie czynników elektronowych i sterycznych ligandów nie da się przewidzieć wpływu rodzaju liganda na aktywność i selektywność układu katalitycznego. Można jednak zauważyć, że wysoka aktywność układu katalitycznego wiąże się również z jego wysoką regioselektywnością.

Tabela 6

	dppb	PPh ₃ ^a	PCy ₃ ^a	P(<i>t</i> -Bu) ₃ ^a	P(<i>o</i> -Tol) ₃ ^a
kąt rozwarcia stożka Θ	~130° ^b	145°	170°	182°	194°
p <i>K</i> _a	4,72; 4,28 ^c	2,73	9,70	11,40	3,08

a – wartości kątów rozwarcia stożka Θ i p*K*_a podano na podstawie literatury²¹⁰

b – wartość oszacowana na podstawie wartości kąta rozwarcia stożka Θ dla dppe i dppp²⁰⁶

c – wartości p*K*_{a1} i p*K*_{a2}²⁰⁹

Próba wyjaśnienia selektywności reakcji Sonogashiry poprzez porównanie aktywności grup odchodzących –OMs i –Br również stwarza problemy, gdyż grupa –OMs znajduje się w pozycji 6– w ubogim w elektrony pierścieniu siedmioczłonowym, a podstawniki –Br w pozycjach 1– i 3– w pierścieniu pięcioczłonowym, który jest bogaty w elektrony. Tak więc grupa –OMs jest aktywowana, a podstawniki –Br są deaktywowane w tym procesie. Wpływ czynników elektronowych na aktywność podstawników widać szczególnie wyraźnie na przykładzie 1,3,6-tribromoazulenu (**15**), którego reakcja zarówno w układzie katalitycznym z PPh_3 jak i PCy_3 (eksperyment nr 21 i 22) prowadzi do tego samego produktu – 1,3-dibromo-6-trimetylosililoetynyloazulenu (**18**). Spowodowane jest to tym, że ze względów elektro- nowych podstawienie atomu bromu znajdującego się w pozycji 6– jest znacznie łatwiejsze niż w pozycjach 1– i 3–. Eksperyment nr 21 stanowi też wskazówkę do wyjaśnienia, dlaczego układy katalityczne z PPh_3 w przypadku reakcji 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) wykazują preferencję podstawienia podstawników bromkowych w pozycjach 1– i 3–, gdy w reakcji z 1,3,6-tribromoazulenem (**15**) następuje wyłącznie podstawienie bromu w pozycji 6–. Prawdopodobnie grupa mesyloksylowa, bardziej elektronoakceptorowa niż podstawnik bromkowy, zmniejszając ogólną gęstość elektronową pierścienia azulenu działa aktywująco na podstawniki bromkowe w pozycjach 1– i 3–. Nieoczekiwany wpływ deaktywujący zaobserwowałem w przypadku grupy trimetylosililoacetylenowej w 1,3-dibromo-6-trimetylo- sililoetynyloazulenie (**18**). Reakcja tego związku w układzie katalitycznym z $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ zgodnie z oczekiwaniami prowadzi do powstania 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**), aczkolwiek obecny jest również produkt częściowego podstawienia podstawników bromko- wych (**20**) (eksperyment nr 23). W przypadku reakcji w tym samym układzie katalitycznym związku **5b** nie zawierającego żadnych podstawników w siedmioczłonowym pierścieniu, obserwowałem całkowitą wymianę podstawników bromkowych (eksperyment nr 24). Dowodzi to, że grupa trimetylosililoacetylenowa znajdująca się w pozycji 6– wywiera niewielki efekt deaktywujący w reakcji Sonogashiry na podstawniki bromkowe w pozycjach 1– i 3–. Podobny efekt deaktywujący jest też prawdopodobnie przyczyną tylko częściowego podstawienia bromu w reakcji 1,3-dibromo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12a**) w układzie katalitycznym z udziałem $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ (eksperyment nr 25). Grupa –OTf, jako bardziej aktywna niż podstawniki bromkowe, prawdopodobnie ulega szybszemu podstawieniu, w wyniku czego powstaje 1,3-dibromo-6-trimetylosililoetynyloazulen (**18**). Dalej sytuacja jest podobna do opisanej w eksperymencie nr 23, z tym że w środowisku reakcyjnym pojawił się dodatkowo anion TfO^- (jony Br^- obecne były od początku reakcji – zostały wprowadzone jako Q^+Br^-), który może powodować komplikację układu katalitycznego.

Na podstawie przeprowadzonych badań doszedłem do wniosku, że $P(t\text{-Bu})_3$ daje układy katalityczne sprzyjające podstawieniu bromu, a PCy_3 grupy $-OMs$ w 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**). Postanowiłem sprawdzić, czy użycie obu tych fosfin w jednym układzie reakcyjnym pozwoli na połączenie wyżej wymienionych właściwości. Pozwoliłoby to przekształcić w jednej operacji w temperaturze pokojowej 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**) w 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulen (**21**). Dotychczas nie są mi znane doniesienia literaturowe o użyciu dwóch rodzajów fosfin w jednym układzie reakcyjnym.* Badano jedynie z użyciem technik NMR proces redukcji $Pd(OAc)_2$ w obecności mieszaniny dwóch fosfin – PPh_3 i 1,3-bis(difenylofosfino)propanu (dppp).²⁷⁰

W eksperymencie, w którym użyłem mieszaninę fosfin $P(t\text{-Bu})_3$ i PCy_3 , nie udało mi się otrzymać 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**; eksperyment nr 26). Tworzyły się jedynie z niewielką wydajnością produkty podstawienia atomów bromu **17** i **19**. Obecność w układzie reakcyjnym dwóch różnych fosfin spowodowała zapewne powstanie szeregu równowag w populacji kompleksów palladu zawierających różne ligandy w sferze koordynacyjnej. Prawdopodobnie kompleksy te cechują się niską aktywnością, w przeciwieństwie do kompleksów jednego rodzaju fosfiny ($P(t\text{-Bu})_3$ lub PCy_3).

W przeprowadzonych przeze mnie eksperymentach badałem też wpływ ilości trimetylosililoacetyleny (**16**) na przebieg reakcji Sonogashiry w układzie, w którym głównym produktem był 1,3-dibromo-6-trimetylosililoetynyloazulen (**18**). Zmniejszenie ilości **16** z siedmiu równoważników (eksperyment nr 7) do czterech (eksperyment nr 10) spowodowało nieznaczne obniżenie wydajności produktu **18**, ale jednocześnie poprawił się ogólny bilans reakcji. Zmniejszenie ilości **16** do dwóch równoważników (eksperyment nr 9) spowodowało dalsze obniżenie wydajności produktu **18**, jak i również pogorszenie bilansu reakcji. Ogólnie jednak w badanym zakresie od siedmiu do dwóch równoważników **16** wahania wydajności produktu **18** nie przekraczają 21%, a więc wpływ ilości **16** na całkowitą wydajność procesu katalitycznego nie jest tak istotny jak rodzaj fosfiny, czy soli amoniowej. Eksperyment nr 13 może jednak wskazywać, że bardzo duży nadmiar alkinu (w tym przypadku propynu) może mieć działanie inhibujące na proces katalityczny. W eksperymencie tym propyn był wprowadzany pod ciśnieniem, tak więc zapewne był obecny w mieszaninie reakcyjnej w dużym nadmiarze. Wykazano, że w przypadku reakcji Hecka koordynacja palladu przez alken spowalnia oksydacyjną addycję PhI do $Pd(PPh_3)_4$.²⁷¹ W przypadku, w którym etap oksyda-

* Brak takich prób wynika zapewne z charakteru dotychczas wykorzystywanych w reakcji Sonogashiry substratów, które o ile zawierają kilka grup odchodzących, to są to zwykle równocenne chemicznie podstawniki jednego rodzaju.

tywnej addycji jest etapem limitującym szybkość procesu katalitycznego, powinno się obserwować spowolnienie całej reakcji. Być może w ten sposób koordynacja palladu przez propyn spowodowała obniżenie wydajności produktu **22**.

Badalem również wpływ temperatury na reakcje prowadzone w obecności układu katalitycznego Pd(OAc)₂/CuI/PCy₃/Bu₄N⁺Br⁻. O ile niewielka zmiana temperatury, w której była prowadzona reakcja (z temperatury pokojowej na 30°C), nie wpłynęła znacząco na wydajność produktu **18** (eksperyment nr 11), to prowadzenie reakcji w temperaturze 40°C spowodowało już istotne obniżenie wydajności produktu **18** do 38% (eksperyment nr 12). Można przypuszczać, że wraz ze wzrostem temperatury następuje przyspieszenie nie tylko pożądanej reakcji Sonogashiry, ale i reakcji następczych prowadzących do rozkładu tworzących się produktów.

W dalszych badaniach nad poszukiwaniem układu katalitycznego umożliwiającego wydajne przekształcenie 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) w 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulen (**21**) powróciłem do, jak się wydawało na początku, najmniej obiecującego układu katalitycznego (Pd(PPh₃)₂Cl₂/CuI/PPh₃/Bu₄N⁺Γ⁻/Et₃N). Ze względu na małą aktywność nie zapewniał on w temperaturze pokojowej wysokich stopni konwersji do 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**), ale cechował się również niewielką selektywnością, co ze względu na charakterystykę substratu (dwa rodzaje podstawników) było korzystne. Podwyższając temperaturę reakcji zamierzałem uzyskać wyższe wydajności 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**) w porównaniu z reakcją prowadzoną w temperaturze pokojowej nawet przez około 20 h (eksperyment nr 14). Okazało się, że w temperaturze 50°C 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulen (**21**) powstaje z wydajnością 44%; dodatkowo wydzieliłem dwa produkty pośrednie **19** i **20**, z łączną wydajnością 28% (eksperyment nr 17). Próby dalszego podwyższenia wydajności pożądanego produktu **21**, co wydawało się możliwe z uwagi na obecność produktów pośrednich **19** i **20**, jednak się nie powiodły. Prowadzenie reakcji w temperaturze 80°C spowodowało całkowity rozkład pochodnych azulenu (eksperyment nr 18). Oznacza to, że 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulen (**21**) jest stosunkowo nietrwały i w mieszaninie reakcyjnej ulega stopniowemu rozkładowi do niezdefiniowanych produktów. W związku z tym nie można osiągnąć w tych warunkach pełnego przekształcenia 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) w 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulen (**21**) bez istotnego obniżenia wydajności reakcji.

Podsumowując należy podkreślić, że wynosząca 44% wydajność opracowanej przeze mnie metody przekształcania 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) w 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulen (**21**) jest wydajnością całkowitą trzech etapów przebiegających w jednym na-

czyniu reakcyjnym. Oznacza to, że wydajność jednostkowego etapu musi wynosić średnio powyżej 75%. Biorąc również pod uwagę, że łączna wydajność wszystkich produktów powstałych w tej reakcji wynosi 72%, proces ten jest bardzo wydajny.

W wyniku modyfikacji układu katalitycznego udało mi się również znaleźć warunki, które pozwalają otrzymać z wysoką selektywnością i dobrą wydajnością 6-mesyloksy-1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (**19**) i 1,3-dibromo-6-(trimetylosililoetynylo)azulen (**18**).

Wykazałem, że rodzaj fosfiny użytej w reakcji ma istotny wpływ na przebieg reakcji. Największą selektywność w reakcji podstawienia bromu trimetylosililoacetylenem (**16**) w 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenie (**11a**) wykazuje układ katalityczny z $P(t\text{-Bu})_3$, podczas gdy użycie PCy_3 pozwala na wysoce selektywne podstawienie grupy mesyloksylowej. Tak więc możliwe jest przeprowadzenie reakcji w obecności takiej fosfiny, która zapewnia wysoką specyficzność układu katalitycznego w odniesieniu do określonego podstawnika.

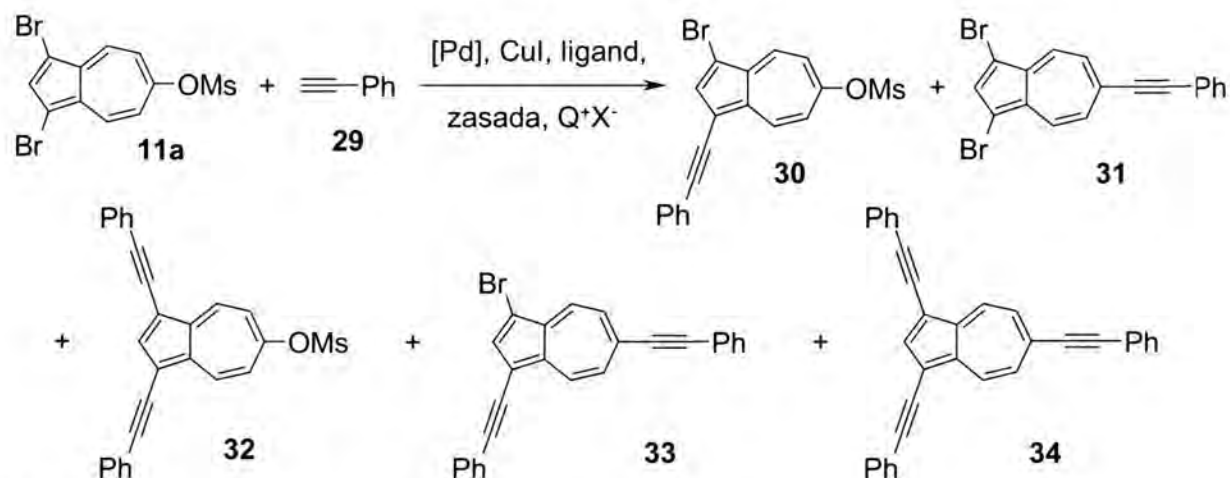
Znaczący wpływ na przebieg reakcji Sonogashiry wykazuje też sól amoniowa. Od jej obecności uzależniony jest postęp reakcji. Dla uzyskania dobrych wydajności produktu ważny jest rodzaj przeciwjonu wprowadzanego z solą amoniową. Prawdopodobnie aniony tychże soli biorą udział w koordynacji Pd^0 , wpływając na jego stabilność i aktywność.^{175,186,272} Być może sól amoniowa stanowi również źródło wody w układzie reakcyjnym (użyte w eksperymentach sole amoniowe nie były poddawane procedurze specjalnego suszenia). A jak już wspominałem wcześniej (Rozdział 2.3.1.1.), obecność wody jest istotna dla redukcji $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ do aktywnego katalitycznie Pd^0 .¹⁷³⁻¹⁷⁵

Zaobserwowałem również, że wzajemne oddziaływanie podstawników znajdujących się w pierścieniu azulenu, prawdopodobnie o charakterze elektronowym, wpływa na ich aktywność w reakcji Sonogashiry. Oddziaływanie to może aktywować lub spowalniać proces podstawienia określonego podstawnika.

3.3. Reakcje Sonogashiry z udziałem 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu i fenyloacetyleny

Celem moich dalszych badań w obszarze reakcji Sonogashiry było ustalenie, czy poczynione poprzednio obserwacje pozwalają na selektywne przeprowadzenie reakcji 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) również z innymi niż trimetylosililoacetylen (**16**) terminalnymi alkynami. Do eksperymentów tych wybrałem fenyloacetylen (**29**). Zakładałem, że możliwe

będzie również opracowanie wydajnej syntezy 1,3,6-tris(fenyletynylo)azulenu (**34**). Wyniki tych badań zostały zestawione w Tabeli 7.



Schemat 36

Tabela 7

Nr	[Pd]	ligand	Bu ₄ N ⁺ X ⁻ , N eq.	Temp.	Czas reak.	Produkty					Zwrot %
						30 %	31 %	32 %	33 %	34 %	
1	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	Br ⁻ , 4	pok.	3,5h	-	89	-	9	-	-
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	PPh ₃	I ⁻ , 4	50°C	5h	+	-	+	17	24	-
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	PPh ₃	I ⁻ , 4	65°C	4,5h	-	-	6	18	35	-
4	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	PPh ₃	I ⁻ , 4	80°C	6h	-	-	-	-	42	-

Wszystkie reakcje przeprowadziłem w zamkniętym układzie pod argonem według następującej procedury: do mieszaniny stałych substratów (0,1 równoważnika [Pd], 0,1 równoważnika ligandu, 0,1 równoważnika CuI, Bu₄N⁺X⁻), dodałem Et₃N, 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**; 1 równoważnik) rozpuszczony w toluenie i 7 równoważników fenyloacetyleny (**29**).

„+” – stwierdziłem obecność danego związku w mieszaninie poreakcyjnej, lecz nie oznaczyłem wydajności;

„-” – nie obserwowałem danego związku w mieszaninie poreakcyjnej.

Okazało się, że poprzednio zaobserwowana w reakcji związku **11a** z trimetylosililoacetylenem (**16**) wysoka selektywność układu katalitycznego Pd(OAc)₂/CuI/PCy₃/Bu₄N⁺Br⁻ jest zachowana również względem fenyloacetyleny (**29**). W wydajnym procesie (eksperyment nr 1) podstawieniu ulega jedynie grupa -OMs, dzięki czemu 1,3-dibromo-6-fenyletynyloazulen (**31**) powstaje z wydajnością 89%.

Układ katalityczny Pd(PPh₃)₂Cl₂/CuI/PPh₃/Bu₄N⁺I⁻, podobnie jak w przypadku reakcji z trimetylosililoacetylenem (**16**), charakteryzuje się małą aktywnością. Dopiero prowadzenie procesu w temperaturze ponad 65°C pozwala uzyskać wysoki stopień konwersji 1,3-dibromo-

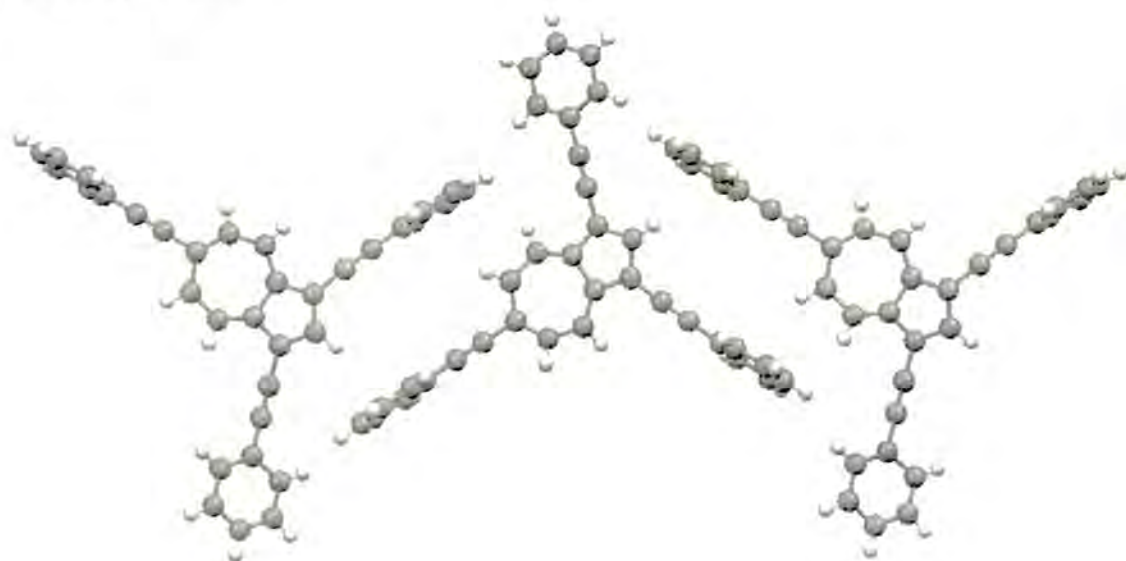
6-mesyloksyazulenu (**11a**) w 1,3,6-tris(fenyloetynylo)azulen (**34**) (eksperyment nr 4). Badanie wpływu temperatury na wydajność produktu **34** wykazało, że i ten produkt (podobnie jak 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulen (**21**)) jest nietrwały, i ulega stopniowemu rozkładowi w warunkach reakcji. Związany on jest zapewne z reakcjami następczymi 1,3,6-tris(fenyloetynylo)azulenu (**34**). Świadczą o tym barwne produkty nie mające charakteru smół, które obserwowałem w mieszaninie poreakcyjnej (eksperyment nr 4). Rozkład ten następuje jednak wolniej niż w przypadku 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**), tak że w temperaturze 80°C powstaje jako jedyny produkt 1,3,6-tris(fenyloetynylo)azulen (**34**) z wydajnością 42% (eksperyment nr 4). Ponieważ jest to wydajność całkowita trzech etapów przebiegających w jednym naczyniu reakcyjnym, to wydajność jednostkowego etapu wynosi średnio 75%.

Podsumowując, na podstawie wyników badań nad reakcją Sonogashiry 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) z trimetylosililoacetylenem (**16**) udało mi się opracować wydajną metodę syntezy 1,3-dibromo-6-fenyloetynyloazulenu (**31**) i 1,3,6-tris(fenyloetynylo)azulenu (**34**). Przeprowadzone eksperymenty pozwalają stwierdzić, że obserwowane zależności procesu katalicznego reakcji Sonogashiry od rodzaju fosfiny, soli amoniowej i temperatury mają charakter bardziej ogólny. Pozwala to na szersze użycie łatwo dostępnego 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) w różnego rodzaju syntezach wykorzystujących tę reakcję.

3.4. Nietypowe właściwości 1,3,6-trietynyloazulenów

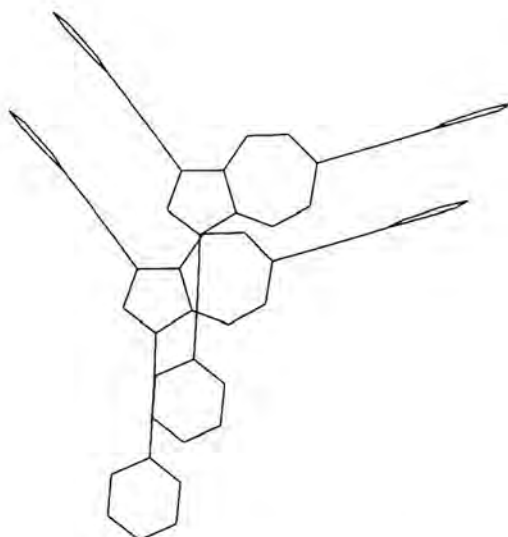
1,3,6-Tris(trimetylosililoetynylo)azulen (**21**) i 1,3,6-tris(fenyloetynylo)azulen (**34**) są związkami krystalicznymi. Podczas krystalizacji obu tych związków okazało się, że każdy z nich krystalizuje w postaci kryształów o dwóch różnych barwach, przy czym obie te formy krystaliczne współistnieją ze sobą. W przypadku 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**) kryształy miały formę cienkich płytek na powierzchni szkła, co utrudniało badania, ale kryształy 1,3,6-tris(fenyloetynylo)azulenu (**34**) miały postać łatwo dostępnych igieł. Stąd też, w celu wyjaśnienia przyczyn występowania różnych barw kryształów, skupiłem się na tym związku. Obie formy kryształów 1,3,6-tris(fenyloetynylo)azulenu (**34**) (zielona i brązowo-fioletowa) miały praktycznie identyczne widmo IR w cieple stałym (próbki w postaci mieszaniny z KBr). Różnice były bardzo niewielkie – najistotniejsze z nich wynikały zresztą z niejednakowego przygotowania próbki do pomiaru (chodzi o rozcieranie próbki z KBr). Jednocześnie obserwowałem różnice w temperaturze topnienia. Kryształy zielone topiły się w

zakresie 152–154°C, podczas gdy kryształy brązowo–fioletowe w temperaturze 143–145°C zmieniały kolor na czerwony (przemiana fazowa?), by stopić się w temperaturze 168–170°C. Aby wyjaśnić to interesujące zjawisko postanowiłem wykorzystać metody rentgenostrukturalne, które dają jednoznaczną odpowiedź co do sposobu ułożenia cząsteczek w kryształach. Pomiary pozwoliły na określenie struktury zielonych kryształów, jednak nie powiodło się określenie struktury kryształów brązowo–fioletowych. Okazało się, że w kryształach zielonych tylko jeden pierścień fenyłowy jest koplanarny z pierścieniem azulenu (Struktura 2) a wiadomo, że sprzężenie odgrywa istotną rolę w barwie związku. Sądzę jednak, że różnice w liczbie pierścieni fenyłowych koplanarnych z pierścieniem azulenu nie mogą być raczej powodem obserwowanych przez mnie różnic w barwach kryształów, gdyż także kryształy 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**) wykazują podobne różnice. Niestety, bez poznania struktury drugiej postaci krystalicznej 1,3,6-tris(fenyloetynylo)azulenu (**34**) trudno jest wyjaśnić to zjawisko.



Struktura 2; fragment sieci krystalicznej zielonych kryształów 1,3,6-tris(fenyloetynylo)azulenu (**34**).

Cząsteczki w zielonych kryształach 1,3,6-tris(fenyloetynylo)azulenu (**34**) ułożone są w stosy, w których szkielety cząsteczek częściowo pokrywają się (Struktura 3). Odległość międzypłaszczyznowa wynosi w tym przypadku 3,46 Å. Struktura ta jest inna niż ma to miejsce w kryształach samego azulenu, w którym pięcioczłonowy pierścień leży nad siedmioczłonowym pierścieniem i *vice versa*.²⁷³ W ten prosty sposób moment dipolowy cząsteczek azulenu znosi się wzajemnie. Ostatnie obliczenia kompleksu dwóch cząsteczek azulenu wskazują jednak, że oddziaływanie dipol–dipol nie jest głównym czynnikiem determinującym przestrzenny kształt takiego kompleksu.²⁷⁴



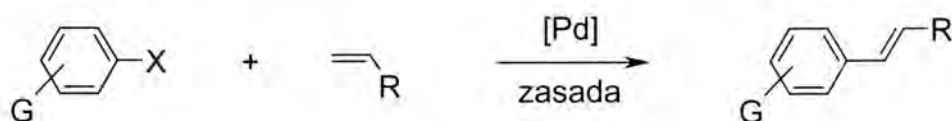
Struktura 3; fragment sieci krystalicznej zielonych kryształów 1,3,6-tris(fenyletynylo)azulenu (34).

Interesujące jest, że w cząsteczce 1,3,6-tris(fenyletynylo)azulenu (34) nawet w podstawnikach fenylowych długości wiązań C–C są dosyć zróżnicowane. Zakres długości tych wiązań wynosi $1,31 \div 1,44 \text{ \AA}$, przy czym długość każdego wiązania jest inna. Podobna asymetria jest również w samym szkielecie azulenowym tej cząsteczki. W tym przypadku zakres długości wiązań C–C wynosi $1,32 \div 1,49 \text{ \AA}$.

Przeprowadzone badania niestety nie pozwoliły mi na wyjaśnienie interesującego zjawiska występowania 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (21) i 1,3,6-tris(fenyletynylo)azulenu (34) w różnych postaciach krystalicznych. Zagadnienie to wymaga dalszych badań dla wyjaśnienia przyczyn obserwowanych różnic.

3.5. Reakcja Hecka z udziałem 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu

Reakcja Hecka (znana też jako reakcja Mizoroki–Hecka)²⁷⁵⁻²⁷⁸ jest dogodną metodą tworzenia nowego wiązania pomiędzy atomami węgla o hybrydyzacji sp^2 z wykorzystaniem procesów katalitycznych. Typowymi partnerami w tej reakcji są halogenki arylove i terminalne alkeny (Schemat 37).

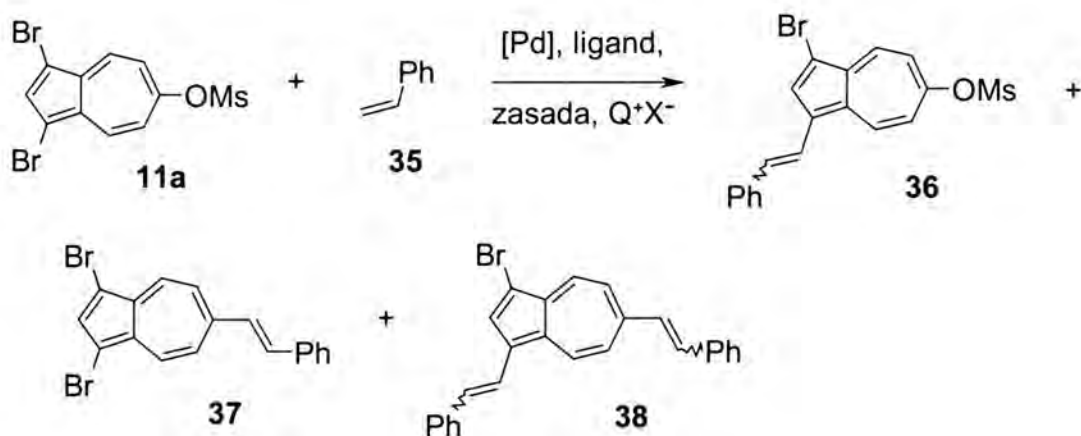


Schemat 37; X = halogen, OTf, i inne grupy opuszczające.

Dotychczasowe badania dotyczące tej reakcji w układzie azulenu były nader skromne^{138,279} i dotyczyły jedynie syntezy pochodnych azulenu podstawionych jedną grupą alkenową. W przypadku wykorzystania w reakcji Hecka 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) istniała możliwość powstania 1,3,6-trialkenyloazulenu. Obserwacje poczynione przeze mnie w badaniach nad reakcją Sonogashiry sugerowały również, że będzie możliwe wpływanie na selektywność przebiegu reakcji, a więc podstawienie grupy mesyloksylowej lub podstawników bromkowych. Stanowiłoby to istotny wkład w badania nad syntezą alkenylowych pochodnych azulenu.

W przeprowadzonych przeze mnie reakcjach partnerem alkenowym był styren. Reakcje standardowo prowadziłem w toluenie. Nie uwzględniając stereoizomerii E–Z, w reakcji Hecka 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) ze styrenem (**35**) możliwe jest otrzymanie pięciu produktów. W pierwszej kolejności postanowiłem sprawdzić, czy użycie fosfin $P(t\text{-Bu})_3$ i PCy_3 pozwala przeprowadzić w temperaturze pokojowej regioselektywną reakcję Hecka, podobnie jak miało to miejsce w przypadku reakcji Sonogashiry.

Wyniki zebrane w Tabeli 8 pokazują, że układ katalityczny z PCy_3 wykazuje preferencje podstawienia grupy mesyloksylowej w pozycji 6– w związku **11a**. Dopiero znaczne podwyższenie temperatury reakcji (do 60°C) prowadzonej w obecności $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ powoduje, że oprócz podstawienia grupy –OMs zachodzi również podstawienie jednego atomu bromu (eksperyment nr 2). Użycie zamiast $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ soli jodkowej ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$) nie spowodowało utraty regioselektywności (eksperyment nr 3) – wręcz przeciwnie, w porównaniu z eksperymentem nr 2 poprawiła się ona. Interesujące jest to, że $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ spowodował reduktywną eliminację grupy –OMs, w wyniku czego powstał 1,3-dibromoazulen (**5b**).



Schemat 38

Tabela 8

Nr	[Pd]	ligand	Bu ₄ N ⁺ X ⁻ , N eq.	Styren, N eq.	Temp. °C	Czas reak.	Produkty			Zwrot %
							36 %	37 %	38 %	
1 ^a	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	Br ⁻ , 1	7,4	pok.	93,5 h	–	24	–	39
2	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	Br ⁻ , 1	7,4	60	4 h	–	36	12 ^b	ślad
3	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	I ⁻ , 3	7,4	60	23 h	–	30	–	+ ^c
4	Pd ₂ (dba) ₃	P(<i>t</i> -Bu) ₃	–	3,5	pok.	72 h	30	–	–	50
5	Pd(OAc) ₂	P(<i>t</i> -Bu) ₃	–	7,4	pok. ÷ 60	28,5 h	28	–	–	60
6	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	PPh ₃	Br ⁻ , 1	7,4	60	31 h	–	–	–	+
7 ^a	Pd(OAc) ₂	P(<i>o</i> -Tol) ₃	Br ⁻ , 1	7,4	80	2,25 h	–	–	–	– ^d
8 ^{e,f}	Pd(OAc) ₂	P(<i>o</i> -Tol) ₃	Br ⁻ , 1	14,8	60 ÷ 70	23,5 h	–	–	–	43 ^g
9 ^{e,h}	Pd(OAc) ₂	P(<i>o</i> -Tol) ₃	Br ⁻ , 1	14,8	60	3 h	–	–	–	– ^d

Wszystkie reakcje (jeśli nie podałem inaczej) przeprowadziłem w zamkniętym układzie pod argonem według następującej procedury: do stałych substratów (0,1 równoważnika [Pd], 0,1 równoważnika ligandu, Bu₄N⁺X⁻) dodałem Cy₂NMe, 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**; 1 równoważnik) rozpuszczony w toluenie i styren (**35**).

„+” – stwierdziłem obecność substratu w mieszaninie poreakcyjnej, lecz nie oznaczyłem jego ilości; a – zamiast Cy₂NMe użyłem Et₃N; b – związek nietrwały; c – wydzieliłem również 7% 1,3-dibromoazulenu (**5b**); d – w reakcji obok produktów rozkładu powstały niezidentyfikowane produkty; e – zamiast toluenu użyłem CH₃CN; f – zamiast Cy₂NMe użyłem NaHCO₃; g – w reakcji powstał 6-acetyloksy-1,3-dibromoazulen (**8b**) z wydajnością 90%; h – zamiast Cy₂NMe użyłem EtN(*i*-Pr)₂.

Użycie P(*t*-Bu)₃, podobnie jak w reakcji Sonogashiry, powodowało preferencję podstawienia atomów bromu, jednak reakcja zatrzymywała się na etapie monopodstawienia, mimo długiego czasu jej prowadzenia czy podwyższenia temperatury (eksperyment nr 4 i 5).

Próby otrzymania produktu wyczerpującego podstawienia (a więc 1,3,6-tris(2-fenylowinyl)azulenu) zakończyły się niepowodzeniem. Można zauważyć, że aktywność 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) w reakcji Hecka jest niższa niż w reakcji Sonogashiry, przez co w łagodnych warunkach otrzymywałem niskie stopnie konwersji substratu. Podwyższenie temperatury, które miało przyspieszyć przebieg reakcji, prawdopodobnie powodowało rozkład produktów. Wydaje się, że pochodne styrylowe azulenu są mniej trwałe niż analogiczne pochodne fenylacetylenowe.

Alternatywną do reakcji Hecka drogą syntezy styrylowych pochodnych azulenu jest kondensacja anionów metylowych pochodnych azulenu z pochodnymi benzaldehydu²⁸⁰ lub z benzaldehydem.²⁸¹ Podjąłem próbę takiej kondensacji 6-metyloazulenu (**42**) z benzaldehydem

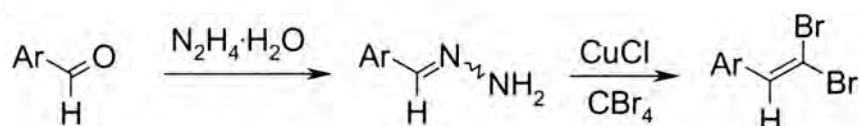
prowadzonej wobec *t*-BuOK. W reakcji nastąpiła całkowita konsumpcja substratu, a pożądanym produktem, 6-(2-fenylowinilo)azulen, powstał z wydajnością 49%. Obserwowałem też inne produkty, utrudniające wydzielenie głównego produktu.

Podsumowując, wykorzystanie 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) w reakcji Hecka jest możliwe, aczkolwiek nie uzyskuje się tak dobrych rezultatów jak w przypadku reakcji Sonogashiry. Ogólnie wydajności produktów są niższe, niemniej jednak wpływ $P(t\text{-Bu})_3$ i PCy_3 na selektywność reakcji Hecka jest zachowany.

3.6. Poszukiwania nowej metody syntezy 1-etynyloazulenu

1-Etynyloazulen stanowi interesujący substrat do syntez złożonych układów azulenowych.^{282,283} Znane są dwie metody otrzymywania tego związku, jednak posiadają one istotne niedogodności. W syntezie wykorzystującej reakcję Sonogashiry problemy związane są z nieselektywnym jodowaniem azulenu,⁷¹ nietrwałością produktów tej reakcji^{69,72} i niemożnością rozdzielenia ich na drodze zwykłej chromatografii kolumnowej.⁷¹ Tak więc konieczne jest prowadzenie reakcji Sonogashiry z mieszaniną 1-jodoazulenu i 1,3-dijodoazulenu. Rozdział otrzymanych produktów z reakcji z trimetylosililoacetylenem jest możliwy dopiero po zdjęciu grup trimetylosililowych.⁷¹ Inna strategia syntetyczna wykorzystuje przekształcenie 1-formyloazulenu w odpowiednią pochodną izoksazolonu i następnie rozkład pierścienia heterocyklicznego w warunkach pirolitycznych z wydzieleniem CO_2 i CH_3CN (Schemat 21, str. 32).²⁴⁵ W metodzie tej 1-etynyloazulen powstaje z bardzo dobrą wydajnością, ale konieczne jest użycie specjalnej aparatury.

