

Joanna Piechowska

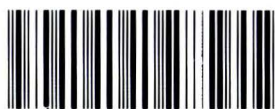
**Pochodne chinoliny jako modele  
wewnętrzcząsteczkowego przeniesienia protonu w  
stanie wzbudzonym**

A-21-6  
K-c-125  
k-g-150  
K-c-130

dl. i. K. K.

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.329**



1000000070345

Praca przedstawiona Radzie Naukowej  
Instytutu Chemii Organicznej Polskiej  
Akademii Nauk celem uzyskania stopnia  
doktora nauk chemicznych

Promotor:

Prof. dr hab. Daniel T. Gryko

Warszawa 2011



B. Org. 329/11

*W tym miejscu pragnę podziękować wszystkim, którzy przyczynili się do powstania niniejszej pracy.*

*Dziękuję Profesorowi Danielowi Gryko za nieograniczoną cierpliwość i wszelką udzieloną pomoc w realizacji projektu badawczego.*

*Dziękuję również Michałowi Cyrańskiemu, Oldze Vethokhinie, Alinie Majce oraz Mariuszowi Tasiorowi za okazywany entuzjazm w dzieleniu się wiedzą.*

*Dziękuję koleżankom i kolegom z zespołu X za stworzenie unikalnej atmosfery pracy - w szczególności kilku osobom z tego grona za przyjaźń, nieocenione wsparcie i długie rozmowy.*

Niniejsza praca została wykonana w latach 2006-2011 w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk.

Wyniki badań opisanych w pracy zostały częściowo opublikowane:

1. Gryko, D. T.; Piechowska, J.; Tasior, M.; Waluk, J.; Orzanowska, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4747-4750.  
“From bifunctional nucleophilic behavior of DBU to a new heterocyclic fluorescent platform”
2. Gryko, D. T.; Piechowska, J. Vetokhina, V.; Wójcik, D. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 1514-1519.  
„Fluorescent dyes with 2-amino-4,7-diazaindole skeleton: synthesis and spectroscopy”
3. Gryko, D. T.; Piechowska, J.; Gałęzowski, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1297-1300.  
„Strongly Emitting Fluorophores Based on 1-Azaperylene Scaffold”

Wyniki badań opisanych w pracy zostały zaprezentowane na jednej, międzynarodowej konferencji:

BOSS XII (12th Belgian Organic Synthesis Symposium) Namur, Belgia, 11-16 lipiec 2010

---

## Spis treści

<b>1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY</b> .....	<b>1</b>
<b>2. CZĘŚĆ LITERATUROWA</b> .....	<b>4</b>
2.1. TWORZENIE WIĄZANIA WĘGIEL - TLLEN (C-O) .....	4
2.1.1. Reakcje katalizowane palladem .....	5
2.1.1.1. Historia i aktualny stan wiedzy na temat mechanizmu tworzenia wiązania węgiel-tlen poprzez C-H aktywację, wspomaganą obecnością grupy kierującej .....	5
2.1.1.1.1. Cyklopalladowanie - etap A mechanizmu .....	6
2.1.1.1.2. Utlenianie – etap C mechanizmu (ustalenie budowy kompleksu palladu (IV)).....	7
2.1.1.1.3. Reduktywna eliminacja – etap C mechanizmu.....	8
2.1.1.2. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ w roli utleniacza terminalnego.....	11
2.1.1.2.1. Utlenianie wiązania $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ .....	13
2.1.1.3. IOAc w roli utleniacza terminalnego.....	14
2.1.1.4. Nadtlenki w roli utleniacza terminalnego .....	16
2.1.1.4.1. Bezpośrednie C-H hydroksylowanie .....	20
2.1.1.4.2. Utlenianie wiązania $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ .....	21
2.1.1.5. Tlen cząsteczkowy w roli utleniacza terminalnego .....	22
2.1.1.5.1. Wpływ charakteru elektronowego grupy kierującej na C-H aktywację .....	22
2.1.2. Reakcje katalizowane solami miedzi .....	24
2.1.3. Reakcje katalizowane solami rodu.....	26
2.1.4. Wersja wewnątrzcząsteczkowa reakcji tworzenia wiązania C-O .....	27
2.2. TWORZENIE WIĄZANIA WĘGIEL – AZOT (C-N) .....	28
2.2.1. Wersja wewnątrzcząsteczkowa tworzenia wiązania C-N .....	28
2.2.2. Wersja międzycząsteczkowa tworzenia wiązania C-N .....	32
2.2.3. Reakcje katalizowane metalami innymi niż pallad .....	35
2.3. TWORZENIE WIĄZANIA WĘGIEL – SIARKA (C-S).....	37
2.4. TWORZENIE WIĄZANIA WĘGIEL – CHLOROWIEC (C-X) .....	39
2.5. TWORZENIE WIĄZANIA WĘGIEL – FLUOR (C-F) .....	43
2.6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....	45
<b>3. BADANIA WŁASNE</b> .....	<b>47</b>
3.1. SYNTEZA SUBSTRATÓW DO REAKCJI BEZPOŚREDNIEGO ACETOKSYLOWANIA WIĄZANIA C-H .....	47
3.1.1. Synteza podstawowych pochodnych benzochinoliny .....	47
3.1.1.1. Modyfikacja pierścienia A – fenolowego .....	47
3.1.1.2. Modyfikacja pierścienia B – środkowego .....	53
3.1.1.3. Modyfikacja pierścienia C – pirydynowego .....	55
3.1.2. Synteza analogów benzochinoliny .....	66
3.1.2.1. Analogi akrydynowe .....	66
3.1.2.2. Analogi fenantrydynowe .....	69
3.1.2.3. Azaperylen .....	71

3.1.2.4.	Analogi fenazykowe .....	75
3.1.2.5.	Analogi z ingerencją w pierścieniu B .....	77
3.1.2.6.	Inne analogi benzo[h]chinoliny.....	79
3.1.3.	Podsumowanie i wnioski .....	83
3.2.	<b>OTRZYMYWANIE FENOLOWYCH POCHODNYCH I ANALOGÓW</b>	
	<b>BENZO[H]CHINOLINY Z WYKORZYSTANIEM REAKCJI SANFORD.....</b>	<b>83</b>
3.2.1.	Reakcja Sanford.....	85
3.2.2.	Wstępna optymalizacja i próby zastosowania nowych warunków na wybranych substratach .....	86
3.2.3.	Próby otrzymania amino-10-hydroksybenzo[h]chinolin .....	97
3.2.4.	Otrzymywanie hydroksylowych analogów fenazyny .....	100
3.2.5.	Otrzymywanie 12-hydroksy-1-azaperylenu.....	101
3.2.6.	Otrzymywanie hydroksylowych analogów akrydyny.....	103
3.2.7.	Otrzymywanie hydroksylowych pochodnych zawierających egzocykliczne wiązanie wielokrotne.....	106
3.2.8.	Próby otrzymania fenoli, ze związków zawierających dodatkowe atomy azotu. ....	109
3.2.9.	Próby otrzymania fenoli ze związków z podstawnikami wrażliwymi na hydrolizę .....	113
3.2.10.	Podsumowanie i wnioski .....	117
3.3.	<b>BADANIA SPEKTROSKOPOWE I OBLICZENIA MOLEKULARNE .....</b>	<b>119</b>
3.3.1.	Właściwości spektroskopowe otrzymanych fenoli .....	119
3.3.2.	Przesłanki literaturowe .....	122
3.3.3.	Obliczenia własne – wprowadzenie.....	123
3.3.4.	Wstępne zestawienie danych eksperymentalnych z obliczeniowymi .....	124
3.3.5.	Szczegółowe porównanie otrzymanych wyników eksperymentalnych i obliczeniowych. ....	126
3.3.5.1.	Pochodne 10-hydroksybenzo[h]chinoliny.....	126
3.3.5.2.	Analogi 10-hydroksybenzo[h]chinoliny.....	131
3.3.5.3.	12-Hydroksy-1-azaperylen (HAP).....	133
3.3.6.	Właściwości optyczne pochodnych diazaindolu.....	135
3.3.7.	Podsumowanie i wnioski dotyczące rozdziału poświęconego wynikom eksperymentalnym i obliczeniowym.....	137
<b>4.</b>	<b>PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>138</b>
<b>5.</b>	<b>CZEŚĆ EKSPERYMENTALNA .....</b>	<b>140</b>
5.1.	UWAGI OGÓLNE .....	140
5.2.	OPIS SYNTEZY I CHARAKTERYSTYKA OTRZYMANYCH ZWIĄZKÓW .....	141
5.2.1.	Substraty do reakcji acetoksylowania.....	141
5.2.1.1.	Substraty ulegające reakcji acetoksylowania .....	141
5.2.1.2.	Substraty nieulegające reakcji acetoksylowania lub reagujące inaczej .....	144

5.2.2.	Inne związki .....	147
5.2.3.	Produkty finalne wykazujące fluorescencję .....	150
5.2.4.	Produkty finalne nie wykazujące fluorescencji .....	156
5.3.	DANE KRYSTALOGRAFICZNE .....	163
5.4.	UWAGI OGÓLNE NA TEMAT OBLICZEŃ .....	164
<b>6.</b>	<b>LITERATURA CYTOWANA .....</b>	<b>165</b>



---

**Wykaz skrótów stosowanych w pracy:**

Ac	-	acetyl
Ar	-	podstawnik arylowy
Bn	-	benzyl
BINAP	-	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
Boc	-	<i>tert</i> -butyloksykarbonyl
BSA	-	<i>N,O</i> -Bis(trimetylosililo)acetamid
Bu	-	butyl, jeśli nie zaznaczono inaczej <i>n</i> -butyl
<i>n</i> -Bu	-	<i>n</i> -butyl
<i>t</i> -Bu	-	<i>tert</i> -butyl
C	-	oryginalne stężenie molowe katalizatora Pd(OAc) <sub>2</sub> w reakcji Sanford: $23 \times 10^{-4}$ M
cod	-	(1 <i>Z</i> ,5 <i>Z</i> )-cyklookta-1,5-dien
DBU	-	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-8-en
DCE	-	dichloroetan
DDQ	-	2,3-dichloro-5,6-dicyjanobenzochinon
DESIPT	-	ang. <i>Double Excited State Intramolecular Proton Transfer</i>
DG	-	grupa kierująca
DMAP	-	4- <i>N,N</i> -dimetyloaminopirydyna
DME	-	1,2-dimetoksyetan (glim)
DMF	-	dimetyloformamid
DMSO	-	dimetylosulfotlenek
$\epsilon$	-	molowy współczynnik absorpcji
Et	-	etyl
ESIPT	-	ang. <i>Excited State Intramolecular Proton Transfer</i>
G	-	grupa, podstawnik
F <sup>+</sup>	-	elektrofilowy reagent fluorujący
$f_k$	-	moc oscylatora dla formy 'keto'
GC	-	chromatografia gazowa
Diglim	-	eter dimetylowy glikolu dietylenowego
h	-	godzina
HMDS	-	heksametylodisilazan
HMPA	-	heksametylofosforamid
Kat.	-	katalizator

L	-	ligand
Me	-	metyl
MS	-	sita molekularne np. MS 4Å o wielkości porów 4Å
Ms	-	mesyl, metanosulfonyl
MPM	-	4-metoksyfenylometyl, p-metoksybenzyl
MTBE	-	eter metylowo <i>tert</i> -butylowy
MW	-	promieniowanie krótkofalowe
NMR	-	magnetyczny rezonans jądrowy
NCS	-	<i>N</i> -chlorosukcynimid, <i>N</i> -chloroimid kwasu bursztynowego
Ns	-	4-nitrofenylosulfonyl
<i>o</i> -Ns	-	2-nitrofenylosulfonyl
NXS	-	<i>N</i> -halogenosukcynimid, <i>N</i> -halogenoimidy kwasu bursztynowego
OAc	-	ester, główny produkt reakcji acetoksylowania
OH	-	fenol, zhydrolizowany produkt reakcji acetoksylowania
OPFB	-	pentafluorobenzoesan
OPiv	-	piwalan
PAH	-	aromatyczne węglowodory policykliczne
PG	-	grupa zabezpieczająca
Ph	-	fenyl
PIFA	-	PhI(CO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<i>i</i> -Pr	-	<i>izo</i> -propyl
Py	-	pirydyna
SANFORD	-	Pd(OAc) <sub>2</sub> , PhI(OAc) <sub>2</sub> , MeCN, 75°C
SANFORD 150-	-	Pd(OAc) <sub>2</sub> , PhI(OAc) <sub>2</sub> , MeCN, 150°C
SANFORD 120-	-	Pd(OAc) <sub>2</sub> , PhI(OAc) <sub>2</sub> , MeCN, 120°C
SET	-	transfer pojedynczego elektronu
T	-	temperatura reakcji wyrażona w °C
ΔT	-	temperatura wrzenia reakcji
TBAHS	-	wodorosiarczanu tetrabutylamoniowy
TBHP	-	wodoronadtlenek <i>tert</i> -butylu
TBP	-	nadtlenek <i>tert</i> -butylu
TBS	-	<i>tert</i> -butylodimetylosilil
Tf	-	trifluorometylosulfonyl, CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>

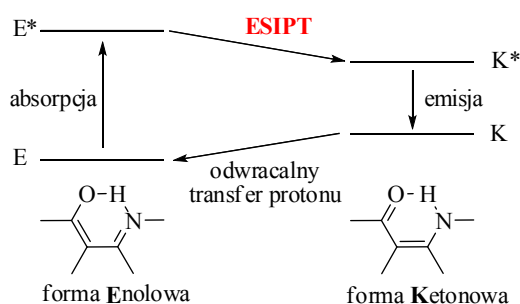
TFA	-	kwask trifluorooctowy
THF	-	tetrahydrofuran
TIPS	-	tri-( <i>izo</i> -propylo)silil
TLC	-	chromatografia cienkowarstwowa
TMS	-	trimetylosilil
TMSOAc	-	octan trimetylosililowy
tolpy	-	2- <i>orto</i> -tolylopirydyna
Ts	-	tosyl, p-toluenosulfonyl
W	-	wydajność wyrażona w %
X	-	chlorowiec (Cl, Br lub I)
z	-	0.89 mmol, oryginalna liczba moli benzo[ <i>h</i> ]chinoliny dla warunków reakcji Sanford

## 1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

W chemii barwników funkcjonalnych jeden z najbardziej gorących tematów dotyczy związków, w których zachodzi wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie protonu w stanie wzbudzonym (*ang.* Excited State Intramolecular Proton Transfer, ESIPT).<sup>1</sup> Nietypową fluorescencję, wynikającą jak się później okazało z międzycząsteczkowego przeniesienia protonu w stanie wzbudzonym, po raz pierwszy zaobserwował Terenin w 1947 roku.<sup>2</sup> Fioletowa fluorescencja neutralnej formy akrydyny zmieniała się na jasnozieloną po jej sprotonowaniu, gdzie donorem protonu były różne, krystaliczne kwasy organiczne.