Pomysł, którego realizacji się podjąłem, opierał się na niedawno odkrytej reakcji, która pozwala przekształcać aldehydy i ketony w dibromoalkeny (Schemat 39).²⁸⁴⁻²⁸⁶ Jest to więc reakcja analogiczna do reakcji Corey'a–Fuchs'a.²⁴¹

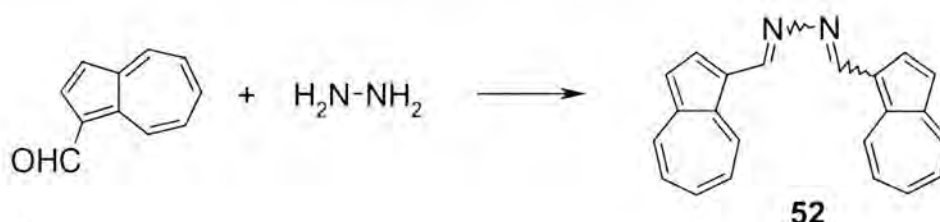


Schemat 39

Jak wiadomo, dibromoalkeny można z powodzeniem przekształcać w alkiny na drodze reakcji z zasadami takimi jak butylolit.²⁴¹ Znana jest tego typu reakcja w układzie azulenu z użyciem jako zasady LDA (Schemat 18, str. 31).^{71,242} 1-Formyloazulen wykazuje odmienną aktywność od typowych aldehydów – jednym z przykładów jest niepowstawanie odpowied-

niego dibromoalkenu w reakcji Corey'a–Fuchs'a.²⁴² Prawdopodobną przyczyną jest silny wpływ struktury elektronowej pierścienia azulenu na grupę karbonylową, co obrazują struktury mezomeryczne na Schemacie 4 (str. 14).

Nowa reakcja (Schemat 39) stwarzała szansę na przeprowadzenie nieznaną dotychczas transformacji 1-formyloazulenu w 1,1-dibromo-2-(azulen-1-yl)eten. Ponieważ synteza oksymu z hydroksyloaminy i 1-formyloazulenu przebiega bez problemów^{79,287,288} to zakładałem, że również analogiczna reakcja z hydrazyną prowadząca do hydrazonu będzie miała miejsce. Postępując dalej według wzmiankowanej wyżej metodologii (Schemat 39) powinno być możliwe otrzymanie odpowiedniego dibromoalkenu i ostatecznie 1-etynyloazulenu. Rzeczywiście okazało się, że reakcja z hydrazyną biegnie dobrze, ale nieoczekiwanie jedynym produktem (nawet przy dużym nadmiarze hydrazyny i użyciu pompy infuzyjnej do powolnego dodawania roztworu 1-formyloazulenu do mieszaniny reakcyjnej) była azyna **52** (Schemat 40). Również wykorzystanie procedury, w której generowany *in situ* w mieszaninie reakcyjnej hydrazon jest przekształcany w dibromoalken²⁸⁶ nie pozwoliło mi na otrzymanie oczekiwanego produktu. Wskazuje to na to, że reakcja tworzenia azyny z hydrazonu jest znacznie szybsza niż pożądana reakcja tworzenia dibromoalkenu.



Schemat 40

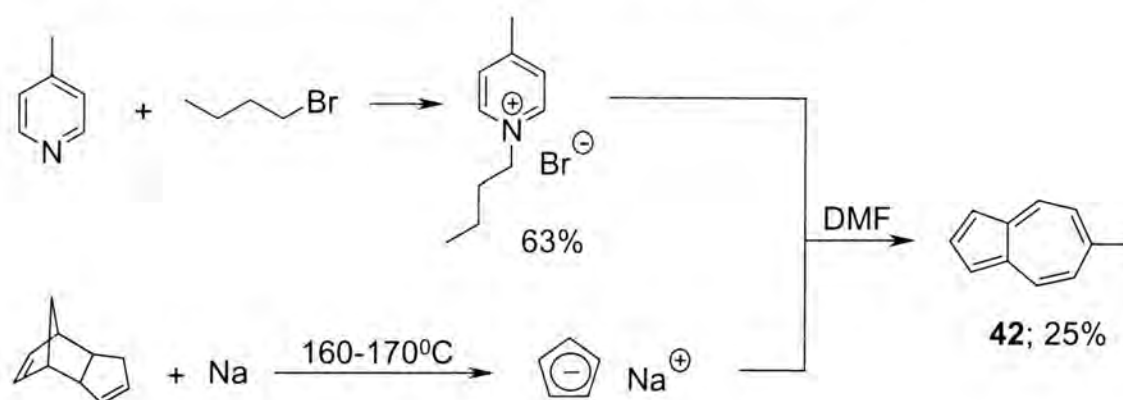
Próby użycia azyny **52** zamiast odpowiedniego hydrazonu w reakcji otrzymywania dibromoalkenu zakończyły się niepowodzeniem. Mieszanina reakcyjna przyjmowała kolor intensywnie bordowo–czerwony, co być może jest wynikiem kompleksowania miedzi przez azynę. Niewstępowanie azyny **52** w reakcję tworzenia dibromoalkenu jest zgodne z mechanizmem zaproponowanym dla odkrytej reakcji (Schemat 39).²⁸⁴

3.7. Próby wykorzystania 6-metyloazulenu do syntezy 6-etynyloazulenu

6-Etynyloazulen (**51**) jest atrakcyjnym związkiem używanym do syntezy złożonych układów π -elektronowych o wysokiej symetrii i interesujących właściwościach optycznych i

elektronowych, takich jak: 1,3,5-tris(azulen-6-ylo)benzen,^{166,289} bis(azulen-6-ylo)etyln^{166,230} i 1,4-bis(azulen-6-ylo)butadiyn.¹⁶⁶ Wolne pozycje 1- i 3- w 6-etynyloazulenie stwarzają możliwość dalszej łatwej funkcjonalizacji pięcioczłonowego pierścienia.

Wprowadzenie w pozycję 6- azulenu (**1**) podstawnika* dającego możliwość przekształcenia go w grupę acetylenową nie jest proste ze względu na zbyt małą elektrofilowość siedmioczłonowego pierścienia azulenu i problemy z regioselektywnością przyłączenia nukleofila, które ma miejsce nie tylko w pozycji 6-, lecz również 4- i 8-.¹¹⁶ Postanowiłem więc wykorzystać w syntezie łatwo dostępny azulen zawierający już w swym szkielecie podstawnik w pozycji 6-, który następnie będzie można łatwo przekształcić znanymi metodami w grupę acetylenową. Zdecydowałem się na użycie 6-metyloazulenu (**42**). Nie jest on dostępny handlowo,** jednak ze względu na nieproporcjonalnie wysoką cenę katalogową azulenu (**1**) w stosunku do kosztu substratów użytych do jego syntezy i tak jest on zazwyczaj otrzymywany we własnym laboratorium. Synteza 6-metyloazulenu (**42**) metodą Hafnera w porównaniu z syntezą azulenu (**1**) praktycznie sprowadza się do zastąpienia pirydyny 4-metylopirydyną.²⁹⁰ Zaplanowana przeze mnie na podstawie znanych przepisów preparatywnych^{291,292} zbieżna synteza zawierała minimalną liczbę etapów syntetycznych (Schemat 41).

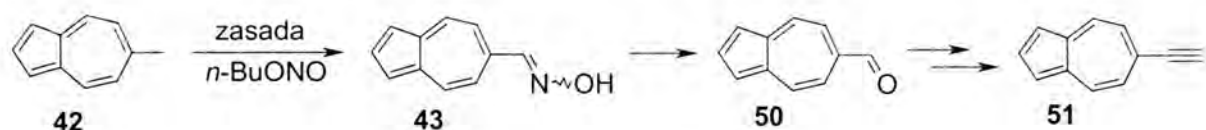


Schemat 41

Dalsze etapy syntetyczne zakładały otrzymanie w jednym etapie oksymu 6-formyloazulenu (**43**), który po przekształceniu w 6-formyloazulen (**50**) można byłoby wykorzystać w syntezie 6-etynyloazulenu (**51**, Schemat 42). Mogę tu dodać, że próba bezpośredniego utlenienia w łagodnych warunkach 6-metyloazulenu do 6-formyloazulenu z użyciem DDQ w acetonie z dodatkiem H₂O (analogicznie utleniało 1-alkyloazulen⁹⁰⁻⁹²) nie powiodła się. Obserwowałem jedynie rozkład substratu.

* Praktycznie pod uwagę można brać jedynie reakcje z czynnikami nukleofilowymi: ONSH i ZPW.

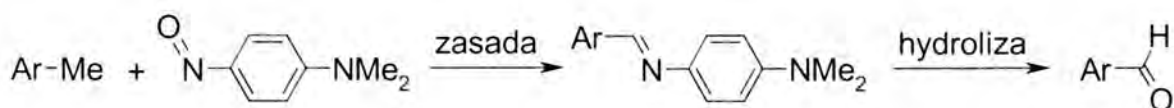
** Dostępność handlowa pochodnych azulenu ciągle jest bardzo ograniczona.



Schemat 42

Przekształcenie 6-metyloazulenu (**42**) w oksym 6-formyloazulenu (**43**) udało mi się zrealizować z pełnym powodzeniem. Transformacja taka była już znana wcześniej z literatury,²⁹³ jednak autorzy wykorzystywali azotan amylu, a do deprotonowania grupy metylowej w 6-metyloazulenie (**42**) przygotowywany przed reakcją fenylometyloamidek sodu. Wydajność takiej procedury wynosi 77%. W toku swoich badań opracowałem znacznie prostszą i wydajniejszą procedurę wykorzystującą azotan *n*-butylu i *t*-BuOK do deprotonowania. Wydajność oksymu 6-formyloazulenu (**43**) otrzymanego tą metodą wyniosła 96%. Dalej przystąpiłem do prób przekształcenia oksymu 6-formyloazulenu (**43**) w 6-formyloazulen (**50**). Z literatury znanych jest wiele różnych metod. Próbowałem hydrolizy kwasowej (HCl w MeOH/H₂O), zasadowej (NaOH w MeOH/H₂O), reakcji z CuSO₄ × 5H₂O w MeOH/THF/H₂O,²⁹⁴ Cu(NO₃)₂/SiO₂ w CCl₄,²⁹⁵ DDQ w CH₂Cl₂/H₂O,²⁹⁶ CuCl₂ × 2H₂O w MeOH, Cu(CH₃COO)₂ × H₂O w EtOH, Cu(acac)₂ w EtOH/THF, Cu(OTf)₂ w THF, CuCN w EtOH, Na₂S₂O₅ w EtOH/H₂O,²⁹⁷ Na₂S₂O₅ w CHCl₃/H₂O, Na₂S₂O₅ i CuSO₄ × 5H₂O w EtOH/H₂O, Na₂S₂O₅ i Bu₄N⁺HSO₄⁻ w CHCl₃/H₂O, NaOH + H₂O₂ w MeOH/H₂O, NaNO₂ i TMSCl w CCl₄,²⁹⁸ Fe + HCl w MeOH/H₂O,²⁹⁹ kwas glioksalowy (OHCCOOH) w MeOH/H₂O,³⁰⁰ kwas glioksalowy w CHCl₃, chlorochromian pirydyniowy (PCC) w CH₂Cl₂,³⁰¹ trimer nadtlenku acetonu w CHCl₃. Żadna z powyższych metod nie pozwoliła mi na wydajne otrzymanie 6-formyloazulenu (**50**). W najlepszym przypadku (Na₂S₂O₅ w EtOH/H₂O)²⁹⁷ wydajność 6-formyloazulenu (**50**) wyniosła 14%. Wypróbowałem również metodę przekształcania oksymów w estry (H₂O₂/SeO₂ w MeOH),³⁰² ale bez sukcesu.

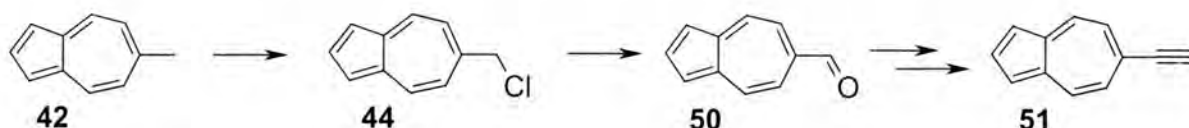
Ponieważ oksym **43** okazał się związkiem trudnym do wydajnego przekształcenia w aldehyd **50**, próbowałem otrzymać pochodną iminową (zasadę Schiffa) w reakcji kondensacji 6-metyloazulenu (**42**) z *p*-dimetyloaminonitrozobenzenem. Związki takie można łatwo przekształcać w aldehydy (Schemat 43).^{303,304}



Schemat 43

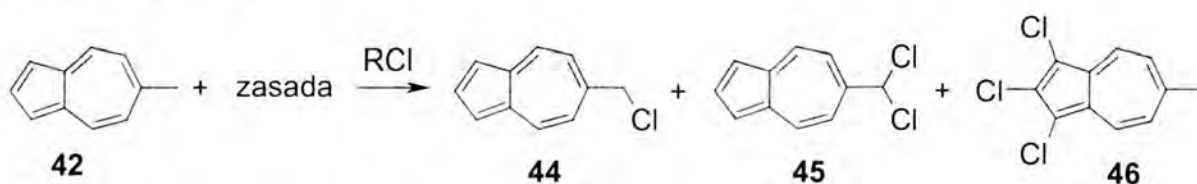
Analogiczna synteza była już przeprowadzona z wykorzystaniem 1,3-di(metoksykarbonylo)-2-metyloazulenu.³⁰⁵ Niestety, w mojej reakcji nie otrzymałem pożądanego produktu kondensacji 6-metyloazulenu (**42**) z *p*-dimetyloaminonitrozobenzenem.

Niepowodzenia w tym obszarze skłoniły mnie do poszukiwania innej metody przekształcania 6-metyloazulenu. Postanowiłem przeprowadzić grupę metylową w 6-metyloazulenie (**42**) w grupę chlorometylową, którą następnie możnaby znanymi metodami (np. reakcja Sommeleta³⁰⁶ i inne^{307,308}) przekształcić w grupę formylową i dalej w acetylenową (Schemat 44).



Schemat 44

Otrzymywanie 6-chlorometyloazulenu (**44**) było już opisane wcześniej,²⁹³ jednak autorzy nie podali wydajności syntezy (produkt zawierał około 19% 6-metyloazulenu (**42**), i taka mieszanina była używana do dalszych przekształceń). Ponadto jako czynnik chlorujący wykorzystywany był dosyć drogi $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, co także nie było zaletą tej metody syntezy. Postanowiłem więc sprawdzić czy użycie innych, łatwo dostępnych i tanich (możliwość pracy w dużej skali) czynników chlorujących pozwoli uzyskać zadowalające rezultaty. Wyniki zestawilem w Tabeli 9.



Schemat 45

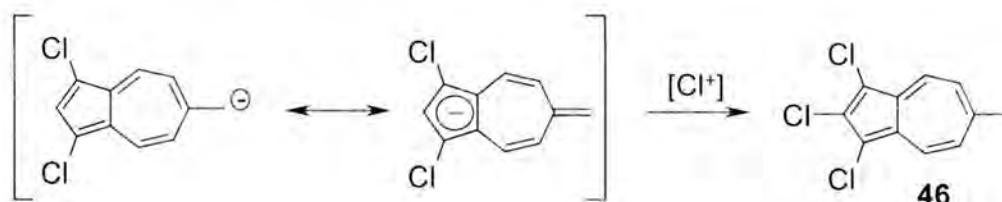
Tabela 9

Zasada, ilość eq.	RCl	Zwrot	Produkt 44	Produkt 45	Produkt 46
<i>t</i> -BuOK; 2	CCl_4	–	–	–	–
<i>t</i> -BuOK; 2	C_2Cl_6	+ ^a	–	–	–
<i>t</i> -BuOK; 1,1	MsCl	25%	15%	–	–
<i>t</i> -BuOK; 1,1	$\text{CCl}_3\text{SO}_2\text{Cl}$	–	–	–	–
<i>t</i> -BuOK; 1,1	TsCl	20%	37%	8%	–
<i>t</i> -BuOK; 1,1	PhSO_2Cl	14%	30%	3%	–
<i>t</i> -BuOK; 1,1	<i>p</i> - $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$	20%	15%	5%	–
<i>t</i> -BuOK; 1,1	<i>o</i> - $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$	25%	17%	śląd	–
LDA; 3,6	PhSO_2Cl	7%	36%	3%	10%

a – w mieszaninie poreakcyjnej był również obecny nierozpuszczalny zielony osad.

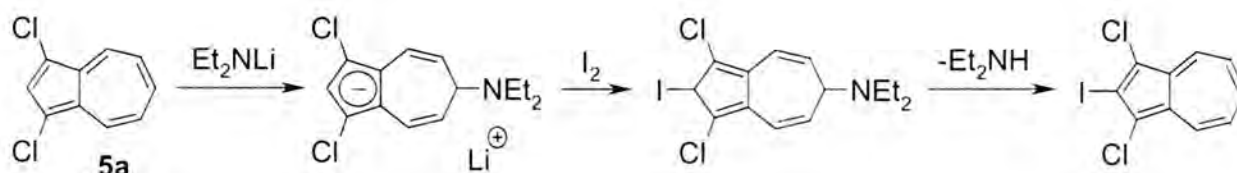
Okazało się, że chlorki sulfonowe inne niż $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ również pozwalają otrzymać 6-chlorometyloazulen (**44**). Wyjątek stanowił $\text{CCl}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, który powodował całkowity rozkład substratu **42**. Próby chlorowania z użyciem CCl_4 i C_2Cl_6 prowadziły do całkowitej konsumpcji substratu **42**, jednak nie otrzymałem w tych reakcjach żadnych zdefiniowanych produktów. W żadnej z reakcji wydajność 6-chlorometyloazulenu (**44**) nie przekroczyła 37%, ale w znaczącej większości przypadków obserwowałem niecałkowitą konwersję substratu **42**. Niepożądanym produktem, trudnym do oddzielenia od 6-chlorometyloazulenu (**44**), był produkt następczego chlorowania – 6-dichlorometyloazulen (**45**). Dodatkowo, gdy użyłem jako zasady LDA, pojawił się zupełnie nieoczekiwany produkt chlorowania pięcioczłonowego pierścienia – 1,2,3-trichloro-6-metyloazulen (**46**). Generalnie funkcjonalizacja pozycji 2– w azulenie sprawia duże problemy, i dopiero niedawno zaczęto te trudności przełamywać.^{309,310}

Jak można wyjaśnić chlorowanie pozycji 2–? Być może wprowadzenie w warunkach tej reakcji podstawników chlorowych w pozycje 1– i 3– 6-metyloazulenu (**42**) spowodowało, że ładunek ujemny powstały po zdeprotonowaniu grupy metylowej skupił się głównie w pięcioczłonowym pierścieniu, czyniąc tym samym pozycję 2– dostatecznie podatną na atak elektrofilowy czynnika chlorującego (Schemat 46).



Schemat 46

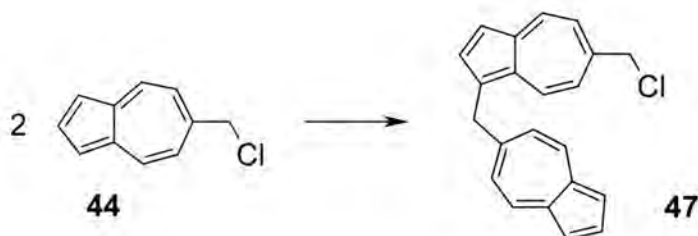
Pewną analogię można odnaleźć w publikacji, w której autorzy po przyłączeniu anionu dietyloamidkowego do 1,3-dichloroazulenu (**5a**) jodują pozycję 2– (Schemat 47).³⁰⁹



Schemat 47

Nie zrażony niepowodzeniami nad syntezą 6-chlorometyloazulenu (**44**) postanowiłem sprawdzić, czy możliwe jest dalsze planowane przekształcenie – a więc otrzymanie 6-formyloazulenu (**50**) z 6-chlorometyloazulenu (**44**). Reakcja Sommeleta 6-chlorometyloazulenu (**44**) z urotropiną i następnie hydroliza powstałej soli pozwoliła mi otrzymać 6-formyloazulen

(50) z wydajnością 38%. Dużo lepszy wynik uzyskałem w procedurze wykorzystującej DMSO/Na₂CO₃,^{307,308} która pozwoliła otrzymać dwa produkty: 6-formyloazulen (50) z 43% wydajnością i 6-hydroksymetyloazulen (49) z 55% wydajnością. Badania te wykazały możliwość przekształcenia 6-metyloazulenu (42) w 6-formyloazulen (50), jednak wydajność całej syntezy nie była wysoka. Dodatkowo w toku dalszych badań nad 6-chlorometyloazulem (44) okazało się że jest to związek który ulega samoalkilowaniu. Z przechowywanej w temperaturze pokojowej w stanie stałym próbki 6-chlorometyloazulenu (44) w trakcie oczyszczania wyodrębniłem 1-(azulen-6-metyleno)-6-chlorometyloazulen (47) (Schemat 48).

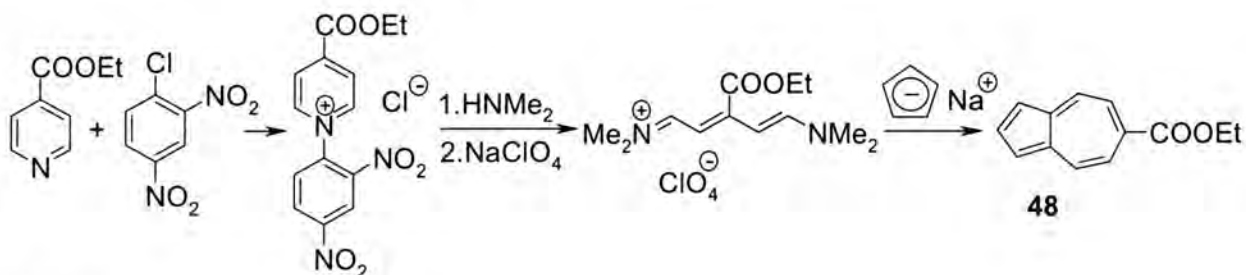


Schemat 48

Na tym etapie przerwałem dalsze prace nad poszukiwaniem sposobów przekształcenia 6-metyloazulenu (42) w 6-formyloazulen (50), gdyż ostatecznie nie udało mi się opracować metody, która byłaby wydajna i dogodna dla syntezy prowadzonej w dużej skali.

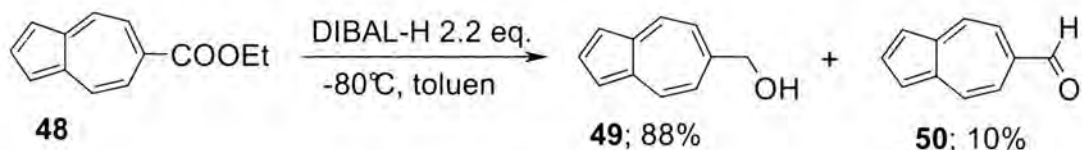
3.8. Synteza 6-etynyloazulenu poprzez 6-etoksykarbonyloazulen

Kolejną strategię syntetyczną prowadzącą do 6-etynyloazulenu (51) oparłem na syntezie układu azulenu zawierającego w pozycji 6- grupę estrową. Synteza ta wykorzystuje ester kwasu izonikotynowego i była już przeprowadzana w zespole prof. K. Hafnera, jednak nie była nigdy opublikowana w ogólnie dostępnych periodykach. Opis można znaleźć jedynie w pracy doktorskiej H. R. Dietera (Schemat 49).³¹¹



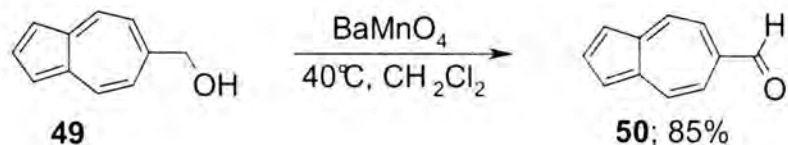
Schemat 49

Wykorzystując tak otrzymany 6-etoksykarbonyloazulen (**48**) poddałem go przekształceniom zmierzającym do otrzymania 6-formyloazulenu (**50**). Użycie DIBAL-H w -78°C w ilości jednego równoważnika pozwala zredukować 6-etoksykarbonyloazulen (**48**) do 6-formyloazulenu (**50**), jednak w mieszaninie reakcyjnej jest obecny również produkt następczej redukcji (6-hydroksymetyloazulen (**49**)) i substrat **48**, którego polarność jest zbliżona do 6-formyloazulenu (**50**) co powoduje, że rozdział chromatograficzny takiej mieszaniny jest utrudniony. Redukcję prowadziłem więc z nadmiarem DIBAL-H aż do zredukowania całego estru **48**. Ostatecznie udało mi się otrzymać z bardzo dobrą wydajnością (88%) 6-hydroksymetyloazulen (**49**), któremu towarzyszyły niewielkie ilości (10%) 6-formyloazulenu (**50**, Schemat 50).



Schemat 50

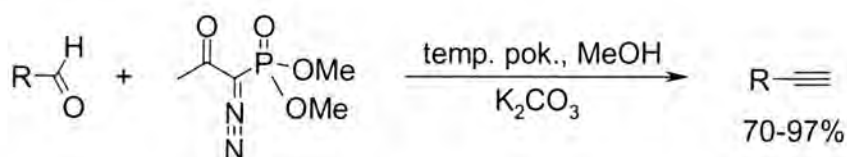
Kolejnym krokiem było opracowanie wydajnej i selektywnej metody utleniania 6-hydroksymetyloazulenu (**49**) do 6-formyloazulenu (**50**). Najpierw wypróbowałem znany i powszechnie stosowany w tego typu reakcjach chlorochromian pirydyny (PCC).³¹² Niestety w przypadku 6-hydroksymetyloazulenu (**49**) nie był to dobry czynnik utleniający – wydajność 6-formyloazulenu (**50**) wyniosła zaledwie 17%, z reakcji wydzieliłem też ślady substratu **49**. Poszukując lepszego utleniacza postanowiłem wypróbować BaMnO_4 .^{242,313-315} Można go otrzymać w dużej skali w prosty sposób.³¹³ Użycie tego reagenta pozwoliło mi ostatecznie otrzymać pożądaný produkt z wydajnością 85% (Schemat 51).



Schemat 51

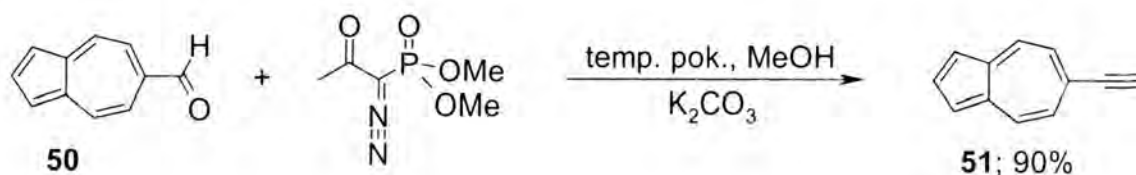
Interesujące jest to, że analogiczna reakcja przeprowadzona z użyciem $\text{Ba}(\text{MnO}_4)_2$ daje niższy stopień konwersji substratu, choć jest to silniejszy utleniacz niż BaMnO_4 . Wydajność 6-formyloazulenu (**50**) w reakcji z $\text{Ba}(\text{MnO}_4)_2$ wyniosła jedynie 20%, i dodatkowo z mieszaniny poreakcyjnej wydzieliłem 60% substratu **49**.

Posiadając wydajną metodę syntezy 6-formyloazulenu (**50**) przystąpiłem do poszukiwania sposobu przekształcenia go w 6-etynyloazulen (**51**). Moją uwagę zwróciła niedawno opublikowana praca³¹⁶ prezentująca selektywną i wydajną metodę konwersji grupy formylowej w acetylenową (Schemat 52).



Schemat 52

Reakcja ta nie wymaga specjalnej aparatury, ściśle bezwodnych warunków, jest łatwa w przerobie i co również ważne – w jednym etapie pozwala otrzymać podstawnik acetylenowy z grupy aldehydowej. Autorzy publikacji próbowali z użyciem tej metodologii (Schemat 52) otrzymać 1-etynyloazulen z 1-formyloazulenu, ale ze względu na obniżoną elektrofilowość grupy formylowej reakcja ta nie zachodziła. Spodziewałem się jednak, że w przypadku 6-formyloazulenu (**50**) trudności w przekształceniu grupy formylowej w acetylenową nie będą miały miejsca. Rzeczywiście, 6-etynyloazulen (**51**) otrzymałem bez problemów z wysoką wydajnością (90%) (Schemat 53).



Schemat 53

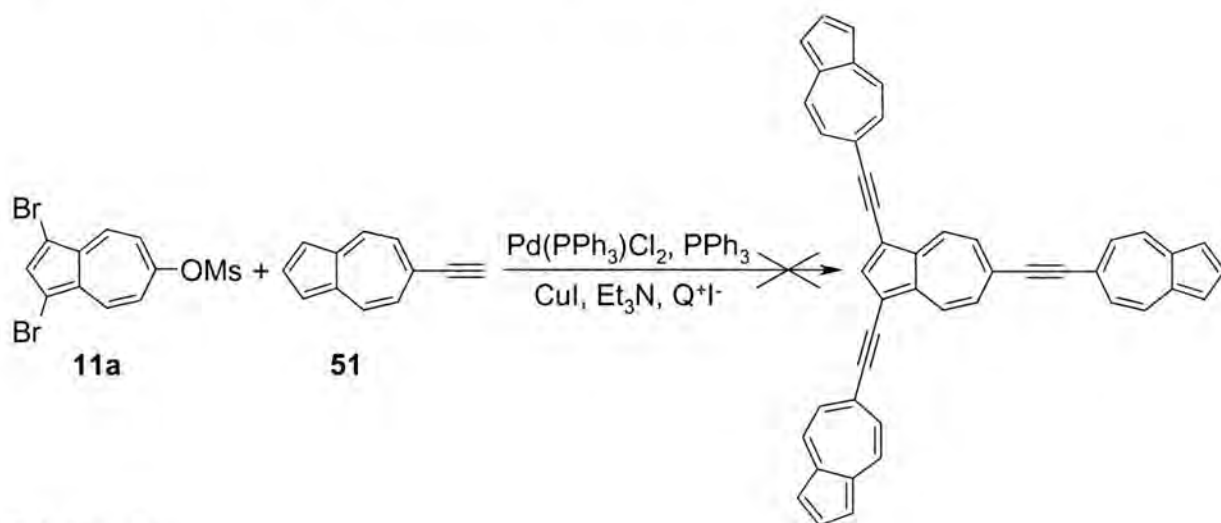
Związek ten wykorzystałem następnie w reakcjach Sonogashiry do syntezy złożonych układów pierścieni azulenowych.

3.9. Synteza sprzężonych układów pierścieni azulenowych

Sprzężone układy pierścieni azulenowych wzbudzają niesłabnące zainteresowanie wśród badaczy.^{58,71,72,166,230,231,250,283,317-322} Azulen ze swoim momentem dipolowym, łatwym do zwiększenia poprzez wprowadzenie odpowiednich podstawników, stanowi wdzięczny materiał do syntezy wysoce spolaryzowanych układów. Otrzymane przeze mnie pochodne azulenu dawały szansę otrzymania szeregu symetrycznych pochodnych zawierających co najmniej dwa pierścienie azulenu.

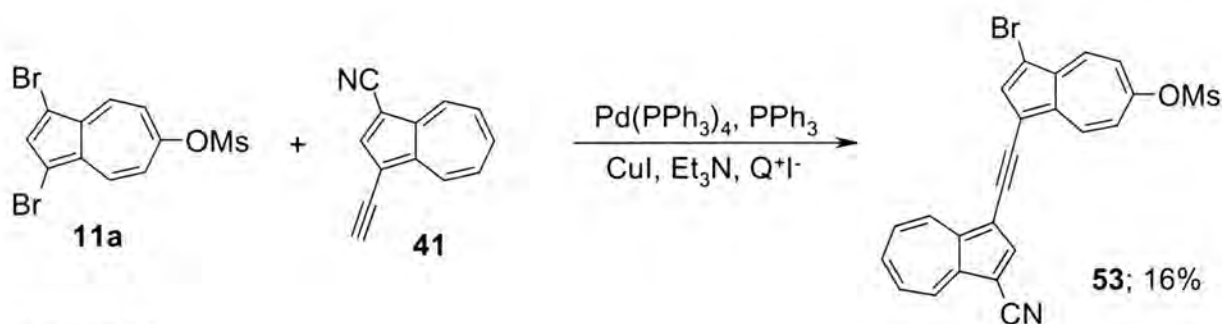
Stosowane metody łączenia pierścieni azulenu za pośrednictwem wiązania C≡C wykorzystują reakcję Sonogashiry,^{71,166,230,231,250,283} oraz różne warianty oksydacyjnego sprzężenia terminalnych wiązań acetylenowych (reakcja Eglintona^{71,283} i inne^{166,231}).

Wykorzystując zdobyte doświadczenie w obszarze reakcji Sonogashiry postanowiłem podjąć próbę syntezy 1,3,6-tris(6-etynyloazulenilo)azulenu w reakcji 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) z 6-etynyloazulenem (**51**) (Schemat 54).



Schemat 54

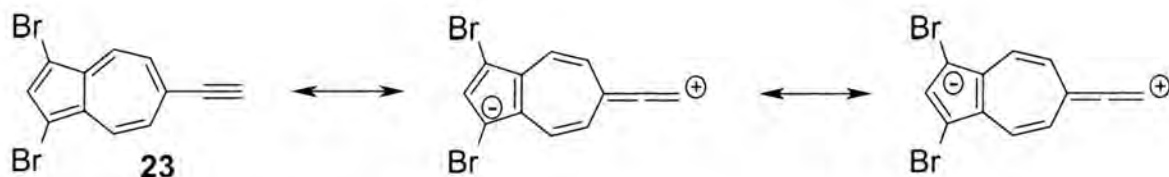
W wyniku reakcji związków **11a** i **51** w standardowym układzie katalitycznym (Schemat 54) powstała złożona mieszanina poreakcyjna. Spośród wielu produktów udało mi się jedynie zidentyfikować produkt oksydacyjnego sprzężenia 6-etynyloazulenu (1,4-bis(azulen-6-ylo)-1,3-butadiyn), który jest produktem ubocznym w reakcji Sonogashiry (Schemat 13, str. 21). Przyczyną niepowodzenia tej reakcji mogła być niedostateczna trwałość oczekiwanego produktu jak i 6-etynyloazulenu (**51**) w warunkach tej reakcji. Postanowiłem więc przeprowadzić kolejną reakcję zastępując 6-etynyloazulen (**51**) bardziej trwałym 1-cyano-3-etynyloazulenem (**41**). Z reakcji tej wydzieliłem i zidentyfikowałem produkt zawierający dwa pierścienie azulenu (Schemat 55).



Schemat 55

Okazało się, że produkt ten jest słabo rozpuszczalny, a więc oprócz nietrwałości produktów lub/i substratów pod uwagę należy wziąć również najprawdopodobniej bardzo słabą rozpuszczalność docelowych związków jak i produktów pośrednich, co może stanowić istotne utrudnienie nie tylko w wydzielaniu produktów, ale i w przebiegu samej reakcji.

Próbowałem również otrzymać 1,2-bis(1,3-dibromoazulen-6-ylo)acetylen na drodze reakcji Sonogashiry 1,3-dibromo-6-etynyloazulenu (**23**) z 1,3-dibromo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenem (**12a**) i 1,3,6-tribromoazulenem (**15**). Niestety, otrzymane produkty nie były najprawdopodobniej pożądanym związkiem. Próba syntezy 1,2-bis(1,3-dibromoazulen-6-ylo)etynu z użyciem 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) i 1,3-dibromo-6-etynyloazulenu (**23**) w układzie katalitycznym zawierającym Pd(OAc)₂ i PCy₃, a więc selektywnie i z dobrą wydajnością podstawiającym grupę mesyloksylową trimetylosililoacetylenem (**16**) (patrz rozdział 3.2.), zakończyła się niepowodzeniem. Z mieszaniny poreakcyjnej wydzieliłem 88% 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) co świadczy o tym, że aktywność 1,3-dibromo-6-etynyloazulenu (**23**) w porównaniu z trimetylosililoacetylenem (**16**) w reakcji Sonogashiry jest znacznie niższa. Wpływ na to mają czynniki elektronowe. Wiadomo, że pochodne acetylenowe podstawione grupami elektronoakceptorowymi nie wступują w reakcję Sonogashiry (lub jest to znacznie utrudnione),^{156,162-164} a 1,3-dibromo-6-etynyloazulen (**23**) niewątpliwie należy do tej kategorii związków (Schemat 56).