Proces ESIPT zakłada przeniesienie protonu z grupy hydroksylowej (lub aminowej) na akceptor (azot typu pirydynowego, tlen grupy karbonylowej) poprzez wewnątrzcząsteczkowy układ wiązań wodorowych (Rysunek 1).<sup>3</sup> Czterostopniowa reakcja przeniesienia protonu następuje natychmiast po fotowzbudzeniu (absorpcji promieniowania przez cząsteczkę w stanie podstawowym E).

**Rysunek 1**  
**Zjawisko ESIPT**



Powstały tautomer „keto” różni się zasadniczo od formy „enolowej” zarówno pod względem struktury jak i budowy elektronowej. Analiza powyższego rysunku (Rysunek 1) wyraźnie wykazuje, że emisja światła ze stanu K\* będzie znacząco przesunięta batochromowo w stosunku do absorpcji (co prowadzi do bardzo dużego przesunięcia Stokesa).

Zjawisko to obserwuje się dla znacznej grupy pochodnych heterocyklicznych, takich jak np.: 2-(2-hydroksyfenylo)imidazol,<sup>4</sup> 2-(2-hydroksyfenylo)benzoksazol.<sup>5</sup> Wiele pochodnych znalazło praktyczne zastosowanie w takich dziedzinach ludzkiej działalności jak: stabilizacja tworzyw sztucznych na niekorzystne działanie UV, fluorescencyjne obrazowanie molekularne, czujniki na kationy,<sup>6</sup> OLED.<sup>7</sup> Jednym z najbardziej popularnych chromoforów, w których występuje ESIPT jest

10-hydroksybenzo[*h*]chinolina (HBQ).<sup>8</sup> Chou i współpracownicy zaproponowali tę strukturę, jako podlegającą omawianemu procesowi,<sup>9</sup> a w kolejnych latach przeprowadzili na niej pod tym kątem szczegółowe badania.<sup>10</sup>

Do niedawna otrzymanie samej 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny było żmudne, a jej bardziej złożonych pochodnych prawie niemożliwe. Opublikowana w 2004 roku przez Sanford reakcja umożliwia bezpośrednie wprowadzenie grupy acetoksyłowej (którą można łatwo zhydrolizować do grupy OH) w pozycję 10 układu benzo[*h*]chinoliny (oraz kilku innych związków zawierających zasadowy atom azotu jako grupę kierującą). Zaintrygowana opracowaną przez Sanford i współpracowników metodologią postanowiłam wykorzystać to nowoczesne narzędzie syntetyczne do syntezy szerokiej gamy pochodnych HBQ. Reakcja Sanford została przetestowana tylko dla kilku związków pochodnych. Aby mogła być użyteczna z mojego punktu widzenia musiała być sprawdzona również dla pochodnych zatłoczonych sterycznie, posiadających grupy elektrono-donorowe i akceptorowe w różnych miejscach cząsteczki. Acetoksyłowanie metodą Sanford wydawało mi się idealną metodą do syntezy szerokiej gamy pochodnych, które nie były wcześniej osiągalne. Przedstawiało to syntetyczne wyzwanie samo w sobie.

Dodatkowo chciałam zbadać właściwości spektroskopowe nowo otrzymanych struktur, spodziewając się występowania w nich zjawiska ESIPT. Uzyskanie związków o znacznym przesunięciu Stokesa jest bardzo pożądane, gdyż struktury te charakteryzują się unikalnymi właściwościami. Nie obserwuje się na przykład wygaszania fluorescencji poprzez autoabsorbencję wyemitowanych fotonów.

Pod kątem ESIPT przebadano bardzo ograniczoną liczbę pochodnych 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny. Główny wkład w poszerzenie wiedzy na ten temat włożył Chou, stosując dodatkowo metody obliczeniowe, mające na celu ułatwić zrozumienie obserwowanych wyników.<sup>11</sup>

Miałam nadzieję, że połączenie bogatej chemii chinolin i benzochinolin, z reakcją Sanford umożliwi mi otrzymanie bardziej zaawansowanych strukturalnie związków. Stworzenie pokaźnej biblioteki struktur oraz dokładne przebadanie ich właściwości optycznych powinno zaowocować określeniem pewnych zależności pomiędzy strukturą a właściwościami.

Reasumując, wyznaczyłam kilka celów badawczych mojej pracy doktorskiej:

- a) synteza substratów do reakcji Sanford o zróżnicowanej i znacznie bardziej złożonej budowie w porównaniu ze związkami modelowymi;
- b) rozwinięcie metodologiczne reakcji Sanford bazując na otrzymanych substratach;
- c) otrzymanie biblioteki pochodnych i analogów 10-hydroksybenzo[h]chinoliny;
- d) zbadanie ich właściwości optycznych (absorpcja i emisja w zakresie UV-Vis);
- e) analiza zaobserwowanych przez Chou zależności pomiędzy pewnymi właściwościami optycznymi, a parametrami obliczonymi metodami DFT i ocena możliwości ich wykorzystania do szczegółowego planowania kolejnych cząsteczek typu HBQ.

W zamierzeniach moja praca badawcza miała być interdyscyplinarna i obejmować kilka dziedzin chemii. Zdecydowałam jednak, że przegląd literaturowy będzie odnosił się wyłącznie do jednej z nich. Przedstawię zarys najnowszych osiągnięć katalizowanej metalami przejściowymi reakcji C-H funkcjonalizacji z udziałem grupy kierującej.

Zwracam również uwagę, że chronologia kolejnej części rozprawy doktorskiej, tzn. badań własnych, umyślnie nie została zachowana. Zabieg ten miał na celu zwiększenie czytelności prowadzonego wywodu. Optymalizacja reakcji Sanford oraz obliczenia kwantowe prowadzone były równoległe z syntezą substratów, pomimo że w pracy materiał ten został podzielony na trzy odrębne części. W związku z tym w rozdziale dotyczącym syntezy będą pojawiały się odwołania do kolejnych rozdziałów, co uważam za niezbędne, aby ocenić słuszność dokonywanych przeze mnie wyborów.

## 2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

Opracowanie katalizowanej metalami przejściowymi, łagodnej, ogólnej i selektywnej metody funkcjonalizacji wiązania C-H stanowi wyzwanie ostatnich lat. Badania w znacznym stopniu ukierunkowane są na bezpośrednie tworzenie wiązań C-C, jako użyteczną alternatywę dla wieloetapowych syntez, prowadzących do tych samych struktur. Reakcji C-H aktywacji, pozwalającej selektywnie włączyć w strukturę związków organicznych różne grupy funkcyjne, takie jak heteroatomy czy chlorowce, poświęcono znacznie mniej uwagi.

Jednym z głównych problemów w rozwoju tej dziedziny jest uzyskanie jak największej selektywności funkcjonalizacji wiązania C-H. Najbardziej obiecująca strategia polega na użyciu substratu zawierającego w swojej budowie ligand koordynujący metal przejściowy, tzw. grupę kierującą (ang. *directing group*). Ligand taki, najczęściej zawierający atom azotu z wolną parą elektronową, wiążąc metal, angażuje w reakcję wiązanie C-H położone w najbliższym sąsiedztwie danego heteroatomu.

W tym rozdziale postanowiłam skupić się na dokonaniach w zakresie bezpośredniego przekształcenia wiązania C-H w wiązanie C-O, C-N, C-S, C-X (X=chlorowec) i C-F, w sytuacji gdy grupą kierującą jest zasadowy atom azotu.

### 2.1. TWORZENIE WIĄZANIA WĘGIEL - TLEN (C-O)

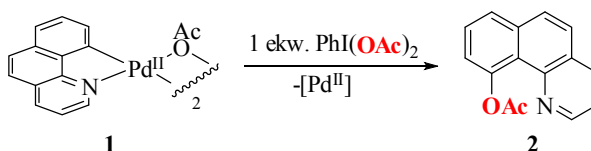
Opracowane w ostatnich 30-tu latach metody stosowane do transformacji wiązania C-H w wiązanie C-O różnią się użytymi reagentami, a przede wszystkim zastosowanym metalem przejściowym oraz utleniaczem. W wyniku wykorzystania zróżnicowanych metod powstają produkty acyloksylowania (w tym najczęstsze są produkty acetoksylowania, z których w wyniku hydrolizy w prosty sposób można uzyskać alkohole i fenole), eteryfikacji oraz bezpośredniego hydroksylowania. Przemianie ulegają zarówno wiązania  $sp^2$  jak i dużo trudniejsze w przekształceniu wiązania  $sp^3$ . Dla zachowania przejrzystości opisu postanowiłam podzielić istniejące metody, odnosząc się do typu użytego w reakcji katalizatora.

## 2.1.1. Reakcje katalizowane palladem

### 2.1.1.1. Historia i aktualny stan wiedzy na temat mechanizmu tworzenia wiązania węgiel-tlen poprzez C-H aktywację, wspomaganą obecnością grupy kieującej

Mechanizm utleniania wiązania C-H katalizowanego palladem z użyciem  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  ciągle jest poddawany dyskusji i dokładnej analizie. Pierwsza praca na ten temat, opublikowana w 2004 roku, dowodziła, że reakcja biegnie z podobnymi wydajnościami zarówno z użyciem  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  jak i cyklicznego kompleksu palladu (II) (**1**) jako katalizatora (Schemat 1).<sup>12</sup>

Schemat 1



Dodatkowo, kompleks (**1**) reagował bezpośrednio z utleniaczem dając w wyniku produkt acetoksylowania (**2**). Uzyskane wyniki wskazywały, że udział palladu opiera się na jego utlenieniu z Pd(II) do Pd(IV), a nie jak sądzono do tej pory redukcji z Pd(II) do Pd(0). Już Crabtree zauważył, że zastosowanie  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  ma decydujące znaczenie w niektórych reakcjach katalizowanych palladem.<sup>13</sup> W obecności tego związku jodu otrzymywano produkt estrowy natomiast po jego wyeliminowaniu zachodziła reakcja powstawania bifenyli, co sugerowało, że ten utleniacz całkowicie zmienia mechanizm reakcji. Na tej podstawie stwierdzono, że kluczowym produktem pośrednim w reakcji acetoksylowania jest prawdopodobnie kompleks Pd na +4 stopniu utlenienia. Bazując na tych obserwacjach zaproponowano cykl katalityczny składający się z trzech głównych etapów (Schemat 2).

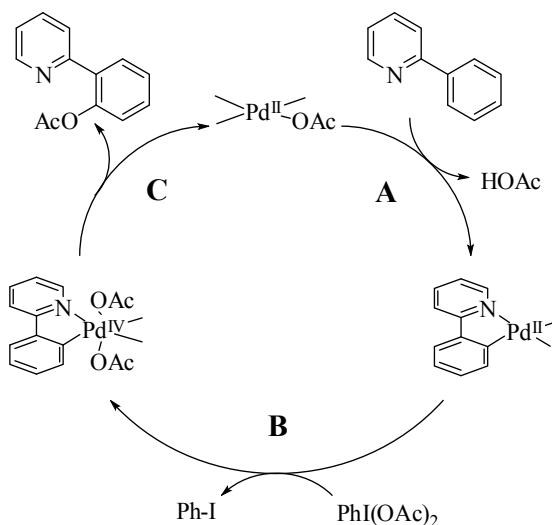
*Cykl katalityczny:*

- A. *Cyklopalladowanie*, czyli utworzenie przejściowego układu cyklicznego, zawierającego metal, poprzez aktywację wiązania C-H;
- B. *Utlenienie Pd(II) do Pd(IV)*;
- C. *Reduktywna eliminacja* prowadząca do tworzenia wiązania C-O.



## Schemat 2

Zaproponowany w 2004 roku mechanizm dla katalizowanej palladem reakcji acetoksylowania z użyciem  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$

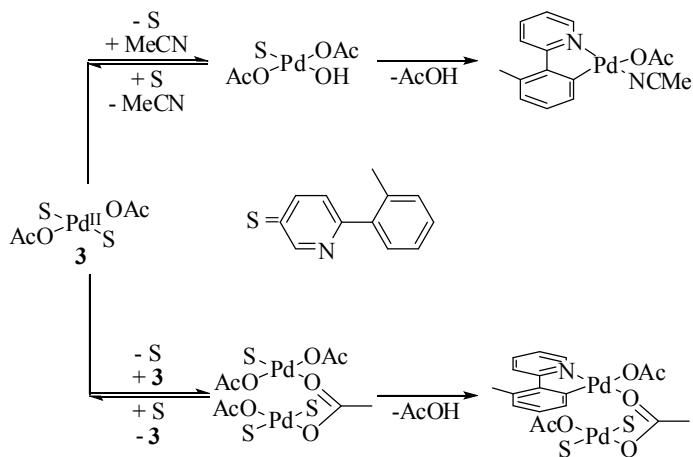


## 2.1.1.1 Cyklopalladowanie - etap A mechanizmu

Późniejsze badania mechanistyczne prowadzone przez Sanford i współpracowników dotyczące cyklometalacji (etapu decydującego o szybkości reakcji),<sup>14</sup> gdzie substratem była 2-*orto*-tolylpirydyna (tolpy), doprowadziły do wniosku, że kompleks  $\text{Pd}(\text{IV})$  ma postać *trans*- $(\text{tolpy})_2\text{Pd}^{\text{II}}(\text{OAc})_2$  (**3**) (Schemat 3).<sup>15</sup> Zaproponowano również, że proces cyklopalladowania zachodzi poprzez dwa konkurujące mechanizmy, zakładające równowagową dysocjację liganda (tolpy).

## Schemat 3

Zaproponowany mechanizm konkurencyjny cyklopalladowania, etapu odpowiedzialnego za szybkość reakcji acetoksylowania katalizowanej  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$



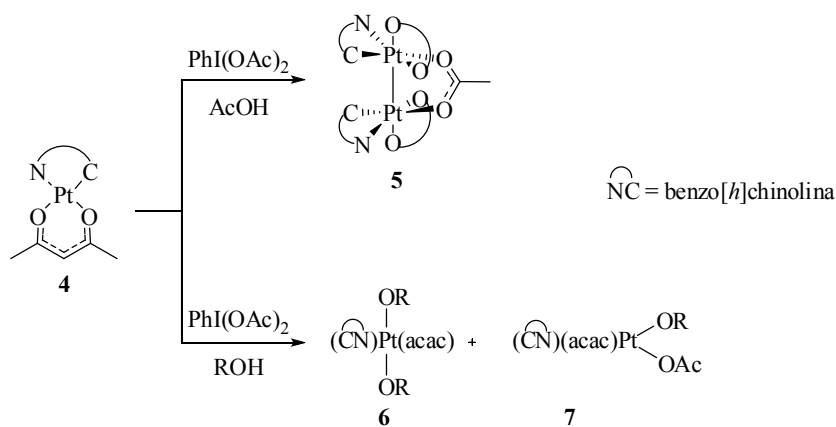
### 2.1.1.1.2 Utlenianie – etap C mechanizmu (ustalenie budowy kompleksu palladu (IV))

Ustalenie budowy kompleksu Pd(IV), (tzn. określenie konkretnego składu skoordynowanych z palladem ligandów), nastęca wiele problemów ze względu na jego nieuchwytność wynikającą prawdopodobnie z wysokiej reaktywności. Wyodrębnienie jego trwałej postaci umożliwiłoby dokładne przebadanie pozostałych etapów cyklu mechanistycznego. Szczególnie chodzi o sam proces utleniania, a przede wszystkim etap reduktywnej eliminacji, bezpośrednio związanej z utworzeniem wiązania C-O.

Pierwsze podejście do tego problemu polegało na ekstrapolacji danych zebranych w wyniku przebadania trwałych kompleksów platyny, sąsiadującej z palladem w tablicy Mendelejewa, co mogło sugerować podobną reaktywność kompleksów obu metali. Reakcji utleniania za pomocą  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  poddano trwały, cyklometaliczny kompleks platyny  $\text{BQPt}(\text{II})(\text{acac})$  (**5**) (Schemat 4).<sup>16</sup>

#### Schemat 4

#### Różne produkty utlenienia kompleksu platyny w zależności od użytego rozpuszczalnika



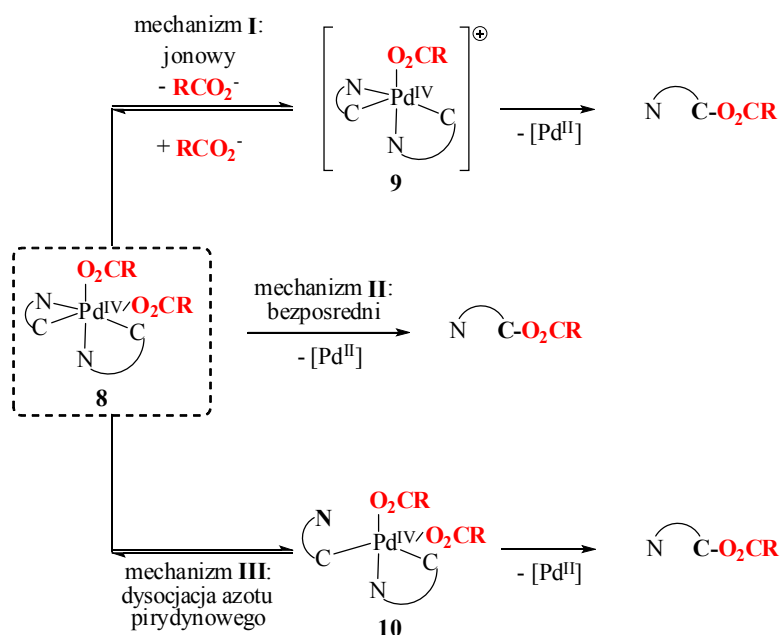
W kwasie octowym uzyskano dimeryczną postać utlenionego kompleksu Pt(III)-Pt(III) (**5**), którego strukturę potwierdzono badaniami krystalograficznymi. Natomiast po zastosowaniu alkoholu ROH jako rozpuszczalnika powstawał monomeryczny kompleks Pt(IV) z ligandami OR/OR (**6**) oraz OR/OAc (**7**). Stosunek **6/7** uzależniony był od załoczenia sterycznego alkoholu, a także liganda ulegającego cyklometalacji. Pomimo uzyskania tych rezultatów pojawiła się wątpliwość czy katalizator palladowy rzeczywiście zachowuje się podobnie do platynowego.

### 2.1.1.1.3 Reduktywna eliminacja – etap C mechanizmu

W niedługim czasie Sanford zademonstrowała imponującą syntezę serii trwałych kompleksów Pd(IV).<sup>17</sup> Było to znaczące osiągnięcie, gdyż po raz pierwszy można było dokonać pełnej analizy etapu C-O reduktywnej eliminacji na kompleksach palladu. Na podstawie tych badań zaproponowano trzy różne rozwiązania mechanistyczne dla tego etapu (Schemat 5).

#### Schemat 5

#### Trzy odmienne mechanizmy zaproponowane dla etapu reduktywnej eliminacji<sup>17</sup>



Mechanizm I, jonowy, zakładał równowagowy proces dysocjacji liganda, a następnie utworzenie wiązania C-O. Mechanizm II polegać miał na bezpośrednim utworzeniu (z oktaedrycznego, sześciokoordynacyjnego kompleksu wyjściowego **8**) produktu z wiązaniem C-O. Mechanizm III z kolei miałby zachodzić poprzez dysocjację azotu pirydynowego, a następnie reduktywną eliminację z tak utworzonego pięciokoordynacyjnego kompleksu Pd(IV).

Badania Sanford pozwoliły wyciągnąć bardzo ważny wniosek, że mechanizm reduktywnej eliminacji w procesie tworzenia wiązania C-O, z udziałem Pd, różni się znacząco od tworzenia wiązań C-N, C-C czy C-X w analogicznych procesach.<sup>18</sup>

Mechanizm I został odrzucony przez Sanford poprzez eksperyment. Zauważono, że proces reduktywnej eliminacji nie był zależny od polarności rozpuszczalnika, a mechanizm I, jonowy, jak najbardziej. Ponadto jest on dominujący w przypadku tworzenia wiązania C-C (95%).<sup>19</sup> Sanford postawiła również hipotezę wykluczającą

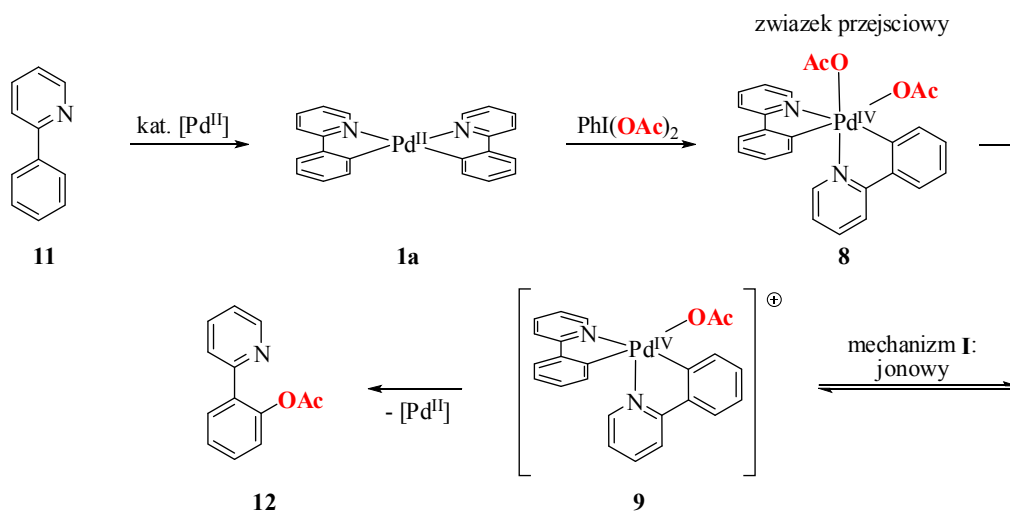
mechanizm **II** na podstawie porównania szybkości reakcji reduktywnej eliminacji fenylopirydyny (4 minuty) oraz benzo[*h*]chinoliny (2.5 godziny). Usztywnienie struktury substratu spowalniało proces reduktywnej eliminacji co Sanford tłumaczyła obniżeniem szybkości dysocjacji azotu (mechanizm **III**). Mechanizm **II** odrzucono więc w wyniku braku racjonalnych założeń na jego poprawność, a nie na podstawie eksperymentu.

Bezpośrednio do badań Sanford<sup>17</sup> odwołał się Liu i współpracownicy,<sup>20</sup> przeprowadzając serię obliczeń. Eksperymentalne wykluczenie mechanizmu **I** zostało poparte wynikami obliczeniowymi (obliczono barierę energetyczną etapu reduktywnej eliminacji, uwzględniając wpływ rozpuszczalnika). Mechanizmu **III**, faworyzowanego przez Sanford, nie udało się poprzeć obliczeniami. Natomiast teoretyczne kalkulacje prowadziły do wniosku, że jednak mechanizm **II** jest tym właściwym, tym bardziej, że jak wcześniej wspomniałam nie został odrzucony przez Sanford na podstawie badań eksperymentalnych.

Sanford, między innymi w odpowiedzi na zarzuty Liu, dokonała dokładnych badań syntetycznych i mechanistycznych, które, co ciekawe, doprowadziły ją do obalenia słuszności postulowanego przez nią wcześniej mechanizmu **III** na rzecz mechanizmu **I**.<sup>21</sup> A więc tworzenie wiązania C-O w wyniku reduktywnej eliminacji zachodziło raczej z jonowego pięciokoordynacyjnego kompleksu powstałego poprzez oddysocjowanie karboksylowego liganda (Schemat 6).

### Schemat 6

**Propozycja tworzenia związku przejściowego 8 według Sanford, oraz sugerowany przez nią mechanizm (2009 r.).<sup>21</sup>**



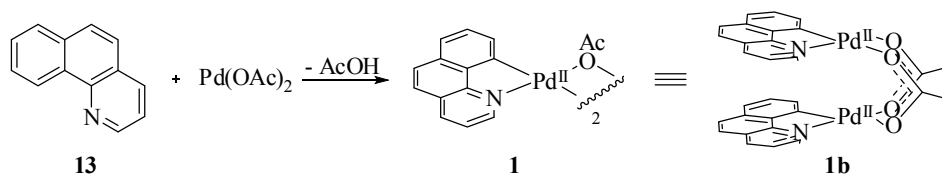
Sanford zaproponowała strukturę katalitycznego układu przejściowego **8**, uzyskując potwierdzenie krystalograficzne. Trwały, zacetoksylowany kompleks Pd(IV) **8** otrzymała, poddając zsyntezowany wcześniej kompleks Pd(II) **1a** uzyskany z 2-(1-bromofenyl)pirydyny w obecności BuLi i związku palladu (II). Badania te pozwoliły domniemywać, że kompleks **1a** jest rzeczywiście możliwą strukturą przejściową w cyklu katalitycznym. Na powyższym schemacie zamieszczono spodziewaną reakcję tworzenia tego kompleksu z fenylopirydyny (**11**) (Schemat 6). Sanford twierdzi jednak, że kompleks **8** nie jest raczej ostateczną strukturą.<sup>22</sup>

W wyniku dalszych badań pojawiła się kolejna propozycja struktury przejściowego układu cyklicznego, również zakładająca 2-elektronowy proces utleniania. Założono dimeryczny układ kompleksu, w którym pallad występuje na +3 stopniu utlenienia.