Schemat 56

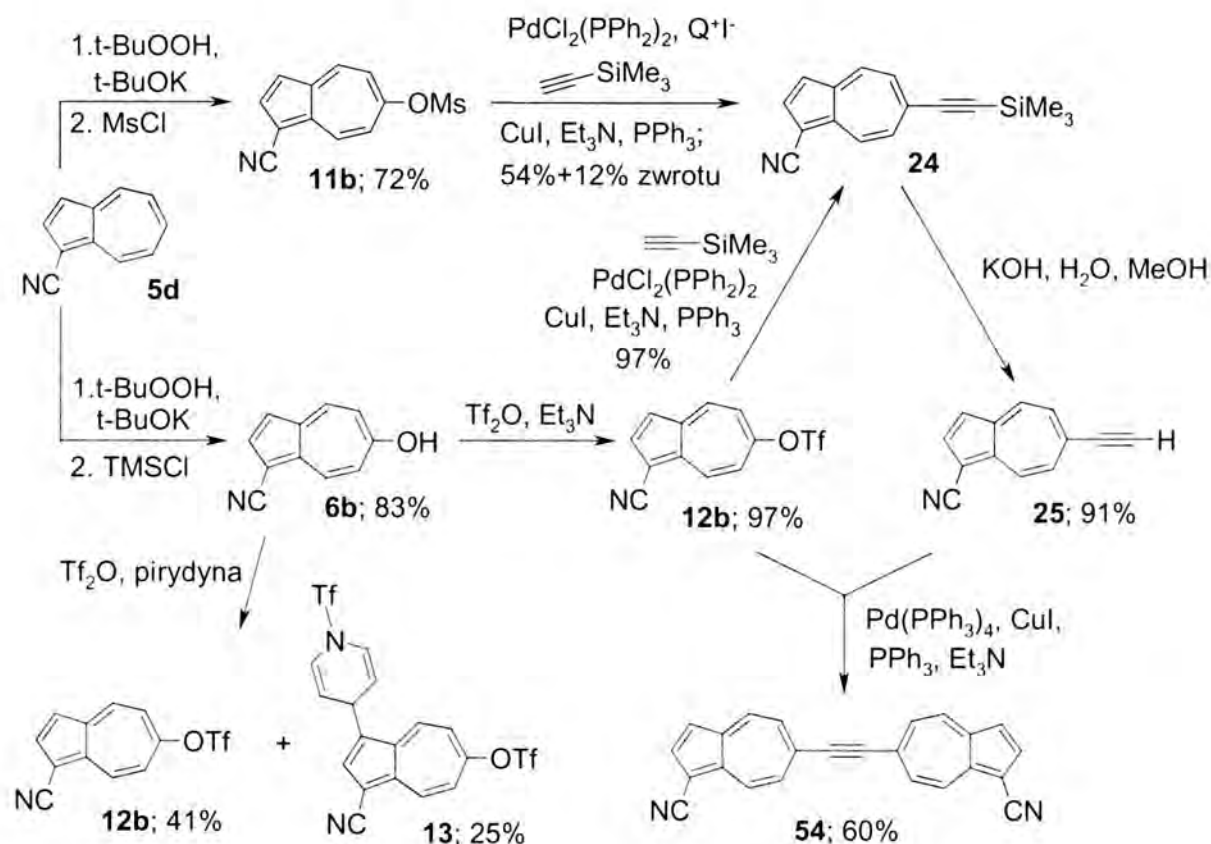
W związku z powyższymi trudnościami próbowałem przeprowadzić oksydatywne sprzężenie 1,3-dibromo-6-etynyloazulenu (**23**). Reakcje prowadziłem w mieszaninie pirydyny i Et₃N,⁷¹ lub pirydyny, metanolu i Et₂O,^{71,323} a czynnikiem utleniającym był Cu(OAc)₂. W pierwszym przypadku powstała niewielka ilość produktów, wśród których nie było jednak oczekiwanego produktu, podobnie jak i w drugim przypadku, z tą tylko różnicą, że wydzieliłem z mieszaniny poreakcyjnej 13% substratu **23**.

Przeprowadziłem również próby oksydacyjnego sprzężenia 1-cyjano-6-etynyloazulenu (**25**). W reakcji z Cu(OAc)₂ w pirydynie⁷¹ nie obserwowałem powstawania zdefiniowanych produktów. Także w produktach reakcji z użyciem Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI i Et₃N przeprowadzonej w toluenie w obecności tlenu^{166,231} przepuszczanego przez mieszaninę reakcyjną nie zidenty-

fikowałem oczekiwanego produktu. W tej sytuacji podjąłem próby syntezy 1,2-bis(1-cyanoazulen-6-ylo)etynu (**54**).

Znana jest z literatury możliwość przeprowadzenia w jednym naczyniu reakcyjnym reakcji Sonogashiry z trimetylosililoacetylenem (**16**), zdjęcia grupy trimetylosililowej z produktu i następnie przeprowadzenie kolejnej reakcji Sonogashiry.^{324,325} W ten sposób można otrzymać podstawione symetrycznie lub asymetrycznie acetyleny. Niestety, w przypadku 1-cyano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12b**) taka procedura³²⁵ nie sprawdza się. Związek powstający w reakcji jest pochodną azulenu, ale nie jest to spodziewany produkt. Prawdopodobnie zawiera on w swojej strukturze cząsteczkę DBU użytego w reakcji.

Niepowodzenie powyższej taktyki syntetycznej spowodowało, że powróciłem do wieloetapowej syntezy układów bisaryloetynylowych, która to metoda ostatecznie pozwoliła mi na osiągnięcie sukcesu. Wszystkie reakcje prowadzące od 1-cyanoazulenu (**5d**) do 1,2-bis(1-cyanoazulen-6-ylo)etynu (**54**) są przedstawione na Schemacie 57.



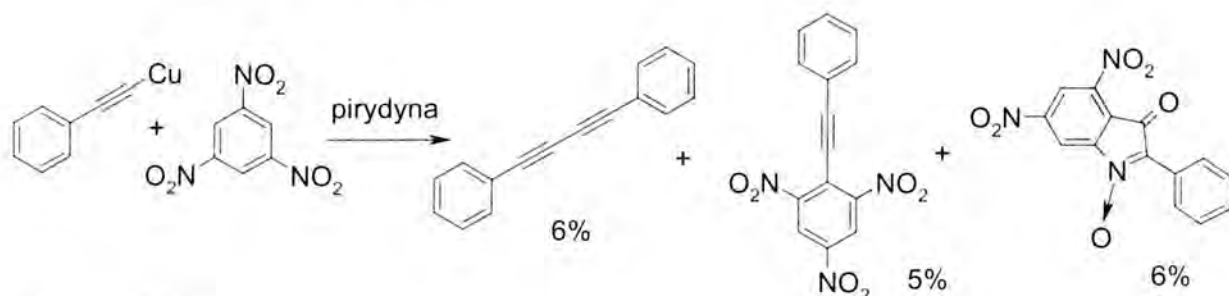
Schemat 57

Ostatnim etapem na drodze syntezy 1,2-bis(1-cyanoazulen-6-ylo)etynu (**54**) była reakcja Sonogashiry 1-cyano-6-etynyloazulenu (**25**) i 1-cyano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12b**). Powstaje w niej 1,2-bis(1-cyanoazulen-6-ylo)etyln (**54**) z wydajnością 60%.

Związek ten jest na tyle źle rozpuszczalny, że większość jego wypadła z mieszaniny reakcyjnej w postaci osadu oblepiającego element mieszający. Tak więc rozważając syntezy złożonych układów pierścieni azulenowych należy brać pod uwagę nie tylko trudności syntetyczne, ale i zapewnić co najmniej dostateczną rozpuszczalność produktów poprzez obecność grup solubilizujących. Problem ten był już zauważony przez innych badaczy.^{3,23,283} Interesujące jest to, że bardzo dobrze solubilizująca grupa *t*-butylowa może również podwyższać trwałość acetylenowych pochodnych azulenu.²⁴²

3.10. Bezpośrednie oksydacyjne wprowadzanie grupy fenyloacetylenowej do azulenu

Wprowadzanie grup acetylenowych do pierścieni aromatycznych na drodze ONSH jest bardzo skąpo relacjonowane w literaturze. Znany jest jeden przykład takiego procesu – z wykorzystaniem fenyloacetylenku miedzi (I) i 1,3,5-trinitrobenzenu (Schemat 58).³²⁶ Z uwagi na niskie wydajności reakcja ta nie ma znaczenia preparatywnego.

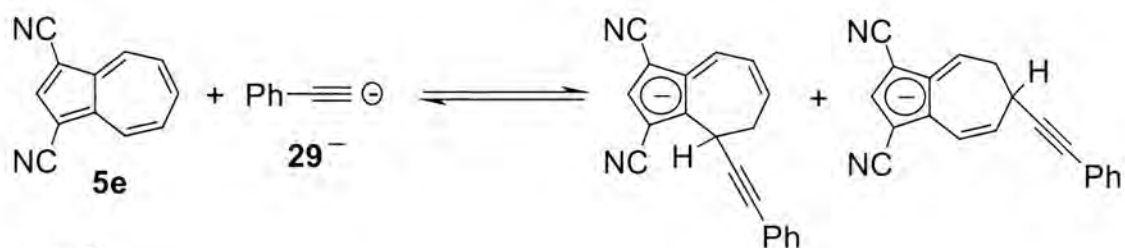


Schemat 58

Wysoka elektrofilowość 1,3-dicyanoazulenu (**5e**) stwarzała szansę, że możliwy będzie tego typu proces. Wobec trudności w hydroksylowaniu 1,3-dicyanoazulenu (**5e**) byłaby to cenna metoda funkcjonalizacji siedmioczłonowego pierścienia tego związku i poszerzenie wiedzy na temat tej mało zbadanej reakcji.

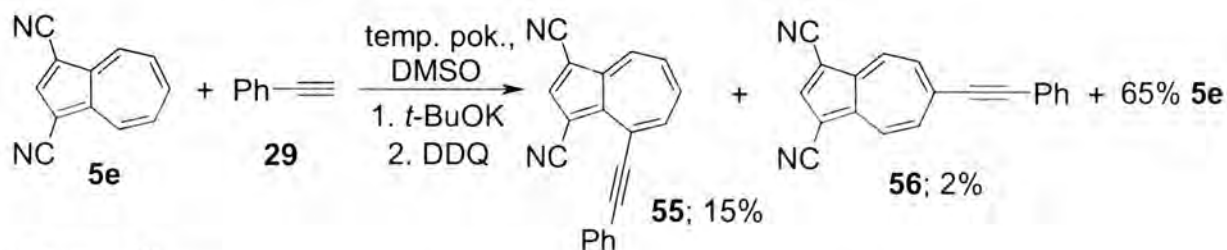
W swojej pracy nie wykorzystywałem fenyloacetylenku miedzi (I), lecz wytworzony za pomocą *t*-BuOK anion fenyloacetyleny (**29⁻**). Reakcje prowadziłem w THF. W pierwszym eksperymencie utleniaczem był DDQ. O ile powstawanie adduktu σ^H (w temperaturze 0°C) przebiegało ilościowo (widoczny zanik czerwonej barwy pochodzącej od 1,3-dicyanoazulenu (**5e**)), to etap utleniania nie zachodził. W mieszaninie poreakcyjnej stwierdziłem ponownie

obecność 1,3-dicyjanoazulenu (**5e**), co świadczy o łatwej odwracalności etapu tworzenia adduktu σ^H (Schemat 59).



Schemat 59

W kolejnej próbie użyłem jako utleniacza KMnO_4 , obniżając jednocześnie temperaturę reakcji do -40°C , co miało utrudnić dysocjację adduktu σ^H . Jednak i tym razem rezultat był podobny do poprzedniego. Następnie próbowałem zmieniać rozpuszczalnik. Sprawdziłem układy THF / DMF (1:2) (utlenianie DDQ), $\text{NH}_3(\text{c})$ / THF (utlenianie KMnO_4), DMF (z protonowaniem adduktu σ^H CH_3COOH i następnie utlenianiem DDQ), ale bez powodzenia. Dopiero użycie jako rozpuszczalnika DMSO pozwoliło mi po raz pierwszy otrzymać oczekiwane produkty ONSH (Schemat 60).

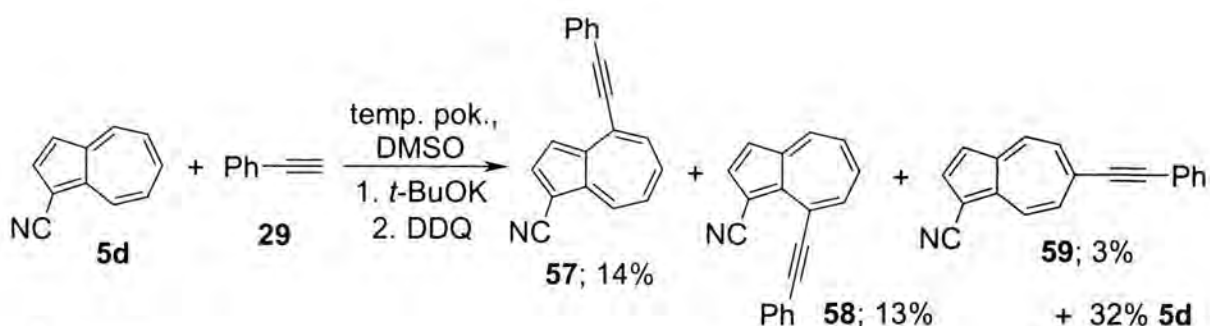


Schemat 60

Próba modyfikacji tego układu poprzez użycie mieszanego rozpuszczalnika DMSO / CH_3CN spowodowała pojawienie się obok zwrotu 1,3-dicyjanoazulenu (**5e**, 45%) nowego produktu: 1,3,4-tricyjanoazulenu (16%). Produkt ten mógł powstać w wyniku przyłączenia się anionu CN^- do 1,3-dicyjanoazulenu (**5e**). Tak powstały addukt σ^H pod wpływem DDQ utlenił się do 1,3,4-tricyjanoazulenu. Jeśli rzeczywiście miał miejsce taki przebieg reakcji, to wprowadzona grupa $-\text{CN}$ mogła pochodzić tylko z acetonitrylu. Bez dalszych badań trudno jednak przyjąć takie wyjaśnienie za pewne.

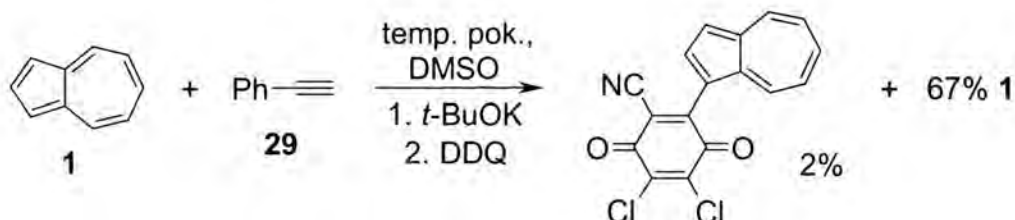
Sprawdziłem również możliwość wprowadzania grupy fenyloacetylenowej do 1-cyjanoazulenu (**5d**). Okazało się, że pomimo mniejszej elektrofilowości pierścienia siedmiocłonowego 1-cyjanoazulenu (**5d**) sumaryczne wydajności produktów ONSH są wyższe! (Schemat 61). Trudno jest wyjaśnić taki przebieg reakcji. Być może decyduje tu łatwość utleniania adduktu σ^H ? Jest to tym dziwniejsze, że w przypadku addycji jonów CN^- do 1,3-dicyjanoazu-

lenu (**5e**) addycja i następnie utlenianie (DDQ) przebiegały z bardzo wysokimi wydajnościami (łączna wydajność produktów ONSH 95%).¹¹⁵



Schemat 61

Przeprowadziłem również próbę reakcji z azulenem (**1**), który nawet bez podstawników elektrofilowych podatny jest na atak nukleofili. Anion fenyloacetyleny (**29⁻**) okazał się jednak zbyt mało nukleofilowy. Obok zwrotu azulenu (**1**) otrzymałem również niewielką ilość produktu reakcji z DDQ (Schemat 62). Produkt ten obserwowałem już podczas wcześniejszych badań w obszarze cyjanowania azulenu.¹¹⁵



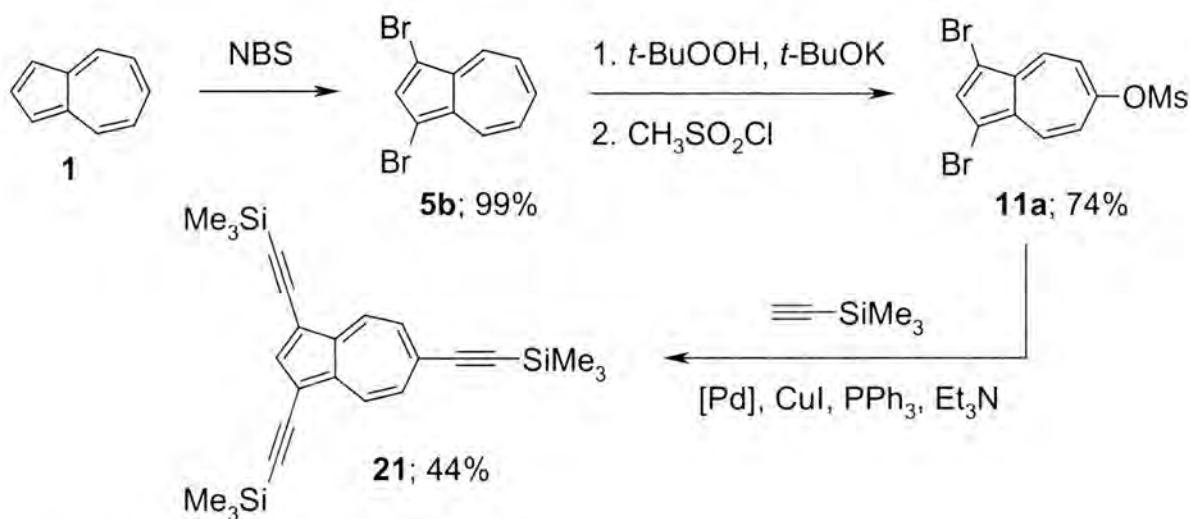
Schemat 62

Przeprowadzone przeze mnie badania wykazały możliwość wprowadzania podstawników acetylenowych do układu azulenu na drodze oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru. Dla powodzenia reakcji niezbędna jest obecność podstawnika elektronoakceptorowego w pięciocłonowym pierścieniu azulenu. Rozpuszczalnikiem, który pozwala otrzymać najlepsze wydajności w tej reakcji jest DMSO. Wydajności (zwłaszcza w przypadku 1,3-dicyanoazulenu (**5e**)) nie były wysokie, ale też następował znaczny zwrot substratów. Warto także zaznaczyć, że funkcjonalizacja 1,3-dicyanoazulenu (**5e**) innymi metodami (np. hydroksylowanie w reakcji ZPW) również nastęrcza trudności.

Przedstawione wyniki moich badań nad wprowadzaniem grupy fenyloacetylenowej do układu azulenu na drodze ONSH są jedynymi znanymi mi tego typu próbami. Niewątpliwie ta interesująca metoda wprowadzania podstawników acetylenowych wymaga dalszych badań.

3.11. Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonych badań opracowałem wydajne procedury funkcjonalizacji pozycji 6- szeregu pochodnych azulenu z wykorzystaniem reakcji hydroksylowania w procesie ZPW. Otrzymany tą drogą 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**) był kluczowym związkiem dla dalszych przekształceń wykorzystujących reakcję Sonogashiry. Wykazałem, że grupa mesyloksylowa może być dobrą grupą odchodzącą w tej reakcji. Pozwoliło mi to na otrzymanie szeregu acetylenowych pochodnych azulenu, w tym 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**) i 1,3,6-tris(fenyletynylo)azulenu (**34**). Związki te otrzymałem z 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) w jednym procesie z zadowalającymi wydajnościami. Cały ciąg syntetyczny prowadzący do tych związków, licząc od wyjściowego azulenu (**1**), zawiera formalnie sześć etapów. Opracowana przeze mnie procedura pozwala na przeprowadzenie tej syntezy w trzech procesach (Schemat 63), przy czym średnia wydajność każdego etapu wynosi powyżej 82%.



Schemat 63

Szerokie badania czynników wpływających na przebieg reakcji Sonogashiry w układzie azulenu pozwoliły mi na lepsze poznanie możliwości wykorzystania tej reakcji. Zaobserwowałem, że użycie jako ligandów palladu różnych rodzajów fosfin umożliwia kontrolowanie regioselektywności podstawienia w 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenie (**11a**). Układ katalityczny z wykorzystaniem P(*t*-Bu)₃ pozwala otrzymać głównie produkt podstawienia atomów bromu **19** z wydajnością 66%, podczas gdy P(*o*-Tol)₃, 1,4-bis(difenylfosfino)butan (dppb) i trycykloheksylofosfina (PCy₃) dają układy katalityczne z wyraźną preferencją podstawienia grupy -OMs prowadząc do powstania produktu **18** z wydajnościami rzędu 40 ÷ 60%.

Dla przebiegu reakcji istotna była również obecność odpowiedniej soli amoniowej. Prawdopodobnie aniony tychże soli biorą udział w koordynacji Pd⁰, wpływając na jego stabilność i aktywność katalityczną.^{175,186,272}

Zaobserwowałem również, że dla przebiegu reakcji Sonogashiry istotne jest wzajemne oddziaływanie podstawników znajdujących się w układzie azulenu, które może aktywować lub spowalniać proces podstawienia określonej grupy.

Otrzymane przeze mnie azuleny podstawione grupą acetylenową i propynyłową zostały już wykorzystane w reakcjach metatezy do syntezy serii nowych, interesujących pochodnych butadienowych.³²⁷ Związki te mogą stanowić cenny substrat do dalszych przekształceń np. z wykorzystaniem reakcji cykloaddycji. Zaobserwowana w tych badaniach³²⁷ możliwość redukcyjnego usunięcia atomów bromu w 1,3-dibromo-6-metyloetyloazuleniu (**22**) z jednoczesną redukcją wiązania C≡C do wiązania podwójnego być może otwiera nową drogę otrzymywania pochodnych azulenu podstawionych w pozycji 6-. Potraktowanie atomów bromu jako podstawników aktywujących azulen w reakcjach z nukleofilami i następnie możliwość ich łatwego usunięcia znacznie poszerzyłaby perspektywy w chemii azulenu.

Przeprowadzone przeze mnie badania nad wprowadzaniem podstawnika fenyloacetylenowego do szkieletu azulenu na drodze ONSH wykazały możliwość realizacji takiego procesu. Dla powodzenia tej reakcji konieczna jest obecność podstawników elektronoakceptorowych w pięcioczłonowym pierścieniu azulenu. Wyniki te poszerzają naszą skąpą wiedzę na temat tej interesującej metody bezpośredniego wprowadzania grupy acetylenowej do elektrofilowych układów aromatycznych.

Podjąłem również próby otrzymania układów pierścieni azulenowych połączonych wiązaniami C≡C. Wykorzystując do funkcjonalizacji pozycji 6- 1-cyjanoazulenu (**5d**) metodę zastępczego nukleofilowego hydroksylowania otrzymałem w reakcji Sonogashiry 1,2-Bis(1-cyjanoazulen-6-yl)etyln (**54**).

Podsumowując należy podkreślić, że zastosowanie reakcji hydroksylowania w procesie ZPW pozwala na wysoce selektywną funkcjonalizację pozycji 6- w szkielecie azulenu i znaczne zmniejszenie liczby etapów koniecznych do wprowadzenia podstawnika w tę pozycję. Otrzymany tą drogą 1,3-dibromo-6-metyloksyazulen (**11a**) pozwala na otrzymanie szeregu trudnodostępnych i niejednokrotnie dotąd nieznanych związków.

4. Część eksperymentalna

4.1. Uwagi ogólne

Widma ^1H NMR i ^{13}C NMR były rejestrowane na następujących spektrometrach: Varian Gemini 200 (200 MHz), Bruker WM 300 (300 MHz), Varian Mercury 400 (400 MHz), oraz Bruker AM 500 (500 MHz). Przesunięcia chemiczne δ podałem w ppm. W opisie sygnałów użyłem następujących skrótów: s – singlet, bs – szeroki singlet, d – dublet, pd – pseudodublet, q – kwartet, t – tryplet, pt – pseudotryplet, m – multiplet.

Większość widm masowych zostało wykonanych na spektrometrze mas AMD-604 (Intectra GmbH) o podwójnym ogniskowaniu i odwróconej geometrii BE metodą jonizacji elektronowej (ang. *electron impact*, EI). Część widm zarejestrowano na spektrometrze mas Mariner (PerSeptive Biosystem) metodą przenoszenia jonów z roztworu do fazy gazowej elektrosprej (ang. *electrospray*, ESI).

Widma IR i UV/VIS rejestrowano jakościowo odpowiednio na aparacie Perkin Elmer Spectrum 2000 FT-IR i Varian Carry 1E.

Temperatur topnienia związków nie korygowałem.

Przebieg reakcji kontrolowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC), stosując płytki z folii aluminiowej pokryte żel krzemionkowym (silica gel 60, F₂₅₄) firmy Merck. Do rozdzielania substancji metodą chromatografii kolumnowej „flash”³²⁸ stosowałem żel krzemionkowy (silica gel 60, 230 – 400 mesh) firmy Merck. W kilku przypadkach użyłem Al_2O_3 (Fluka, 0,05 – 0,15 mm, pH 9,5±0,5). Jako eluenty stosowałem czyste rozpuszczalniki, bądź ich mieszaniny: chloroform, chlorek metylenu, eter dietylowy, heksan (frakcja z nafty), octan etylu i toluen. Otrzymane związki podałem w przepisach preparatywnych w kolejności wymywania z kolumny chromatograficznej.

Rozpuszczalniki (heksan – frakcja z nafty, octan etylu, CHCl_3 , CH_2Cl_2 , toluen, pirydynę) przed użyciem destylowałem w szklanej aparaturze z użyciem deflegmatora. Toluen, który stosowałem w reakcjach, dodatkowo suszyłem nad sodem. THF destylowałem w szklanej aparaturze w atmosferze argonu nad ketylku potasowego benzofenonu. Et_3N przechowywałem nad stałym KOH, a DMF i pirydynę nad sitami 4A, zaś MeOH i DMSO – nad sitami 3A. Amoniak przed skropleniem przepuszczałem przez płuczkę zawierającą KOH.

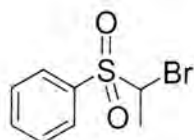
W reakcjach hydroksylowania stosowałem dostępny handlowo wodoronadtlenek *t*-butylu (Roth) w postaci 5,5 M roztworu w nonanie.

4.2. Przepisy preparatywne

4.2.1. Synteza substratów

4.2.1.1. Sulfon α -bromoetylofenylowy (**2b**)

Do ogrzanego do 50°C roztworu benzenosulfonianu sodu (4,92 g, 30 mmol) w DMSO (25 ml) mieszając dodałem 1,1-dibromoetan (3 ml, 33,5 mmol). Po 4 h dodałem kolejną porcję benzenosulfonianu sodu (4,92 g, 30 mmol) i dalej reakcję prowadziłem w 40°C przez kolejne 19 h, po czym mieszaninę rozcieńczyłem H₂O (200 ml) i produkt ekstrahowałem CHCl₃ (3 × 75 ml). Produkt oczyściłem na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent mieszaninę heksan / octan etylu (1:1). Otrzymałem 1,32 g (16%) sulfonu α -bromoetylofenylowego (**2b**).



Sulfon α -bromoetylofenylowy (2b**)**, lekko niebieskie kryształy, t.t. = 45–47°C.

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.00–7.92 (m, 2 H, H-Ph (*orto*-)), 7.76–7.55 (m, 3 H, H-Ph (*meta*- i *para*-)), 4.86 (q, J = 6.9 Hz, 1 H, CH), 1.97 (d,

J = 6.9 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 134.7, 130.2, 129.2, 105.4, 59.1, 19.5.

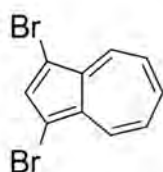
MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 250 (7) i 248 (7) [jony izotopowe M⁺]; 169 (17) [M – Br], 142 (70), 125 (100), 109 (18), 107 (18), 94 (8), 78 (33), 77 (32), 51 (10).

HR-MS (EI) obliczono dla C₈H₉O₂S⁷⁹Br (M) – 247.9507, znaleziono – 247.9503.

4.2.1.2. 1,3-Dibromoazulen (**5b**)

Związek otrzymałem na podstawie przepisu literaturowego.⁶⁶

Do mieszanego roztworu azulenu (**1**; 1 g, 7,8 mmol) w Et₂O (20 ml) dodałem 2 ml Ac₂O, a następnie zawiesinę *N*-bromosukcynimidu* w 90 ml Et₂O. Po 1,5 h dodałem 120 ml heksanu, a po kolejnych 15 min. odsączyłem osad na lejku z watką. Przesącz zawierający produkt zatężyłem na wyparce i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie, stosując jako eluent mieszaninę heksan / octan etylu (10:1). Otrzymałem 2,21 g (99%) 1,3-dibromoazulenu (**5b**).



1,3-Dibromoazulen (5b**)**, ciemnogrnatowe kryształy.

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.29 (d, J = 9.8 Hz, 2 H, H-4,8), 7.79 (s, H-2), 6.67 (t, J = 9.9 Hz, 1 H, H-6), 7.26 (pt, J = 9.8 Hz, 2 H, H-5,7).

* Użyłem związek bez uprzedniego oczyszczenia.

4.2.1.3. *N*-jodosukcynimid

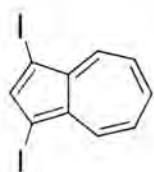
Związek otrzymałem na podstawie przepisu literaturowego.³²⁹

Mieszaninę *N*-bromosukcynimidu* (20 g, 0,11 mol), I₂ (30 g, 0,12 mol) i CCl₄ (100 ml) ogrzałem do 50°C i mieszałem w kolbie pod chłodnicą zwrotną przez 2 h, po czym osad odsączyłem pod ciśnieniem (pompka wodna) na lejku Büchnera z bibuła filtracyjną. Osad przemywałem wielokrotnie heksanem w celu usunięcia ewentualnie pozostałego nadmiaru I₂ i powstałego w reakcji IBr, a następnie krystalizowałem z mieszaniny dioksan / CCl₄. Otrzymane kryształy odsączyłem, przemyłem heksanem i dosuszyłem pod obniżonym ciśnieniem na wyparce bez ogrzewania kolby łaźnią wodną. Otrzymałem 24,2 g (96%) *N*-jodosukcynimidu w postaci lekko zabarwionego ciała stałego.

4.2.1.4. 1,3-Dijodoazulen (5c)

Związek otrzymałem na podstawie przepisu literaturowego dla 1,3-dibromoazulenu (5b).⁶⁶

Do roztworu azulenu (1; 1,28 g, 10 mmol) w Et₂O (150 ml) mieszając dodałem Ac₂O (2,5 ml) i *N*-jodosukcynimid (5,20 g, 23 mmol). Po 0,5 h zacząłem wkraplać heksan (150 ml) w ciągu 1 h. Po 2 h od rozpoczęcia reakcji odsączyłem osad i przesącz zateżyłem na wyparce. Produkt oczyściłem na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent mieszaninę heksan / octan etylu (3:1). Otrzymałem 3,56 g (94%) 1,3-dijodoazulenu (5c).



1,3-Dijodoazulen (5c), ciemnofioletowe kryształy.

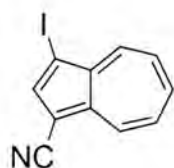
¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 2 H, H-4,8), 8.01 (s, H-2), 7.70 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H, H-6), 7.33 (pt, *J* = 10.0 Hz, 2 H, H-5,7).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 149.5, 139.4, 138.9, 125.1, 74.8 (C-I).

4.2.1.5. 1-Cyjano-3-jodoazulen (39)

Do mieszanego roztworu 1-cyjanoazulenu (5d; 1,61 g, 10 mmol; związek otrzymałem według przepisu literaturowego⁸²) w CH₂Cl₂ (50 ml) dodałem *N*-jodosukcynimid (3,62 g, 16 mmol), po czym zamknąłem kolbę septum z wbitym igłą. Mieszaninę reakcyjną mieszałem w temperaturze pokojowej przez 22 h, po czym odparowałem rozpuszczalnik na wyparce. Produkt oczyściłem na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent CHCl₃. Otrzymałem 2,79 g (100%) 1-cyjano-3-jodoazulenu (39).

* Do syntezy wykorzystałem związek bez uprzedniego oczyszczenia radzieckiej produkcji (Reachim), koloru pomarańczowego. Autorzy źródłowej publikacji³²⁹ zwracają uwagę, że użycie świeżo oczyszczonego NBS-u znacznie utrudnia przebieg reakcji i obniża wydajność produktu.



1-Cyjano-3-jodoazulen (39), ciemnofioletowe kryształy, t.t. = 152–154°C (heksan / CH₂Cl₂).

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H, H-8), 8.42 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H, H-4), 8.15 (s, 1 H, H-2), 7.93 (pt, *J* = 9.8 Hz, 1 H, H-6), 7.68–7.55 (m, 2 H, H-5,7).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 146.0, 143.7, 142.1, 141.4, 141.1, 136.5, 128.3, 128.0, 116.4, 99.2 (C≡N), 74.9 (C–I).

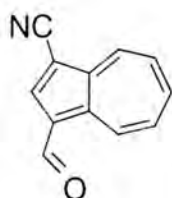
MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 279 (100; M⁺), 152 (52; M – I), 125 (20; M – I – CN).

HR-MS (EI) obliczono dla C₁₁H₆NI (M) – 278.9545, znaleziono – 278.9549.

Analiza elementarna: obliczono dla C₁₁H₆NI (279.08): C, 47.34; H, 2.17; N, 5.02; I, 45.47%; znaleziono: C, 47.14; H, 2.12; N, 5.00; I, 45.21%.

4.2.1.6. 1-Cyjano-3-formyloazulen (5f)

Do mieszanego roztworu 1-cyjanoazulenu (**5d**; 1,53 g, 10 mmol; związek otrzymałem według przepisu literaturowego⁸²) w DMF (10 ml) dodałem mieszaninę POCl₃ (1 ml, 11 mmol) i DMF (5 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzałem do 90°C i utrzymywałem w tej temperaturze przez 1 h, po czym pozostawiłem do ochłodzenia do temperatury pokojowej. Po około 1 h dodałem roztwór NaOH (5 g, 125 mmol) w H₂O (50 ml). Otrzymaną mieszaninę intensywnie wytrząsałem w rozdzielniku, i po dodaniu H₂O (300 ml) ekstrahowałem CHCl₃ do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Połączone fazy organiczne zatężyłem na wyparce i otrzymany surowy produkt oczyściłem na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent CHCl₃. Otrzymałem 1,72 g (95%) 1-cyjano-3-formyloazulenu (**5f**).



1-Cyjano-3-formyloazulen (5f), czerwone igły, t.t. = 220–222°C.

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 10.29 (s, 1 H, CHO), 9.81 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H, H-4), 8.82 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H, H-8), 8.47 (s, 1 H, H-2), 8.20–8.10 (m, 3 linie, 1 H, H-6), 7.97–7.83 (m, 4 linie, 2 H, H-5,7).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 186.5 (C=O), 147.3, 145.5, 142.7, 140.9, 140.8, 140.0, 133.4, 131.6, 125.7, 116.1, 98.6 (C≡N).

MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 181 (59; M⁺), 180 (100; M – H), 152 (23), 125 (15).

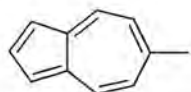
HR-MS (EI) obliczono dla C₁₂H₇NO (M) – 181.0528, znaleziono – 181.0526.

Analiza elementarna: obliczono dla C₁₂H₇NO (181.20): C, 79.55; H, 3.89; N, 7.73%; znaleziono: C, 79.62; H, 3.90; N, 7.70%.

4.2.1.7. 6-Metyloazulen (42)

Związek otrzymałem na podstawie zmodyfikowanego przepisu literaturowego.²⁹¹

W dwuszyjnej kolbie 1 l umieściłem pod argonem stałą sól sodową cyklopentadienu (19,43 g, 0,22 mol), którą otrzymałem według przepisu literaturowego²⁹² w wyniku reakcji dimeru cyklopentadienu z metalicznym sodem. Mieszając zawartość kolby dodałem 0,7 l DMF, po czym mieszaninę ochłodziłem do 0°C i dodałem bromek *N*-butylo-4-metylopirydyniowy* (50,83 g, 0,22 mol). Reakcję prowadziłem w temperaturze 0°C przez 1 h (roztwór przyjął pomarańczową barwę), po czym mieszaninę ogrzałem do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po 4 h kolbę powoli ochłodziłem do temperatury pokojowej. Wstępną ekstrakcję produktu z nierozcieńczonej mieszaniny poreakcyjnej przeprowadziłem heksanem (5 × 300 ml). Następnie do fazy organicznej zawierającej DMF dodałem H₂O (1 l) i HCl_{aq.} (10%), aż do zobojętnienia mieszaniny. Wytrącony osad odsączyłem i przemyłem heksanem do zaniku barwy produktu w przesączu. Przesącz zawierający DMF ekstrahowałem heksanem do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Połączone heksanowe roztwory przemyłem H₂O (500 ml) i 10% HCl_{aq.} (250 ml), odsączyłem osad i przesącz wysuszyłem za pomocą MgSO₄. Po zateżeniu roztworu zawierającego produkt otrzymaną pozostałość wstępnie oczyściłem na dużej kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelem krzemionkowym 100 ÷ 200 mesh, stosując jako eluent heksan. Produkty wyodrębniłem w wyniku powtórnej chromatografii na kolumnie stosując jako eluent heksan. Otrzymałem 7,7 g (25%) 6-metyloazulenu (42) i 0,4 g (0,8%) 6-(*p*-metylofenylo)azulenu.**

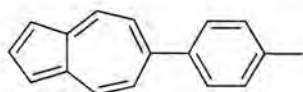


6-Metyloazulen (42), fioletowe ciało stałe (roztwory w CHCl₃ fioletowe).

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.24 (d, *J* = 10.2 Hz, 2 H, H-4,8), 7.83 (t, *J* = 3.6 Hz, 1 H, H-2), 7.36 (d, *J* = 3.6 Hz, 2 H, H-1,3), 7.11 (d, *J* = 10.2 Hz,

2 H, H-5,7), 2.67 (s, 3 H, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 149.0, 138.9, 135.9, 136.6, 124.4, 118.1, 28.3 (CH₃).



6-(*p*-Metylofenylo)azulen, fioletowe kryształy (roztwory w CHCl₃ granatowe).

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.40 (d, *J* = 10.6 Hz, 2 H, H-4,8), 7.89 (t, *J* = 3.9 Hz, 1 H, H-2), 7.57 (pd, *J* = 8.2 Hz, 2 H, H-Tol), 7.41 (d, *J* = 3.9 Hz, 2 H, H-

* Związek otrzymałem w następujący sposób: do 4-metylopirydyny (34,0 ml, 0,35 mmol) dodałem 1-bromobutan (37,6 ml, 0,35 mmol) i mieszaninę pozostawiłem na trzy dni, po czym oddzieliłem pozostały roztwór od kryształów produktu. Otrzymałem 50,83 g (63%) bromku *N*-butylo-4-metylopirydyniowego.

** Produkt ten powstaje w wyniku reakcji anionu 6-metyloazulenu z bromkiem *N*-butylo-4-metylopirydyniowym.

1,3) i nałożony 7.41 (d, $J = 10.6$ Hz, 2 H, H-5,7), 7.30 (pd, $J = 8.2$ Hz, 2 H, H-Tol), 2.44 (s, 3 H, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): $\delta = 151.1, 142.6, 139.0, 138.1, 136.8, 136.0, 129.6, 128.6, 123.4, 118.4, 21.3$ (CH₃).