Ritter uzyskał trwały kompleks układu bis-palladowego (**1b**) (pomiar krystalograficzny: Pd(II)-Pd(II) 2.8419Å), (Schemat 7).<sup>23</sup>

#### Schemat 7

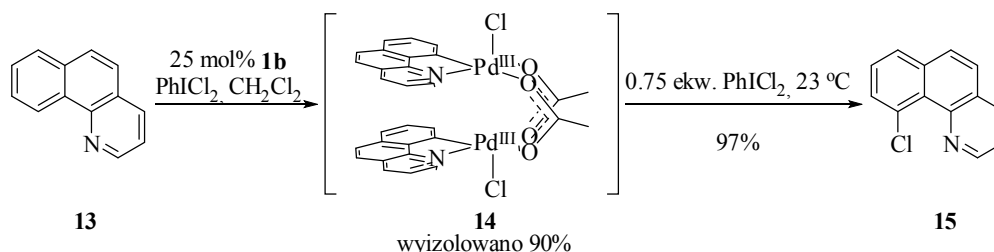
##### Uzyskany kompleks palladu (II) **1b**, (badania Rittera)<sup>23</sup>



Co prawda trwały kompleks bimetaliczny **14** uzyskano w reakcji C-H aktywacji z wykorzystaniem PhICl<sub>2</sub> jako utleniacza, otrzymując produkt chlorowania **15** (Schemat 8). Jednak mechanistyczne badania sugerowały, że podobny kompleks również tworzy się w przypadku analogicznych C-H aktywacji.

#### Schemat 8

##### Chlorowanie benzo[*h*]chinoliny poprzez utworzenie utlenionej formy bis-palladowego kompleksu **14**

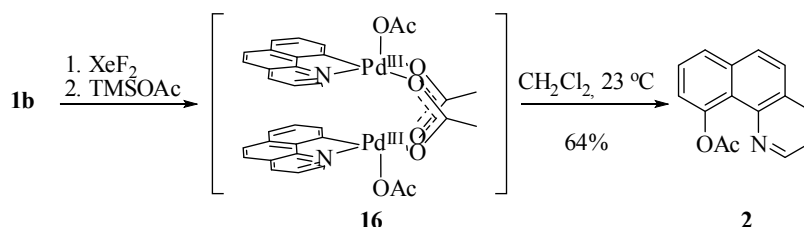


Ritter i współpracownicy poddali reakcji acetoksytacji kompleks **1b**, stosując XeF<sub>2</sub>, a następnie TMSOAc i uzyskując w ten sposób utleniony kompleks (**16**) (pomiar krystalograficzny: Pd(III)-Pd(III) 2.57Å). Zademonstrowali oni jego przekształcenie w

cyklu katalitycznym (w podwyższonej temperaturze) (Schemat 9), czego nie dokonała Sanford pomimo uzyskania trwałych kompleksów monometalicznych Pd(IV).<sup>17</sup> Na tej podstawie Ritter podważył główną koncepcję mechanistyczną Sanford.

### Schemat 9

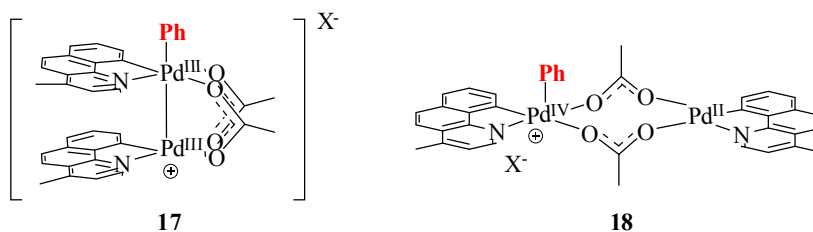
#### Synteza 10-acetoksybenzo[*h*]chinoliny (**2**) z kompleksu **1b** poprzez uzyskanie jego utlenionej formy **16**



W tym samym czasie Sanford przedstawiła szczegółowe badania syntetyczne i mechanistyczne dowodzące, że w reakcjach tworzenia wiązania C-C możliwy jest udział dwóch form bimetalicznych, albo równocennego układu Pd(III)-Pd(III) **17**, albo nierównocennego Pd(II)-Pd(IV) **18** (Schemat 10). Pojawiło się więc pytanie, czy inne reakcje C-H aktywacji, w tym przekształcenie C-H w C-O, również zachodzą przez formę dimeryczną.<sup>24</sup>

### Schemat 10

#### Dwie prawdopodobne bimetaliczne formy przejściowego kompleksu palladu (tworzenie wiązania C-C)



Mimo znacznego postępu, który dokonał się w minionej dekadzie i wielu prób wyjaśnienia mechanizmu tej reakcji, ciągle sporo jest nierozwiązanych kwestii. Ustalenie poprawnego mechanizmu z pewnością rzuciłoby nowe światło co do doboru najkorzystniejszych warunków tego typu reakcji.

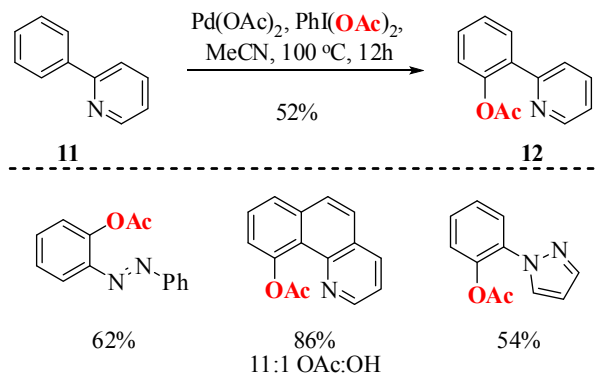
#### 2.1.1.2. PhI(OAc)<sub>2</sub> w roli utleniacza terminalnego

Strategia wykorzystania liganda będącego integralną częścią substratu w elegancki sposób rozwiązuje problem regioselektywności w reakcjach C-H utleniania. Pierwszym przykładem wykorzystania katalitycznych ilości katalizatora palladowego w reakcji C-H aktywacji związków z grupą kierującą była publikacja M. Sanford i współpracowników.<sup>12</sup> Przetestowano serię pochodnych pirydyny oraz innych związków

zawierających zasadowy atom azotu, działających jako doskonała grupa kierująca. Przy użyciu  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  jako utleniacza stechiometrycznego, w acetonitrylu, otrzymano produkty acetoksylowania w pozycji *orto* z dobrymi wydajnościami (Schemat 11).

### Schemat 11

#### Reakcja acetoksylowania wiązania $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ katalizowana $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ z wykorzystaniem właściwości utleniających $\text{PhI}(\text{OAc})_2$

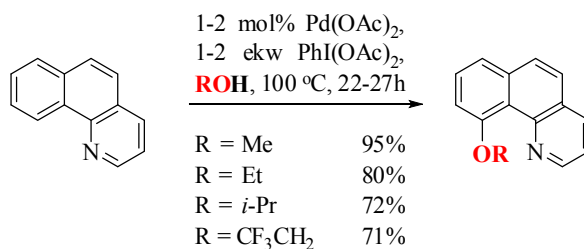


Reakcji bezpośredniego utleniania z wykorzystaniem metody Sanford ulegają zarówno wiązania  $\text{sp}^2$  jak i  $\text{sp}^3$ . Ta pionierska praca stała się niezaprzeczalnie przełomem w badaniach nad regioselektywną funkcjonalizacją nieaktywowanych wiązań C-H.

Ciekawym odkryciem okazał się fakt, że zamiana acetonitrylu na rozpuszczalnik alkoholowy prowadzi do powstania pochodnych eterowych z doskonałymi wydajnościami (Schemat 12).

### Schemat 12

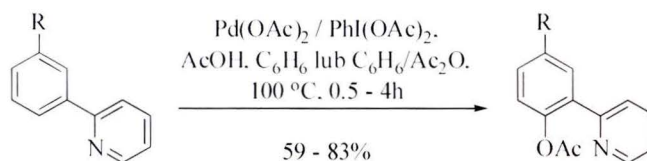
#### Reakcja eteryfikacji w obecności układu $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PhI}(\text{OAc})_2$ w środowisku alkoholowym



W sytuacji gdy w odpowiedniej pozycji znajdowały się dwa dostępne wiązania C-H uzyskiwano produkty mono- i di- acetoksylowania, co zależało od ilości użytych ekwiwalentów utleniacza.

Sanford i współpracownicy przeprowadzili również szczegółowe badania nad regioselektywnością arylopirydyń (Schemat 13) i aryloamidopochodnych posiadających podstawnik w pozycji *meta* w pierścieniu benzenowym.<sup>25</sup>

## Schemat 13

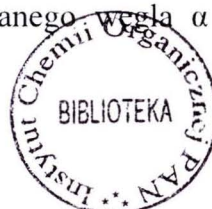
Selektywność reakcji acetoksylowania *meta*-arylopirydyn<sup>25</sup>

R = OMe, CH<sub>3</sub>, Br, F, CF<sub>3</sub>, Ac, oksym, NO<sub>2</sub>  
 selektywność od 6:1 do >20:1 z przewagą dla wiązania C-H  
 po stronie mniej zatłoczonej sterycznie

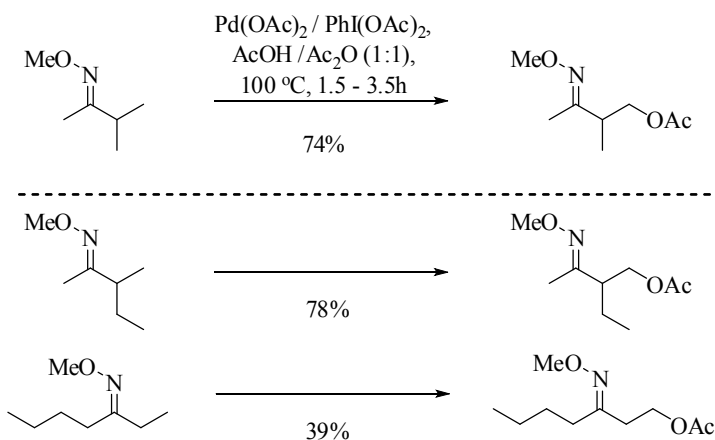
Wyniki wykazały, że transformacje te wykazują wysoką tolerancję w stosunku do elektronowego charakteru podstawnika zlokalizowanego w pozycji *meta*. Innymi słowy jego elektronowa natura zupełnie nie wpływa na szybkość czy wydajność reakcji. Większość przetestowanych grup funkcyjnych toleruje warunki reakcji, pozostając w nienaruszonym stanie. Reakcji ulega mniej sterycznie zatłoczone wiązanie C-H. Regioselektywność tego typu C-H aktywacji okazuje się być odmienna od *ortho*-litowania,<sup>26</sup> czy reakcji z wykorzystaniem Ru(0),<sup>27</sup> stosowanych w C-H funkcjonalizacji, co wskazuje na brak pomocniczego wpływu chelatującego podstawnika z pozycji *meta*. W związku z tym, że nowa metoda indukuje inną regioselektywność niż używane do tej pory sposoby C-H aktywacji, staje się ona ciekawym uzupełnieniem opracowanych wcześniej strategii.

2.1.1.2.1 Utlenianie wiązania C(sp<sup>3</sup>)-H

Sanford dowiodła skuteczności swojej metody również w przypadku wiązań C(sp<sup>3</sup>)-H.<sup>28</sup> Już wcześniej opisane były liczne przykłady stechiometrycznego wykorzystania metali przejściowych grupy 10 w oksydacyjnej funkcjonalizacji alkanów.<sup>29</sup> Jednak głównym ich ograniczeniem są uciążliwe warunki przemiany oraz dość wąski zakres działania. Sanford udokumentowała, że nieaktywowane C-H wiązanie oksymów i, zawierających węgiel o hybrydyzacji sp<sup>3</sup>, ulegają regio- i chemo-selektywnej reakcji utleniania. Badania nad chemoselektywnością wykazały, że reakcja jest selektywna w stosunku do wiązania C(β)-H przy pierwszorzędowym atomie węgla (Schemat 14). Co więcej, są to substraty, które uważano za niereaktywne w tego typu reakcjach. Udokumentowano przecież, że stechiometryczna C-H aktywacja z wykorzystaniem palladu wymaga w pełni zalkilowanego węgla α (np. podstawnik *t*-butylowy).<sup>29</sup>

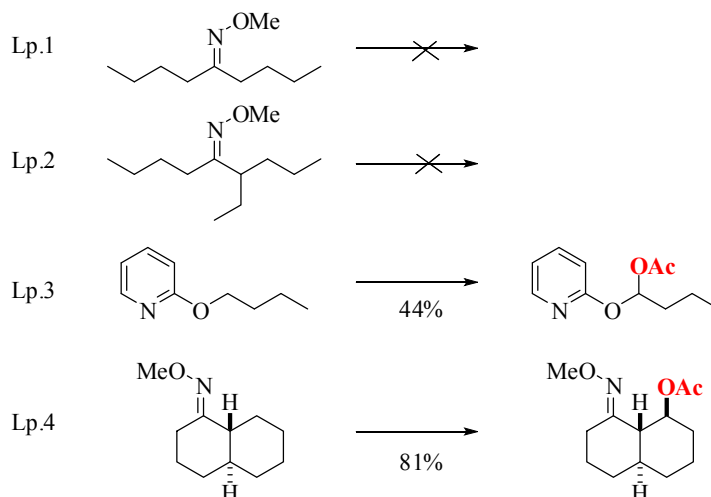




**Schemat 14****Selektywność acetoksylowania wiązania C(sp<sup>3</sup>)-H z oksydem w roli grupy kierującej**

wyzolowano jako mieszaninę izomerów E/Z

Substraty zawierające wyłącznie drugorzędowy atom C( $\beta$ ) (Lp.1, Schemat 15) lub pierwszorzędowy C( $\gamma$ ) (Lp.2, Schemat 15) reakcji nie ulegały (Schemat 15), chyba że substrat poddano modyfikacji zastępując atom C( $\alpha$ ) atomem tlenu (Lp.3, Schemat 15) lub usztywniając strukturę (Lp.4, Schemat 15).

**Schemat 15****Ograniczenia reakcji acetoksylowania wiązania C(sp<sup>3</sup>)-H, z oksydem w roli grupy kierującej**

Warunki reakcji: 3.2 ekw. PhI(OAc)<sub>2</sub>, 5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, AcOH/Ac<sub>2</sub>O, 80-100 °C

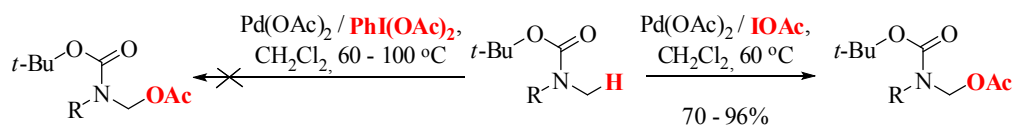
**2.1.1.3. IOAc w roli utleniacza terminalnego**

Innym efektywnym utleniaczem, użytym w ilościach stechiometrycznych, okazuje się być IOAc.<sup>30</sup> Generowany *in situ* w reakcji I<sub>2</sub> lub AgOAc (dużo większa

wydajność) z  $\text{PhI(OAc)}_2$ ,  $(\text{I}_2 + \text{PhI(OAc)}_2 \rightarrow \text{PhI} + \text{IOAc})$ ,<sup>31</sup> został z sukcesem wykorzystany do acetoksylowania grupy metylowej w alifatycznych i aromatycznych, zabezpieczonych *tert*-butyloksykarbonyłem (Boc) drugorzędowych metyloamin. Okazało się, że osobno zastosowane reagenty ( $\text{I}_2$  i  $\text{PhI(OAc)}_2$ ) nie prowadzą do zajęcia reakcji (Schemat 16).

### Schemat 16

#### Reakcja acetoksylowania katalizowana $\text{Pd(OAc)}_2$ z wykorzystaniem właściwości utleniających IOAc



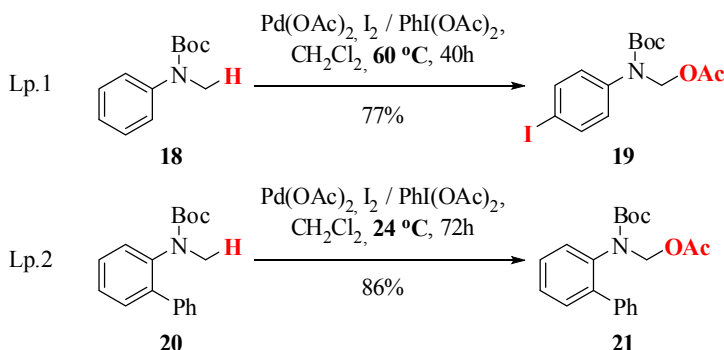
R = alkil, aryl

Mechanizm reakcji zakłada w pierwszej kolejności jodowanie, a następnie substytucję atomu jodu przez grupę OAc, chociaż bezpośrednie acetoksylowanie nie zostało jednoznacznie wykluczone.

W przypadku gdy na atomie azotu znajduje się aromatyczny podstawnik z wolną pozycją *para*, otrzymywano docelowo produkty jodowania w tej pozycji i acetoksylowania grupy metylowej, jak na przykład produkt **19** (60°C, 77%), (Lp.1, Schemat 17). Obniżenie temperatury reakcji (do 24°C) pozwalało wyeliminować proces jodowania (w znacznej mierze dla substratu **18**) i uzyskać wyłącznie ester z dużo lepszymi wydajnościami. W przypadku substratu **20** w 24 °C powstał tylko produkt acetoksylowania (Lp.2, Schemat 17).

### Schemat 17

#### Zróżnicowanie przebiegu acetoksylowania dla pochodnych $\text{PhN(Boc)Me}$ w obecności $\text{I}_2$



#### 2.1.1.4. Nadtlenki w roli utleniacza terminalnego

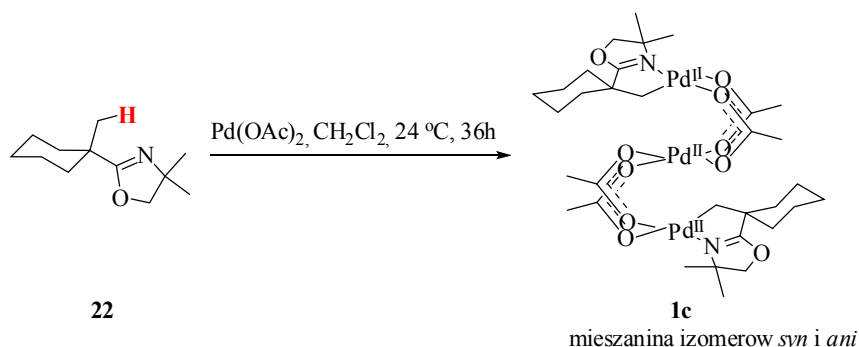
PhI(OAc)<sub>2</sub> wykazuje pewne zalety takie jak łatwość użycia, dostępność handlowa oraz duża kompatybilność we współdziałaniu z katalizatorem palladowym w reakcjach utleniania. Dostrzegalną wadą jest powstawanie toksycznego jodobenzenu w ilościach stechiometrycznych w każdym cyklu katalitycznym. Układ PhI(OAc)<sub>2</sub>/Pd(OAc)<sub>2</sub> nie jest także na tyle uniwersalny aby poradzić sobie z każdym przypadkiem C-H utlenienia. Rozsądne jest więc poszukiwanie równie skutecznych, działających także w innych obszarach, alternatywnych, terminalnych utleniaczy, np.: nadtlenków nieorganicznych, organicznych czy tlenu cząsteczkowego.

Jak można stwierdzić na podstawie ustaleń mechanistycznych źródłem grupy OAc w przypadku użycia układu PhI(OAc)<sub>2</sub>/Pd(OAc)<sub>2</sub> jest utleniacz. Idea zastosowania innego utleniacza mogła być urzeczywistniona pod warunkiem zastosowania zewnętrznego źródła OAc.

Yu i współpracownicy przedstawili badania dotyczące użycia nadtlenków organicznych w roli utleniaczy stechiometrycznych.<sup>32</sup> Przede wszystkim uzyskano dimeryczny kompleks oksazoliny (**22**) w reakcji z katalizatorem Pd(OAc)<sub>2</sub>, w którym występują trzy atomy palladu (**1c**) (Schemat 18). Układ ten scharakteryzowano uzyskując strukturę rentgenowską.

Schemat 18

#### Reakcja tworzenia dimerycznego kompleksu oksazoliny **1c** z palladem



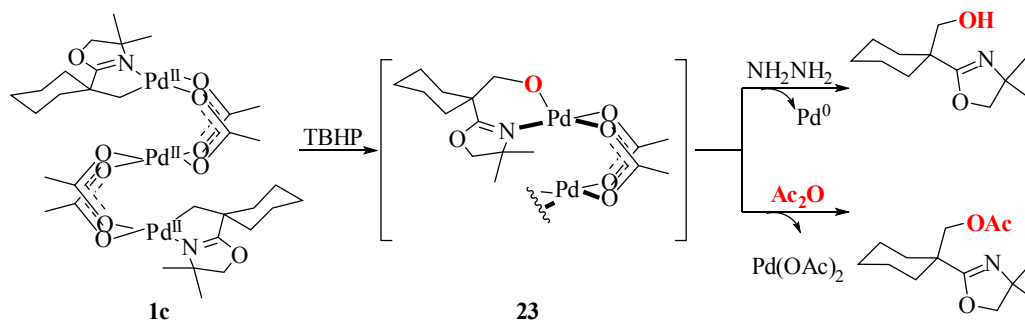
Reakcja otrzymanego kompleksu kolejno z wodoronadtlenkiem *tert*-butylu (TBHP) i NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> prowadziła do powstania produktu hydroksylacji. Autorzy zaproponowali, że domniemany kompleks **23** powstały po przereagowaniu **1c** z TBHP, może zostać zacetylowany przy użyciu Ac<sub>2</sub>O, a tym samym nastąpi regeneracja Pd(OAc)<sub>2</sub> i możliwość jego zastosowania w ilościach katalitycznych (Schemat 19).

Użycie katalitycznych ilości katalizatora palladowego doprowadziło do odkrycia, że w trakcie reakcji TBHP z Ac<sub>2</sub>O generowany jest MeCOOO*t*Bu, który okazał się być

czynnikiem utleniającym w reakcji utlenienia grupy metylowej. Udział 5 mol% katalizatora oraz bezpośrednio MeCOOO*t*Bu w bezwodniku octowym prowadził do uzyskania produktu acetoksylacji z wydajnością 71%. Dobrane warunki okazały się być przyjazne wobec takich grup funkcyjnych, jak: ketale, imidy, estry, chlorowce a nawet wolne grupy OH.

### Schemat 19

#### Stechiometryczne acetoksylowanie grupy metylowej

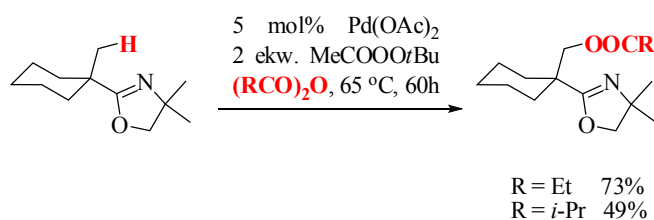


Zastosowanie innych niż TBHP utleniaczy w reakcji, między innymi nadtlenuku laurylu czy nadtlenuku benzoilu pozwoliło ustalić, że Ac<sub>2</sub>O wykorzystywany jako źródło anionu acetoksylogowego może pełnić zupełnie odmienną rolę.

Przy zastosowaniu wyżej wymienionych nadtlenuków z Pd(OAc)<sub>2</sub> jako katalizatorem, okazało się, że eliminacja bezwodnika octowego również prowadzi do powstania octanów. Było to dość zaskakujące odkrycie, tym bardziej, że w przypadku MeCOOO*t*Bu w reakcji z kompleksem **1c** obecność Ac<sub>2</sub>O okazała się konieczna aby powstał produkt OAc. Wyniki sugerowały więc, że grupa octanowa pochodzi bezpośrednio od katalizatora. Z kolei obecność bezwodnika octowego jest istotna i wymagana do regeneracji katalizatora, gdyż bez jego udziału proces odnowy cyklu katalitycznego nie jest możliwy. Dla potwierdzenia zastosowano również inne bezwodniki udowadniając, że są one źródłem odtwarzania się katalizatora (Schemat 20).

### Schemat 20

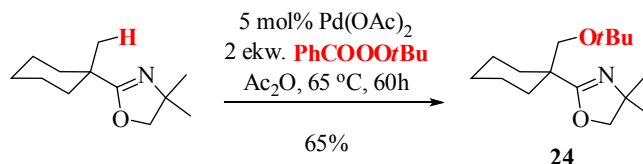
#### Warunki reakcji acylowania wiązania C(sp<sup>3</sup>)-H



Warto również zauważyć, że użycie  $\text{PhCOOO}t\text{Bu}$  prowadziło do pojawiania się produktu eterowego  $\text{CO}t\text{Bu}$  **24** w przewodzie (Schemat 21).

### Schemat 21

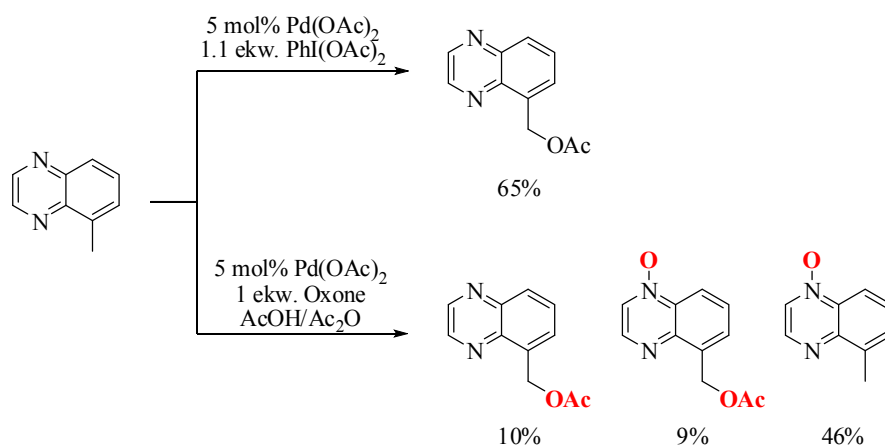
#### Warunki reakcji eteryfikacji wiązania $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$



Ciekawą alternatywą dla utleniaczy używanych w ilościach stechiometrycznych są związki pochodzenia nieorganicznego. Użycie nadtlenu monosiarczanu potasu (Oxone =  $2\text{KHSO}_5 \times \text{KHSO}_4 \times \text{K}_2\text{SO}_4$ ) lub nadsiarczanu potasu ( $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ) (przy zachowaniu pozostałych warunków reakcji) zaowocowało podobnymi lub nieco gorszymi rezultatami od  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ .<sup>33</sup> Użycie nadtlenków miało jednak pewne ograniczenia. W określonych przypadkach zachodziła reakcja konkurencyjna w stosunku do acetoksylowania, a mianowicie *N*-utlenianie (Schemat 22).