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 219 (19) i 218 (100) [jony izotopowe M⁺]; 217 (11), 215 (13), 203 (19), 202 (41), 102 (10).

HR-MS (EI) obliczono dla C₁₇H₁₄ (M) – 218.1089, znaleziono – 218.1095.

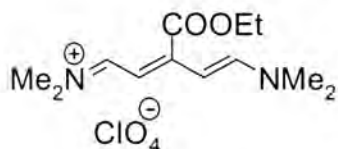
4.2.1.8. Nadchloran dimetyloimoniowy 5-dimetyloamino-3-etoksykarbonylo-2,4-pentadienu

Syntezę przeprowadziłem na podstawie przepisu literaturowego.³¹¹

Do estru etylowego kwasu izonikotynowego (40,68 g, 0,27 mol) dodałem drobno sproszkowany 1-chloro-2,4-dinitrobenzen (54,5 g, 0,27 mol), który powoli rozpuścił się w estrze. Po dwóch dniach całość przybrała postać krystalicznej masy koloru jasnożółtego. Po trzech tygodniach produkt (chlorek *N*-(2,4-dinitrofenylo)-4-etoksykarbonylopirydyniowy) rozdrobniłem w moździerzu i użyłem do dalszej syntezy.

Do ochłodzonego do –60°C MeOH (0,5 l) dodałem chlorek *N*-(2,4-dinitrofenylo)-4-etoksykarbonylopirydyniowy (94,7 g, 0,27 mol). Powstała żółta zawiesina, do której dodałem w –60°C Me₂NH_{aq} (40% wodny roztwór, 75 ml, 0,59 mol) – roztwór stał się ciemnobordowy. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną zacząłem stopniowo ogrzewać. Po 1 h 20 min. (temperatura mieszaniny reakcyjnej: 5°C, barwa: pomarańczowa) odsączyłem osad (żółty proszek, 1-amino-2,4-dinitrobenzen), i do przesączu dodałem roztwór NaClO₄^{*} (34 g, 0,28 mol) w MeOH (80 ml). Wypadło dużo pomarańczowo-żółtego osadu, który odsączyłem pod ciśnieniem na lejku Büchnera z bibułą filtracyjną. Osad krystalizowałem z gorącego MeOH (0,6 l). Po ochłodzeniu z roztworu wykrystalizowały jasnopomarańczowe igły, stanowiące nadchloran dimetyloimoniowy 5-dimetyloamino-3-etoksykarbonylo-2,4-pentadienu (35,5 g, 41% w przeliczeniu na użyty w syntezie chlorek *N*-(2,4-dinitrofenylo)-4-etoksykarbonylopirydyniowy).

* Handlowo dostępny NaClO₄·H₂O wysuszyłem pod obniżonym ciśnieniem (pompa olejowa) w temperaturze ok. 140°C.



Nadchloran dimetyloimoniowy 5-dimetyloamino-3-etoksykarbonylo-2,4-pentadienu, jasnopomarańczowe igły, t.t. = 180–182°C (MeOH; lit.³¹¹ t.t. = 186°C).

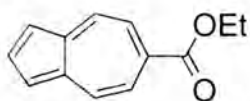
¹H NMR (200 MHz; DMSO-*d*₆): δ = 7.59 (d, *J* = 12.5 Hz, 2 H, H-1,5), 5.84 (d, *J* = 12.5 Hz, 2 H, H-2,4), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 3.33 (s, 2×N–CH₃), 3.10 (s, 2×N–CH₃), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃).

¹³C NMR (50 MHz; DMSO-*d*₆): δ = 165.8, 159.8, 157.4, 123.5, 100.6, 62.4, 46.2, 13.8.

4.2.1.9. 6-Etoksykarbonyloazulen (48)

Syntezę przeprowadziłem na podstawie przepisu literaturowego.³¹¹

W dwuszyjnej kolbie 2 l zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną rozpuściłem pod argonem w 650 ml pirydyny nadchloran dimetyloimoniowy 5-dimetyloamino-3-etoksykarbonylo-2,4-pentadienu (34,45 g, 0,11 mol), po czym do intensywnie mieszanego roztworu dodałem strzykawką roztwór soli sodowej cyklopentadienu*. Mieszaninę reakcyjną mieszałem w temperaturze pokojowej pod argonem przez 2 h, po czym ogrzałem ją do wrzenia. Po 6 h pozostawiłem mieszaninę reakcyjną do ochłodzenia. Po nocy roztwór przesączyłem pod ciśnieniem (pompka wodna) na lejku Büchnera z bibułą filtracyjną. Przesącz zateżyłem na wyparce i produkt oczyszczałem stopniowo na pięciu kolejnych kolumnach chromatograficznych. Jako eluent na pierwszej kolumnie chromatograficznej stosowałem mieszaninę heksan / octan etylu (1:10), na kolejnych zaś stosowałem coraz słabszy eluent, aż do mieszaniny heksan / octan etylu (3:1). Ostateczne doczyszczanie produktu przeprowadziłem na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent toluen. Otrzymałem 12,23 g (58%) 6-etoksykarbonyloazulenu (48).



6-Etoksykarbonyloazulen (48), niebieskie kryształy (roztwory w CHCl₃ ciemnoniebieskie), t.t. = 83–84°C (lit.³¹¹ t.t. = 85–86°C).

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.43 (d, *J* = 10.7 Hz, 2 H, H-4,8), 8.06 (d, *J* = 10.7 Hz, 2 H, H-5,7) i nałożony 8.06 (t, *J* = 3.7 Hz, 1 H, H-2), 7.47 (d, *J* = 3.7 Hz, 2 H, H-1,3), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 1.47 (t, *J* = 7.1 Hz, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 168.3 (C=O), 141.4, 140.3, 136.5, 134.9, 123.2, 118.9, 62.2 (CH₂), 14.4 (CH₃).

* Roztwór otrzymałem w następujący sposób: do mieszanego roztworu EtONa (Aldrich, czystość – 96%, 7,7 g, 0,11 mmol) w THF (100 ml) dodałem pod argonem świeżo otrzymany cyklopentadien (7,22g, 0,11 mmol).

4.2.1.10. BaMnO₄

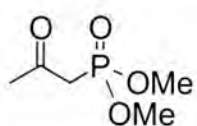
Związek otrzymałem na podstawie przepisu literaturowego.³¹³

W 2 l kolbie stożkowej zmieszałem uprzednio przygotowane roztwory: KMnO₄ (39,51 g, 0,25 mmol, rozpuszczony w 800 ml H₂O), BaCl₂ × 2H₂O (61,07 g, 0,25 mmol, rozpuszczony w 230 ml H₂O), NaOH (10 g, 0,25 mmol, rozpuszczony w 100 ml H₂O) i KI (4,98 g, 0,03 mmol, rozpuszczony w 20 ml H₂O). Mieszaninę reakcyjną mieszałem intensywnie przez 20 min. lekko ogrzewając dla kompensacji efektu endotermicznego reakcji, po czym osad odsączyłem pod ciśnieniem (pompka wodna) na lejku Büchnera z bibułą filtracyjną. Osad przemywałem wielokrotnie H₂O do zaniku barwy KMnO₄ w przesączu, osuszyłem wstępnie na powietrzu, rozdrobniłem w moździerzu i następnie dosuszyłem na wyparce pod zmniejszonym ciśnieniem. Ostatecznie związek wysuszyłem pod obniżonym ciśnieniem używając pompy olejowej. Otrzymałem 64,2 g (100%) BaMnO₄ w postaci ciemnognatowo-zielonego proszku.

4.2.1.11. 2-Oksopropylofosfonian dimetylowy

Syntezę przeprowadziłem na podstawie przepisu literaturowego.³³⁰

Do mieszanego roztworu KI (179,2 g, 1,08 mol), acetonu (300 ml) i CH₃CN (250 ml) (zawierającego częściowo nierozpuszczony KI) dodałem 1-chloroaceton (86 ml, 1,08 mol) i P(OMe)₃ (128 ml, 1,09 mol). Po ok. 0,5 h (gdy mieszanina lekko się rozgrzała) umieściłem kolbę w łaźni z chłodną wodą. W miarę postępu reakcji z mieszaniny reakcyjnej wypadał mleczno-biały osad (NaCl). Po 21 h mieszaninę reakcyjną (o żółtym kolorze) ogrzałem w otwartej kolbie do 50°C i pozostawiłem w tej temperaturze na 4 h. Następnie ochłodzoną do temperatury pokojowej mieszaninę reakcyjną przesączyłem przez lejek Schott'a, przemywając osad acetonem (2 × 150 ml). Połączone przesącze zatężyłem na wyparce i otrzymaną pozostałość poddałem destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Zbierałem frakcję destylującą w temperaturze 95 ÷ 96°C / 3 mm Hg. Otrzymałem 83,9 g (50%) 2-oksopropylofosfonianu dimetylowego.



2-Oksopropylofosfonian dimetylowy, bezbarwna ciecz.

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 3.75 (d, ³J_{H-P} = 11.2 Hz, 6 H, 2×OMe), 3.07 (d, ²J_{H-P} = 22.8 Hz, 2 H, CH₂), 2.29 (s, 3 H, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 199.8 (s, C=O), 53.1 (d, ²J_{C-P} = 9.8 Hz, 2×OMe), 42.3 (d, ¹J_{C-P} = 190.7 Hz, CH₂), 31.5 (s, CH₃CO).

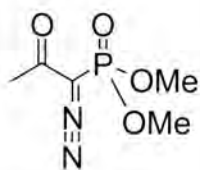
MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 192 (26; M^{+}), 164 (13), 109 (20), 93 (100), 79 (23), 63 (18), 47 (14), 43 (22).

HR-MS (EI) obliczono dla $C_5H_9O_4N_2P$ (M) – 192.0300, znaleziono – 192.0296.

4.2.1.12. 1-Diazo-2-oksopropylofosfonian dimetylowy

Syntezę przeprowadziłem na podstawie przepisów literaturowych.^{316,331}

Do mieszaniny azydku *p*-toluenosulfonowego (313 mg, 1,59 mmol; związek otrzymałem według przepisu literaturowego³³²) i K_2CO_3 (550 mg, 2,5 mmol) mieszając dodałem CH_3CN (15 ml) i 2-oksopropylofosfonian dimetylowy (220 μ l, 1,59 mmol). Po 3 h odsączyłem osad, przesącz zatężyłem na wyparce i otrzymaną pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (1:2). Otrzymałem 250 mg (82%) 1-diazo-2-oksopropylofosfonianu dimetylowego.



1-Diazo-2-oksopropylofosfonian dimetylowy, lekko żółty olej.

1H NMR (200 MHz; $CDCl_3$): δ = 3.82 (d, $^3J_{H-O-P}$ = 12.0 Hz, 6 H, 2 \times OMe), 2.24 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C NMR (50 MHz; $CDCl_3$): δ = 189.8 (C=O), 53.7 (d, $^2J_{O-C-O-P}$ = 8.2 Hz, 2 \times OMe), 27.2 ($COCH_3$).

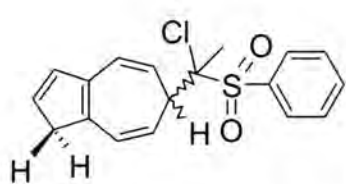
MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 192 (26; M^{+}), 164 (13), 109 (20), 93 (100), 79 (23), 63 (18), 47 (14), 43 (22).

HR-MS (EI) obliczono dla $C_5H_9O_4N_2P$ (M) – 192.0300, znaleziono – 192.0296.

4.2.2. Funkcjonalizacja pozycji 6- azulenu z wykorzystaniem sulfonu α -chloroetylofenylowego

4.2.2.1. 6-[1-(1-Chloro-1-fenylosulfonyloetylo)]-1,6-dihydroazulen (**3a**)

Do ochłodzonego do -65°C roztworu azulenu (**1**; 64 mg, 0,5 mmol) w THF (3 ml) dodałem *t*-BuOK (112 mg, 1 mmol) i roztwór sulfonu α -chloroetylofenylowego (**2a**; 112 mg, 0,55 mmol) w THF (1,5 ml). Reakcję prowadziłem przez 35 min. w -65°C , po czym dodałem $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$. (30 ml) i mieszaninę poreakcyjną ogrzałem do temperatury pokojowej. Następnie dodałem H_2O (100 ml) i produkt ekstrahowałem CHCl_3 (3×75 ml). Rozdział związków przeprowadziłem na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę heksan / octan etylu (3:1). Otrzymałem 6 mg (9%) azulenu (**1**) i 142 mg (85%) 6-[1-(1-chloro-1-fenylosulfonyloetylo)]-1,6-dihydroazulenu (**3a**).



6-[1-(1-Chloro-1-fenylosulfonyloetylo)]-1,6-dihydroazulen

(**3a**; mieszanina diastereoizomerów), żółto-brązowy olej, związek nietrwały.

^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.01–7.93 (m, 2 H, H-Ph (*ortho*)), 7.71–7.47 (m, 3 H, H-Ph (*meta*- i *para*-)), 6.66–6.21 (m, 4 H), 5.54–5.23 (m, 1 H), 3.30–3.23 (m, 2 H), 2.15–2.08 (m, 2 H), 1.99 i 1.98 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C NMR (50 MHz; CDCl_3): δ = 145.0, 144.8, 144.2, 135.1, 134.6, 134.4, 132.8, 131.5, 128.7, 128.1, 126.3, 124.2, 123.6, 123.0, 122.4, 117.4, 115.6, 115.2, 113.5, 86.7, 46.9, 46.2, 43.9, 43.8, 23.3, 23.2.

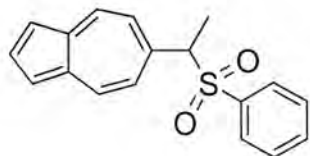
MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 297 (12; $\text{M} - \text{Cl}$), 296 (18; $\text{M} - \text{HCl}$), 155 (35), 154 (100), 153 (43), 152 (12), 129 (20), 128 (12), 115 (13), 77 (21), 36 (18).

MS (ESI; jony dodatnie, w MeOH): m/z (% wzgl. int.) = 689 (7) i 687 (10) [jony izotopowe ($2 \times \text{M} + \text{Na}$) $^+$]; 371 [18; ($\text{M} + \text{K}$) $^+$], 335 [40; jon izotopowy ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ i ($\text{M} - \text{HCl} + \text{K}$) $^+$], 333 [25; jon izotopowy ($\text{M} + \text{H}$) $^+$], 319 [100; ($\text{M} - \text{HCl} + \text{Na}$) $^+$], 297 [49; ($\text{M} - \text{HCl} + \text{H}$) $^+$].

4.2.2.2. Sulfon α -(azulen-6-ylo)etylowo-fenyłowy (**4**)

Do mieszanego roztworu 6-[1-(1-chloro-1-fenylosulfonyloetylo)]-1,6-dihydroazulenu (**3a**; 135 mg, 0,4 mmol) w CH_2Cl_2 (15 ml) dodałem DBU (210 μl , 1,5 mmol). Po 15 min. do mieszaniny reakcyjnej dodałem H_2O (20 ml) i kilka kropel 2 M HCl_{aq} . Mieszaninę ekstrahowałem CHCl_3 do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Ekstrakt zateżyłem na wyparce i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan / octan etylu

lu (2:1). Otrzymałem dwie frakcje. Znajdujący się w drugiej frakcji produkt **4** doczyściłem na kolejnej kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent toluenem. Wydzieliłem 10 mg (20%) azulenu (**1**) i 10 mg (8%) sulfonu α -(azulen-6-ylo)etylowo-fenylowego (**4**).



Sulfon α -(azulen-6-ylo)etylowo-fenyłowy (4**)**, ciemnogranatowe kryształy (roztwory w CHCl_3 granatowe), t.t. = 159–161°C (z rozkładem).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 8.18 (d, J = 10.6 Hz, 2 H, H-4,8), 7.93 (t, J = 3.8 Hz, 1 H, H-2), 7.62–7.60 (m, 2 H, H-Ph (*orto*-)), 7.56–7.52 (m, 1 H, H-Ph (*para*-)), 7.40–7.34 (m, 4 H, H-1,3 i H-Ph (*meta*-)), 6.98 (d, J = 10.6 Hz, 2 H, H-5,7), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 1 H, CH), 1.89 (d, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 142.7, 139.6, 138.2, 137.0, 135.1, 133.7, 129.2, 128.8, 124.0, 118.7, 70.4 (CHCH_3), 14.9 (CH_3).

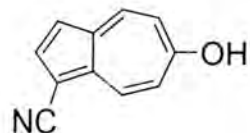
MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 296 (18; M^+); 156 (13) i 155 (100) [jony izotopowe $\text{M} - \text{PhSO}_2$]; 154 (17), 153 (29), 152 (10), 115 (10).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ (M) – 296.0871, znaleziono – 296.0875.

4.2.3. Reakcje hydroksylowania pochodnych azulenu

4.2.3.1. 1-Cyjano-6-hydroksyazulen (6b)

W dwuszyjnej kolbce 50 ml umieściłem 1-cyjanoazulen (**5d**; 459 mg, 3 mmol; związek otrzymałem według przepisu literaturowego⁸²), a następnie używając wymrażalnika z mieszaniną aceton–suchy lód (zabezpieczonego przed dostępem wilgoci rurką wypełnioną KOH) skropliłem ok. 25 ml NH₃. Mieszając dodałem do mieszaniny w temperaturze ok. –50°C wodoronadtlenek *t*-butylu (5,5 M roztwór w nonanie; 0,6 ml, 3,3 mmol) i *t*-BuOK (1,34 g, 12 mmol). Następnie szybko usunąłem łaźnię chłodzącą i wymrażalnik, a kolbkę połączyłem z płuczką Zajcewa wypełnioną olejem silikonowym. Do mieszaniny dodałem 4 ml THF i poprzez płuczkę Zajcewa odparowałem amoniak. Po ok. 1,5 h (po odparowaniu amoniaku) ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do –30°C i dodałem TMSCl (2 ml, 15 mmol) – mieszanina przyjęła bordową barwę. Po 30 min. dodałem 20 ml octanu etylu, osad odsączyłem na lejku z watką i wyługowałem go octanem etylu, aż przesącz był niemal bezbarwny. Połączone przesącze zatężyłem na wyparce i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent octan etylu. Otrzymałem 424 mg (83%) 1-cyjano-6-hydroksyazulenu (**6b**).



1-Cyjano-6-hydroksyazulen (6b), czerwone kryształy (roztwory w CHCl₃ czerwone), t.t. = 215–220°C (z rozkładem; lit.¹²³ t.t. = 108–109°C).

¹H NMR (200 MHz; aceton-*d*₆): δ = 8.44 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H, H-8), 8.43 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H, H-4), 7.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, H-2), 7.32–7.19 (m, 3 H, H-3 i H-5,7).

¹³C NMR (50 MHz; aceton-*d*₆): δ = 170.0 (C–O), 140.4, 138.9, 138.2, 137.2, 134.5, 119.6, 118.1, 117.3, 116.8, 97.7 (C≡N).

MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 169 (100; M⁺), 140 (42), 114 (23).

HR–MS (EI) obliczono dla C₁₁H₇NO (M) – 169.0528, znaleziono – 169.0524.

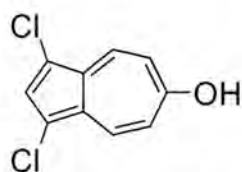
IR (KBr): 3159, 2205 (C≡N), 1586, 1396, 1270, 1217, 1209, 837, 744 cm⁻¹.

UV/VIS (CHCl₃): 360, 354, 346, 332, 310, 304, 298 nm.

4.2.3.2. 1,3-Dichloro-6-hydroksyazulen (6a)

W dwuszyjnej kolbce 50 ml (z jedną szyją zabezpieczoną septum), zaopatrzonej w wymrażalnik z mieszaniną aceton–suchy lód (zabezpieczony przed dostępem wilgoci rurką wypełnioną KOH), skropliłem ok. 20 ml NH₃. Mieszając skroplony amoniak dodałem

strzykawką przez septum wodoronadtlenek *t*-butylu (5,5 M roztwór w nonanie; 0,2 ml, 1,1 mmol), a następnie, wyjmując na chwilę septum, dodałem do kolbki *t*-BuOK (336 mg, 3 mmol). Po 1 min. do mieszaniny dodałem roztwór 1,3-dichloroazulenu (**5a**; 140 mg, 0,71 mmol) w THF (2 ml) – początkowo jasnożółty roztwór stał się po dodaniu całego 1,3-dichloroazulenu (**5a**) ciemnobrązowy. Od razu rozpocząłem odparowywanie amoniaku pozostawiając otwartą kolbkę. Po 2 h (po odparowaniu amoniaku) dodałem TMSCl (2 ml, 15 mmol), a następnie po 5 min. $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (150 ml). Produkt ekstrahowałem CH_2Cl_2 do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Połączone fazy organiczne wysuszyłem za pomocą MgSO_4 , zateżyłem na wyparce i otrzymaną pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (1:1). Wydzieliłem 3 mg (2%) 1,3-dichloroazulenu (**5a**) i 51 mg (33%) 1,3-dichloro-6-hydroksyazulenu (**6a**).



1,3-Dichloro-6-hydroksyazulen (6a), ciemnozielone kryształy (roztwory w acetonie fioletowe), związek nietrwały (zwłaszcza w kwaśnym środowisku).

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz; aceton- d_6): δ = 8.17 (d, J = 11.1 Hz, 2 H, H-4,8), 7.33 (s, 1 H, H-2), 6.96 (d, J = 11.1 Hz, 2 H, H-5,7).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz; aceton- d_6): δ = 170.1 (C–O), 136.2, 129.0, 127.6, 115.2, 113.6.

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 216 (10), 214 (63) i 212 (100) [jony izotopowe M^{++}]; 183 (15), 151 (23), 149 (73), 36 (41).

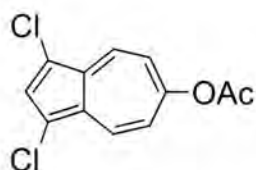
HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}^{35}\text{Cl}_2$ (M) – 211.9796, znaleziono – 211.9798.

4.2.3.3. 6-Acetyloksy-1,3-dichloroazulen (**8a**)

Etap hydroksylowania przeprowadziłem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3-dichloro-6-hydroksyazulenu (**6a**; Rozdział 4.2.3.2.), stosując następujące ilości reagentów: wodoronadtlenek *t*-butylu (5,5 M roztwór w nonanie; 0,2 ml, 1,1 mmol), *t*-BuOK (325 mg, 2,90 mmol) i 1,3-dichloroazulen (**5a**; 140 mg, 1 mmol) rozpuszczony w THF (2 ml).

Po odparowaniu amoniaku do mieszaniny reakcyjnej dodałem AcCl (2 ml, 28 mmol), chłodząc jednocześnie kolbkę łaźnią aceton–suchy lód, aby zapobiec wzrostowi temperatury mieszaniny. Po 5 min. dodałem $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (150 ml) i mieszaninę poddałem ekstrakcji octanem etylu do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Połączone fazy organiczne wysuszyłem za pomocą MgSO_4 z dodatkiem Na_2CO_3 , zateżyłem, i otrzymaną pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (3:1). Pierwsza frakcja za-

wierała 1,3-dichloroazulen (**5a**; 15 mg, 11%), a następna 6-acetyloksy-1,3-dichloroazulen (**8a**; 75 mg, 41%).



6-Acetyloksy-1,3-dichloroazulen (8a), zielono-niebieskie kryształy, t.t. = 112–115°C.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.25 (d, J = 10.7 Hz, 2 H, H-4,8), 7.60 (s, 1 H, H-2), 6.92 (d, J = 10.7 Hz, 2 H, H-5,7), 2.37 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz; CDCl_3): δ = 169.3, 159.4, 134.0, 132.4, 131.6, 118.0, 116.5, 21.4 (CH_3).

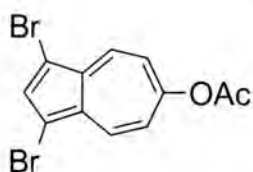
MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 258 (2), 256 (9) i 254 (13) [jony izotopowe M^{++}]; 216 (11), 214 (65) i 212 (100) [jony izotopowe $\text{M} - \text{CH}_2\text{CO}$]; 151 (6), 149 (20), 43 (17).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_2^{35}\text{Cl}_2$ (M) – 253.9901, znaleziono – 253.9899.

4.2.3.4. 6-Acetyloksy-1,3-dibromoazulen (**8b**)

Etap hydroksylowania przeprowadziłem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3-dichloro-6-hydroksyazulenu (**6a**; Rozdział 4.2.3.2.), stosując następujące ilości reagentów: wodoronadtlenek *t*-butylu (5,5 M roztwór w nonanie; 0,2 ml, 1,1 mmol), *t*-BuOK (328 mg, 2,92 mmol), 1,3-dibromoazulen (**5b**; 203 mg, 0,71 mmol) rozpuszczony w 2 ml THF.

Po odparowaniu amoniaku dodałem AcCl (2 ml, 28 mmol), chłodząc jednocześnie kolbkę łaźnią aceton–suchy lód, aby zapobiec wzrostowi temperatury mieszaniny reakcyjnej. Po 5 min. do mieszaniny reakcyjnej dodałem $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ aż przestał się wydzielać CO_2 . Produkt ekstrahowałem CHCl_3 do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Połączone fazy organiczne wysuszyłem za pomocą MgSO_4 , zateżyłem na wyparce, i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan / octan etylu (3:1). Pierwsza frakcja zawierała 1,3-dibromoazulen (**5b**; 16 mg, 8%), a następna 6-acetyloksy-1,3-dibromoazulen (**8b**; 117 mg, 48%).



6-Acetyloksy-1,3-dibromoazulen (8b), zielono-niebieskie kryształy, t.t. = 127–129°C (heksan / octan etylu).

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.24 (d, J = 11.0 Hz, 2 H, H-4,8), 7.77 (s, 1 H, H-2), 7.02 (d, J = 11.0 Hz, 2 H, H-5,7), 2.37 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz; CDCl_3): δ = 169.3, 159.2, 137.9, 135.4, 134.4, 118.7, 104.7, 21.4 (CH_3).

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 346 (7), 344 (15) i 342 (8) [jony izotopowe M^{++}]; 304 (49), 302 (100) i 300 (52) [jony izotopowe $\text{M} - \text{CH}_2\text{CO}$]; 113 (15), 43 (15).

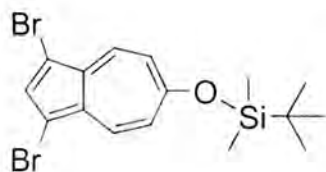
HR-MS (EI) obliczono dla $C_{12}H_8O_2^{79}Br_2$ (M) – 341.8891, znaleziono – 341.8886.

Analiza elementarna: obliczono dla $C_{12}H_8O_2Br_2$ (344.00): C, 41.90; H, 2.34; Br, 46.46%;
znaleziono: C, 42.14; H, 2.52; Br, 46.62%.

4.2.3.5. 6-*t*-Butylodimetylosililoksy-1,3-dibromoazulen (10)

Etap hydroksylowania przeprowadziłem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3-dichloro-6-hydroksyazulenu (**6a**; Rozdział 4.2.3.2.), stosując następujące ilości reagentów: wodoronadtlenek *t*-butylu (5,5 M roztwór w nonanie; 0,2 ml, 1,1 mmol), *t*-BuOK (329 mg, 2,93 mmol) i 1,3-dibromoazulen (**5b**; 203 mg, 0,71 mmol) rozpuszczony w THF (3 ml).

Po odparowaniu amoniaku do mieszaniny reakcyjnej dodałem roztwór chlorku *t*-butylodimetylosililowego (690 mg, 4,6 mmol) w THF (2 ml), i po 0,5 h mieszaninę zatężyłem na wyparce. Pozostałość wstępnie oczyściłem na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (3:1). Produkt wydzieliłem na kolejnej kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (4:1). Otrzymałem 100 mg (34%) 6-*t*-butylodimetylosililoksy-1,3-dibromoazulenu (**10**).



6-*t*-Butylodimetylosililoksy-1,3-dibromoazulen (10), olej (b. nietrwały).

1H NMR (200 MHz; $CDCl_3$): δ = 8.12 (d, J = 11.1 Hz, 2 H, H-4,8), 7.53 (s, 1 H, H-2), 6.84 (d, J = 11.1 Hz, 2 H, H-5,7), 1.03 (s,

9 H, *t*-Bu), 0.30 (s, 6 H, $2 \times CH_3$).

^{13}C NMR (50 MHz; $CDCl_3$): δ = 136.1, 134.3, 132.2, 117.7, 103.4, 18.3 (*t*-Bu), -4.1 (Si- CH_3).

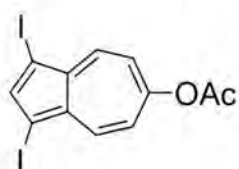
MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 418 (52), 417 (22), 416 (100), 414 (50) [jony izotopowe M^{++}]; 361 (20), 360 (20), 359 (36) i 357 (18) [jony izotopowe $M - t$ -Bu]; 280 (51), 278 (50), 73 (29).

HR-MS (EI) obliczono dla $C_{16}H_{20}OSi^{79}Br^{81}Br$ (M) – 415.9630, znaleziono – 415.9627.

4.2.3.6. 6-Acetyloksy-1,3-dijodoazulen (8c)

Etap hydroksylowania przeprowadziłem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3-dichloro-6-hydroksyazulenu (**6a**; Rozdział 4.2.3.2.), stosując następujące ilości reagentów: wodoronadtlenek *t*-butylu (5,5 M roztwór w nonanie; 0,2 ml, 1,1 mmol), *t*-BuOK (320 mg, 2,85 mmol) i 1,3-dijodoazulen (**5c**; 270 mg, 0,71 mmol) rozpuszczony w 3 ml THF.

Po odparowaniu amoniaku dodałem AcCl (2 ml, 28 mmol), chłodząc jednocześnie kolbkę łaźnią aceton–suchy lód, aby zapobiec wzrostowi temperatury mieszaniny reakcyjnej. Po 5 min. do mieszaniny reakcyjnej dodałem NaHCO_{3(aq.)} aż przestał się wydzielać CO₂. Produkt ekstrahowałem mieszaniną heksan / octan etylu (3:1) do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Połączone fazy organiczne wysuszyłem za pomocą MgSO₄ i następnie zatężyłem na wyparce bez ogrzewania kolby łaźnią wodną i bez dostępu światła. Pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan / octan etylu (3:1). Pierwsza frakcja zawierała ślady 1,3-dijodoazulenu (**5c**), a następna 6-acetyloksy-1,3-dijodoazulen (**8c**; 117 mg, 37%).



6-Acetyloksy-1,3-dijodoazulen (8c), zielone kryształy, rozkład powyżej 95°C.

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.09 (d, *J* = 10.1 Hz, 2 H, H-4,8), 7.03 (d, *J* = 10.1 Hz, 2 H, H-5,7), 6.77 (s, 1 H, H-2), 2.38 (s, 3 H, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 169.2, 158.1, 148.8, 139.1, 137.5, 119.4, 76.8 (C-1), 21.4 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 438 (19; M⁺), 396 (100; M – CH₂CO), 269 (17), 142 (21), 113 (14), 43 (14).

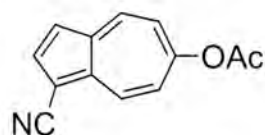
HR-MS (EI) obliczono dla C₁₂H₈O₂I₂ (M) – 437.8614, znaleziono – 437.8611.

4.2.3.7. 6-Acetyloksy-1-cyjanoazulen (**8d**)

Etap hydroksylowania przeprowadziłem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3-dichloro-6-hydroksyazulenu (**6a**; Rozdział 4.2.3.2.), stosując następujące ilości reagentów: wodoronadtlenek *t*-butylu (5,5 M roztwór w nonanie; 0,3 ml, 1,65 mmol), *t*-BuOK (450 mg, 4 mmol) i 1-cyjanoazulen (**5d**; 153 mg, 1 mmol; związek otrzymałem według przepisu literaturowego⁸²) rozpuszczony w THF (3 ml).

Po odparowaniu amoniaku mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do –78°C i dodałem AcCl (4 ml, 56 mmol). Po 5 min. usunąłem łaźnię i dodałem octan etylu (20 ml), NaHCO_{3(aq.)} (150 ml). Mieszaninę ekstrahowałem octanem etylu do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Połączone fazy organiczne wysuszyłem za pomocą MgSO₄, zatężyłem na wyparce i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie. Najpierw stosowałem układ rozwijający heksan / octan etylu (4:1) – eluowałem 1-cyjanoazulen (**5d**); następnie zmieniłem eluent na mieszaninę heksan / octan etylu (2:1) – eluowałem 6-acetyloksy-1-cyjanoazulen (**8d**); na koniec za pomocą czystego octanu etylu eluowałem 1-cyjano-6-hydroksyazulen (**6b**). Wydzieli-

lem kolejno: 1-cyjanoazulen (**5d**; 7 mg, 5%), 6-acetyloksy-1-cyjanoazulen (**8d**; 139 mg, 66%) i 1-cyjano-6-hydroksyazulen (**6b**; 30 mg, 18%).



6-Acetyloksy-1-cyjanoazulen (8d), fioletowe kryształy (roztwory w acetonie fioletowe), t.t. = 115–117°C (heksan / octan etylu).

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz; aceton- d_6): δ = 8.70–8.62 (m, 2 H, H-4,8), 8.13 (s, 1 H, H-2), 7.55–7.44 (m, 3 H, H-3 i H-5,7), 2.38 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz; aceton- d_6): δ = 169.8, 160.6, 142.0, 141.4, 139.5, 138.9, 135.8, 123.5, 123.0, 120.5, 117.3, 99.0 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 21.1 (CH_3).

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 211 (14; M^+), 170 (14), 169 (100; $\text{M} - \text{CH}_2\text{CO}$), 141 (12), 140 (20), 114 (10), 43 (13).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2$ (M) – 211.0633, znaleziono – 211.0625.

Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2$ (211.22): C, 73.92; H, 4.29; N, 6.63%; znaleziono: C, 73.85; H, 4.24; N, 6.51%.

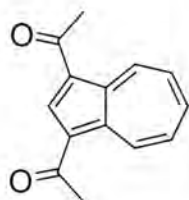
IR (KBr): 2209 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1774 ($\text{C}=\text{O}$), 1588, 1407, 1193, 1189, 1138, 904, 845, 790 cm^{-1} .

UV/VIS (CHCl_3): 366, 349, 300, 289 nm.

4.2.3.8. Reakcja hydroksylowania 1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulenu (**5g**)

Etap hydroksylowania przeprowadziłem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3-dichloro-6-hydroksyazulenu (**6a**; Rozdział 4.2.3.2.), stosując następujące ilości reagentów: wodoronadtlenek *t*-butylu (5,5 M roztwór w nonanie; 0,2 ml, 1,1 mmol), *t*-BuOK (330 mg, 2,94 mmol) i 1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (**5g**; 227 mg, 0,71 mmol) rozpuszczony w THF (2 ml).

Po odparowaniu amoniaku mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do -10°C i dodałem AcCl (2 ml, 28 mmol), a następnie po 5 min. dodałem nasycony $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ (15 ml), octan etylu (15 ml) i H_2O (100 ml). Ekstrakcję przeprowadziłem mieszaniną heksan / octan etylu (1:1) do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Połączone fazy organiczne wysuszyłem za pomocą MgSO_4 , zateżyłem na wyparce, i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan / octan etylu (3:1). Otrzymałem 6 mg (4%) 1,3-diacetyloazulenu (**9**) i 6 mg (3%) 6-acetyloksy-1,3-diacetyloazulenu (**8e**).

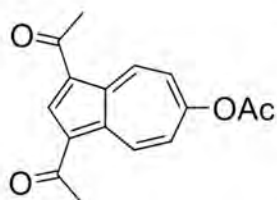


1,3-Diacetyloazulen (9), czerwone igły (roztwory w CHCl_3 bordowe), t.t. = 189–190°C (lit.⁸⁹ t.t. = 185–188°C).

^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ = 10.07 (d, J = 9.8 Hz, 2 H, H-4,8), 8.68 (s, 1 H, H-2), 8.05 (t, J = 9.8 Hz, 1 H, H-6), 7.86 (pt, J = 9.8 Hz, 2 H, H-5,7), 2.75 (s, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$).

^{13}C NMR (50 MHz; CDCl_3): δ = 195.6 (C=O), 144.1, 144.0, 142.1, 141.5, 133.0, 123.9, 29.3 (CH_3).

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 212 (36; M^+), 198 (14), 197 (100; $\text{M} - \text{CH}_3$).



6-Acetyloksy-1,3-diacetyloazulen (8e), jasnoczerwone ciało stałe, t.t. = 230–235°C (z rozkładem).

^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ = 10.03 (d, J = 11.3 Hz, 2 H, H-4,8), 8.62 (s, 1 H, H-2), 7.58 (d, J = 11.3 Hz, 2 H, H-5,7), 2.74 (s, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.41 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C NMR (50 MHz; CDCl_3): δ = 195.7, 192.5, 160.4, 143.2, 141.9, 140.2, 127.1, 124.8, 29.3, 21.4.

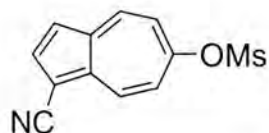
MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 270 (17; M^+), 228 (33; $\text{M} - \text{CH}_2\text{CO}$), 214 (15), 213 (100).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (M) – 270.0892, znaleziono – 270.0892.