### Schemat 22

#### Niepożądana reakcja *N*-utleniania przy zastosowaniu nadtlenków w roli utleniacza terminalnego



Co do regioselektywności, utlenianiu ulegało mniej zatłoczone sterycznie wiązanie  $\text{C-H}$ , podobnie jak w przypadku użycia diacetoksyjodobenzenu,<sup>25</sup> co jednoznacznie sugerowało, że selektywność reakcji nie jest bezpośrednio związana z rodzajem użytego utleniacza.

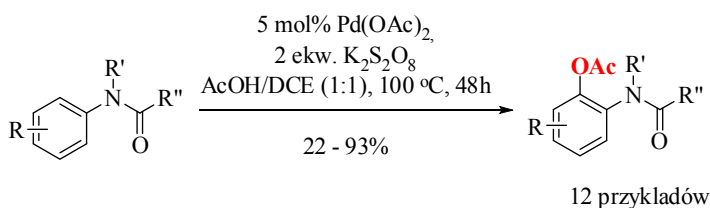
Na podstawie analizy mechanistycznej oraz wcześniejszych obserwacji poczynionych przez Sanford i współpracowników,<sup>12</sup> autorzy zaproponowali użycie odpowiedniego kompleksu  $\text{Pd}(\text{IV})$  z ligandem OR. Hipoteza o możliwości powstawania takiego liganda, wysnuta została na podstawie dostępnej wiedzy o kompleksach  $\text{Pt}(\text{IV})$

[Pt(II) w obecności MeOH oraz H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ulegała utlenianiu do pośredniego kompleksu Pt(IV) z ligandem OMe]. W przypadku użycia palladu, utleniacz H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nie zdawał jednak egzaminu, prawdopodobnie z powodu następowania reakcji jego dysproporcjonowania w obecności tego metalu.<sup>34</sup> Oxone i K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> spisywały się doskonale, z tym że szczególną uwagę należało zwrócić na utrzymanie dość niskiej temperatury (nie wyższej niż 40°C) gdyż inaczej następowało nieodwracalne powstawanie czarnego osadu.

Wang i współpracownicy wybrali niezbadany do tej pory obszar pochodnych acetamidu jako grupy kierującej do regioselektywnego otrzymywania wiązania C-O.<sup>35</sup> Wytwarzanie wiązań typu C-C,<sup>36</sup> C-N,<sup>37</sup> C-X<sup>38</sup> dla tej grupy substratów było już wcześniej zrealizowane. Wykorzystując K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> w obecności Ac<sub>2</sub>O, oraz DCE jako rozpuszczalnika wspomagającego (ang. *co-solvent*), uzyskano bardzo zadowalające rezultaty (Schemat 23).

### Schemat 23

#### Reakcja acetoksylowania pochodnej acetamidu z wykorzystaniem właściwości utleniających K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>



R = Me, Cl, Br, OMe, Ac;  
R' = H, Me;  
R'' = Me, Ph.

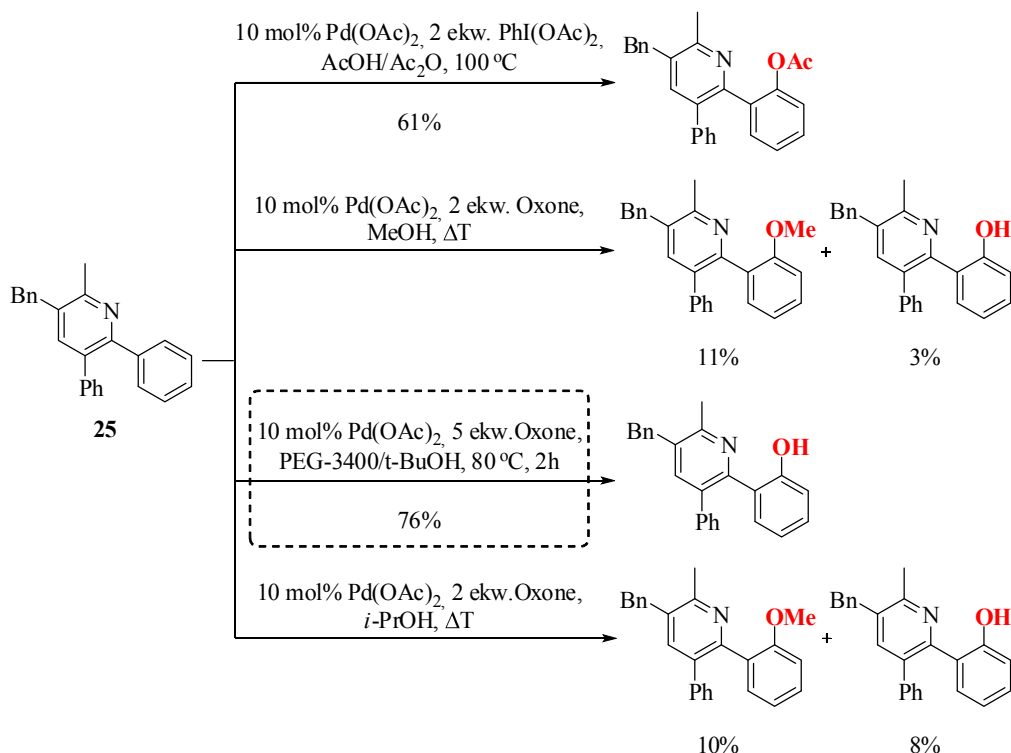
W tym konkretnym przypadku uniwersalność metody Sanford (Pd(OAc)<sub>2</sub>/PhI(OAc)<sub>2</sub>) okazała się zawodna, dając w rezultacie bardzo niskie wydajności. Oxone, MCPBA, *t*-BuOOH, O<sub>2</sub> również nie wykazały skuteczności jako utleniacze w tej reakcji. Jak się okazało użycie DCE jest kluczowe dla przebiegu reakcji w pożądanym kierunku. Użycie acetonitrylu, toluenu oraz dioksanu zostało również przebadane i wykazano ich niekorzystny wpływ na wydajności reakcji. Zauważono, że podstawniki takie jak halogenki, etery i ketony obecne w cząsteczce substratu są tolerowane w tych warunkach.

### 2.1.1.4.1 Bezpośrednie C-H hydroksylowanie

Pionierską pracę dotyczącą przeprowadzenia po raz pierwszy bezpośredniej *ortho*-hydroksylacji wiązania C-H arylopo pochodnych, bez estrowych produktów pośrednich, opublikowali Kim i współpracownicy (Schemat 24).<sup>39</sup> Przeprowadzili oni szereg prób mających na celu ustalenie składu najbardziej odpowiedniej mieszaniny reagentów do bezpośredniej hydroksylacji, która zawierała Oxone jako utleniacz w obecności PEG-3400/*t*-BuOH. Rozpuszczalnik alkoholowy powoduje z reguły tworzenie się produktów eterowych w przewadze nad oczekiwanym octanem. Zastosowanie alkoholu niepodatnego na utlenianie (tj. *tert*-butanolu) odwróciło termodynamiczne preferencje powstawania produktów na korzyść octanu.

#### Schemat 24

#### Optymalizacja reakcji bezpośredniej *ortho*-hydroksylacji wiązania C-H dla pochodnej **25**



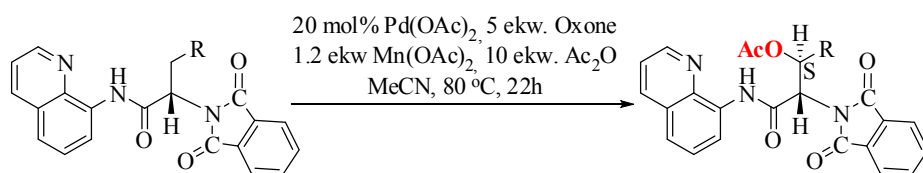
Dla porównania zastosowanie metody Sanford (PhI(OAc)<sub>2</sub>/AcOH/Ac<sub>2</sub>O w 100°C)<sup>14</sup> dla pochodnej **25**, pozwoliło uzyskać produkt acetoksylowy z wydajnością 61% (Schemat 24). Wymiana diacetoksyjodobenzenu na Oxone w tych samych warunkach prowadziła do dużo gorszych wyników (44%).

### 2.1.1.4.2 Utlenianie wiązania C(sp<sup>3</sup>)-H

Jak zauważyła Sanford, w przypadku jej metody,<sup>28</sup> jakkolwiek rozwiązującej kilka problematycznych transformacji wiązania C-H w wiązanie C-O dla atomu węgla o hybrydyzacji sp<sup>3</sup>, wiązanie C-H przy drugorzędowym atomie węgla nie uległo tej reakcji. W przypadku Oxone i K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, których właściwości utleniające wykorzystywano w utlenianiu wiązań C(sp<sup>2</sup>)-H, dla wiązań C(sp<sup>3</sup>)-H dawały jedynie przeciętne wydajności.<sup>33</sup> Badania przeprowadzone przez Corey'a i współpracowników wykazały, że kombinacja Oxone z Mn(OAc)<sub>2</sub> promuje wydajną acetoksylację nieaktywowanego wiązania C(sp<sup>3</sup>)-H przy drugorzędowym atomie węgla dla amidochinolin (Schemat 25).<sup>40</sup> Reakcję zastosowano do szeregu pochodnych aminokwasowych uzyskując zadowalające wydajności (51-63%), oraz diastereoselektywności (5:1>20:1)

#### Schemat 25

#### Reakcja acetoksylowania amidochinolin katalizowana Pd(OAc)<sub>2</sub> z udziałem układu Oxone/Mn(OAc)<sub>2</sub>



R = i-Pr	64%	15:1
R = H	52%	diastereoizomer S
R = Ph	63%	>20:1
R = Me	51%	5:1
R = Et	56%	8:1

przewaga diastereoizomeru S

Autorzy zaproponowali mechanizm działania reakcji z udziałem Mn(OAc)<sub>2</sub>. W reakcji z Oxone podlega on utlenieniu do Mn<sub>3</sub>O(OAc)<sub>7</sub>, który następnie jako kwas Lewisa zwiększa elektrofilowość palladu, ułatwiając tym samym proces cyklopalladowania. Zastąpienie Mn(OAc)<sub>2</sub> przez AgOAc, którego udział w tworzeniu się wiązań C-C był potwierdzony,<sup>41</sup> w tym przypadku nie przyniosło pozytywnych rezultatów. Dodatkowe eksperymenty ujawniły również nieskuteczność zastosowania Cu(OAc)<sub>2</sub> oraz Co(OAc)<sub>2</sub> w miejsce Mn(OAc)<sub>2</sub>.

Odkryto również, że MeNO<sub>2</sub> oraz ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (DCE) (z naciskiem na ten pierwszy) najlepiej sprawdzają się w tej reakcji. Skuteczność nitrometanu jest prawdopodobnie wynikiem braku właściwości koordynujących, a także znaczną polarnością, co dodatkowo wpływa pozytywnie na elektrofilowość palladu.



Publikacja Corey'a jest historycznie pierwszym przykładem wykorzystania  $Mn(OAc)_2$  w reakcji utleniania wiązania C-H.

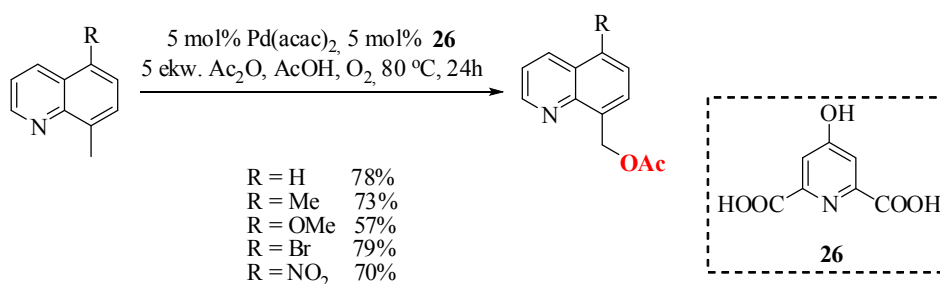
### 2.1.1.5. Tlen cząsteczkowy w roli utleniacza terminalnego

Vedernikow i współpracownicy jako pierwsi zademonstrowali możliwości wykorzystania  $O_2$  w tworzeniu wiązania C-O w obecności katalizatora palladowego (Schemat 26).<sup>42</sup> Układ katalizator/ligand ( $Pd(acac)_2$ /kwas chelidamowy) w środowisku  $AcOH/Ac_2O$  w atmosferze  $O_2$  okazał się być skutecznym w acetoksylacji pochodnych metylochinoliny.

Metoda ta na razie jest ograniczona do tej grupy związków. Jest to jednak niewątpliwie osiągnięcie ze względu na atrakcyjność tlenu w roli utleniacza terminalnego.

Schemat 26

#### $O_2$ w roli utleniacza terminalnego



#### 2.1.1.5.1 Wpływ charakteru elektronowego grupy kierującej na C-H aktywację

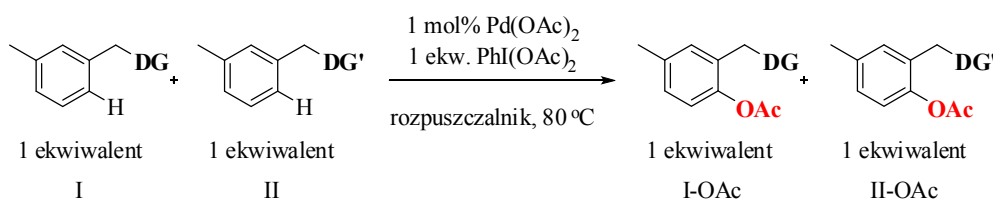
Sanford i współpracownicy postanowili określić wpływ charakteru elektronowego grupy kierującej na katalizowane palladem reakcje acetoksylacji, oraz wyjaśnić który etap procesu odpowiada za jej szybkość.<sup>14</sup> Badania skoncentrowano na pochodnych, w których grupa kierująca miała ograniczony kontakt z wiązaniem C-H, co osiągnięto stosując mostek metylenowy. Przeprowadzono szczegółową analizę mechanistyczną opierając się na wnikliwych badaniach kinetycznych.

Na podstawie literatury ustalono, że spośród grup kierujących, te o silniejszym charakterze elektrono-donorowym silniej i szybciej koordynują do palladu.<sup>43</sup> Natomiast powodzenie etapu cyklopalladowania zależy od elektrofilowości palladu,<sup>44</sup> którą to właściwość powinna zwiększać grupa kierująca o charakterze elektrono-akceptorowym. Tak więc w zależności od charakteru elektronowego grupy kierującej szybsza powinna być reakcja cyklopalladowania lub koordynowania do metalu. Z wyników uzyskanych dla benzylopirydyn można wywnioskować występowanie wyżej wymienionych

prawidłowości. W przypadku indywidualnego rozpatrywania poszczególnych pochodnych okazało się, że odnotowano wzrost szybkości reakcji w przypadku elektronowo-akceptorowego charakteru liganda grupy kierującej, co pozwoliło potwierdzić, że za szybkość procesu katalitycznego odpowiada cyklopalladowanie. Występowanie obok siebie dwóch grup konkurencyjnych w oddzielnych substratach powodowało, że substrat z elektrono-donorową grupą kierującą reagował szybciej, więc za selektywność danej reakcji odpowiedzialny był proces koordynacji do metalu (Schemat 27).

### Schemat 27

#### Eksperyment konkurencyjny



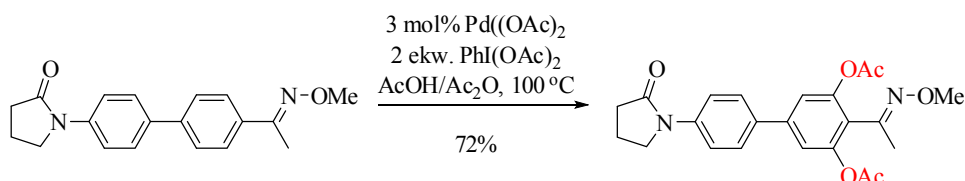
jesli grupa kierujaca DG jest silniejszym donorem niz DG', to I-OAc > II-OAc

W odróżnieniu od benzylopirydyn, w badaniach indywidualnych dla innych ligandów nie dostrzeżono silnej zależności między obserwowaną szybkością reakcji a właściwościami elektronowymi czy zasadowością liganda. Uzyskano zbliżone wartości szybkości reakcji dla substratów o zdecydowanie różnych właściwościach zarówno elektronowych jak i przestrzennych. Literaturowe doniesienia wskazują, że nawet nieznaczne zmiany steryczne mogą znacząco wpłynąć na szybkość procesu cyklopalladowania.<sup>45</sup> Z eksperymentu konkurencyjnego jednoznacznie wynika, że właściwości zasadowe grup kierujących są bardziej istotne niż ich właściwości elektrono-donorowe, które schodzą na dalszy plan.

Ostatecznie, zaobserwowaną zależność przetestowano poprzez eksperyment konkurencyjny. Tym razem jeden substrat zawierał dwie różne grupy kierujące, które dodatkowo mogły oddziaływać na wiązanie C-H, gdyż nie zastosowano żadnego łącznika (np. mostka metylenowego) (Schemat 28).

### Schemat 28

#### Eksperyment konkurencyjny

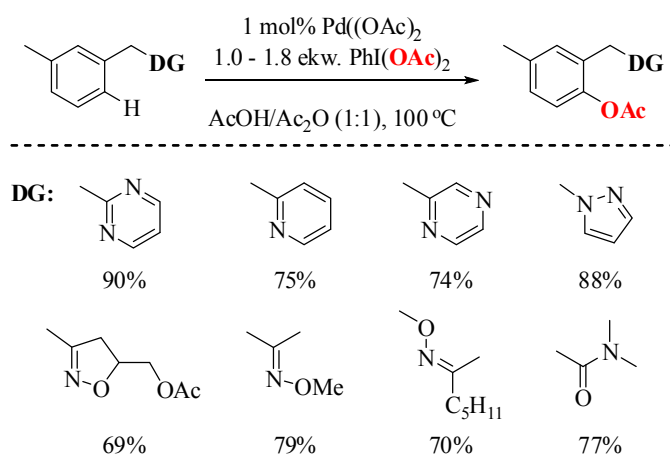


Cząsteczka zawierała amid (grupę elektrono-donorową) oraz bardziej zasadowy eter oksymu (grupę elektrono-akceptorową). Przewidywany trend zależności selektywności od zasadowości grupy koordynującej katalizatora zdominował reakcję i wiązanie C-H położone w sąsiedztwie oksymu przereagowało jako pierwsze.

Jeśli chodzi o skuteczność działania grup kierujących okazało się, że po przebadaniu serii substratów zawierających osiem różnych ligandów, wszystkie sprawdziły się doskonale (Schemat 29).

### Schemat 29

#### Skuteczność działania różnych grup kierujących dla pochodnych benzylowych w reakcji acetoksylowania



#### 2.1.2. Reakcje katalizowane solami miedzi

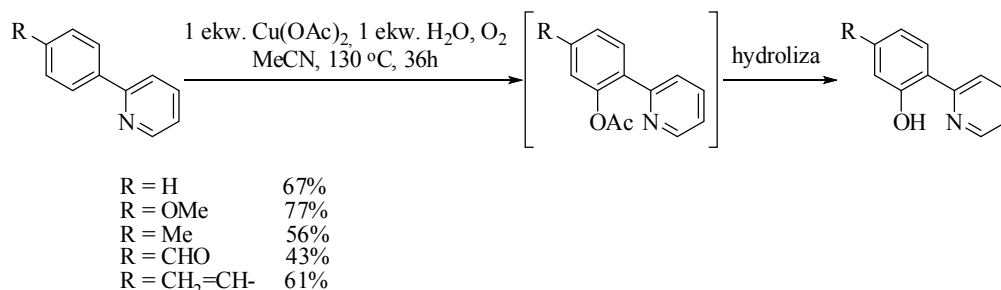
W miejsce katalizatorów palladowych, które w reakcjach C-H acetoksytacji spisują się wyśmienicie, poszukuje się innych metali przejściowych, mniej toksycznych i tańszych. Wiedza na ten temat, na dzień dzisiejszy, jest uboga. Powszechnie zainteresowanie wzbudzają katalizatory miedziowe, które z powodzeniem wykorzystano chociażby w tworzeniu wiązania C-N,<sup>46</sup> który to obszar zdominowany był pierwotnie katalizą z użyciem soli Pd(II). Odnajdziemy również przykłady katalizy miedziowej w aktywacji allilowego wiązania C-H poprzez reakcję peroksydacji<sup>47</sup> czy alkilowania.<sup>48</sup>

Yu i współpracownicy zademonstrowali efektywne użycie Cu(OAc)<sub>2</sub> jako katalizatora w reakcji acetoksytacji pochodnych fenylopirydyny.<sup>49</sup> Zauważono również dużą tolerancję na obecność innych grup funkcyjnych w warunkach reakcji, takich jak karbonylowa czy allilowa. Określono również, że tlen w uzyskanym produkcie pochodzi od katalizatora, wykonując doświadczenie z użyciem H<sub>2</sub><sup>18</sup>O, bez zastosowania

tlenu. Używając związku miedzi w ilościach stechiometrycznych otrzymywano wyłącznie produkt monoacetoksylowania (Schemat 30).

Schemat 30

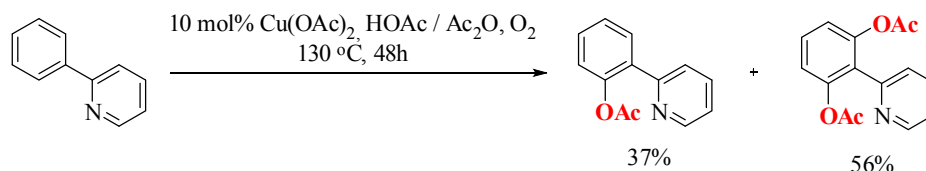
### Reakcja mono-acetoksylowania z zastosowaniem stechiometrycznych ilości $\text{Cu}(\text{OAc})_2$



Selektywność była prawdopodobnie rezultatem powstawania fenolu, który wiążąc  $\text{Cu}(\text{II})$  poprzez grupę hydroksylową i azot pirydynowy, inhibował dalszy postęp reakcji. Dodatek  $\text{Ac}_2\text{O}$  pozwolił na zmniejszenie ilości  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  10% i w obecności  $\text{O}_2$  jako utleniacza działającego stechiometrycznie uzyskiwano produkty diacetoksylowania (Schemat 31).

Schemat 31

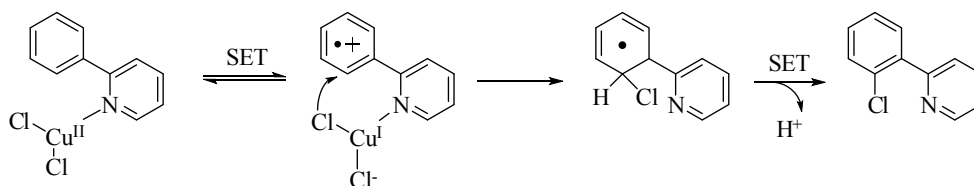
### Reakcja acetoksylowania aryłowego wiązania C-H katalizowana $\text{Cu}(\text{OAc})_2$



Warto nadmienić, że nowe warunki są na tyle uniwersalne, że zmieniając źródło anionu oraz rodzaj rozpuszczalnika, wykorzystano je również do innych C-H funkcjonalizacji (halogenowania, cyjanowania, aminowania, eteryfikacji i tioeteryfikacji). Ustalono także, że mechanizm C-H aktywacji z użyciem  $\text{Cu}(\text{II})$  różni się zasadniczo od zaproponowanego dla  $\text{Pd}(\text{II})$ . Prawdopodobnie transfer pojedynczego elektronu z pierścienia aryłowego do przykoordynowanego do azotu atomu miedzi (II) (ang. *Single Electron Transfer* = SET) jest procesem limitującym szybkość reakcji (Schemat 32).

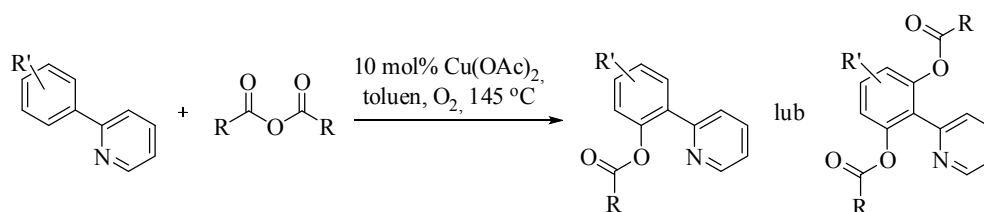
## Schemat 32

## Zaproponowany mechanizm reakcji funkcjonalizacji wiązania C-H katalizowanej związkami miedzi (II)



Cheng i współpracownicy jakiś czas później pokazali skuteczny sposób regioselektywnej *ortho*-acetoksylowania arylo pochodnych, również wykorzystując  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (Schemat 33).<sup>50</sup>

## Schemat 33

Reakcja *ortho*-acetoksylowania bezwodnikiem, katalizowana  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 

R = Ar, Me, *trans*-2-fenyletylen  
R' = H, Me, OMe, Cl, F, Br, COOMe, CN,

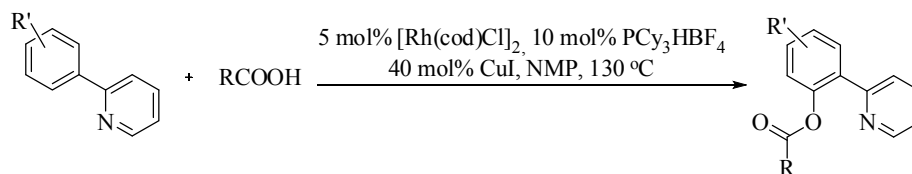
Przetestowano szeroką gamę bezwodników uzyskując mono- lub di- podstawione produkty. Jest to również jeden z nielicznych przykładów zastosowania tlenu w roli terminalnego utleniacza. Procedura jest obojętna w stosunku do wielu grup funkcyjnych, takich jak chlorowce, CN, OMe, COOMe.