4.2.3.9. 1-Cyjano-6-mesyloksyazulen (11b)

Etap hydroksylowania przeprowadziłem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1-cyjano-6-hydroksyazulenu (**6b**; Rozdział 4.2.3.1.), stosując następujące ilości reagentów: 1-cyjanoazulen (**5d**; 459 mg, 3 mmol; związek otrzymałem według przepisu literaturowego⁸²), wodoronadtlenek *t*-butylu (5,5 M roztwór w nonanie; 0,6 ml, 3,3 mmol) i *t*-BuOK (1,34 g, 12 mmol).

Po odparowaniu amoniaku ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do -10°C i dodałem MsCl (2 ml, 25 mmol). Po 10 min. dodałem mieszaninę heksan/octan etylu (3:1; 20 ml) i $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ (120 ml). Produkt ekstrahowałem octanem etylu do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Połączone fazy organiczne wysuszyłem za pomocą MgSO_4 , zatężyłem na wyparce i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (1:1). Produkt doczyściłem na kolejnej kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent CHCl_3 . Otrzymałem 536 mg (72%) 1-cyjano-6-mesyloksyazulenu (**11b**).



1-Cyjano-6-mesyloksyazulen (11b), fioletowe kryształy, t.t. = 130–132°C (heksan / octan etylu; lit.¹²⁸ t.t. = 78–80°C).

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.64 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, H-8), 8.46 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, H-4), 8.11 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H, H-2), 7.50 (pd, *J* = 11.0 Hz, 2 H, H-5,7), 7.43 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H, H-3), 3.32 (s, 3 H, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 156.3, 141.8, 141.0, 140.3, 137.5, 135.0, 122.0, 121.4, 120.5, 116.8, 99.8, 38.8.

MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 247 (33; M⁺), 170 (12), 169 (100; M – SO₂CH₂), 140 (33).

HR-MS (EI) obliczono dla C₁₂H₉O₃NS (M) – 247.0303, znaleziono – 247.0314.

Analiza elementarna: obliczono dla C₁₂H₉O₃NS (247.28): C, 58.29; H, 3.67; N, 5.66; S, 12.97%; znaleziono: C, 58.34; H, 3.22; N, 5.60; S, 13.11%.

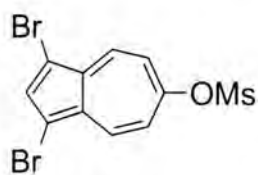
IR (KBr): 3435, 3029, 3012, 2216 (C≡N), 1582, 1540, 1407, 1372 (SO₂), 1363, 1330, 1185 (SO₂), 1107, 972, 872, 820, 783, 771, 629, 525, 519 cm⁻¹.

UV/VIS (CHCl₃): 367, 349, 300, 288 nm.

4.2.3.10. 1,3-Dibromo-6-mesyloksyazulen (11a)

W dwuszyjnej kolbie 250 ml umieściłem *t*-BuOK (8,98 g, 80 mmol), a następnie, mieszając zawartość kolby, skropiłem ok. 100 ml NH₃ z pomocą wymrażalnika z mieszaniną aceton–suchy lód (zabezpieczonego przed dostępem wilgoci rurką wypełnioną KOH). Do powstałego klarownego roztworu dodałem strzykawką przez septum wodoronadtlenek *t*-butylu (5,5 M roztwór w nonanie; 4 ml, 22 mmol), w wyniku czego wypadło dużo białego osadu. Do intensywnie mieszanej zawartości kolbki w stanie lekkiego wrzenia dodałem strzykawką przez septum roztwór 1,3-dibromoazulenu (**5b**; 5,72 g, 20 mmol) w THF (25 ml). Po 2 min. usunąłem wymrażalnik, a kolbkę połączyłem z płuczką Zajcewa wypełnioną olejem silikonowym i rozpocząłem odparowywanie amoniaku. Po 1 h 45 min. (po odparowaniu amoniaku) ochłodziłem kolbę do –30°C i mieszając intensywnie mieszaninę reakcyjną dodałem strzykawką MsCl (8 ml, 103 mmol). Od razu usunąłem łaźnię i pozostawiłem mieszaninę reakcyjną do powolnego ogrzania się do temperatury pokojowej. Po 15 min., gdy temperatura mieszaniny reakcyjnej wynosiła 0°C, dodałem 20 ml THF. Po kolejnych 30 min. dodałem jeszcze 50 ml octanu etylu. Gdy mieszanina osiągnęła temperaturę pokojową (po ok. 1 h od usunięcia łaźni) ochłodziłem ją do 10°C i dodałem 50 ml nasyconego roztworu NaHCO_{3(aq.)}. Osad odsączyłem grawitacyjnie na dużym lejku Büchnera z dużą ilością waty i przemywałem mieszaniną heksan / octan etylu (1:2) aż do wymycia całej ilości produktu.

Połączone fazy organiczne wysuszyłem za pomocą MgSO_4 z dodatkiem NaHCO_3 , i po zateżeniu na wyparce pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan / octan etylu (1:1). Produkt doczyściłem na kolejnej kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent toluenem. Otrzymałem 5,63 g (74%) 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**).



1,3-Dibromo-6-mesyloksyazulen (11a), ciemnogranatowe kryształy, t.t. = 128–130°C (heksan / octan etylu).

^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.24–8.18 (m, układ AA'BB', 6 linii, 2 H, H-4,8), 7.79 (s, 1 H, H-2), 7.23–7.16 (m, układ AA'BB', 6 linii, 2

H, H-5,7), 3.27 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C NMR (50 MHz; CDCl_3): δ = 156.5, 138.9, 135.2, 134.6, 118.5, 105.8, 38.5.

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 382 (34), 380 (65) i 378 (33) [jony izotopowe M^{++}]; 304 (49), 302 (100) i 300 (51) [jony izotopowe $\text{M} - \text{CH}_2\text{SO}_2$]; 275 (38), 273 (78), 271 (40), 194 (17), 192 (17), 113 (51).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3\text{S}^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$ (M) – 379.8540, znaleziono – 379.8528.

Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3\text{SBr}_2$ (380.06): C, 34.76; H, 2.12; Br, 42.05; S, 8.44%; znaleziono: C, 34.80; H, 2.20; Br, 42.08; S, 8.62%.

IR (KBr): 3034, 1583, 1481, 1386, 1375 (SO_2), 1364, 1357, 1332, 1293, 1186 (SO_2), 1088, 971, 861, 815, 769, 626, 608, 526, 522 cm^{-1} .

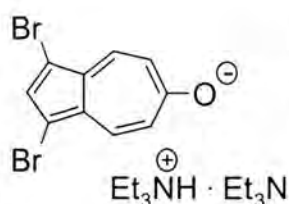
UV/VIS (CHCl_3): 376, 358, 304, 293 nm.

4.2.3.11. 1,3-Dibromo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (12a)

Etap hydroksylowania przeprowadziłem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**; Rozdział 4.2.3.10.), prowadząc reakcję w ok. 50 ml NH_3 i stosując następujące ilości reagentów: *t*-BuOK (2,47 g, 22 mmol), wodoronadtlenek *t*-butylu (5,5 M roztwór w nonanie; 1 ml, 5,5 mmol) i 1,3-dibromoazulen (**5b**; 1,57 g, 5,5 mmol) rozpuszczony w THF (17 ml).

Po odparowaniu amoniaku mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do -60°C i dodałem chlorek trimetylosililowy (3,2 ml, 25,3 mmol). Usunąłem łaźnię i bez oczekiwania na ogrzanie się mieszaniny do temperatury pokojowej naniosłem ją pipetką na uprzednio przygotowaną kolumnę chromatograficzną (większej średnicy i krótką) wypełnioną zasadowym Al_2O_3 . Początkowo jako eluent stosowałem CH_2Cl_2 , co pozwoliło mi usunąć z mieszaniny mało polarne zanieczyszczenia i THF. W początkowej fazie, gdy nastąpiło zahamowanie przepły-

wu eluentu przez kolumnę (nawet pomimo użycia nadciśnienia na wejściu kolumny), górną warstwę złoża w kolumnie zamieszałem mechanicznie prętem szklanym, aż nastąpił swobodny przepływ eluentu przez kolumnę. Następnie zmieniłem eluent na MeOH. Produkt był widoczny na kolumnie w postaci pomarańczowo zabarwionego złoża. Do zebranego pomarańczowego eluatu zawierającego produkt dodałem Et₃N (3 ml), a następnie odparowałem rozpuszczalniki i nadmiar Et₃N na wyparce. Otrzymałem 1,83 g brązowego oleju (jest to sól trietyloamoniowa 1,3-dibromo-6-hydroksyazulenu (**7a**)), który rozpuściłem w CH₂Cl₂ (75 ml). Do ochłodzonego do -50°C roztworu mieszając dodałem pod argonem Tf₂O (0,6 ml, 3,57 mmol). Po 2 min. mieszaninę zatężyłem na wyparce i otrzymaną pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (4:1). Otrzymałem 1,29 g (54% w przeliczeniu na użyty do syntezy 1,3-dibromoazulen **5b**) 1,3-dibromo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12a**).



Sól trietyloamoniowa 1,3-dibromo-6-hydroksyazulenu (7a), trudno krzepnący brązowy olej, nietrwały (również w obniżonej temperaturze).

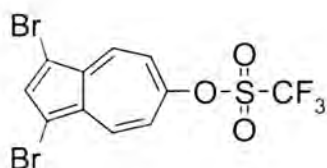
¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 10.51 (bs, 2 H), 7.74 (d, *J* = 11.3 Hz, 2 H, H-4,8), 6.89 (s, 1 H, H-2), 6.55 (d, *J* = 11.3 Hz, 2 H, H-5,7),

2.89 (q, *J* = 7.4 Hz, 12 H, 6×CH₂), 1.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 18 H, 6×CH₃).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 179.9, 135.7, 127.5, 126.0, 117.8, 100.0, 46.0 (CH₂), 8.9 (CH₃).

MS (ESI; jony ujemne, w MeOH): *m/z* (% wzgl. int.) = 303 (43), 301 (100) i 299 (54) [jony izotopowe anionu soli].

IR (film) : 2974, 2938, 2738, 2677, 2491, 1579, 1397, 1381, 1263, 1202, 1035, 848, 756, 748 cm⁻¹.



1,3-Dibromo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (12a), jasnozielone kryształy (roztwory w CHCl₃ granatowe), t.t. = 80–82°C.

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.26 (d, *J* = 10.7 Hz, 2 H, H-4,8), 7.88 (s, 1 H, H-2), 7.17 (d, *J* = 10.7 Hz, 2 H, H-5,7).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 156.3, 140.1, 135.0, 122.0, 117.3, 115.6, 106.9.

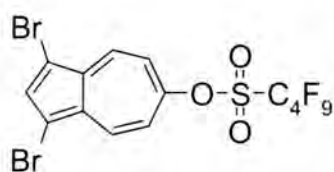
MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 436 (52), 435 (13), 434 (100) i 432(49) [jony izotopowe M⁺]; 275 (43), 273 (87), 271 (44), 113 (13).

HR-MS (EI) obliczono dla $C_{11}H_5O_3SF_3^{79}Br_2$ (M) – 431.8278, znaleziono – 431.8293.

4.2.3.12. 1,3-Dibromo-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulen (14)

Etap hydroksylowania przeprowadziłem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**; Rozdział 4.2.3.10.), prowadząc reakcję w ok. 50 ml NH_3 i stosując następujące ilości reagentów: *t*-BuOK (1,27 g, 11,35 mmol), wodoronadtlenek *t*-butylu (5,5 M roztwór w nonanie; 0,56 ml, 3,08 mmol) i 1,3-dibromoazulen (**5b**; 812 mg, 2,84 mmol) rozpuszczony w THF (12 ml).

Po odparowaniu amoniaku do mieszaniny reakcyjnej dodałem 5 ml THF, ochłodziłem do $-40^\circ C$ i mieszając dodałem $TMSCl$ (1,7 ml, 13,5 mmol). Po 2 min. usunąłem łaźnię i bez oczekiwania na ogrzanie się mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej naniósłem ją pipetką na uprzednio przygotowaną kolumnę chromatograficzną wypełnioną **zasadowym** Al_2O_3 . Chromatografię mieszaniny przeprowadziłem w sposób opisany dla 1,3-dibromo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12a**). Następnie do otrzymanego pomarańczowego eluatu zawierającego produkt dodałem Et_3N (2 ml), po czym odparowałem rozpuszczalniki i nadmiar Et_3N na wyparce. Pozostałość rozpuściłem w CH_2Cl_2 (50 ml) i przesączyłem przez lejek z bibułą filtracyjną, po czym mieszając dodałem do przesączu Et_3N (2 ml) i NfF (0,55 ml, 3,06 mmol). Po 24 h zatężyłem mieszaninę na wyparce i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (3:1). Otrzymałem 554 mg (33%) 1,3-dibromo-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulenu (**14**).



1,3-Dibromo-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulen (14), zielono-niebieskie kryształy (roztwory w $CHCl_3$ ciemnoniebieskie).

1H NMR (200 MHz; $CDCl_3$): δ = 8.29–8.23 (m, układ AA'BB', 4 linie, 2 H, H-4,8), 7.88 (s, 1 H, H-2), 7.21–7.16 (m, układ AA'BB', 4 linie, 2 H, H-5,7).

^{13}C NMR (50 MHz; $CDCl_3$): δ = 156.5, 140.1, 135.0, 117.3, 106.9.

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 586 (52), 585 (16), 584 (100) i 582 (49) [jony izotopowe M^{++}]; 275 (44), 273 (91), 271 (46), 194 (11), 192 (11), 113 (21).

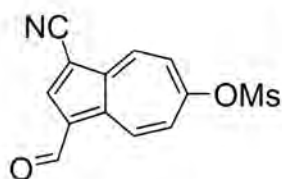
HR-MS (EI) obliczono dla $C_{14}H_5O_3SF_9^{79}Br_2$ (M) – 581.8182, znaleziono – 581.8194.

4.2.3.13. 1-Cyjano-3-formylo-6-mesyloksyazulen (11d)

Etap hydroksylowania przeprowadziłem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3-dichloro-6-hydroksyazulenu (**6a**; Rozdział 4.2.3.2.), stosując następujące ilości

reagentów: wodoronadtlenek *t*-butylu (5,5 M roztwór w nonanie; 0,2 ml, 1,1 mmol), *t*-BuOK (450 mg, 4 mmol), 1-cyano-3-formyloazulen (**5f**; 181 mg, 1 mmol) rozpuszczony w THF (21 ml); związek słabo rozpuszczalny w THF).

Po odparowaniu amoniaku przez płuczkę Zajcewa wypełnioną olejem silikonowym mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do -45°C i dodałem MsCl (0,5 ml, 6,4 mmol). Po 10 min. dodałem octan etylu (15 ml), $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ (15 ml) i ogrzałem mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej. Następnie dodałem do mieszaniny H_2O (150 ml) i produkt ekstrahowałem octanem etylu do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Połączone fazy organiczne wysuszyłem za pomocą MgSO_4 z dodatkiem Na_2CO_3 , zatężyłem, i otrzymaną pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (1:1). Wydzieliłem 1-cyano-3-formyloazulen (**5f**; 15 mg, 8%) i 1-cyano-3-formylo-6-mesyloksyazulen (**11d**; 4 mg, 1,4%).



1-Cyano-3-formylo-6-mesyloksyazulen (11d), pomarańczowe kryształy.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): $\delta = 10.33$ (s, 1 H, CHO), 9.83 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, H-4), 8.84 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H, H-8), 8.51 (s, 1 H, H-2),

7.89–7.80 (m, 8 linii, 2 H, H-5,7), 3.37 (s, CH_3).

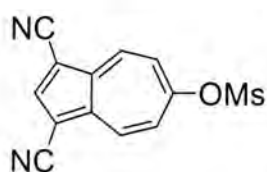
MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 275 (52; M^+), 198 (13), 197 (100), 196 (70), 140 (33).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_4\text{NS}$ (M) – 275.0252, znaleziono – 275.0258.

4.2.3.14. 1,3-Dicyano-6-mesyloksyazulen (**11c**)

W dwuszyjnej kolbce 50 ml (z jedną szyją zabezpieczoną septum) umieściłem 1,3-dicyanoazulen (**5e**; 126 mg, 0,71 mmol; związek otrzymałem według przepisu literaturowego⁸²), a następnie używając wymrażalnika z mieszaniną aceton–suchy lód (zabezpieczonego przed dostępem wilgoci rurką wypełnioną KOH) skropiłem ok. 10 ml NH_3 . Do mieszanej zawartości kolbki dodałem w -50°C strzykawką przez septum wodoronadtlenek *t*-butylu (5,5 M roztwór w nonanie; 0,15 ml, 0,83 mmol). Mieszaninę ogrzałem do wrzenia, a następnie, wyjmując na chwilę septum, dodałem do kolbki *t*-BuOK (330 mg, 2,94 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszałem intensywnie przez 5 min. (roztwór przyjął barwę żółto-pomarańczową). Następnie dodałem 2 ml suchego eteru naftowego, usunąłem wymrażalnik, a kolbkę połączyłem z płuczką Zajcewa wypełnioną olejem silikonowym i rozpocząłem odparowywanie amoniaku. Po odparowaniu amoniaku (po ok. 1 h 15 min.) ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do -50°C , dodałem MsCl (0,5 ml, 6,4 mmol) w 3 ml toluenu i usunąłem łaźnię chłodzącą. Gdy

mieszanina osiągnęła temperaturę pokojową dodałem 6 ml THF i ogrzałem ją do 45°C. Po 30 min. dodałem mieszaninę heksan / octan etylu (3:1; 15 ml), odsączyłem osad na lejku z watką, a przesącz zatężyłem na wyparce. Pozostałość poddałem wstępnej chromatografii na kolumnie stosując jako eluent octan etylu. Zebraną frakcję zawierającą barwne produkty zatężyłem i chromatografowałem na kolejnej kolumnie stosując jako eluent CHCl₃. Pierwsza frakcja zawierała ślady 1,3-dicyjanoazulenu (**5e**). Oczekiwany produkt znajdował się w trzeciej frakcji. Otrzymałem 19 mg (10%) 1,3-dicyjano-6-mesyloksyazulenu (**11c**).



1,3-Dicyjano-6-mesyloksyazulen (11c), fioletowe kryształy (roztwory w CHCl₃ czerwone).

¹H NMR (200 MHz; DMSO-*d*₆): δ = 8.93 (d, *J* = 11.0 Hz, 2 H, H-4,8), 8.84 (s, 1 H, H-2), 8.06 (d, *J* = 11.0 Hz, 2 H, H-5,7), 3.66 (s, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz; DMSO-*d*₆): δ = 158.6, 143.6, 141.9, 138.4, 126.8, 115.2, 98.5 (C≡N), 38.4 (CH₃).

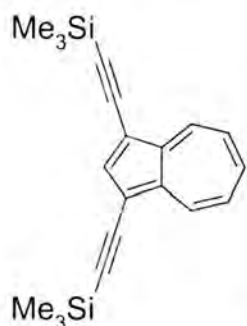
MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 272 (22; M⁺), 195 (13), 194 (100), 165 (18).

HR-MS (EI) obliczono dla C₁₃H₈O₃N₂S (M) – 272.0256, znaleziono – 272.0266.

4.2.4. Reakcje Sonogashiry z udziałem trimetylosililoacetyleny, propynu i fenyloacetyleny

4.2.4.1. 1,3-Bis(trimetylosililoetynylo)azulen (5g)

W dwuszyjnej kolbce 100 ml umieściłem 1,3-dijodoazulen (**5c**; 1,14 g, 3 mmol), CuI (12 mg, 0,06 mmol), PPh₃ (15 mg, 0,06 mmol) i Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42 mg, 0,06 mmol), po czym podłączyłem przepływ argonu poprzez igłę wbitą w septum umieszczone w jednej szyi kolby tak, aby nadejście unosilo szklany korek umieszczony w drugiej szyi kolbki. Mieszając zawartość kolbki dodałem toluen (50 ml), Et₃N (2 ml) i trimetylosililoacetylen (**16**; 0,95 ml, 6,7 mmol). Mieszaninę reakcyjną zamknąłem w atmosferze argonu zamykając kolbkę szczelnie korkiem szklanym i jednocześnie odcinając dopływ argonu do kolbki. Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej intensywnie mieszając zawartość kolbki. Po 23 h mieszaninę przesączyłem przez lejek z watką, przesącz zatężyłem, i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan / toluen (4:1). Otrzymałem 524 mg (55%) 1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulenu (**5g**).



1,3-Bis(trimetylosililoetynylo)azulen (5g), ciemnozielone kryształy (roztwory w CHCl₃ granatowe), t.t. = 100–104°C (lit.⁷¹ t.t. = 98–100°C).

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 2 H, H-4,8), 8.03 (s, 1 H, H-2), 7.71 (t, *J* = 9.8 Hz, 1 H, H-6), 7.33 (pt, *J* = 10.1 Hz, 2 H, H-5,7), 0.34 (s, 18 H, 6×CH₃).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 142.4, 142.4, 140.0, 137.2, 126.0,

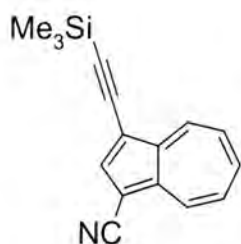
110.3, 100.4, 98.9, 0.4 (CH₃).

4.2.4.2. 1-Cyjano-3-trimetylosililoetynyloazulen (40)

Eksperyment przygotowałem i przeprowadziłem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulenu (**5g**; Rozdział 4.2.4.1.), stosując następujące ilości reagentów i rozpuszczalników: 1-cyjano-3-jodoazulen (**39**; 1,10 g, 3,93 mmol), CuI (37 mg, 0,19 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126 mg, 0,18 mmol), toluen (40 ml), trimetylosililoacetylen (**16**; 0,72 ml, 5,1 mmol) i Et₃N (5 ml).

Reakcję przerwałem po 3 h. Mieszaninę poreakcyjną przesączyłem przez lejek z watką, a osad przemyłem toluenem (100 ml). Połączone fazy organiczne zatężyłem i pozostałość

poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent CHCl_3 . Otrzymałem 979 mg (100%) 1-cyano-3-trimetylosililoetynyloazulenu (**40**).



1-Cyano-3-trimetylosililoetynyloazulen (40), ciemnozielone kryształy (roztwory w CHCl_3 ciemnofioletowo-granatowe), t.t. = 138–139°C (heksan / CH_2Cl_2).

^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.68 i 8.62 (dwa d, J_1, J_2 = 9.7 Hz, 2 H, H-4 i H-8), 8.14 (s, 1 H, H-2), 7.92 (pt, J = 9.8 Hz, 1 H, H-6), 7.65–

7.54 (m, 6 linii, 2 H, H-5,7).

^{13}C NMR (50 MHz; CDCl_3): δ = 143.3, 142.3, 141.4, 138.9, 137.4, 128.4 (2×CH), 116.7, 111.7, 100.0, 98.8, 96.9, 0.3 (CH_3).

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 249 (40; M^+), 235 (21), 234 (100; $\text{M} - \text{CH}_3$).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NSi}$ (M) – 249.0974, znaleziono – 249.0970.

Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NSi}$ (249.39): C, 77.06; H, 6.06; N, 5.62%; znaleziono: C, 77.20; H, 6.08; N, 5.57%.

4.2.4.3. 1-Cyano-6-trimetylosililoetynyloazulen (**24**)

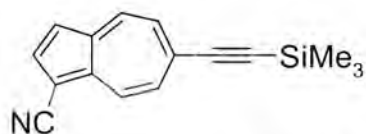
–synteza z 1-cyano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12b**)

W dwuszyjnej kolbce 25 ml umieściłem CuI (6 mg, 0,03 mmol), PPh_3 (8 mg, 0,03 mmol) i $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (21 mg, 0,03 mmol), po czym podłączyłem przepływ argonu poprzez igłę wbity w septum umieszczone w jednej szyi kolby tak, aby nadciśnienie unosiło szklany korek umieszczony w drugiej szyi kolbki. Mieszając zawartość kolbki dodałem 2 ml Et_3N , roztwór 1-cyano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12b**; 181 mg, 0,6 mmol) w toluenie (7 ml) i trimetylosililoacetylen (**16**; 170 μl , 1,2 mmol). Mieszaninę reakcyjną zamknąłem w atmosferze argonu zamykając kolbkę szczelnie korkiem szklanym i jednocześnie odcinając dopływ argonu do kolbki. Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej intensywnie mieszając zawartość kolbki. Po 4 h przez septum dodałem drugą porcję trimetylosililoacetylen (**16**; 85 μl , 0,6 mmol) i ogrzałem mieszaninę reakcyjną do 40°C. Po 22 h od rozpoczęcia reakcji mieszaninę przesączyłem przez lejek z watką, a osad przemyłem mieszaniną heksan/octan etylu (3:1; 150 ml). Połączone fazy organiczne zatężyłem na wyparce i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent CHCl_3 . Otrzymałem 145 mg (97%) 1-cyano-6-trimetylosililoetynyloazulenu (**24**).

–synteza z 1-cyjano-6-mesyloksyazulenu (11b)

Eksperyment przygotowałem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulenu (**5g**; Rozdział 4.2.4.1.), stosując następujące ilości reagentów i rozpuszczalników: 1-cyjano-6-mesyloksyazulen (**11b**; 108 mg, 0,44 mmol), $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ (320 mg, 0,87 mmol), CuI (9 mg, 0,045 mmol), PPh_3 (12 mg, 0,045 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (31 mg, 0,045 mmol), toluen (5 ml), Et_3N (2 ml) i trimetylosililoacetylen (**16**; 0,2 ml, 1,4 mmol).

Reakcję prowadziłem w temperaturze 40°C intensywnie mieszając zawartość kolbki. Po 4 h mieszaninę przesączyłem przez lejek z watką, a osad przemyłem mieszaniną heksan/octan etylu (3:1; 150 ml). Połączone fazy organiczne zatężyłem na wyparce i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent CHCl_3 . Pierwsza frakcja zawierała 1-cyjano-6-trimetylosililoetynyloazulen, który doczyściłem na kolejnej kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent toluen. Druga frakcja zawierała 1-cyjano-6-mesyloksyazulen (**11b**). Wydzieliłem 59 mg (54%) 1-cyjano-6-trimetylosililoetynyloazulenu (**24**) i 13 mg (12%) 1-cyjano-6-mesyloksyazulenu (**11b**).



1-Cyjano-6-trimetylosililoetynyloazulen (24), ciemnozielone kryształy (roztwory w CHCl_3 granatowe), t.t. = $153\text{--}155^\circ\text{C}$ (heksan / CH_2Cl_2).

^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.48 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, H-8), 8.30 (d, J = 10.2 Hz, 1 H, H-4), 8.01 (d, J = 4.1 Hz, 1 H, H-2), 7.67–7.59 (m, 2 H, H-5,7), 7.28 (d, J = 4.1 Hz, 1 H, H-3), 0.31 (s, 9 H, $3\times\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (50 MHz; CDCl_3): δ = 143.0, 142.0, 140.0, 137.3, 135.3, 134.9, 130.6, 130.2, 119.2, 117.3, 107.8, 101.2, 98.3, -0.2 (CH_3).

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 249 (53; M^+), 234 (100; $\text{M} - \text{CH}_3$).

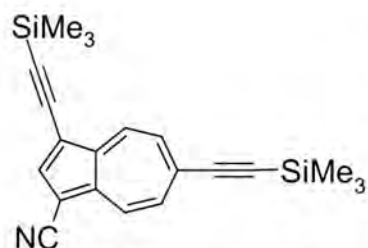
HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NSi}$ (M) – 249.0974, znaleziono – 249.0975.

Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NSi}$ (249.39): C, 77.06; H, 6.06; N, 5.62%; znaleziono: C, 76.91; H, 5.98; N, 5.68%.

4.2.4.4. 1-Cyjano-3,6-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (28)

Do mieszaniny 1-cyjano-3-jodo-6-trimetylosililoetynyloazulenu (**26**; 13 mg, 0,035 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg, 0,007 mmol) i CuI (4 mg, 0,021 mmol) mieszając dodałem w atmosferze azotu Et_3N (3 ml) i trimetylosililoacetylen (**16**; 0,05 ml, 0,35 mmol). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu przez 70 h, po czym dodałem H_2O (100 ml) i

produkt ekstrahowałem CH_2Cl_2 do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Połączone fazy organiczne zatężyłem na wyparce i otrzymaną pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie, stosując jako eluent mieszaninę heksan / octan etylu (15:1). Otrzymałem 10 mg (82%) 1-cyano-3,6-bis(trimetylosililoetynylo)azulenu (**28**).

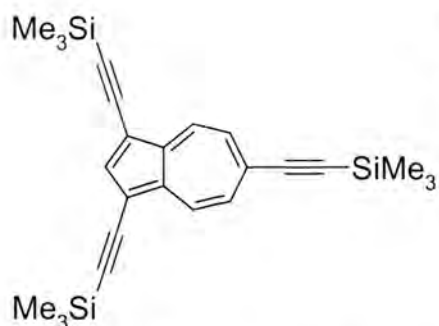


1-Cyano-3,6-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (28), ciemnozielone kryształy.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ = 8.49 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, H-8 lub H-4), 8.43 (d, J = 10.3 Hz, 1 H, H-4 lub H-8), 8.07 (s, 1 H, H-2), 7.71–7.65 (m, układ ABCD, 8 linii, 2 H, H-5,7), 0.32 (s, 9 H, $3 \times \text{CH}_3$), 0.31 (s, 9 H, $3 \times \text{CH}_3$).

4.2.4.5. 1,3,6-Tris(trimetylosililoetynylo)azulen (**21**)

W dwuszyjnej kolbce 25 ml umieściłem $\text{Bu}_4\text{N}^+\Gamma^-$ (430 mg, 1,16 mmol), CuI (6 mg, 0,03 mmol), PPh_3 (8 mg, 0,03 mmol) i $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (21 mg, 0,03 mmol), po czym podłączyłem przepływ argonu poprzez igłę wbitą w septum umieszczone w jednej szyi kolby tak, aby naciśnięcie unosiło szklany korek umieszczony w drugiej szyi kolbki. Mieszając zawartość kolbki dodałem 2 ml Et_3N , roztwór 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**; 111 mg, 0,29 mmol) w toluenie (8 ml) i trimetylosililoacetylen (**16**; 0,4 ml, 2,83 mmol). Następnie zamknąłem mieszaninę reakcyjną w atmosferze argonu zamykając kolbkę szczelnie korkiem szklanym i jednocześnie odcinając dopływ argonu do kolbki. Reakcję prowadziłem w temperaturze 50°C . Po 4 h mieszaninę przesączyłem przez lejek z watką, a osad przemyłem mieszaniną heksan / octan etylu (3:1; 150 ml). Przesącz zatężyłem na wyparce i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie, stosując jako eluent mieszaninę heksan / octan etylu (4:1). Otrzymałem dwie frakcje – pierwszą, zawierającą 1-bromo-3,6-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (**20**) i 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulen (**21**), oraz drugą, zawierającą 6-mesyloksy-1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (**19**). Produkty znajdujące się w pierwszej frakcji rozdzieliłem chromatograficznie na kolumnie stosując jako eluent heksan, zaś produkt wydzielony w drugiej frakcji doczyściłem w ten sam sposób używając mieszaniny heksan / octan etylu (5:1). Otrzymałem 14 mg (12%) 1-bromo-3,6-bis(trimetylosililoetynylo)azulenu (**20**), 54 mg (44%) 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**) i 19 mg (16%) 6-mesyloksy-1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulenu (**19**).



1,3,6-Tris(trimetylosililoetynylo)azulen (21), związek krystalizuje w dwóch formach krystalicznych: żółto-brązowe kryształy: t.t. = 89–92°C (heksan / CH₂Cl₂) i zielono-żółte kryształy: t.t. = 107–109°C (heksan / CH₂Cl₂); roztwory w heksanie niebieskie.

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 2 H, H-4,8), 7.94 (s, 1 H, H-2), 7.44 (d, *J* = 10.8 Hz, 2 H, H-5,7), 0.31 (s, 18 H, 6×CH₃), 0.30 (s, 9 H, 3×CH₃).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 142.7, 142.0, 135.4, 134.9, 129.2, 111.3, 108.4, 100.1, 99.6, 99.4, 0.4 (6×CH₃), -0.1 (3×CH₃).

MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 418 (19), 417 (41) i 416 (100) [jony izotopowe M⁺]; 402 (18) i 401 (44) [jony izotopowe M – CH₃]; 193 (22), 73 (14).

HR-MS (EI) obliczono dla C₂₅H₃₂Si₃ (M) – 416.1812, znaleziono – 416.1810.

Analiza elementarna: obliczono dla C₂₅H₃₂Si₃ (416.79): C, 72.05; H, 7.74%; znaleziono: C, 72.05; H, 7.70%.

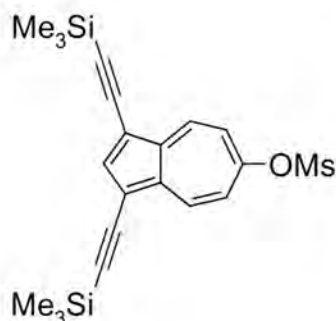
4.2.4.6. 6-Mesyloksy-1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (19)

Eksperyment przygotowałem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**; Rozdział 4.2.4.5.), stosując następujące ilości reagentów i rozpuszczalników: Bu₄N⁺Γ⁻ (108 mg, 1,17 mmol), CuI (6 mg, 0,03 mmol), Pd(PhCN)₂Cl₂ (12 mg, 0,03 mmol), Et₃N (2 ml), P(*t*-Bu)₃ w postaci roztworu w benzenie* (60 μl roztworu zawierającego 12 mg fosfiny, 0,06 mmol), 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**; 111 mg, 0,29 mmol) rozpuszczony w toluenie (9 ml) i trimetylosililoacetylen (**16**; 0,3 ml, 2,1 mmol).

Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 4,5 h, po czym mieszaninę poreakcyjną przesączyłem przez lejek z watką, a osad przemyłem mieszaniną heksan/octan etylu (3:1; 150 ml). Przesącz zatężyłem na wyparce i otrzymaną mieszaninę wstępnie rozdzieliłem na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (5:1). Otrzymałem dwie frakcje – pierwszą, zawierającą 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulen (**21**), oraz drugą, zawierającą 6-mesyloksy-1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (**19**). Produkt znajdujący się w pierwszej frakcji doczyściłem chromatograficznie na kolejnej kolumnie stosując jako eluent heksan, zaś produkt wydzielony w drugiej frakcji doczyściłem w ten sam

* Roztwór otrzymano rozpuszczając 1 g P(*t*-Bu)₃ w 5 ml benzenu.

sposób używając najpierw mieszaniny heksan/octan etylu (7:1), a następnie heksan/octan etylu (4:1). Otrzymałem 20 mg (16%) 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**) i 80 mg (66%) 6-mesyloksy-1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulenu (**19**).



6-Mesyloksy-1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (19), żółto-brązowe kryształy (roztwory w CHCl_3 granatowe), t.t. = 161–163°C (heksan/ CH_2Cl_2).

^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.46–8.40 (m, układ AA'BB', 4 linie, 2 H, H-4,8), 7.99 (s, 1 H, H-2), 7.28–7.21 (m, układ AA'BB', 6 linii, 2 H, H-5,7), 3.25 (s, 3 H, SO_2CH_3), 0.31 (s, 18 H, $6 \times \text{CH}_3$).

^{13}C NMR (50 MHz; CDCl_3): δ = 156.5, 142.6, 140.7, 135.4, 119.9, 112.9, 100.5, 99.5, 38.4 (S- CH_3), 0.3 (Si- CH_3).

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 416 (17), 415 (34) i 414 (100) [jony izotopowe M^{++}]; 307 (13), 153 (13).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}_2\text{S}$ (M) – 414.1141, znaleziono – 414.1154.

Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}_2\text{S}$ (414.68): C, 60.82; H, 6.32; S, 7.73%; znaleziono: C, 60.79; H, 6.42; S, 7.82%.

IR (KBr): 3437, 2957, 2141 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1576, 1373 (SO_2), 1363, 1248, 1187 (SO_2), 1098, 967, 846, 833, 758, 633 cm^{-1} .

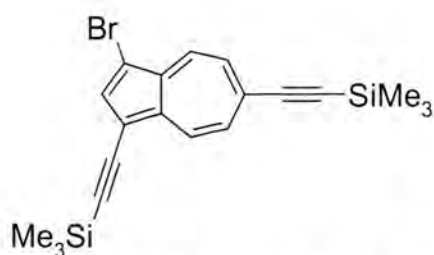
UV/VIS (CH_2Cl_2): 415, 336, 283, 256 nm.

4.2.4.7. 1-Bromo-3,6-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (**20**) i 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulen (**21**)

Eksperyment przygotowałem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**; Rozdział 4.2.4.5.), stosując następujące ilości reagentów i rozpuszczalników: $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ (378 mg, 1,17 mmol), CuI (6 mg, 0,03 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7 mg, 0,03 mmol), Et_3N (2 ml), $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ w postaci roztworu w heksanie* (90 μl roztworu zawierającego 0,03 mmol fosfiny), 1,3-dibromo-6-trimetylosililoazulen (**18**; 112 mg, 0,29 mmol) rozpuszczony w 8 ml toluenu i trimetylosililoacetylen (**16**; 0,3 ml, 2,1 mmol).

* 10% roztwór w heksanie, odczynnik handlowy.

Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 5 h, po czym mieszaninę poreakcyjną przesączyłem przez lejek z watką, a osad przemyłem heksanem (150 ml). Połączone fazy organiczne zatężyłem i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent heksan. Otrzymałem 36 mg (31%) 1-bromo-3,6-bis(trimetylosililoetynylo)azulenu (**20**) i 73 mg (60%) 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**).



1-Bromo-3,6-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (20), żółto-brązowe kryształy (roztwory w heksanie niebiesko-zielone), t.t. = 120–122°C.

^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.30 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, H-4), 8.12 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, H-8), 7.84 (s, 1 H, H-2), 7.44–7.38 (m, układ ABCD, 6 linii, 2 H, H-5,7), 0.31 (s, 9 H, $3 \times \text{CH}_3$), 0.30 (s, 9 H, $3 \times \text{CH}_3$).

^{13}C NMR (50 MHz; CDCl_3): δ = 141.2, 140.6, 136.3, 135.2, 135.2, 135.0, 128.4, 128.3, 111.1, 108.3, 104.9, 100.2, 99.8, 99.6, 0.4, –0.1.

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 401 (31), 400 (100), 399 (29) i 398 (93) [jony izotopowe M^{++}]; 386 (24), 385 (87), 384 (24) i 383 (78) [jony izotopowe $\text{M} - \text{CH}_3$]; 185 (31), 184 (31).

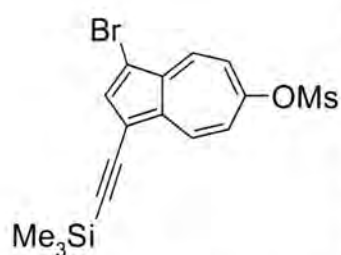
HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Si}_2^{79}\text{Br}$ (M) – 398.0522, znaleziono – 398.0539.

4.2.4.8. 1-Bromo-6-mesyloksy-3-trimetylosililoetynyloazulen (17)

Eksperyment przygotowałem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**; Rozdział 4.2.4.5.), stosując następujące ilości reagentów i rozpuszczalników: $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ (376 mg, 1,17 mmol), CuI (6 mg, 0,03 mmol), PPh_3 (8 mg, 0,03 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (21 mg, 0,03 mmol), Et_3N (2 ml), 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**; 111 mg, 0,29 mmol) rozpuszczony w toluenie (8 ml) i trimetylosililoacetylen (**16**; 0,3 ml, 2,1 mmol).

Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 23 h, po czym mieszaninę przesączyłem przez lejek z watką, a osad przemyłem mieszaniną heksan/octan etylu (3:1; 150 ml). Połączone fazy organiczne zatężyłem i otrzymaną pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (3:1). Otrzymałem trzy frakcje – pierwszą, zawierającą 1,3-dibromo-6-trimetylosililoetynyloazulen (**18**) i 1-bromo-3,6-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (**20**), drugą, zawierającą 6-mesyloksy-1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulen (**19**), oraz trzecią, zawierającą 1-bromo-6-mesyloksy-3-trimetylosililoetynyloazulen (**17**). Produkty znajdujące się w pierwszej frakcji rozdzieliłem chromatograficznie na

kolejnej kolumnie stosując jako eluent heksan, zaś produkt wydzielony w drugiej i trzeciej frakcji doczyściłem w ten sam sposób używając odpowiednio mieszaninę heksan/octan etylu (4:1) i mieszaninę heksan/octan etylu (3:1). Otrzymałem 2 mg (2%) 1,3-dibromo-6-trimetylosililoetynyloazulenu (**18**), 2 mg (2%) 1-bromo-3,6-bis(trimetylosililoetynylo)azulenu (**20**), 5 mg (4%) 6-mesyloksy-1,3-bis(trimetylosililoetynylo)azulenu (**19**), 67 mg (58%) 1-bromo-6-mesyloksy-3-trimetylosililoetynyloazulenu (**17**) i 15 mg (13%) 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**).



1-Bromo-6-mesyloksy-3-trimetylosililoetynyloazulen (17), jasnozielone igły (roztwory w CHCl_3 granatowe), t.t. = 106–108°C (heksan/ CH_2Cl_2).

^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.41 (d, J = 10.8 Hz, 1 H, H-4), 8.22 (d, J = 10.8 Hz, 1 H, H-8), 7.89 (s, 1 H, H-2), 7.25–7.17 (m,

układ ABCD, 6 linii, 2 H, H-5,7), 3.26 (s, 3 H, SO_2CH_3), 0.32 (s, 9 H, $3 \times \text{CH}_3$).

^{13}C NMR (50 MHz; CDCl_3): δ = 156.5, 140.7, 140.0, 135.3, 135.2, 119.4, 119.0, 112.8, 106.7, 101.2, 99.0, 38.5 (S- CH_3), 0.3 (Si- CH_3).

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 399 (23), 398 (100), 397 (22) i 396 (94) [jony izotopowe M^{++}]; 383 (16) i 381 (14) [jony izotopowe $\text{M} - \text{CH}_3$]; 320 (21), 318 (20), 167 (33), 152 (25), 143 (44).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{SiS}^{79}\text{Br}$ (M) – 395.9851, znaleziono – 395.9845.

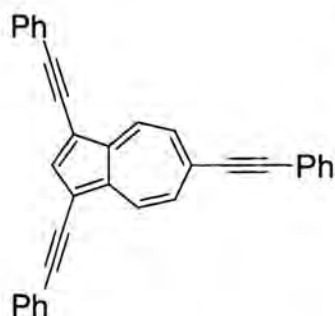
Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{SiSBr}$ (397.37): C, 48.36; H, 4.31; Br, 20.11; S, 8.07%; znaleziono: C, 48.28; H, 4.53; Br, 20.14; S, 8.06%.

4.2.4.9. 1,3,6-Tris(fenylotynylo)azulen (34)

Eksperyment przygotowałem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**; Rozdział 4.2.4.5.), stosując następujące ilości reagentów i rozpuszczalników: $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ (108 mg, 0,03 mmol), CuI (6 mg, 0,03 mmol), PPh_3 (8 mg, 0,03 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (21 mg, 0,03 mmol), Et_3N (2 ml), 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**; 111 mg, 0,29 mmol) rozpuszczony w toluenie (9 ml) i fenyloacetylen (**29**; 0,25 ml, 2,28 mmol).

Reakcję prowadziłem w temperaturze 80°C przez 6 h, po czym mieszaninę poreakcyjną przesączyłem przez lejek z watką, a osad przemyłem mieszaniną heksan/octan etylu (1:1; 150 ml). Połączone fazy organiczne zatężyłem i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie, stosując jako eluent CHCl_3 . Po ponownej chromatografii na kolumnie, stosując

jako eluent mieszaninę heksan / toluen (5:1), otrzymałem 53 mg (42%) 1,3,6-tris(fenylotynylo)azulenu (**34**).



1,3,6-Tris(fenylotynylo)azulen (34), związek krystalizuje w dwóch formach krystalicznych: zielone kryształy: t.t. = 152–154°C (heksan / CH₂Cl₂), brązowo-fioletowe kryształy: t.t. = 168–170°C (heksan / CH₂Cl₂; w temperaturze 143–145°C zmieniały kolor na czerwony); roztwory w CHCl₃ zielone.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ = 8.44 (d, *J* = 10.4 Hz, 2 H, H-4,8), 8.06 (s, 1 H, H-2), 7.62–7.59 (m, 6 H, H-Ph (*orto*-)), 7.49 (d, *J* = 10.4 Hz, 2 H, H-5,7), 7.40–7.34 (m, 9 H, H-Ph (*meta*- i *para*-)).

¹³C NMR (125 MHz; CDCl₃): δ = 141.7, 141.2, 135.4, 135.3, 132.0, 131.5, 129.3, 128.5, 128.5, 128.4, 128.0, 123.8, 122.4, 111.6, 94.4, 94.0, 93.4, 84.6.

MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 429 (36) i 428 (100) [jony izotopowe M⁺⁺].

HR-MS (EI) obliczono dla C₃₄H₂₀ (M) – 428.1565, znaleziono – 428.1572.

Analiza elementarna: obliczono dla C₃₄H₂₀ (428.54): C, 95.29; H, 4.70%; znaleziono: C, 95.05; H, 4.70%.

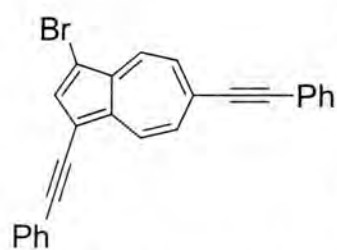
IR (KBr): 3054, 3019, 2195 (C≡C), 1595, 1564, 1481, 1440, 1392, 1359, 1302, 1023, 871, 841, 753, 688, 561, 529 cm⁻¹.

4.2.4.10. 1-Bromo-3,6-bis(fenylotynylo)azulen (**33**) i 1,3,6-tris(fenylotynylo)azulen (**34**)

Eksperyment przygotowałem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**; Rozdział 4.2.4.5.), stosując następujące ilości reagentów i rozpuszczalników: Bu₄N⁺Γ⁻ (108 mg, 0,03 mmol), CuI (6 mg, 0,03 mmol), PPh₃ (8 mg, 0,03 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21 mg, 0,03 mmol), Et₃N (2 ml), 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (111 mg, 0,29 mmol) rozpuszczony w toluenie (9 ml) i fenyloacetylen (**29**; 0,25 ml, 2,28 mmol).

Reakcję prowadziłem w temperaturze 65°C przez 4,5 h, po czym mieszaninę poreakcyjną przesączyłem przez lejek z watką, a osad przemyłem mieszaniną heksan / octan etylu (3:1; 150 ml). Połączone fazy organiczne zateżyłem, i otrzymaną pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent CHCl₃. Otrzymałem dwie frakcje – pierwszą, zawierającą 1-bromo-3,6-bis(fenylotynylo)azulen (**33**) i 1,3,6-tris(fenylotynylo)azulen (**34**), oraz drugą, zawierającą 1,3-bis(fenylotynylo)-6-mesyloksyazulen (**32**). Produkty znajdujące się w

pierwszej frakcji rozdzieliłem chromatograficznie na kolejnej kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan/ toluen (5:1), zaś produkt wydzielony w drugiej frakcji doczyściłem w ten sam sposób używając toluenu. 1-Bromo-3,6-bis(fenyletynylo)azulen (**33**) ostatecznie doczyściłem na kolejnej kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent mieszaninę heksan/ toluen (9:1). Otrzymałem 22 mg (18%) 1-bromo-3,6-bis(fenyletynylo)azulenu (**33**), 44 mg (35%) 1,3,6-tris(fenyletynylo)azulenu (**34**) i 7 mg (6%) 1,3-bis(fenyletynylo)-6-mesyloksyazulenu (**32**).



1-Bromo-3,6-bis(fenyletynylo)azulen (33), żółto-brązowy
wosk (roztwory w CHCl_3 niebieskie).

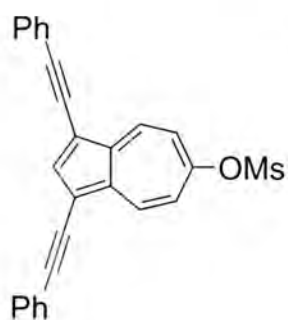
^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.44 (d, J = 10.6 Hz, 1 H, H-4),
8.18 (d, J = 10.6 Hz, 1 H, H-8), 7.91 (s, 1 H, H-2), 7.64–7.58 (m,
4 H, H-Ph (*orto*-)), 7.50–7.44 (m, układ ABCD, 4 linie, 2 H, H-

5,7), 7.42–7.35 (m, 6 H, H-Ph (*meta*- i *para*-)).

^{13}C NMR (50 MHz; CDCl_3): δ = 140.4, 140.1, 136.3, 135.6, 135.2, 132.2, 131.5, 129.5,
128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 123.8, 122.5, 111.3, 105.3, 95.1, 94.3, 93.5, 84.4.

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 409 (27), 408 (100), 407 (28) i 406 (99) [jony izotopowe M^{++}];
326 (34), 324 (36), 163 (20), 162 (25).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{26}\text{H}_{15}^{79}\text{Br}$ (M) – 406.0357, znaleziono – 406.0342.



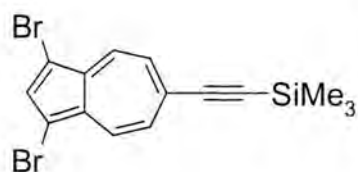
1,3-Bis(fenyletynylo)-6-mesyloksyazulen (32).

^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.54 (d, J = 10.8 Hz, 2 H, H-4,8),
8.14 (s, 1 H, H-2), 7.67–7.61 (m, 4 H, H-Ph (*orto*-)), 7.46–7.37 (m, 6
H, H-Ph (*meta*- i *para*-)), 7.29–7.22 (m, układ AA'BB', 6 linii, 2 H,
H-5,7), 3.29 (s, 3 H, SO_2CH_3).

4.2.4.11. 1,3-Dibromo-6-trimetylosililoetynyloazulen (18)

W dwuszyjnej kolbie 250 ml umieściłem $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ (3,87 g, 12 mmol), CuI (65 mg, 0,34 mmol), PCy_3 (94 mg, 0,34 mmol) i $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (101 mg, 0,45 mmol), po czym podłączyłem przepływ argonu poprzez igłę wbity w septum umieszczone w jednej szyi kolby tak, aby nadciśnienie unosiło szklany korek umieszczony w drugiej szyi kolbki. Następnie mieszając zawartość kolby dodałem 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**; 1,14 g, 3 mmol), Et_3N (20 ml), toluen (100 ml) i trimetylosililoacetylen (**16**; 1,7 ml, 12 mmol). Reakcję prowadziłem w

temperaturze pokojowej intensywnie mieszając zawartość kolby. Po 4 h mieszaninę przesażyłem przez lejek z watką, a osad przemyłem mieszaniną heksan/octan etylu (3:1; 150 ml). Połączone fazy organiczne zateżyłem, i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent początkowo mieszaninę heksan/octan etylu (5:1) – eluowanie pierwszej frakcji zawierającej 1,3-dibromo-6-trimetylosililoetynyloazulen (**18**), a następnie heksan/octan etylu (1:1) – eluowanie drugiej frakcji zawierającej 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**). Produkt znajdujący się w pierwszej frakcji poddałem kolejnej chromatografii na kolumnie stosując jako eluent heksan, zaś związek znajdujący się w drugiej frakcji doczyściłem tą samą metodą stosując jako eluent początkowo mieszaninę heksan/octan etylu 3:1 (usunąłem zanieczyszczenia mniej polarne od 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu **11a**), a następnie mieszaninę heksan/octan etylu 1:1. Wydzieliłem 655 mg (57%) 1,3-dibromo-6-trimetylosililoetynyloazulenu (**18**) i 342 mg (30%) 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**).



1,3-Dibromo-6-trimetylosililoetynyloazulen (18), zielone kryształy (roztwory w heksanie niebieskie), t.t. = 119–120°C (heksan / CH₂Cl₂).

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.09 (d, *J* = 10.8 Hz, 2 H, H-4,8), 7.72 (s, 1 H, H-2), 7.36 (d, *J* = 10.8 Hz, 2 H, H-5,7), 0.31 (s, 9 H, 3×CH₃).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 138.7, 135.5, 135.0, 127.4, 108.3, 103.9, 100.1, –0.1 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 384 (53), 383 (21), 382 (100) i 380 (49) [jony izotopowe M⁺⁺]; 369 (40), 367 (78) i 365 (39) [jony izotopowe M – CH₃].

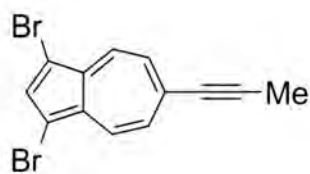
HR-MS (EI) obliczono dla C₁₅H₁₄Si⁷⁹Br₂ (M) – 379.9232, znaleziono – 379.9234.

Analiza elementarna: obliczono dla C₁₅H₁₄SiBr₂ (382.17): C, 47.14; H, 3.69; Br, 41.81%; znaleziono: C, 47.00; H, 3.66; Br, 41.93%.

4.2.4.12. 1,3-Dibromo-6-metyloetynyloazulen (22)

W ciśnieniowym naczyniu Schlenka 200 ml umieściłem Bu₄N⁺Br[–] (3,9 g, 12 mmol), CuI (57 mg, 0,33 mmol), PCy₃ (84 mg, 0,3 mmol) i Pd(OAc)₂ (67 mg, 0,3 mmol), po czym podłączyłem przepływ argonu. Mieszając zawartość naczynia dodałem Et₃N (20 ml), 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**; 1,14 g, 3 mmol) i toluen (90 ml). Na koniec odciąłem dopływ argonu i podłączyłem do naczynia Schlenka butlę z propylenem. Reakcję prowadziłem pod ciśnieniem 2 atmosfer propyenu intensywnie mieszając zawartość naczynia. Po 24 h

odłączyłem butlę z propylenem i ostrożnie otworzyłem naczynie reakcyjne.* Odczekałem, aż z mieszaniny ulotnił się cały rozpuszczony gaz, po czym ogrzałem ją do 40°C, aby usunąć pozostałe resztki rozpuszczonych gazów. Odgazowaną mieszaninę poreakcyjną przesączyłem przez lejek z watką, a osad przemyłem mieszaniną heksan / octan etylu (3:1; 150 ml). Połączone fazy organiczne zatężyłem, i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent początkowo mieszaninę heksan / octan etylu (5:1) – eluowanie pierwszej frakcji zawierającej 1,3-dibromo-6-metyloetynyloazulen (**22**), a następnie heksan / octan etylu (1:1) – eluowanie drugiej frakcji zawierającej 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**). Produkt znajdujący się w pierwszej frakcji poddałem kolejnej chromatografii na kolumnie stosując jako eluent heksan. Otrzymałem 148 mg (15%) 1,3-dibromo-6-metyloetynyloazulenu (**22**) i 700 mg (61%) 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**).



1,3-Dibromo-6-metyloetynyloazulen (22), zielone igły (roztwory w heksanie niebieskie), t.t. = 158–160°C.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.09 (d, J = 10.8 Hz, 2 H, H-4,8), 7.70 (s, 1 H, H-2), 7.31 (d, J = 10.8 Hz, 2 H, H-5,7), 2.15 (s, 3 H,

CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz; CDCl_3): δ = 138.0, 136.6, 135.2, 135.1, 127.3, 103.6, 92.1, 84.2, 5.0 (CH_3).

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 326 (49), 325 (15), 324 (100), 323 (10) i 322 (51) [jony izotopowe M^{++}]; 164 (38), 163 (37).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_8^{79}\text{Br}_2$ (M) – 321.8993, znaleziono – 321.8989.

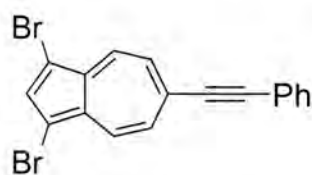
4.2.4.13. 1,3-Dibromo-6-fenyletynyloazulen (31)

Eksperyment przygotowałem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**; Rozdział 4.2.4.5.), stosując następujące ilości reagentów i rozpuszczalników: $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ (376 mg, 1,17 mmol), CuI (6 mg, 0,03 mmol), PCy_3 (9 mg, 0,03 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7 mg, 0,03 mmol), Et_3N (2 ml), 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**; 111 mg, 0,29 mmol), toluen (8 ml) i fenyletyn (29; 0,25 ml, 2,28 mmol).

Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 3,5 h, po czym mieszaninę przesączyłem przez lejek z watką, a osad przemyłem mieszaniną heksan / octan etylu (3:1; 150 ml). Połączone fazy organiczne zatężyłem, i otrzymaną pozostałość poddałem chromatografii na

* Uwaga na pienienie się mieszaniny reakcyjnej!

kolumnie, stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (3:1). Otrzymałem dwie frakcje. Znajdujący się w pierwszej frakcji 1,3-dibromo-6-fenylotynyloazulen (**31**) ostatecznie doczyściłem na kolejnej kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent mieszaninę heksan/toluen (9:1). Otrzymałem 100 mg (89%) 1,3-dibromo-6-fenylotynyloazulenu (**31**) i 11 mg (9%) 1-bromo-3,6-bis(fenylotynylo)azulenu (**33**).



1,3-Dibromo-6-fenylotynyloazulen (31), jasnozielone igły (roztwory w CHCl_3 niebieskie), t.t. = 188–190°C (heksan/ CH_2Cl_2).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz; CDCl_3): δ = 8.16 (d, J = 10.8 Hz, 2 H, H-4,8), 7.74 (s, 1 H, H-2), 7.60–7.58 (m, 2 H, H-Ph (*orto*-)), 7.46 (d, J =

10.8 Hz, 2 H, H-5,7), 7.41–7.39 (m, 3 H, H-Ph (*meta*- i *para*-)).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz; CDCl_3): δ = 138.4, 135.5, 135.3, 135.0, 132.0, 129.4, 128.6, 127.0, 122.3, 103.8, 94.4, 93.3.

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 388 (52), 387 (20), 386 (100) i 384 (53) [jony izotopowe M^{++}]; 226 (53), 225 (13), 224 (22), 113 (20).

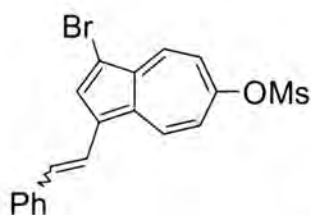
HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{10}^{79}\text{Br}_2$ (M) – 383.9149, znaleziono – 383.9145.

Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Br}_2$ (386.09): C, 56.00; H, 2.61; Br, 41.39%; znaleziono: C, 55.86; H, 2.47; Br, 41.32%.

4.2.5. Reakcje Hecka

4.2.5.1. 1-Bromo-6-mesyloksy-3-(2-fenylowinilo)azulen (36)

W dwuszyjnej kolbce 25 ml umieściłem Pd₂(dba)₃ (14 mg, 0,015 mmol), po czym podłączyłem przepływ argonu poprzez igłę wbitą w septum umieszczone w jednej szyi kolby tak, aby nadciśnienie unosiło szklany korek umieszczony w drugiej szyi kolbki. Następnie dodałem toluen (2 ml), P(*t*-Bu)₃ w postaci roztworu w benzenie* (30 μl roztworu zawierającego 6 mg fosfiny, 0,03 mmol), Cy₂NMe (0,3 ml, 1,4 mmol), 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**; 111 mg, 0,29 mmol) rozpuszczony w toluenie (9 ml) i styren (**35**; 120 μl, 1,02 mmol). Zamknąłem mieszaninę reakcyjną w atmosferze argonu zamykając kolbkę szczelnie korkiem szklanym i jednocześnie odcinając dopływ argonu do kolbki. Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej intensywnie mieszając zawartość kolbki. Po 72 h mieszaninę przesączyłem przez lejek z watką. Przesącz zatężyłem i otrzymaną mieszaninę rozdzieliłem na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent CHCl₃. Zebrałem pierwszą frakcję zawierającą 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**) i drugą frakcję zawierającą 1-bromo-6-mesyloksy-3-(2-fenylowinilo)azulen (**36**). Związek znajdujący się w drugiej frakcji poddałem kolejnej chromatografii na kolumnie, stosując jako eluent toluen. Otrzymałem 56 mg (50%) 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulenu (**11a**) i 36 mg (30%) 1-bromo-6-mesyloksy-3-(2-fenylowinilo)azulenu (**36**).



1-Bromo-6-mesyloksy-3-(2-fenylowinilo)azulen (36), mieszanina stereoizomerów E/Z, zielono-żółte bezpostaciowe ciało stałe (roztwory w CHCl₃ zielone).

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.26 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H, H-8 lub H-4), 8.14 (s, 1 H, H-2), 8.10 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H, H-4 lub H-8),

7.62–7.09 (m, 7 H, H-Ph i H-winylowe), 7.07–6.99 (m, układ ABCD, 8 linii, 2 H, H-5,7), 3.26 (s, 3 H, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 156.4, 137.6, 136.7, 135.2, 134.9, 134.5, 133.8, 132.7, 129.3, 129.0, 128.9, 127.8, 126.5, 118.8, 118.4, 117.8, 117.7, 108.9, 38.4 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 404 (56) i 402 (55) [jony izotopowe M⁺]; 324 (22), 297 (17), 295 (20), 217 (36), 216 (95), 215 (100), 82 (87), 81 (31), 80 (92), 79 (33).

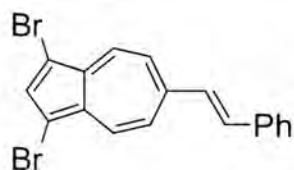
HR-MS (EI) obliczono dla C₁₉H₁₅O₃S⁷⁹Br (M) – 401.9925, znaleziono – 401.9938.

* Roztwór otrzymano rozpuszczając 1 g P(*t*-Bu)₃ w 5 ml benzenu.

4.2.5.2. 1,3-Dibromo-6-(2-fenylowinilo)azulen (37)

Eksperyment przygotowałem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**; Rozdział 4.2.4.5.), stosując następujące ilości reagentów i rozpuszczalników: $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ (94 mg, 0,29 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7 mg, 0,03 mmol), PCy_3 (13 mg, 0,046 mmol), Cy_2NMe (0,3 ml, 1,4 mmol), 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**; 111 mg, 0,29 mmol) rozpuszczony w toluenie (9 ml) i styren (**35**; 0,25 ml, 2,17 mmol).

Reakcję prowadziłem w temperaturze 60°C przez 4 h, po czym mieszaninę przesączyłem przez lejek z watką, a osad przemyłem mieszaniną heksan/octan etylu (3:1; 150 ml). Połączone fazy organiczne zatężyłem, i otrzymaną pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (3:1). Rozdziału produktów dokonałem na kolejnej kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę heksan/toluen (3:1). Otrzymałem 41 mg (36%) 1,3-dibromo-6-(2-fenylowinilo)azulenu (**37**) i 15 mg (12%) 1-bromo-3,6-bis(2-fenylowinilo)azulenu (**38**).



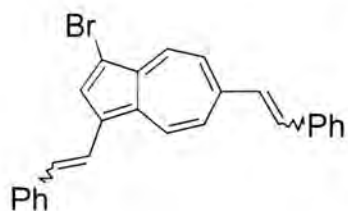
1,3-Dibromo-6-(2-fenylowinilo)azulen (37), stereoizomer E, jasnozielone igły (roztwory w CHCl_3 niebieskie).

^1H NMR (500 MHz; CDCl_3): δ = 8.16 (d, J = 10.7 Hz, 2 H, H-4,8), 7.64 (s, 1 H, H-2), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 2 H, H-Ph (*orto*-)), 7.40 (d, J = 10.7 Hz, 2 H, H-5,7) i nałożony 7.42–7.39 (m, 2 H, H-Ph (*meta*-)), 7.35–7.32 (m, 1 H, H-Ph (*orto*-)) i nałożony 7.32 (d, J = 16.6 Hz, 1 H, H-winylowy), 7.21 (d, J = 16.6 Hz, 1 H, H-winylowy).

^{13}C NMR (125 MHz; CDCl_3): δ = 148.7, 137.3, 136.3, 135.4, 134.5, 134.4, 132.2, 129.0, 128.9, 127.3, 122.6, 103.1.

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 390 (34), 389 (14), 388 (70) i 386 (37) [jony izotopowe M^{++}]; 308 (14), 306 (11), 229 (20), 228 (100), 227 (38), 226 (50), 114 (27), 113 (32), 101 (13).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{12}^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$ (M) – 387.9285, znaleziono – 387.9272.



1-Bromo-3,6-bis(2-fenylowinilo)azulen (38), zielone bezpostaciowe ciało stałe; związek ulega gwałtownemu rozkładowi w chloroformie.

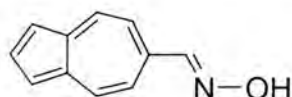
MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 412 (17) i 410 (17) [jony izotopowe M^{++}]; 332 (16), 228 (8), 82 (96), 81 (35), 80 (100), 79 (35).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{26}\text{H}_{19}^{79}\text{Br}$ (M) – 410.0670, znaleziono – 410.0687.

4.2.6. Reakcje przekształcania grupy metylowej w 6-metyloazulenie

4.2.6.1. Oksym 6-formyloazulenu (43)

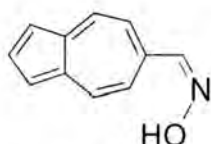
Do ochłodzonego do -40°C roztworu 6-metyloazulenu (**42**; 852 mg, 6 mmol) w THF (50 ml) mieszając dodałem azotyn *n*-butylu* (1,6 ml, 12 mmol) i *t*-BuOK (2,69 g, 24 mmol). Po 10 min. do mieszaniny reakcyjnej dodałem $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (100 ml) i octan etylu (100 ml). Produkt ekstrahowałem octanem etylu do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Połączone fazy organiczne wysuszyłem za pomocą MgSO_4 , zateżyłem i otrzymaną pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie, stosując jako eluent mieszaninę heksan / octan etylu (1:1). Otrzymałem 987 mg (96%) mieszaniny stereoizomerów E i Z oksymu 6-formyloazulenu (**43**).



(E)-Oksym 6-formyloazulenu,** niebiesko-zielone kryształy (roztwory w DMSO granatowe).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 11.75$ (s, 1H, OH), 8.40 (d, $J = 10.4$ Hz, 2 H, H-4,8), 8.32 (s, 1 H, N=CH), 7.88 (t, $J = 3.7$ Hz, 1 H, H-2), 7.57 (d, $J = 10.4$ Hz, 2 H, H-5,7), 7.39 (d, $J = 3.7$ Hz, 2 H, H-1,3).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 151.6, 140.9, 139.3, 137.6, 135.7, 121.1, 118.8$.



(Z)-Oksym 6-formyloazulenu,** niebiesko-zielone kryształy (roztwory w DMSO granatowe).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 11.95$ (s, 1H, OH), 8.45 (d, $J = 10.5$ Hz, 2 H, H-4,8), 7.96 (t, $J = 3.7$ Hz, 1 H, H-2), 7.78 (d, $J = 10.5$ Hz, 2 H, H-5,7), 7.68 (s, 1 H, N=CH), 7.42 (d, $J = 3.7$ Hz, 2 H, H-1,3).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 147.5, 139.7, 138.9, 138.3, 135.6, 124.3, 118.3$.

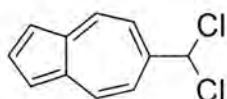
4.2.6.2. 6-Chlorometyloazulen (44)

Do ochłodzonego do -30°C roztworu 6-metyloazulenu (**42**; 71 mg, 0,5 mmol) w THF (5 ml) mieszając dodałem pod argonem *t*-BuOK (83 mg, 0,55 mmol). Po 10 min. dodałem roztwór chlorku tosyłu (191 mg, 1 mmol) w THF (5 ml). Reakcję prowadziłem przez dalsze 10 min., po czym usunąłem łaźnię chłodzącą i dodałem $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (10 ml) i H_2O (100 ml). Mieszaninę ekstrahowałem heksanem do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Połączone fazy

* Użyłem surowy (niedestylowany) azotyn *n*-butylu, który otrzymałem według przepisu literaturowego.³³³

** Przypisanie stereoizomerii E-Z dokonałem na podstawie porównania wartości różnic przesunięć protonów OH i N=CH dla obu stereoizomerów.³³⁴

organiczne wysuszyłem za pomocą MgSO_4 , zateżyłem na wyparce, i otrzymaną pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie, stosując jako eluent heksan. Otrzymałem 14 mg (20%) 6-metyloazulenu (**42**), 8 mg (8%) 6-dichlorometyloazulenu (**45**) i 33 mg (37%) 6-chlorometyloazulenu (**44**).

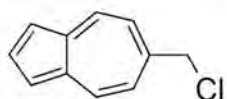


6-Dichlorometyloazulen (45), niebiesko-granatowe kryształy (roztwory w heksanie niebieskie), t.t. = 114–116°C (lit.¹²⁸ – olej).

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.38 (d, J = 10.4 Hz, 2 H, H-4,8), 7.98 (t, J = 3.8 Hz, 1 H, H-2), 7.46–7.39 (m, 4 H, H-1,3 i H-5,7), 6.76 (s, 1 H, CH).

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 212 (19) i 210 (30) [jony izotopowe M^{++}]; 177 (33), 176 (19), 175 (100), 149 (12), 139 (53), 115 (10).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_8^{35}\text{Cl}_2$ (M) – 210.0003, znaleziono – 210.0005.



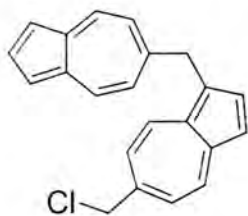
6-Chlorometyloazulen (44), granatowo-fioletowe kryształy (roztwory w heksanie granatowe), t.t. = 73–75°C (lit.²⁹³ t.t. = 71.5–73°C); związek nietrwały – w trakcie przechowywania rozkłada się do 1-(azulen-6-metyleno)-6-chlorometyloazulenu.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.40 (d, J = 10.3 Hz, 2 H, H-4,8), 8.01 (t, J = 3.8 Hz, 1 H, H-2), 7.49 (d, J = 3.8 Hz, 2 H, H-1,3), 7.32 (d, J = 10.3 Hz, 2 H, H-5,7), 4.79 (s, 2 H, CH_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz; CDCl_3): δ = 146.0, 139.9, 138.0, 135.9, 123.6, 119.1, 51.5 (CH_2).

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 178 (21) i 176 (66) [jony izotopowe M^{++}]; 141 (100; M – Cl), 139 (27), 115 (61).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_9^{35}\text{Cl}$ (M) – 176.0393, znaleziono – 176.0380.



1-(Azulen-6-metyleno)-6-chlorometyloazulen (47), produkt rozkładu 6-chlorometyloazulenu (**44**).

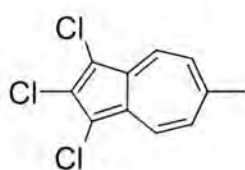
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.33–8.20 (m, 5 linii, 4 H), 7.81 (t, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.36–7.32 (m, 3 linie, 3 H), 7.20–7.12 (m, 4 linie, 4 H), 4.69 (s, 2 H, CH_2), 4.63 (s, 2 H, CH_2).

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 318 (34), 317 (29) i 316 (100) [jony izotopowe M^{++}]; 315 (13), 282 (17), 281 (34; M – Cl), 280 (10), 279 (21), 267 (29), 266 (45), 265 (41), 252 (19), 191 (19), 189 (57), 154 (24), 153 (16), 152 (11), 139 (10), 133 (11), 126 (13).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{22}\text{H}_{17}^{35}\text{Cl}$ (M) – 316.1019, znaleziono – 316.1033.

4.2.6.3. 1,2,3-Trichloro-6-metyloazulen (46) i 6-chlorometyloazulen (44)

Do ochłodzonego do -45°C roztworu 6-metyloazulenu (**42**; 71 mg, 0,5 mmol) w THF (5 ml) mieszając dodałem pod argonem LDA (2M roztwór, 0,9 ml, 1,8 mmol). Po 10 min. dodałem chlorek benzenosulfonowy (0,3 ml, 2,35 mmol) i reakcję prowadziłem przez dalsze 5 min. w -45°C , po czym usunąłem łaźnię chłodzącą i dodałem $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (15 ml) oraz H_2O (100 ml). Mieszaninę ekstrahowałem octanem etylu (4×50 ml). Połączone fazy organiczne wysuszyłem za pomocą MgSO_4 i zatężyłem na wyparce. Produkty rozdzieliłem na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent heksanem. Otrzymałem 13 mg (10%) 1,2,3-trichloro-6-metyloazulenu (**46**), 5 mg (7%) 6-metyloazulenu (**42**), 3 mg (3%) 6-dichlorometyloazulenu (**45**) i 32 mg (36%) 6-chlorometyloazulenu (**44**).



1,2,3-Trichloro-6-metyloazulen (46), niebieskie igły o zapachu pieczarek (roztwory w heksanie niebieskie), t.t. = $130\text{--}132^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): $\delta = 8.10$ (d, $J = 10.6$ Hz, 2 H, H-4,8), 7.14 (d, $J = 10.6$ Hz, 2 H, H-5,7), 2.63 (s, 3 H, CH_3).

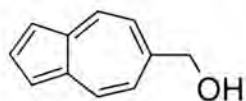
$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz; CDCl_3): $\delta = 152.1, 134.4, 133.5, 130.6, 126.4, 124.9, 28.4$ (CH_3).

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 248 (28), 247 (14), 246 (93), 245 (18) i 244 (100) [jony izotopowe $\text{M}^{+\bullet}$]; 211 (17), 209 (27), 174 (12), 173 (19), 139 (16). HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_7^{35}\text{Cl}_3$ (M) – 243.9613, znaleziono – 243.9621.

4.2.7. Ciąg przekształceń syntetycznych 6-etoksykarbonyloazulenu w 6-etynyloazulen

4.2.7.1. 6-Hydroksymetyloazulen (49)

W naczyniu Schlenka 300 ml umieściłem 6-etoksykarbonyloazulen (**48**; 2,03 g, 10 mmol), po czym mieszając zawartość naczynia Schlenka dodałem toluen (100 ml) i podłączyłem przepływ argonu tak, aby nadciśnienie unosiło korek szklany umieszczony w szyi naczynia Schlenka. Następnie otrzymany roztwór ochłodziłem do -80°C (stosując łaźnię acetonową chłodzoną specjalną chłodziarką), i intensywnie mieszając dodałem strzykawką diizobutyloglinowodorek (DIBAL-H, 20% roztwór w toluenie, 18 ml, 21,78 mmol). Reakcję prowadziłem w temperaturze -80°C przez 40 min. w atmosferze argonu, po czym dodałem $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (50 ml) i HCl_{aq} (2M; 120 ml). Mieszaninę ogrzałem do temperatury pokojowej i produkt ekstrahowałem octanem etylu do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Połączone fazy organiczne wysuszyłem za pomocą MgSO_4 , roztwór przesaczyłem przez lejek Büchnera z warstwą waty i zatężyłem. Mieszaninę rozdzieliłem na kolumnie chromatograficznej stosując początkowo jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (3:1) – eluowałem frakcję zawierającą 6-formyloazulen (**50**), i następnie mieszaninę heksan/octan etylu (1:2) – eluowałem frakcję zawierającą 6-hydroksymetyloazulen (**49**). Otrzymałem 150 mg (10%) 6-formyloazulenu (**50**) i 1,39 g (88%) 6-hydroksymetyloazulenu (**49**).



6-Hydroksymetyloazulen (49), fioletowo-granatowe kryształy (roztwory w CHCl_3 fioletowo-granatowe).

^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.35 (d, J = 10.4 Hz, 2 H, H-4,8), 7.89 (t, J = 3.7 Hz, 1 H, H-2), 7.39 (d, J = 3.7 Hz, 2 H, H-1,3), 7.24 (d, J = 10.4 Hz, 2 H, H-5,7), 4.86 (d, J = 6.0 Hz, 2 H, CH_2), 1.96 (t, J = 6.0 Hz, 1 H, OH).

^{13}C NMR (50 MHz; CDCl_3): δ = 149.9, 139.5, 137.0, 136.2, 121.4, 118.5, 69.1 (CH_2).

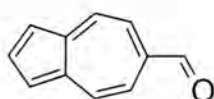
MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 159 (15) i 158 (100) [jony izotopowe M^{++}]; 157 (23), 141 (21), 139 (13), 130 (13), 129 (95), 128 (71), 127 (41), 126 (13), 115 (25), 77 (10).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}$ (M) – 158.0732, znaleziono – 158.0726.

4.2.7.2. 6-Formyloazulen (50)

Do mieszanego roztworu 6-hydroksymetyloazulenu (**49**; 1,23 g, 7,80 mmol) w CH_2Cl_2 (60 ml) dodałem BaMnO_4 (4,59 g 19,93 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzałem do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym po 1 h dodałem kolejną porcję BaMnO_4 (399 mg, 1,56 mmol) i

prowadziłem reakcję w temperaturze wrzenia przez jeszcze 0,5 h. Po upływie tego czasu mieszaninę reakcyjną przesączyłem pod ciśnieniem (pompka wodna) na lejku Büchnera przez watę pokrytą cienką warstwą żelu krzemionkowego. Żel przemywałem CH_2Cl_2 aż do wymycia całej ilości 6-formyloazulenu (**50**), która uległa zaadsorbowaniu. Otrzymany przesącz zawierający produkt zatężyłem na wyparce i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan / octan etylu (3:1). Otrzymałem 1,04 g (85%) 6-formyloazulenu (**50**).



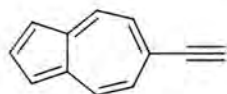
6-Formyloazulen (50), niebieskie kryształy (roztwory w CHCl_3 niebieskie).

^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ = 10.11 (s, 1 H, CHO), 8.53 (d, J = 10.1 Hz, 2 H, H-4,8), 8.11 (t, J = 3.8 Hz, 1 H, H-2), 7.73 (d, J = 10.1 Hz, 2 H, H-5,7), 7.51 (d, J = 3.8 Hz, 2 H, H-1,3).

^{13}C NMR (50 MHz; CDCl_3): δ = 194.9 (C=O), 141.7, 141.4, 140.3, 135.4, 123.8, 119.9.

4.2.7.3. 6-Etynyloazulen (51)

Do mieszaniny 6-formyloazulenu (**50**; 148 mg, 0,95 mmol) i K_2CO_3 (262 mg, 1,90 mmol) mieszając dodałem pod argonem MeOH (25 ml) i świeżo otrzymany 1-diazo-2-oksopropylfosfonian dimetylowy (237 mg, 1,23 mmol) rozpuszczony w MeOH (4 ml). Zawartość kolbki mieszałem w atmosferze argonu przez 3 h, po czym osad odsączyłem na lejku z watką, dodałem H_2O (150 ml) i produkt ekstrahowałem Et_2O do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Połączone fazy organiczne wysuszyłem za pomocą MgSO_4 i zatężyłem. Otrzymaną pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie, stosując jako eluent mieszaninę heksan / octan etylu (5:1). Otrzymałem 130 mg (90%) 6-etynyloazulenu (**51**).



6-Etynyloazulen (51), niebieskie kryształy (roztwory w CHCl_3 fioletowe).

^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.24 (d, J = 10.3 Hz, 2 H, H-4,8), 7.91 (t, J = 3.6 Hz, 1 H, H-2), 7.40 (d, J = 3.6 Hz, 2 H, H-1,3), 7.36 (d, J = 10.3 Hz, 2 H, H-5,7), 3.28 (s, 1 H, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$).

^{13}C NMR (50 MHz; CDCl_3): δ = 140.2, 138.2, 135.1, 126.4, 119.3, 79.1 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$).

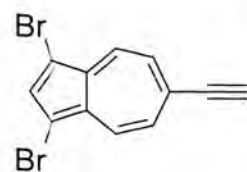
MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 153 (14) i 152 (100) [jony izotopowe M^{++}]; 151 (32), 150 (17), 76 (18), 63 (20).

HR-MS (EI) obliczono dla C_{12}H_8 (M) – 152.0626, znaleziono – 152.0622.

4.2.8. Reakcje zdejmowania grupy trimetylosililowej

Procedura ogólna:

Do częściowo rozpuszczonego trimetylosililoetynyloazulenu (1 mmol) w MeOH (75 ml) mieszając dodałem KOH_{aq.} (1N, 1 ml). Po 1 h mieszaninę zatężyłem na wyparce i produkt oczyściłem na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent: mieszaninę heksan/octan etylu (4:1) do eluowania 1,3-dibromo-6-etynyloazulenu (**23**), heksan/octan etylu (2:1) do eluowania 1-cyjano-6-etynyloazulenu (**25**) i octan etylu do eluowania 1-etynylo-3-cyjanoazulenu (**41**).

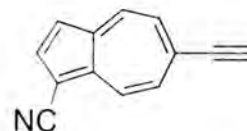


1,3-Dibromo-6-etynyloazulen (23), wyd. 98%, jasnozielone kryształy (roztwory w CHCl₃ niebieskie).

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.13 (d, *J* = 10.8 Hz, 2 H, H-4,8), 7.76 (s, 1 H, H-2), 7.40 (d, *J* = 10.8 Hz, 2 H, H-5,7), 3.39 (s, 1 H, C≡C–H).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 139.1, 135.8, 135.1, 134.0, 127.5, 104.3, 87.0, 81.4 (C≡C–H).

MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 312 (48), 310 (100) i 308 (50) [jony izotopowe M⁺]; 150 (59), 75 (20). HR–MS (EI) obliczono dla C₁₂H₆⁷⁹Br₂ (M) – 307.8836, znaleziono – 307.8840.



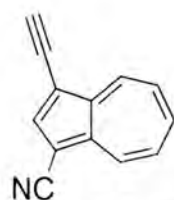
1-Cyjano-6-etynyloazulen (25), wyd. 91%, zielono-niebieskie kryształy (roztwory w CHCl₃ granatowe).

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.48 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, H-8), 8.31 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, H-4), 8.03 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H, H-2), 7.66–7.58 (m, układ ABCD, 4 linie, 2 H, H-5,7), 7.30 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H, H-3), 3.47 (s, 1 H, C≡C–H).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 143.1, 142.1, 140.4, 137.3, 134.9, 134.1, 130.6, 130.2, 119.4, 117.1, 98.5, 86.5, 82.3 (C≡C–H).

MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 177 (100; M⁺), 150 (31; M – HCN).

HR–MS (EI) obliczono dla C₁₃H₇N (M) – 177.0579, znaleziono – 177.0571.



1-Cyjano-3-etynyloazulen (41), wyd. 100%, szaro-stalowe kryształy (roztwory w CHCl₃ fioletowe), t.t. = 137–139°C (z rozkładem).

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.70 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H, H-8 lub H-4), 8.61 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H, H-4 lub H-8), 8.14 (s, 1 H, H-2), 7.92 (pt, *J* = 9.8 Hz, 1 H, H-6), 7.59 (pt, *J* = 9.8 Hz, 2 H, H-5,7), 3.47 (s, 1 H, C≡C–H).

^{13}C NMR (50 MHz; CDCl_3): $\delta = 143.4, 143.3, 142.4, 141.4, 138.8, 137.5, 128.6$ ($2\times\text{CH}$),
 $116.6, 110.4, 96.9, 82.4$ ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$).

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 178 (14) i 177 (100) [jony izotopowe M^{+}]; 150 (22).

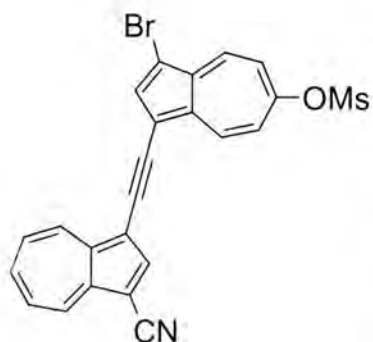
HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}$ (M) – 177.0579, znaleziono – 177.0579.

4.2.9. Synteza sprzężonych układów pierścieni azulenowych

4.2.9.1. 1-(1-Bromo-6-mesyloksyazulen-3-ylo)-2-(1-cyjanoazulen-3-ylo)etyln (53)

Eksperyment przygotowałem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**; Rozdział 4.2.4.5.), stosując następujące ilości reagentów i rozpuszczalników: $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ (216 mg, 0,58 mmol), CuI (6 mg, 0,03 mmol), PPh_3 (10 mg, 0,04 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (34 mg, 0,03 mmol), Et_3N (2 ml), 1,3-dibromo-6-mesyloksyazulen (**11a**; 111 mg, 0,29 mmol) rozpuszczony w toluenie (9 ml) i 1-cyjano-3-etynyloazulen (**41**; 354 mg, 2 mmol) rozpuszczony w toluenie (17 ml).

Reakcję prowadziłem w temperaturze 65°C przez 1,5 h, po czym mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do 50°C i dalej prowadziłem reakcję. Po 2,5 h mieszaninę przesączyłem przez lejek z watką. Otrzymany przesącz zatężyłem na wyparce i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie, stosując jako eluent początkowo CHCl_3 (eluowałem pierwszą frakcję), a następnie octan etylu (eluowałem drugą frakcję). Znajdujący się w drugiej frakcji 1-(1-bromo-6-mesyloksyazulen-3-ylo)-2-(1-cyjanoazulen-3-ylo)etyln (**53**) poddałem kolejnej chromatografii na kolumnie, stosując jako eluent mieszaninę CHCl_3 /octan etylu (10:1). Otrzymałem 22 mg (16%) 1-(1-bromo-6-mesyloksyazulen-3-ylo)-2-(1-cyjanoazulen-3-ylo)etylnu (**53**).



1-(1-Bromo-6-mesyloksyazulen-3-ylo)-2-(1-cyjanoazulen-3-ylo)etyln (53**)**, brązowe ciało stałe (roztwory w CHCl_3 ciemnozielone).

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.82 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 8.59 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.96 (pt, J = 9.8 Hz, 1 H) 7.69–7.57 (m, 2 H), 7.32–7.19 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H,

SO_2CH_3).

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 477 (43) i 475 (40) [jony izotopowe M^{++}]; 371 (23), 370 (98), 369 (24), 368 (100), 289 (13), 288 (48), 286 (15).

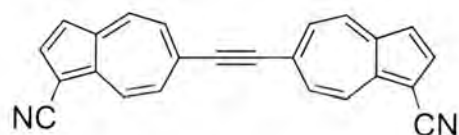
HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}^{79}\text{Br}$ (M) – 474.9878, znaleziono – 474.9859.

4.2.9.2. Bis(1-cyjanoazulen-6-ylo)etyln (**54**)

Eksperyment przygotowałem według przepisu preparatywnego opracowanego dla 1,3,6-tris(trimetylosililoetynylo)azulenu (**21**; Rozdział 4.2.4.5.), stosując następujące ilości rea-

gentów i rozpuszczalników: CuI (6 mg, 0,03 mmol), PPh₃ (8 mg, 0,03 mmol), Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0,03 mmol), Et₃N (2 ml), 1-cyano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (**12b**; 90 mg, 0,3 mmol) rozpuszczony w toluenie (4 ml) i 1-cyano-6-etynyloazulen (**25**; 53 mg, 0,3 mmol) rozpuszczony w toluenie (4 ml).

Reakcję prowadziłem w 40°C intensywnie mieszając zawartość kolbki. Po 5 h przerwałem reakcję. Na ściankach kolbki i na elemencie mieszającym zaobserwowałem zielony osad produktu. Używając pipety usunąłem z kolbki roztwór i pozostały w kolbce osad przemyłem toluenem (5 ml). Zebraną ciecz z przemywania połączyłem z roztworem z reakcji i zatężyłem. Otrzymaną pozostałość poddałem rozdzielowi na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent CHCl₃. Wydzieliłem kolejno: 1-cyano-6-etynyloazulen (**25**; 8 mg, 15%), 1-cyano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (**12b**; 3 mg, 3%) i bis(1-cyanoazulen-6-ylo)etyln (**54**; 4 mg, 4%). Osad, zawierający głównie bis(1-cyanoazulen-6-ylo)etyln (**54**), również poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent CHCl₃, w wyniku czego wydzieliłem 55 mg (56%) bis(1-cyanoazulen-6-ylo)etylnu (**54**). Łącznie otrzymałem 59 mg (60%) bis(1-cyanoazulen-6-ylo)etylnu (**54**).



Bis(1-cyanoazulen-6-ylo)etyln (54), ciemnozielone kryształy, t.t. = 263–264°C.

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.60 (d, *J* = 10.2 Hz, 2 H, H-8,8'), 8.43 (d, *J* = 10.4 Hz, 2 H, H-4,4'), 8.10 (d, *J* = 4.3 Hz, 2 H, H-2,2'), 7.82–7.74 (m, 4 H, H-5,5',7,7'), 7.38 (d, *J* = 4.3 Hz, 2 H, H-3,3').

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 140.9, 137.4, 135.0, 130.4, 130.0, 119.7.

MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 329 (28) i 328 (100) [jony izotopowe M⁺⁺]; 327 (13), 326 (23), 164 (11; M²⁺). HR-MS (EI) obliczono dla C₂₄H₁₂N₂ (M) – 328.1001, znaleziono – 328.0993.

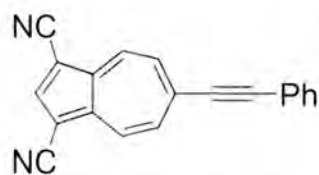
IR (KBr; widoczny wpływ efektu Christiansena): 2208 (C≡N), 1573, 1403, 854, 845 cm⁻¹.

UV/VIS (CH₂Cl₂): 425, 401, 337, 294, 227 nm.

4.2.10. Reakcje oksydatywnego wprowadzania grupy fenyloacetylenowej do azulenu

4.2.10.1. Reakcja ONSH 1,3-dicyjanoazulenu (**5e**) z anionem fenyloacetylenu (**29⁻**)

Do częściowo rozpuszczonego 1,3-dicyjanoazulenu (**5e**; 29 mg, 0,16 mmol; związek otrzymałem według przepisu literaturowego⁸²) w DMSO (15 ml), mieszając dodałem strzykawką roztwór anionu fenyloacetyleny (**29⁻**), który otrzymałem w wyniku rozpuszczenia *t*-BuOK (18 mg, 0,16 mmol) w DMSO (5 ml) i dodania fenyloacetyleny (**29**; 18 μ l, 0,16 mmol). Po 5 min. do mieszaniny reakcyjnej dodałem DDQ (37 mg, 0,16 mmol) rozpuszczony w DMSO (5 ml), i po następnych 3 min. mieszaninę wylałem do NaCl_{aq} (200 ml) i ekstrahowałem octanem etylu (3 \times 50 ml). Rozdziału dokonałem na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent toluen. Wydzieliłem 1 mg (2%) 1,3-dicyjano-6-fenyloetynyloazulenu (**56**), 7 mg (15%) 1,3-dicyjano-4-fenyloetynyloazulenu (**55**) i odzyskałem 19 mg (65%) 1,3-dicyjanoazulenu (**5e**).

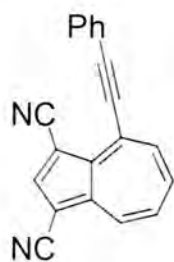


1,3-Dicyjano-6-fenyloetynyloazulen (56), brązowe kryształy (roztwory w CHCl₃ bordowo-fioletowe), t.t. = 219–220°C.

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.66 (d, *J* = 10.9 Hz, 2 H, H-4,8), 8.24 (s, 1 H, H-2), 8.00 (d, *J* = 10.9 Hz, 2 H, H-5,7), 7.67–7.62 (m, 2 H, H-Ph (*orto*-)), 7.48–7.44 (m, 3 H, H-Ph (*meta*- i *para*-)).

MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 279 (18) i 278 (100) [jony izotopowe M⁺]; 277 (11), 251 (9).

HR-MS (EI) obliczono dla C₂₀H₁₀N₂ (M) – 278.0844, znaleziono – 278.0859.



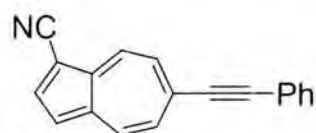
1,3-Dicyjano-4-fenyloetynyloazulen (55), szaro-fioletowe kryształy (roztwory w CHCl₃ fioletowe), t.t. = 199–201°C.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ = 8.74 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H, H-8), 8.34 (s, 1 H, H-2), 8.01–7.94 (m, 10 linii, 2 H, H-5,6 lub H-5,7), 7.91–7.89 (m, 2 H, H-Ph (*orto*-)), 7.71 (m, 6 linii, 1 H, H-7 lub H-6), 7.50–7.43 (m, 3 H, H-Ph (*meta*- i *para*-)).

MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 279 (22) i 278 (100) [jony izotopowe M⁺]; 277 (20), 276 (12), 251 (12). HR-MS (EI) obliczono dla C₂₀H₁₀N₂ (M) – 278.0844, znaleziono – 278.0841.

4.2.10.2. Reakcja ONSH 1-cyanoazulenu (**5d**) z anionem fenyloacetyleny (**29⁻**)

Do roztworu 1-cyanoazulenu (**5d**; 126 mg, 0,82 mmol; związek otrzymałem według przepisu literaturowego⁸²) w DMSO (60 ml), mieszając dodałem strzykawką roztwór anionu fenyloacetyleny (**29⁻**), który otrzymałem w wyniku rozpuszczenia *t*-BuOK (87 mg, 0,78 mmol) w DMSO (15 ml) i dodania fenyloacetyleny (**29**; 86 μ l, 0,78 mmol). Po 1 min. do mieszaniny reakcyjnej dodałem DDQ (187 mg, 0,82 mmol) rozpuszczony w 10 ml DMSO. Po 3 min. mieszaninę wylałem do NaCl_{aq.} (300 ml) i ekstrahowałem octanem etylu (2 \times 80 ml). Mieszaninę wstępnie oczyściłem na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (1:1). Rozdziału dokonałem na kolejnej kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent CH₂Cl₂. Otrzymałem 6 mg (3%) 1-cyano-6-fenyloetynyloazulenu (**59**), 29 mg (14%) 1-cyano-4-fenyloetynyloazulenu (**57**), 26 mg (13%) 1-cyano-8-fenyloetynyloazulenu (**58**) i 40 mg (32%) 1-cyanoazulenu (**5d**).

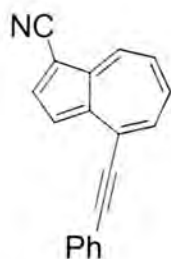


1-Cyano-6-fenyloetynyloazulen (59), szaro-granatowe kryształy (roztwory w CHCl₃ granatowe), t.t. = 106–107°C.

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.55 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H, H-8), 8.37 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, H-4), 8.03 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H, H-2), 7.78–7.68 (m, układ ABCD, 8 linii, 2 H, H-5,7), 7.64–7.59 (m, 2 H, H-Ph (*orto*-)), 7.44–7.40 (m, 3 H, H-Ph (*meta*- i *para*-)), 7.32 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H, H-3).

MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 254 (21) i 253 (100) [jony izotopowe M⁺]; 252 (15), 251 (26), 112 (13).

HR-MS (EI) obliczono dla C₁₉H₁₁N (M) – 253.0892, znaleziono – 253.0891.

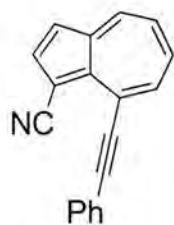


1-Cyano-4-fenyloetynyloazulen (57), wyd 14%, zielone kryształy (roztwory w CHCl₃ granatowe), t.t. = 81–83°C.

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 8.67 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, H-8), 8.11 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H, H-2), 7.82–7.67 (m, 6 H, H-3,5,6,7 i H-Ph (*orto*-)), 7.58–7.44 (m, 3 H, H-Ph (*meta*- i *para*-)).

MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 254 (21) i 253 (100) [jony izotopowe M⁺]; 252 (16), 251 (31), 113 (11), 112 (12).

HR-MS (EI) obliczono dla C₁₉H₁₁N (M) – 253.0892, znaleziono – 253.0900.



1-Cyjano-8-fenyletynyloazulen (58), ciemnozielone kryształy (roztwory w CHCl_3 granatowe), t.t. = 91–92°C.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.43 (d, J = 9.8 Hz, 1 H, H-4), 8.13 (d, J = 4.3 Hz, 1 H, H-2), 7.93–7.88 (m, 2 H), 7.75–7.72 (m, 2 H), 7.46–7.41 (m, 4 H), 7.32 (d, J = 4.3 Hz, 1 H, H-3).

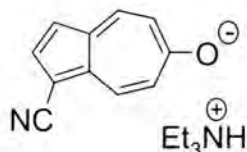
MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 254 (21) i 253 (100) [jony izotopowe M^{++}]; 252 (24), 251 (24), 153 (15), 126 (13), 112 (12).

HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}$ (M) – 253.0892, znaleziono – 253.0885.

4.2.11. Pozostałe syntezy

4.2.11.1. 1-Cyjano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (12b)

Do 1-cyjano-6-hydroksyazulenu (**6b**; 424 mg, 2,5 mmol) mieszając dodałem pod argonem Et₃N (1 ml) i CH₂Cl₂ (20 ml) – powstał pomarańczowy roztwór soli trietyloamoniowej 1-cyjano-6-hydroksyazulenu (**7b**). Mieszanie ochłodziłem pod argonem do –78°C, po czym dodałem Tf₂O (0,45 ml, 2,7 mmol) – roztwór od razu zmienił barwę na fioletowo-granatową. Po 5 min. usunąłem łaźnię chłodzącą, a po kolejnych 2 min. dodałem 40 ml H₂O. Produkt ekstrahowałem CH₂Cl₂ do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Ekstrakt zatężyłem i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (3:1). Otrzymałem 729 mg (97%) 1-cyjano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12b**).



Sól trietyloamoniowa 1-cyjano-6-hydroksyazulenu (7b), brązowy olej.

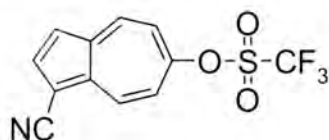
¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 11.00 (bs, 1 H), 8.04 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, H-8), 7.86 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, H-4), 7.22 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H, H-

2 lub H-3), 6.77 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H, H-3 lub H-2), 6.69–6.61 (m, układ ABCD, 8 linii, 2 H, H-5,7) 2.90 (q, *J* = 7.4 Hz, 6 H, 3×CH₂), 1.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 9 H, 3×CH₃).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 182.5, 138.2, 135.4, 134.8, 133.5, 127.2, 122.1, 121.6, 120.4, 116.4, 92.9, 46.1 (CH₂), 9.2 (CH₃).

IR (film): 2985, 2609, 2504, 2193 (C≡N), 1580, 1534, 1441, 1427, 1392, 1376, 1207, 859, 756 cm⁻¹.

UV/VIS (CHCl₃): 360, 327, 311 nm.



1-Cyjano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (12b), fioletowe kryształy (roztwory w acetonie fioletowe), t.t. = 93–94°C (toluen; lit.¹²³ t.t. = 98–100°C).

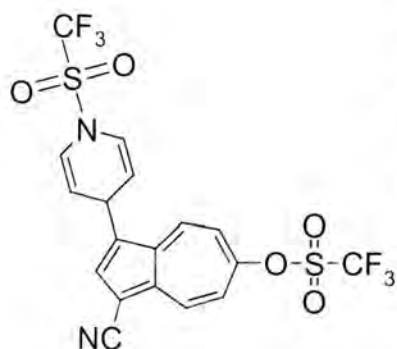
¹H NMR (500 MHz; aceton-*d*₆): δ = 8.86 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, H-8 lub H-4), 8.80 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, H-4 lub H-8), 8.35 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H, H-2), 7.82–7.74 (m, układ ABCD, 8 linii, 2 H, H-5,7), 7.72 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H, H-3).

MS (EI): *m/z* (% wzgl. int.) = 301 (55; M⁺), 237 (29; M – SO₂), 140 (100).

HR-MS (EI) obliczono dla C₁₂H₆O₃SNF₃ (M) – 301.0021, znaleziono – 301.0019.

4.2.11.2. 1-Cyjano-3-(1-trifluorometanosulfonylo-1,4-dihydropirydyn-4-ylo)-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (13) i 1-cyjano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (12b)

Do 1-cyjano-6-hydroksyazulenu (**6b**; 140 mg, 0,83 mmol) mieszając dodałem pod argonem CH_2Cl_2 (45 ml) i pirydynę (2,3 ml). Powstał pomarańczowy roztwór, który ochłodziłem do 0°C , po czym dodałem Tf_2O (0,22 ml, 1,3 mmol). Po 1,5 h mieszaninę zatężyłem na wyparce i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (3:1). Pierwsza frakcja zawierała czysty 1-cyjano-3-(1-trifluorometanosulfonylo-1,4-dihydropirydyn-4-ylo)-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (**13**), zaś druga frakcja była mieszaniną dwóch produktów. Związki z drugiej frakcji rozdzieliłem chromatograficznie na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (3:1). Otrzymałem 104 mg (25%) 1-cyjano-3-(1-trifluorometanosulfonylo-1,4-dihydropirydyn-4-ylo)-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**13**) i 101 mg (41%) 1-cyjano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12b**).



1-Cyjano-3-(1-trifluorometanosulfonylo-1,4-dihydropirydyn-4-ylo)-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (13),

kryształy ciemnozielone (roztwory w CHCl_3 fioletowo-granatowe), t.t. = $107\text{--}109^\circ\text{C}$.

^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ = 8.67 (d, J = 10.8 Hz, 1 H, H-8 lub H-4), 8.53 (d, J = 11.0 Hz, 1 H, H-4 lub H-8), 8.09 (s, 1 H, H-2), 7.50–7.40 (m, układ ABCD, 8 linii, 2 H, H-

5,7), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.26–5.20 (m, 4 linie, 2 H), 4.88 (bs, 1 H).

^{13}C NMR (50 MHz; CDCl_3): δ = 156.4, 142.8, 141.1, 135.9, 135.4 (2×C), 133.7, 121.6, 120.4, 120.3, 116.0, 111.3, 100.4, 30,8.

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 512 (23; M^+), 379 (82), 246 (19), 218 (100), 69 (20).

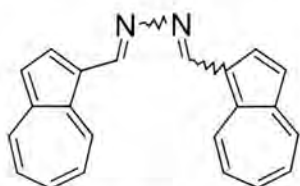
HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{S}_2\text{N}_2\text{F}_6$ (M) – 511.9935, znaleziono – 511.9921.

Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{S}_2\text{N}_2\text{F}_6$ (512.41): C, 42.19; H, 1.97; N, 5.47; S, 12.51%; znaleziono: C, 42.30; H, 1.79; N, 5.38; S, 12.76%.

4.2.11.3. 1,4-Bis(azulen-1-ylo)-2,3-diazabutadien (52)

Do mieszanego roztworu 1-formyloazulenu (156 mg, 1 mmol; związek otrzymałem według przepisu literaturowego⁷⁹) w CH_2Cl_2 (2 ml) dodałem DMF (2 ml) i $\text{N}_2\text{H}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ (32

μl , 1 mmol). Po 1 h (roztwór miał kolor zielony) mieszaninę wylałem do H_2O (150 ml) i ekstrahowałem CH_2Cl_2 do zaniku barwy produktu w ekstrakcie. Produkt oczyściłem na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (1:1). Otrzymałem 143 mg (93%) 1,4-bis(azulen-1-ylo)-2,3-diazabutadienu (**52**).



1,4-Bis(azulen-1-ylo)-2,3-diazabutadien (52), ciemnozielone kryształy (roztwory w DMSO brązowo-żółte), t.t. = 208–210°C.

^1H NMR (200 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ = 9.37 (d, J = 10.4 Hz, 2 H, H-8,8') i nałożony 9.34 (s, 2 H, N=CH), 8.54 (d, J = 9.6 Hz, 2 H, H-4,4'), 8.36 (d, J = 4.2 Hz, 2 H, H-2,2'), 7.87 (pt, J = 10.0 Hz, 2 H, H-6,6'), 7.55–7.40 (m, 6 linii, 6 H, H-3,3' i H-5,5',7,7').

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 309 (13) i 308 (59) [jony izotopowe M^{++}]; 307 (43), 281 (18), 280 (41), 279 (11), 278 (15), 155 (25), 154 (100), 153 (87), 152 (15), 141 (11), 140 (14), 139 (31), 128 (32), 127 (82), 126 (44), 101 (11), 77 (23), 76 (11), 75 (14), 63 (16), 51 (13).

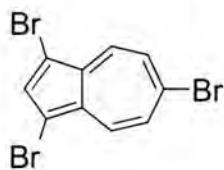
HR-MS (EI) obliczono dla $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (M) – 308.1314, znaleziono – 308.1303.

MS (ESI; jony dodatnie, w MeOH): m/z (% wzgl. int.) = 310 (20) i 309 (100) [jony izotopowe ($\text{M}+\text{H}$) $^+$]; 154 (28).

Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (308.38): C, 85.69; H, 5.23; N, 9.08%; znaleziono: C, 85.41; H, 5.21; N, 9.12%.

4.2.11.4. 1,3,6-Tribromoazulen (15)

Ogrzając do 100°C mieszaninę 1,3-dibromo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12a**; 391 mg, 0,90 mmol), $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ (2,9 g, 9 mmol) i toluenu (20 ml) mieszałem intensywnie przez 1,5 h pod chłodnicą zwrotną, po czym zateżyłem na wyparce i otrzymaną pozostałość rozpuszczoną w gorącym octanie etylu naniosłem na kolumnę chromatograficzną. Produkt eluowałem mieszaniną heksan/octan etylu (2:1). Otrzymałem 330 mg (100%) 1,3,6-tribromoazulenu (**15**).



1,3,6-Tribromoazulen (15), jasnozielone kryształy (roztwory w CHCl_3 niebieskie).

^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ = 7.90 (m, układ AA'BB', 4 linie, 2 H, H-4,8), 7.76 (s, 1 H, H-2), 7.52 (m, układ AA'BB', 4 linie, 2 H, H-5,7).

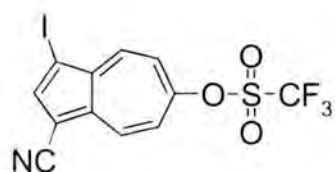
^{13}C NMR (50 MHz; CDCl_3): δ = 138.7, 138.1, 134.7, 134.6, 127.6, 105.3.

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 368 (32), 366 (98), 364 (100) i 362 (29) [jony izotopowe M^{++}]; 287 (18), 285 (36) i 283 (16) [jony izotopowe $M - Br$]; 206 (49) i 204 (50) [jony izotopowe $M - 2 \times Br$]; 125 (42; $M - 3 \times Br$), 103 (21), 102 (22), 99 (12), 75 (15), 74 (14), 63 (12), 62 (16).

HR-MS (EI) obliczono dla $C_{10}H_5^{79}Br_3$ (M) – 361.7941, znaleziono – 361.7933.

4.2.11.5. 1-Cyjano-3-jodo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (27)

Do mieszanego roztworu 1-cyjano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12b**; 35 mg, 0,12 mmol) w CH_2Cl_2 (10 ml) dodałem *N*-jodosukcynimid (40 mg, 0,18 mmol). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 3 h, po czym dodałem kolejną porcję *N*-jodosukcynimidu (40 mg, 0,18 mmol). Reakcję prowadziłem dalej w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 19 h, po czym osad odsączyłem na lejku z watką, przesącz zateżyłem i pozostałość poddałem chromatografii na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu (9:1). Wydzieliłem 19 mg (38%) 1-cyjano-3-jodo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**27**) i 15 mg (43%) 1-cyjano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (**12b**).



1-Cyjano-3-jodo-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (**27**).

zielone igły, t.t. = 143–145°C.

1H NMR (300 MHz; $CDCl_3$): δ = 8.61 (d, J = 10.5 Hz, 1 H, H-8), 8.46 (d, J = 10.7 Hz, 1 H, H-4), 8.26 (s, 1 H, H-2), 7.57–7.48 (m,

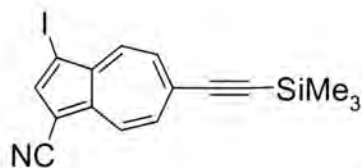
układ ABCD, 7 linii, 2 H, H-5,7).

^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$): δ = 156.3, 147.3, 142.2, 140.9, 139.7, 134.6, 121.4, 120.9, 120.8, 116.5, 115.0, 102.3, 78.8.

4.2.11.6. 1-Cyjano-3-jodo-6-trimetylosililoetynyloazulen (26)

Do mieszanego roztworu 1-cyjano-6-trimetylosililoetynyloazulenu (**24**; 10 mg, 0,04 mmol) w CH_2Cl_2 (10 ml) dodałem *N*-jodosukcynimid (10 mg, 0,04 mmol). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 6 h, po czym dodałem kolejną porcję *N*-jodosukcynimidu (10 mg, 0,04 mmol) i reakcję prowadziłem dalej przez kolejne 18 h. Po upływie tego czasu do mieszaniny reakcyjnej dodałem kolejną porcję *N*-jodosukcynimidu (10 mg, 0,04 mmol) i eksperyment kontynuowałem w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 4 h, po czym dodałem do mieszaniny reakcyjnej ostatnią porcję *N*-jodosukcynimidu (10 mg, 0,04 mmol) i reakcję prowadziłem w temperaturze wrzenia przez dalsze 20 h. Łącznie po 48 h reakcji zateżyłem mieszaninę poreakcyjną i otrzymaną pozostałość poddałem chromatografii

na kolumnie stosując jako eluent mieszaninę heksan / octan etylu (20:1). Wydzieliłem 10 mg (66%) 1-cyjano-3-jodo-6-trimetylosililoetynyloazulenu (**26**) i 3 mg (30%) 1-cyjano-6-trimetylosililoetynyloazulenu (**24**).



1-Cyjano-3-jodo-6-trimetylosililoetynyloazulen (26), jasnozielone kryształy (roztwory w CHCl_3 niebieskie), t.t. = 177–179°C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ = 8.43 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, H-8), 8.25 (d, J = 10.6 Hz, 1 H, H-4), 8.10 (s, 1 H, H-2), 7.70 (m, układ ABCD, 7 linii, J = 10.2 Hz, 2 H, H-5,7), 0.32 (s, 9 H, $3 \times \text{CH}_3$).

MS (EI): m/z (% wzgl. int.) = 375 (100; M^+), 360 (91; $\text{M} - \text{CH}_3$), 180 (26).

4.2.12. Opis struktury krystalograficznej zielonych kryształów 1,3,6-tris(fenyletynylo)azulenu

Wzór sumaryczny: $C_{34}H_{20}$;

Masa cząsteczkowa [g/mol]: 428.54;

Temperatura [K]: 293(2);

Długość fali [Å]: 1.54180;

Układ krystalograficzny: rombowy;

Grupa przestrzenna: P 21 21 21 (19);

Rozmiary komórki elementarnej [Å]: a = 5.372(1); b = 18.677(8); c = 23.374(6);

Objętość komórki elementarnej [Å³]: 2345.18(125);

Z: 4;

Gęstość obliczona [g/cm³]: 1.21366;

Współczynnik absorpcji [mm⁻¹]: 0.451;

F(000): 896;

Zakres kąta Θ [°]: 3.03 ÷ 58.89;

Zakres h, k, l: $-5 \leq h \leq 0$, $-20 \leq k \leq 0$, $-25 \leq l \leq 20$

Liczba refleksów zmierzonych: 3709;

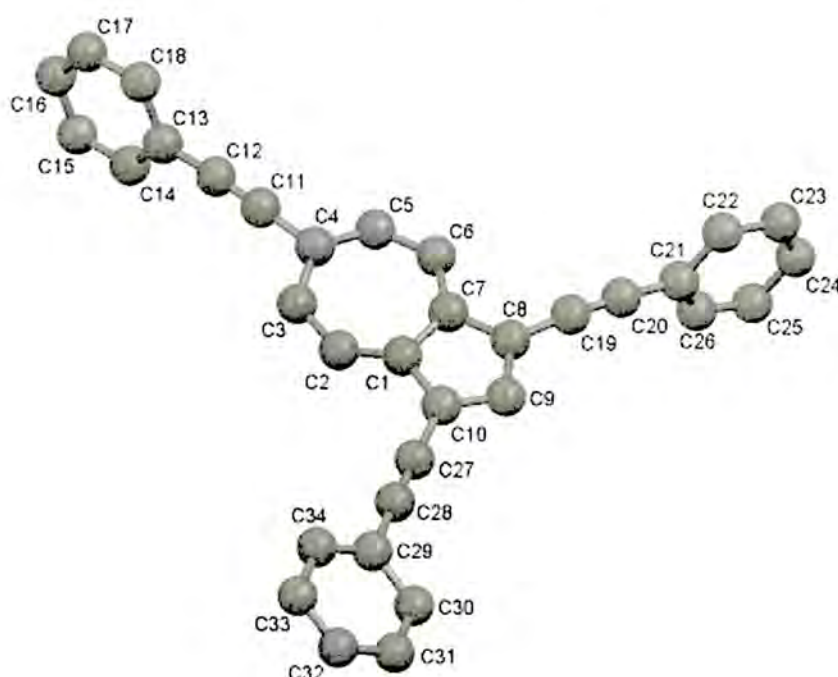
Liczba refleksów niezależnych: 1983 [R(int) = 0.1673];

Dane/Parametry: 1983/307;

GooF (F^2): 0,928;

Czynnik rozbieżności R_1/wR_2 ($I > 2\sigma(I)$): 0.0794/0.1648;

Maksimum i minimum na mapie elektronowej [$e \cdot \text{Å}^{-3}$]: 0.179, -0.232.



Atom	x/a	y/b	z/c	U [Å ²]
C1	0.427(2)	-0.0290(7)	0.7212(6)	
C2	0.445(3)	-0.0305(7)	0.6647(6)	
H2	0.56860	-0.06080	0.65080	0.0780
C3	0.311(3)	0.0054(8)	0.6226(6)	
H3	0.35950	-0.00240	0.58490	0.0990
C4	0.101(3)	0.0543(8)	0.6315(7)	
C5	0.005(2)	0.0760(7)	0.6823(7)	
H5	-0.12370	0.10910	0.67850	0.0800
C6	0.059(2)	0.0589(8)	0.7386(7)	
H6	-0.03690	0.08040	0.76690	0.0840
C7	0.246(3)	0.0122(7)	0.7563(6)	
C8	0.306(2)	-0.0023(7)	0.8139(7)	
C9	0.506(3)	-0.0499(7)	0.8167(7)	
H9	0.57900	-0.06780	0.84990	0.0780
C10	0.576(3)	-0.0656(6)	0.7614(6)	
C11	0.001(3)	0.0842(8)	0.5793(7)	
C12	-0.078(3)	0.1089(8)	0.5368(7)	
C13	-0.155(3)	0.1427(8)	0.4873(6)	
C14	-0.032(3)	0.1992(9)	0.4644(7)	
H14	0.11070	0.21470	0.48310	0.0940
C15	-0.102(3)	0.2356(9)	0.4158(7)	
H15	-0.00790	0.27380	0.40210	0.1070
C16	-0.317(3)	0.2137(10)	0.3878(7)	
H16	-0.37110	0.23760	0.35520	0.0970
C17	-0.447(3)	0.1565(9)	0.4088(8)	
H17	-0.58580	0.14030	0.38870	0.1020
C18	-0.381(3)	0.1228(7)	0.4579(7)	
H18	-0.48130	0.08670	0.47270	0.0830
C19	0.183(3)	0.0278(8)	0.8633(6)	
C20	0.097(3)	0.0571(8)	0.9056(6)	
C21	0.011(3)	0.0936(10)	0.9545(7)	
C22	-0.208(3)	0.0699(9)	0.9832(7)	
H22	-0.30380	0.03220	0.96950	0.1100
C23	-0.270(4)	0.1065(10)	1.0331(8)	
H23	-0.41430	0.09390	1.05260	0.1200
C24	-0.129(4)	0.1588(12)	1.0534(8)	
H24	-0.17060	0.18010	1.08800	0.1350
C25	0.081(4)	0.1827(9)	1.0241(8)	
H25	0.17810	0.22040	1.03740	0.1290
C26	0.132(3)	0.1481(9)	0.9760(7)	
H26	0.26800	0.16450	0.95530	0.1060
C27	0.779(3)	-0.1149(8)	0.7444(6)	
C28	0.938(3)	-0.1578(8)	0.7319(6)	
C29	1.118(2)	-0.2123(7)	0.7178(7)	
C30	1.289(3)	-0.2327(7)	0.7617(6)	
H30	1.28430	-0.21100	0.79750	0.0770
C31	1.461(3)	-0.2852(9)	0.7497(7)	
H31	1.57500	-0.29870	0.77760	0.1020
C32	1.466(3)	-0.3172(8)	0.6982(7)	
H32	1.58130	-0.35330	0.69110	0.0960
C33	1.304(3)	-0.2971(8)	0.6561(6)	
H33	1.31220	-0.31830	0.62010	0.1000
C34	1.127(3)	-0.2449(9)	0.6674(7)	
H34	1.01210	-0.23260	0.63930	0.1000

Atomy 1,2	d 1,2 [Å]	Atomy 1,2	d 1,2 [Å]
C1—C2	1.325(14)	C17—C18	1.358(17)
C1—C10	1.410(16)	C17—H17	0.9300
C1—C7	1.489(17)	C18—H18	0.9300
C2—C3	1.393(18)	C19—C20	1.221(18)
C2—H2	0.9300	C20—C21	1.408(18)
C3—C4	1.46(2)	C21—C26	1.308(19)
C3—H3	0.9300	C21—C22	1.43(2)
C4—C5	1.359(17)	C22—C23	1.39(2)
C4—C11	1.447(19)	C22—H22	0.9300
C5—C6	1.385(17)	C23—C24	1.33(2)
C5—H5	0.9300	C23—H23	0.9300
C6—C7	1.391(18)	C24—C25	1.39(2)
C6—H6	0.9300	C24—H24	0.9300
C7—C8	1.411(16)	C25—C26	1.326(18)
C8—C9	1.396(16)	C25—H25	0.9300
C8—C19	1.445(18)	C26—H26	0.9300
C9—C10	1.377(17)	C27—C28	1.207(18)
C9—H9	0.9300	C28—C29	1.443(19)
C10—C27	1.483(19)	C29—C34	1.326(17)
C11—C12	1.172(16)	C29—C30	1.429(17)
C12—C13	1.383(19)	C30—C31	1.375(18)
C13—C14	1.353(18)	C30—H30	0.9300
C13—C18	1.444(18)	C31—C32	1.346(17)
C14—C15	1.377(18)	C31—H31	0.9300
C14—H14	0.9300	C32—C33	1.366(17)
C15—C16	1.387(19)	C32—H32	0.9300
C15—H15	0.9300	C33—C34	1.389(18)
C16—C17	1.37(2)	C33—H33	0.9300
C16—H16	0.9300	C34—H34	0.9300

5. Spis cytowanej literatury

1. A. M. Sladkov, "Karbin: tretja alotropnaja forma ugleroda", **2003**, Moskwa.
2. S. M. Grayson, J. M. J. Frechet, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3819.
3. A. H. M. Elwahy, K. Hafner, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 4079.
4. S. Schmitt, M. Baumgarten, J. Simon, K. Hafner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1078.
5. D. R. Lide, "CRC Handbook of Chemistry and Physics", *CRC Press*, **2003**, 5-56.
6. E. Heilbronner, K. Wieland, *Helv. Chim. Acta*, **1947**, *30*, 947.
7. R. W. Alder, S. P. East, J. N. Harvey, M. T. Oakley, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5375.
8. A. Stirling, M. Iannuzzi, A. Laio, M. Parrinello, *Chem. Phys. Chem.*, **2004**, *5*, 1558.
9. K.-P. Zeller, "Methoden der Organischen Chemie", **1986**, tom 5, część 2c, rozdział III "Azulene".
10. S. Berger, K.-P. Zeller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *49*, 3725.
11. J. Chickos, D. Hesse, S. Hosseini, G. Nichols, P. Webb, *Thermochim. Acta*, **1998**, *313*, 101.
12. S. W. Slayden, J. F. Liebman, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 1541.
13. G. W. Wheland, D. E. Mann, *J. Chem. Phys.*, **1949**, *17*, 264.
14. A. G. Anderson Jr., B. M. Steckler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 4941.
15. H. J. Tobler, A. Bauder, Hs. H. Günthard, *J. Mol. Spectr.*, **1965**, *18*, 239.
16. H. Möllerstedt, M. C. Piqueras, R. Crespo, H. Ottosson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 13938.
17. M. Beer, H. C. Longuet-Higgins, *J. Chem. Phys.*, **1955**, *23*, 1390.
18. J. W. Sidman, D. S. McClure, *J. Chem. Phys.*, **1956**, *24*, 757.
19. G. Viswanath, M. Kasha, *J. Chem. Phys.*, **1956**, *24*, 574.
20. P. Suppan, "Chemia i światło", **1997**, PWN, Warszawa.
21. U. Edlund, B. Eliasson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 950.
22. S. Ito, S. Kikuchi, N. Morita, T. Asao, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 5815.
23. S. Ito, H. Inabe, N. Morita, K. Ohta, T. Kitamura, K. Imafuku, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 1669.
24. J. Casado, R. P. Ortiz, J. T. L. Navarrete, S. Ito, N. Morita, *J. Phys. Chem. B*, **2004**, *108*, 18463.
25. C. Pagba, G. Zordan, E. Galoppini, E. L. Piatnitski, S. Hore, K. Deshayes, P. Piotrowiak, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9888.
26. H.-G. Löhr, F. Vögtle, W. Schuh, H. Puff, *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 2839.
27. H.-G. Löhr, F. Vögtle, *Chem. Ber.*, **1985**, *118*, 905.
28. H. Salman, Y. Abraham, S. Tal, S. Meltzman, M. Kapon, N. Tessler, Sh. Speiser, Y. Eichen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 2207.
29. T. Zieliński, M. Kędziołek, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 6231.
30. T. Makinoshima, M. Fujitsuka, M. Sasaki, Y. Araki, O. Ito, S. Ito, N. Morita, *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 368.
31. E. K. L. Yeow, M. Ziolk, J. Karolczak, S. V. Shevyakov, A. E. Asato, A. Maciejewski, R. P. Steer, *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 10980.
32. J. O. Morley, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7660.
33. J. O. Morley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1989**, 103.
34. A. E. Asato, R. S. H. Liu, V. P. Rao, Y. M. Cai, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 419.
35. R. Herrmann, B. Pedersen, G. Wagner, J.-H. Youn, *J. Organomet. Chem.*, **1998**, *571*, 261.

36. G. Iftime, P. G. Lacroix, K. Nakatani, A. C. Razus, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6853.
37. P. Wang, P. Zhu, Ch. Ye, A. E. Asato, R. S. H. Liu, *J. Phys. Chem. A*, **1999**, 103, 7076.
38. J. N. Woodford, C. H. Wang, A. E. Asato, R. S. H. Liu, *J. Chem. Phys.*, **1999**, 111, 4621.
39. P. G. Lacroix, I. Malfant, G. Iftime, A. C. Razus, K. Nakatani, J. A. Delaire, *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 2599.
40. D. A. Oulianov, A. E. Asato, P. M. Rentzepis, *Chem. Phys. Lett.*, **2000**, 327, 117.
41. Ch. Lambert, G. Nöll, M. Zabel, F. Hampel, E. Schmäzlin, Ch. Bräuchle, K. Meerholz, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 4232.
42. R. S. H. Liu, A. E. Asato, *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.*, **2003**, 4, 179.
43. L. Cristian, I. Sasaki, P. G. Lacroix, B. Donnadiou, I. Asselberghs, K. Clays, A. C. Razus, *Chem. Mater.*, **2004**, 16, 3543.
44. X. Zhou, A.-M. Ren, J.-K. Feng, X.-J. Liu, Ch.-Ch. Shu, *Chin. J. Chem.*, **2004**, 22, 38.
45. R. Lohoway, Ph. M. Keehn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 3797.
46. M. R. Churchill, P. H. Bird, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 800.
47. M. R. Churchill, J. Wormald, *Inorg. Chem.*, **1969**, 8, 716.
48. R. B. King, M. N. Ackermann, *Inorg. Chem.*, **1974**, 13, 637.
49. S. A. R. Knox, B. A. Sosinsky, F. G. A. Stone, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1975**, 1647.
50. F. Edelmann, U. Behrens, *J. Organomet. Chem.*, **1982**, 232, C24.
51. L. A. Oro, M. Valderrama, P. Cifuentes, C. Foces-Foces, F. H. Cano, *J. Organomet. Chem.*, **1984**, 276, 67.
52. F. Edelmann, S. Töpfke, U. Behrens, *J. Organomet. Chem.*, **1986**, 308, 27.
53. S. Töpfke, U. Behrens, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1987**, 26, 147.
54. H. Nagashima, A. Suzuki, M. Nobata, K. Aoki, K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, 71, 2441.
55. J. J. Schneider, D. Wolf, Ch. Janiak, O. Heinemann, J. Rust, C. Krüger, *Chem. Eur. J.*, **1998**, 4, 1982.
56. T. Farrell, T. Meyer-Friedrichsen, M. Malessa, D. Haase, W. Saak, I. Asselberghs, K. Wostyn, K. Clays, A. Persoons, J. Heck, A. R. Manning, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 29.
57. T. D. Lash, D. A. Colby, S. R. Graham, G. M. Ferrence, L. F. Szczepura, *Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 7326.
58. F. Wang, Y.-H. Lai, M. Y. Han, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4791.
59. R. E. Robinson, T. C. Holovics, S. F. Deplazes, G. H. Lushington, D. R. Powell, M. V. Barybin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 4432.
60. R. E. Robinson, T. C. Holovics, S. F. Deplazes, D. R. Powell, G. H. Lushington, W. H. Thompson, M. V. Barybin, *Organometallics*, **2005**, 24, 2386.
61. M. V. Barybin, M. H. Chisholm, N. S. Dalal, T. H. Holovics, N. J. Patmore, R. E. Robinson, D. J. Zipse, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 15182.
62. G. Tourillon, F. Garnier, *J. Electroanal. Chem.*, **1982**, 135, 173.
63. F. Remacle, S. Speiser, R. D. Levine, *J. Phys. Chem. B*, **2001**, 105, 5589.
64. I. Tanimoto, K. Kushioka, T. Kitagawa, K. Maruyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 3586.
65. A. G. Anderson Jr., A. Nelson, J. J. Tazuma, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 4980.
66. W. A. Niefiedow, L. K. Tarygina, L. W. Kriuczakowa, J. S. Riabokobylko, *Zh. Org. Khim.*, **1981**, 17, 570.
67. A. G. Anderson Jr., L. L. Replogle, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 2578.
68. P. de Wit, H. J. A. Lambrechts, H. Cerfontain, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1985**, 104, 68.

69. K. Hafner, H. Patzelt, H. Kaiser, *Liebigs Ann. Chem.*, **1962**, 656, 24.
70. M. Nakatsuji, Y. Hata, T. Fujihara, K. Yamamoto, M. Sasaki, H. Takekuma, M. Yoshihara, T. Minematsu, Sh. Takekuma, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 5983.
71. K. H. H. Fabian, *Praca doktorska*, **2000**, TU Darmstadt; praca jest dostępna w sieci pod adresem: <http://elib.tu-darmstadt.de/diss/000042>.
72. S. Hünig, B. Ort, *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 1905.
73. V. P. Le, P. R. Wells, *Aust. J. Chem.*, **1997**, 50, 1119.
74. T. Ueno, H. Toda, M. Yasunami, M. Yoshifuji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, 69, 1645.
75. A. G. Anderson Jr., E. J. Cowles, J. J. Tazuma, J. A. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 6321.
76. K. Hafner, A. Stephan, C. Bernhard, *Liebigs Ann. Chem.*, **1961**, 650, 42.
77. S. Ito, N. Morita, T. Asao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, 68, 1409.
78. W. Treibs, H.-J. Neupert, J. Hiebsch, *Chem. Ber.*, **1959**, 92, 141.
79. K. Hafner, C. Bernhard, *Liebigs Ann. Chem.*, **1959**, 625, 108.
80. K. Hafner, C. Bernhard, *Angew. Chem.*, **1957**, 69, 533.
81. M. Mühlstädt, W. Treibs, J. Mohr, *Chem. Ber.*, **1961**, 94, 808.
82. W. Treibs, J. Hiebsch, H.-J. Neupert, *Chem. Ber.*, **1959**, 92, 606.
83. S. Kurokawa, T. Safo, T. Noguchi, K. Yano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1975**, 48, 1559.
84. A. E. Asato, A. Peng, M. Z. Hossain, T. Mirzadegan, J. S. Bertram, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 3137.
85. K. Hafner, K.-L. Moritz, *Liebigs Ann. Chem.*, **1962**, 656, 40.
86. A. G. Anderson Jr., J. A. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 3824.
87. A. G. Anderson Jr., R. G. Anderson, *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 3578.
88. L. J. Mathias, Ch. G. Overberger, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1701.
89. A. G. Anderson Jr., R. Scotoni Jr., E. J. Cowles, Ch. G. Fritz, *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 1193.
90. T. Amemiya, M. Yasunami, K. Takase, *Chem. Lett.*, **1977**, 587.
91. T. Yanagisawa, K. Kosakai, Ch. Izawa, T. Tomiyama, M. Yasunami, *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, 39, 2429.
92. T. Okajima, S. Kurokawa, *Chem. Lett.*, **1997**, 69.
93. W. A. Niefiedow, N. A. German, G. I. Nikiszyn, *Zh. Org. Khim.*, **1983**, 19, 1123.
94. T. Nozoe, P. W. Yang, H. Ogawa, T. Toda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1968**, 41, 2095.
95. A. G. Anderson Jr., R. N. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 5669.
96. A. C. Razus, L. Birzan, S. Nae, S. A. Razus, V. Cimpeanu, C. Stanciu, *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 825.
97. T. Asao, S. Ito, N. Morita, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6345.
98. L. L. Replogle, J. R. Maynard, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 1909.
99. P. de Wit, H. Cerfontain, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1985**, 104, 25.
100. A. G. Anderson Jr., D. J. Gale, R. N. McDonald, R. G. Anderson, R. C. Rhodes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 29, 1373.
101. A. I. Graul, *Drug News Perspect.*, **2001**, 14, 12.
102. T. Yanagisawa, Sh. Wakabayashi, T. Tomiyama, M. Yasunami, K. Takase, *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 36, 641.
103. T. Yanagisawa, K. Kosakai, T. Tomiyama, M. Yasunami, K. Takase, *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, 38, 3355.
104. S. Mochizuki, M. Matsumoto, S. Wakabayashi, K. Kosakai, A. Tomiyama, S. Kishimoto, *J. Gastroenterol.*, **1996**, 31, 785.
105. W. A. Niefiedow, L. W. Kriuczkowa, *Zh. Org. Khim.*, **1977**, 13, 1732.
106. W. A. Niefiedow, L. W. Kriuczkowa, L. K. Tarygina, *Zh. Org. Khim.*, **1977**, 13, 1735.

107. F. Terrier, *"Nucleophilic Aromatic Displacement: The Influence of the Nitro Group"*, **1991**, VCH, New York.
108. O.N. Chupakin, V.N. Charushin, H.C. van der Plas, *"Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen"*, **1994**, Academic Press, San Diego.
109. M. Małosza, K. Staliński, *Polish J. Chem.*, **1999**, *73*, 151.
110. E. V. Malykhin, V. D. Shteingarts, *Zh. Org. Khim.*, **1987**, *23*, 1039.
111. H. C. Van der Plas, M. Woźniak, *Croatica Chemica Acta*, **1986**, *59*, 33.
112. Yu. G. Gololobow, P. P. Onysko, *Zh. Obsh. Khim.*, **1979**, *49*, 39.
113. M. F. Budyka, L. N. Koikow, A. N. Kost, P. B. Terentjew, *Khim. Geterosykl. Soedin.*, **1978**, 1272.
114. K. Hafner, H. Weldes, *Liebigs Ann. Chem.*, **1957**, *606*, 90.
115. M. Małosza, M. Kędziorek, S. Ostrowski, *Synthesis*, **2002**, 2517.
116. S. Hünig, K. Hafner, B. Ort, M. Müller, *Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 1222.
117. N. Abe, T. Morita, K. Takase, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 3883.
118. T. Morita, N. Abe, K. Takase, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2000**, 3063.
119. N. Abe, K. Takase, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4739.
120. K. Hafner, C. Bernhard, R. Müller, *Liebigs Ann. Chem.*, **1961**, *650*, 35.
121. C. M. Lok, M. D. Boer, J. Cornelisse, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1973**, *92*, 340.
122. A.-H. Chen, T. Nozoe, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7511.
123. M. Małosza, R. Podraza, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 193.
124. Y. Fukazawa, S. Usui, Y. Kurata, Y. Takeda, N. Saito, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2982.
125. K. Kikuchi, Y. Maki, N. Saito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1978**, *51*, 3087.
126. R. N. McDonald, H. E. Petty, N. L. Wolfe, J. V. Paukstelis, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1877.
127. M. Bühl, W. Koźmiński, A. Linden, D. Nanz, D. Sperandio, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta*, **1996**, *79*, 837.
128. R. Podraza, *Praca doktorska*, **1998**, IChO PAN, Warszawa.
129. M. Małosza, J. Winiarski, *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 282.
130. T. Lemek, M. Małosza, D. S. Stephenson, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 2793.
131. M. Małosza, K. Sienkiewicz, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4199.
132. G. Mattersteig, W. Pritzkov, V. Voerckel, *J. Prakt. Chem.*, **1990**, *332*, 569.
133. A. R. Katritzky, K. S. Laurenzo, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3978.
134. P. F. Pagoria, A. R. Mitchell, R. D. Schmidt, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2934.
135. S. Seko, N. Kawamura, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 442.
136. M. Małosza, M. Bialecki, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4878.
137. M. Małosza, R. Kuciak, K. Wojciechowski, *Liebigs Ann. Chem.*, **1994**, 615.
138. P. W. Osiński, *Praca magisterska*, **1999**, IChO PAN, Warszawa.
139. M. Małosza, P. W. Osiński, S. Ostrowski, *Polish J. Chem.*, **2001**, *75*, 275.
140. J. Suwiński, K. Świerczek, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1639.
141. T. Fujita, T. Morita, K. Takase, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2585.
142. T. Morita, T. Fujita, K. Takase, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, *53*, 1647.
143. A.-H. Chen, Sh.-Ch. Chiu, Y.-Ch. Kuo, *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 2701.
144. P. Appukkuttan, W. Dehaen, E. Van der Eycken, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4713.
145. A. R. Gholap, K. Venkatesan, R. Pasricha, T. Daniel, R. J. Lahoti, K. V. Srinivasan, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4869.
146. C. E. Castro, R. D. Stephens, *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2163.
147. W. B. Austin, N. Bilow, W. J. Kelleghan, K. S. Y. Lau, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2280.
148. Q.-Y. Chen, Z.-Y. Yang, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1171.
149. Q.-Y. Chen, Y.-B. He, *Synthesis*, **1988**, 896.

150. D. A. Alonso, C. Nájera, M. C. Pacheco, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 9365.
151. N. E. Leadbeater, B. J. Tominack, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8653.
152. J.-H. Li, Y. Liang, Y.-X. Xie, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4393.
153. F. Diederich, P. J. Stang, "*Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*", Wiley-VCH: New York, **1998**, rozdział 5.3.5.1.
154. E. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1979.
155. N. A. Bumagin, L. I. Sukhomlinova, E. V. Luzikova, T. P. Tolstaya, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 897.
156. U. Radhakrishnan, P. J. Stang, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 859.
157. J. Wu, Y. Liao, Z. Yang, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3642.
158. X. Fu, S. Zhang, J. Yin, D. P. Schumacher, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 6673.
159. D. Gelman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5993.
160. W. P. Gallagher, R. E. Maleczka Jr., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6775.
161. M. Ansorge, T. J. J. Müller, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *585*, 174.
162. N. Yoneda, S. Matsuoka, N. Miyaura, T. Fukuhara, A. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*, 2124.
163. T. Sakamoto, F. Shiga, A. Yasuhara, D. Uchiyama, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Synthesis*, **1992**, 746.
164. L. Anastasia, E. Negishi, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3111.
165. Q. Liu, D. Burton, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4371.
166. S. Ito, H. Inabe, T. Okujima, N. Morita, M. Watanabe, N. Harada, K. Imafuku, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 7090.
167. F. Liu, E. Negishi, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8591.
168. S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8551.
169. H.-F. Chow, Ch.-W. Wan, K.-H. Low, Y.-Y. Yeung, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1910.
170. Ch. Yang, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2002**, *21*, 1020.
171. A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1841.
172. R. McCrindle, G. Ferguson, G. J. Arsenault, A. J. McAlees, D. K. Stephenson, *J. Chem. Res. Synop.*, **1984**, 360.
173. F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Chem. Lett.*, **1992**, 2177.
174. Ch. Amatore, E. Carré, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics*, **1995**, *14*, 1818.
175. Ch. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 314.
176. Ch. Amatore, S. Bensalem, S. Ghalem, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.*, **2004**, *689*, 4642.
177. J. Tsuji, "*Transition Metal Reagents and Catalysts*", **2000**, John Wiley & Sons, Ltd: Chichester; rozdział 3.2.1.
178. S. Torii, H. Okumoto, A. Nishimura, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4167.
179. E. Negishi, M. Ay, T. Sigihara, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *49*, 5471.
180. W. A. Herrmann, Ch. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fisher, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1844.
181. B. L. Shaw, *New. J. Chem.*, **1998**, 77.
182. W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, K. Öfele, Ch. Broßmer, M. Beller, H. Fischer, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1996**, *108*, 51.
183. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467.
184. R. M. Coates, S. E. Denmark, "*Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Reagents, Auxiliaries, and Catalysts for C-C Bond Formation*", **1999**, Wiley, Chichester.
185. Ch. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 254.
186. Ch. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8375.
187. Ch. Amatore, A. Jutand, F. Lemaître, J. L. Ricard, S. Kozuch, S. Shaik, *J. Organomet. Chem.*, **2004**, *689*, 3728.

188. Ch. Amatore, E. Carré, A. Jutand, M. A. M'Barki, G. Meyer, *Organometallics*, **1995**, *14*, 5605.
189. T. Hundertmark, A. F. Littke, S. L. Buchwald, G. C. Fu, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1729.
190. W. A. Herrmann, K. Öfele, D. v. Preysing, S. K. Schneider, *J. Organomet. Chem.*, **2003**, *687*, 229.
191. J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2527.
192. R. A. Batey, M. Shen, A. J. Lough, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1411.
193. W. A. Herrmann, Ch. Brossmer, C.-P. Reisinger, T. H. Riermeier, K. Öfele, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, 1357.
194. W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C.-P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 23.
195. K. Nakamura, H. Okubo, M. Yamaguchi, *Synlett.*, **1999**, 549.
196. V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3679.
197. M. A. De la Rosa, E. Velarde, A. Guzmán, *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 2059.
198. Y. Mori, M. Seki, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1571.
199. A. Köllhofer, T. Pullmann, H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1056.
200. A. Soheili, J. Albaneze-Walker, J. A. Murry, P. G. Dormer, D. L. Hughes, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4191.
201. M. Feuerstein, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8443.
202. M. R. Buchmeiser, T. Schareina, R. Kempe, K. Wurst, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *634*, 39.
203. Ch.-A. Lin, F.-T. Luo, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7565.
204. M. Feuerstein, F. Berthiol, H. Doucet, M. Santelli, *Synthesis*, **2004**, 1281.
205. M. Feuerstein, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1603.
206. Ch. A. Tolman, *Chem. Rev.*, **1977**, *77*, 313.
207. A. Immirzi, A. Musco, *Inorg. Chim. Acta*, **1977**, *25*, L41.
208. Wm. A. Henderson Jr., C. A. Streuli, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 5791.
209. J. R. Sowa Jr., R. J. Angelici, *Inorg. Chem.*, **1991**, *30*, 3534.
210. P. B. Dias, M. E. M. de Piedade, J. A. M. Simoes, *Coord. Chem. Rev.*, **1994**, *135/136*, 737.
211. N. G. Andersen, B. A. Keay, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 997.
212. L. Davidson, K. W. Freebairn, A. T. Russell, H. S. Trivedi, W. Hayes, *Synlett.*, **2002**, 251.
213. A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4324.
214. Ch. Amatore, E. Blart, J. P. Genet, A. Jutand, S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6829.
215. R. B. DeVasher, L. R. Moore, K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7919.
216. J.-P. Genet, E. Blart, M. Savignac, *Synlett.*, **1992**, 715.
217. A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4176.
218. D. Méry, K. Heuzé, D. Astruc, *Chem. Commun.*, **2003**, 1934.
219. M. Alami, F. Ferri, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6403.
220. A. Mori, M. S. M. Ahmed, A. Sekiguchi, K. Masui, T. Koike, *Chem. Lett.*, **2002**, 756.
221. Sh.-X. Liu, Ch. Michel, M. Schmittel, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3959.
222. K. Kobayashi, N. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2487.
223. R. P. Hsung, J. R. Babcock, Ch. E. D. Chidsey, L. R. Sita, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4525.
224. M. P. R. Spee, B. Ader, P. Steenwinkel, H. Kooijman, A. L. Spek, G. van Koten, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, *598*, 24.
225. Z. Novák, P. Nemes, A. Kotschy, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4917.
226. S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis*, **1980**, 627.
227. A. Mori, T. Shimada, T. Kondo, A. Sekiguchi, *Synlett.*, **2001**, 649.

228. M. Małosza, M. Fedoryński, "Encyclopedia of Catalysis", Wiley, New York, **2003**, Vol. 5, (Red.: I.T. Horváth), 511-564.
229. A. Carpita, A. Lessi, R. Rossi, *Synthesis*, **1984**, 571.
230. S. Ito, H. Inabe, T. Okujima, N. Morita, M. Watanabe, K. Imafuku, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 8343.
231. S. Ito, A. Nomura, N. Morita, Ch. Kabuto, H. Kobayashi, S. Maejima, K. Fujimori, M. Yasunami, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7295.
232. L. Blecher, N. D. P. Cosford, *Synlett.*, **1995**, 1115.
233. J.-F. Nguefack, V. Bolitt, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5527.
234. N. A. Powell, S. D. Rychnovsky, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7901.
235. T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1287.
236. T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3051.
237. T. Jeffery, J.-Ch. Galland, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4103.
238. T. Jeffery, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10113.
239. A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **2001**, 2908.
240. T. Mandai, T. Matsumoto, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2513.
241. E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 3769.
242. K. H. H. Fabian, A. H. M. Elwah, K. Hafner, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 2855.
243. G. Clauß, W. Ried, *Chem. Ber.*, **1975**, *108*, 528.
244. T. Nozoe, S. Seto, S. Matsumura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1962**, *35*, 1990.
245. C. Wentrup, H.-W. Winter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, *17*, 688.
246. E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 151.
247. E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1977**, 869.
248. J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4997.
249. K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett.*, **1994**, 107.
250. S. Ito, M. Ando, A. Nomura, N. Morita, Ch. Kabuto, H. Mukai, K. Ohta, J. Kawakami, A. Yoshizawa, A. Tajiri, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 3939.
251. S. Ito, H. Inabe, N. Morita, A. Tajiri, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1774.
252. R. N. McDonald, J. M. Richmond, J. R. Curtis, H. E. Petty, T. L. Hoskins, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 1811.
253. M. Małosza, A. Tyrała, *Synthesis*, **1987**, 1142.
254. T. Morita, H. Kanzawa, K. Takase, *Chem. Lett.*, **1977**, 753.
255. T. Asao, *Pure & Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 507.
256. S. Ito, R. Yokoyama, T. Okujima, T. Terazono, T. Kubo, A. Tajiri, M. Watanabe, N. Morita, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 1947.
257. R. Boothe, Ch. Dial, R. Conaway, R. M. Pagni, G. W. Kabalka, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2207.
258. L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1237.
259. M. Rottländer, P. Knochel, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 203.
260. H. Niederprüm, P. Voss, V. Beyl, *Liebigs Ann. Chem.*, **1973**, 20.
261. T. Nozoe, T. Asao, H. Susumago, M. Ando, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1974**, *47*, 1471.
262. T. Morita, K. Hirose, K. Takase, *Formosan Sci.*, **1992**, *45*, 95.
263. T. Nozoe, H. Takeshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, *69*, 1149.
264. B.-Ch. Hong, S.-Sh. Sun, *Chem. Commun.*, **1996**, 937.
265. R. Yokoyama, S. Ito, T. Okujima, T. Kubo, M. Yasunami, A. Tajiri, N. Morita, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8191.
266. L. T. Scott, P. Grütter, R. E. Chamberlain III, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4852.
267. L. T. Scott, Ch. M. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4857.
268. C. Mazal, J. Castulik, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 2741.
269. Ch. Amatore, F. Pflüger, *Organometallics*, **1990**, *9*, 2276.

270. Z. Csákai, R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Inorg. Chim. Acta*, **1999**, 286, 93.
271. Ch. Amatore, E. Carré, A. Jutand, Y. Medjour, *Organometallics*, **2002**, 21, 4540.
272. Ch. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 9531.
273. J. M. Robertson, H. M. M. Shearer, G. A. Sim, D. G. Watson, *Acta Cryst.*, **1962**, 15, 1.
274. M. Piacenza, S. Grimme, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 14841.
275. T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, 44, 581.
276. R. F. Heck, J. P. Nolley Jr., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2320.
277. I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 3009.
278. A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 2945.
279. H. Horino, T. Asao, N. Inoue, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, 64, 183.
280. M. Saito, T. Morita, K. Takase, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, 53, 3276.
281. J. Song, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta*, **1999**, 82, 309.
282. A. H. M. Elwahi, K. Hafner, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2859.
283. A. H. M. Elwahi, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 711.
284. A. V. Shastin, V. N. Korotchenko, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, *Synthesis*, **2001**, 2081.
285. V. N. Korotchenko, A. V. Shastin, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2002**, 883.
286. V. N. Korotchenko, A. V. Shastin, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 1906.
287. M. Kędziołek, K. Hafner, H. J. Lindner, *Acta Cryst.*, **2003**, E59, o657.
288. M. Kędziołek, K. Hafner, H. J. Lindner, *Acta Cryst.*, **2003**, E59, o860.
289. S. Ito, H. Inabe, T. Okujima, N. Morita, M. Watanabe, N. Harada, K. Imafuku, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1085.
290. K. Hafner, *Angew. Chem.*, **1955**, 67, 301.
291. K. Rudolf, D. Robinette, T. Koenig, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 641.
292. T. K. Panda, M. T. Gamer, P. W. Roesky, *Organometallics*, **2003**, 22, 877.
293. R. Robinson, K. Rudolf, T. Koenig, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5871.
294. O. Attanasi, S. Gasperoni, C. Carletti, *J. Prakt. Chem.*, **1980**, 322, 1063.
295. J. G. Lee, J. P. Hwang, *Chem. Lett.*, **1995**, 507.
296. S. Chandrasekhar, Ch. R. Reddy, M. V. Reddy, *Chem. Lett.*, **2000**, 430.
297. S. H. Pines, J. M. Chemerda, M. A. Kozłowski, *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 3446.
298. J. G. Lee, K. H. Kwak, J. P. Hwang, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 6677.
299. P. K. Pradhan, S. Dey, P. Jaisankar, V. S. Giri, *Synth. Commun.*, **2005**, 35, 913.
300. S. P. Chavan, P. Soni, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 3161.
301. J. R. Maloney, R. E. Lee, *Synthesis*, **1978**, 212.
302. S. B. Said, J. Skarzewski, J. Młochowski, *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 1851.
303. G. M. Bennett, W. L. C. Pratt, *J. Chem. Soc.*, **1929**, 1465.
304. G. M. Bennett, E. V. Bell, *Org. Synth., Coll. Vol. II*, **1943**, 223.
305. M. Saito, T. Morita, K. Takase, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, 53, 3696.
306. M. Sommelet, *Compt. Rend.*, **1913**, 157, 852.
307. H. R. Nace, J. J. Monagle, *J. Org. Chem.*, **1959**, 24, 1792.
308. N. Kornblum, W. J. Jones, G. J. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 4113.
309. K. Kurotobi, H. Tabata, M. Miyauchi, R. A. F. M. Mustafizur, K. Migita, T. Murafuji, Y. Sugihara, H. Shimoyama, K. Fujimori, *Synthesis*, **2003**, 30.
310. K. Kurotobi, M. Miyauchi, K. Takakura, T. Murafuji, Y. Sugihara, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3663.
311. H. R. Dieter, *Praca doktorska*, **1986**, TH Darmstadt.
312. E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2647.
313. H. Firouzabadi, E. Ghaderi, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 839.

314. K. S. Kim, S. Chung, I. H. Cho, C. S. Hahn, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2559.
315. S. Schmitt, *Praca doktorska*, **1998**, TU Darmstadt.
316. G. J. Roth, B. Liepold, S. G. Müller, H. J. Bestmann, *Synthesis*, **2004**, 59.
317. T. Morita, K. Takase, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1982**, 55, 1144.
318. M. Iyoda, K. Sato, M. Oda, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 3829.
319. D. A. Becker, J. J. Ley, L. Echegoyen, R. Alvarado, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 4678.
320. S. Ito, T. Okujima, N. Morita, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2002**, 1896.
321. K. Kurotobi, H. Tabata, M. Miyauchi, T. Murafuji, Y. Sugihara, *Synthesis*, **2002**, 1013.
322. S. Ito, T. Terazono, T. Kubo, T. Okujima, N. Morita, T. Murafuji, Y. Sugihara, K. Fujimori, J. Kawakami, A. Tajiri, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 5357.
323. G. Eglinton, A. R. Galbraith, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 889.
324. Y. Nishihara, K. Ikegashira, K. Hirabayashi, J. Ando, A. Mori, T. Hiyama, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 1780.
325. M. J. Mio, L. C. Kopel, J. B. Braun, T. L. Gadzikwa, K. L. Hull, R. G. Brisbois, Ch. J. Markworth, P. A. Grieco, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3199.
326. O. Wennerström, *Acta Chemica Scandinavica*, **1971**, 25, 789.
327. A. Mikus, V. Sashuk, M. Kędziorek, C. Samojłowicz, S. Ostrowski, K. Grela, *Synlett.*, **2005**, 1142.
328. W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2923.
329. W. K. Czajkowskij, W. I. Skorochodow, W. D. Filimonow, *Zh. Org. Khim.*, **2001**, 37, 1572.
330. M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 2931.
331. A. M. P. Koskinen, L. Munoz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 652.
332. M. Regitz, J. Hocker, *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 179.
333. W. A. Noyes, *Org. Synth., Coll. Vol. II*, **1943**, 108.
334. G. G. Kleinspehn, J. A. Jung, S. A. Studniarz, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 460.



B Org. 281/06

O-B.281/06



80000000073314