## 2.1.3. Reakcje katalizowane solami rodou

Cheng i współpracownicy opublikowali również metodę acyloksylowania wiązania C-H wykorzystując do tego kwasy karboksylowe oraz układ katalityczny oparty na soli rodowej (Schemat 34).<sup>51</sup>

## Schemat 34

## Acyloksylowanie pochodnych fenylopyridyny



R = Ar, Alkil  
R' = H, Me, OMe, Cl, F, Br, COOMe, CN,

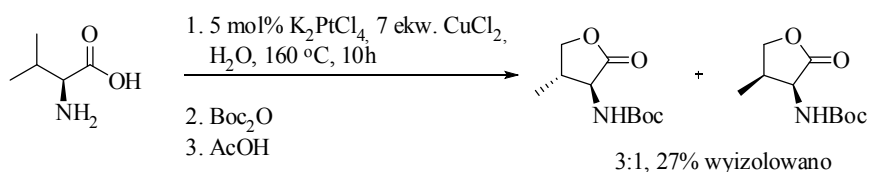
Metoda ta jest o tyle ciekawa, że nie wymaga użycia terminalnego utleniacza. Przykładowy mechanizm zakłada w pierwszym etapie reakcję katalizatora rodowego z aktywowanym poprzez miedź kwasem karboksylowym. Utlenienie tak powstałego układu Rh(I) do Rh(III) następuje w wyniku oddziaływania kompleksu metalu z fenylopirydyną, poprzez koordynację do atomu azotu i C-H aktywację. Ostatecznym etapem jest reduktywna eliminacja z utworzeniem estrowego produktu końcowego. Metoda wykazuje wysoką tolerancję innych grup funkcyjnych: COOMe, formylową, Br, Cl, NO<sub>2</sub>.

#### 2.1.4. Wersja wewnątrzcząsteczkowa reakcji tworzenia wiązania C-O

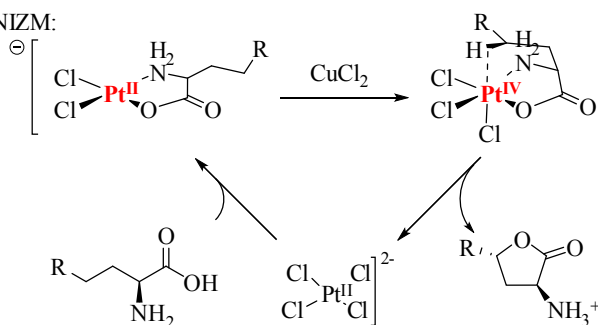
Niewiele zostało opublikowanych przykładów wewnątrzcząsteczkowej reakcji tworzenia wiązania C-O w wyniku C-H aktywacji. Prawdopodobnie pierwszym przykładem, ukazującym katalityczny proces C-H funkcjonalizacji, z utworzeniem wiązania C-heteroatom, była praca Samesa i współpracowników.<sup>52</sup> Prowadząc reakcję w wodzie użyto 5% katalizatora platynowego oraz CuCl<sub>2</sub> jako stechiometrycznego utleniacza (Schemat 35). Uzyskano cyklizację aminokwasów z wytworzeniem pięciocłonowego pierścienia estrowego ze świetną regioselektywnością oraz nienajgorszą diastereoselektywnością. Zaproponowano również mechanizm reakcji polegający na utlenieniu Pt(II) do Pt(IV), a udział grup aminowej i hydroksylowej, wchodzących w oddziaływanie z metalem, był przyczyną uzyskanej selektywności.

#### Schemat 35

#### Warunki wewnątrzcząsteczkowej reakcji tworzenia estru oraz zaproponowany mechanizm



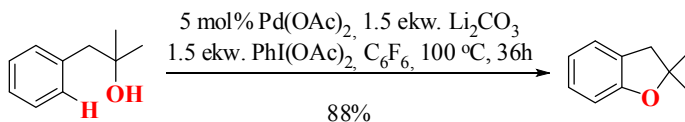
MECHANIZM:



Znacznie później Yu i współpracownicy zademonstrowali syntezę furanów używając kombinacji  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  z  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  oraz  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  jako utleniacza najkorzystniej wpływającego na wydajności reakcji (Schemat 36).<sup>53</sup>

### Schemat 36

#### Wewnątrzcząsteczkowa reakcja tworzenia furanów, katalizowana palladem (II)



## 2.2. TWORZENIE WIĄZANIA WĘGIEL – AZOT (C-N)

Kontrolowana poprzez ligand, katalizowana metalami przejściowymi bezpośrednia C-H aktywacja, skutecznie wykorzystywana jest również do konstruowania wiązania C-N. Zauważalny jest nadal dość powolny rozwoju tej dziedziny, a sole palladu są najczęściej używanymi katalizatorami. Ostatnio jednak, podobnie jak w przypadku wiązania C-O, równolegle próbuje się stosować inne metale.

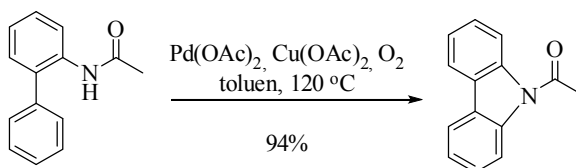
### 2.2.1. Wersja wewnątrzcząsteczkowa tworzenia wiązania C-N

Większość dostępnych przykładów tworzenia wiązania C-N dotyczy wariantu wewnątrzcząsteczkowego, z równoczesnym utworzeniem pierścieni heterocyklicznych.

Buchwald i współpracownicy zaprezentowali pionierską pracę dotyczącą konstruowania karbazoli z pochodnych *N*-[(1,1'-bifenylo)-2-ylo]acetamidu (Schemat 37).<sup>37</sup>

### Schemat 37

#### Przykład syntezy karbazolu z *N*-[(1,1'-bifenylo)-2-ylo]acetamidu



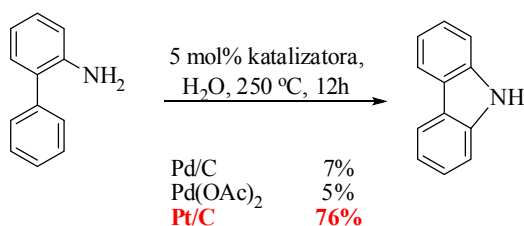
W obecności katalitycznych ilości zarówno  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  jak i  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (umożliwiającego reoksydację) oraz  $\text{O}_2$  w toluenie, otrzymano serię pochodnych karbazolu z wydajnościami powyżej 85%. Podobne wydajności, również dla pochodnych *N*-[(1,1'-bifenylo)-2-ylo]acetamidu, uzyskał Buchwald stosując  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  oraz  $\text{O}_2$  jako utleniacz w DMSO.<sup>54</sup>

Buchwald zauważył, że aby w warunkach zaproponowanych przez niego można było uzyskać zadowalające wydajności, generalnie wymagana jest acetylowa grupa

zabezpieczająca.<sup>54</sup> Dla kontrastu Yamamoto i Matsubara zaprezentowali warunki, w których substraty z wolną grupą aminową ulegają przemianom z bardzo dobrymi wydajnościami. Autorzy ci twierdzą, że H<sub>2</sub>O występuje w roli reoksydanta, odnawiającego katalityczne właściwości stosowanego metalu. Zademonstrowali również, że Pt/C pozwalała uzyskać zadowalające wydajności reakcji, a sole palladu w tych warunkach nie sprawdzały się najlepiej (Schemat 38).<sup>55</sup>

### Schemat 38

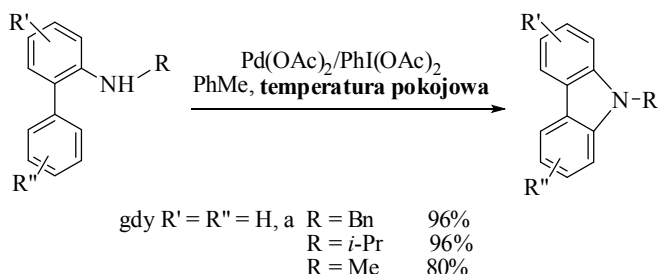
#### Synteza karbazolu z niezabezpieczonego 2-aminobifenylu, z zastosowaniem H<sub>2</sub>O w roli reoksydanta



Powyższe reakcje syntezy karbazoli opierają się prawdopodobnie na redukcji Pd(II) do Pd(0). Inne mechanistyczne podejście, polegające na utlenieniu Pd(II) do Pd(IV), zaprezentował Gaunt i współpracownicy w alternatywnej metodzie syntezy karbazoli z użyciem układu Pd(OAc)<sub>2</sub>/PhI(OAc)<sub>2</sub> (Schemat 39).<sup>56</sup>

### Schemat 39

#### Synteza karbazoli z użyciem Pd(OAc)<sub>2</sub>/PhI(OAc)<sub>2</sub> w temperaturze pokojowej



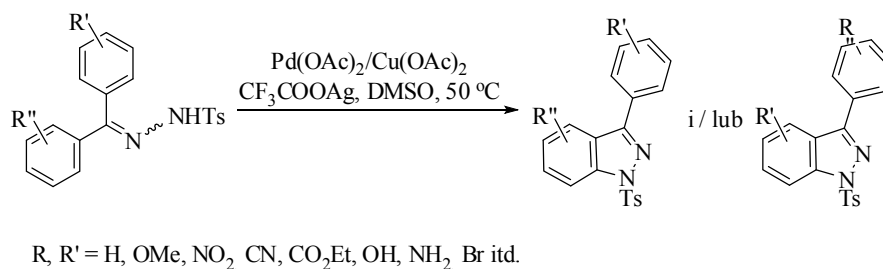
W przeciwieństwie do poprzednich metod, ta prowadzi do bardzo dobrych rezultatów już w temperaturze pokojowej.

Inną grupą związków zsyntezowanych poprzez wewnątrzcząsteczkową C-H funkcjonalizację są indazole (Schemat 40).<sup>57</sup>



### Schemat 40

#### Synteza indazoli

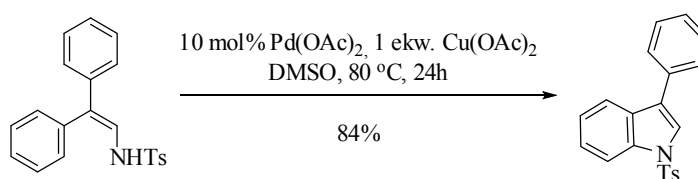


W tym przypadku katalizator palladowy działa w połączeniu z Cu(OAc)<sub>2</sub> oraz CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag. Zamykanie pierścienia aromatycznego w przypadku tosylohydrazonów zawierających dwa różniące się charakterem elektronowym podstawniki aryłowe następuje preferencyjnie z pierścieniem bogatszym w elektrony.

Zastosowanie nieco innych warunków (w których również postuluje się redukcję katalizatora palladowego) pozwoliło otrzymać pochodne indolowe ze strukturalnie podobnych enaminy (Schemat 41).<sup>58</sup>

### Schemat 41

#### Synteza indolu

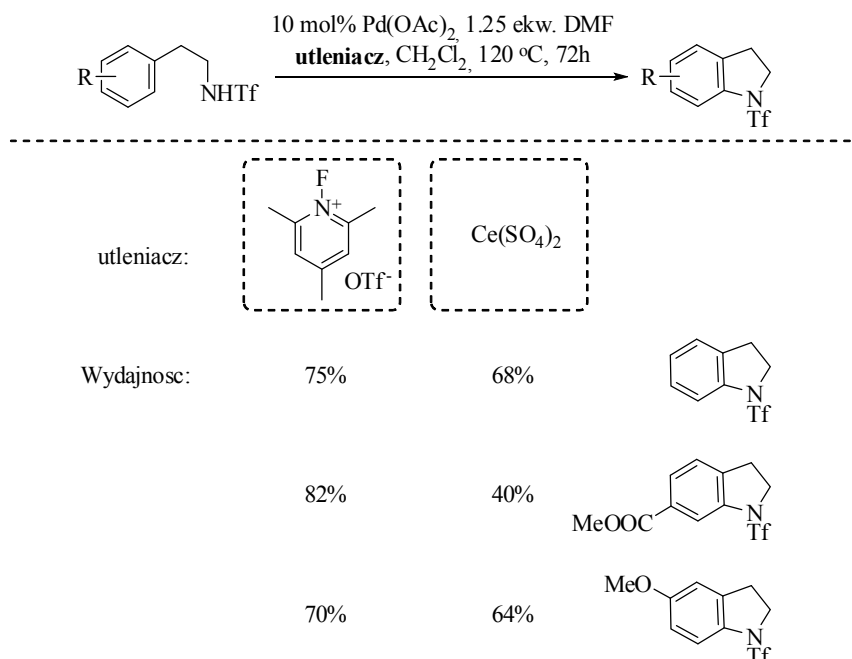


Nowym sposobem uzyskania pochodnych indoliny, wychodząc z fenyloetyloamin z zabezpieczeniem triflamidowym, było użycie Pd(OAc)<sub>2</sub>, koniecznie w obecności DMF (Schemat 42).<sup>59</sup>

Przetestowano szereg utleniaczy, które zazwyczaj nie dawały żadnych efektów lub nie powstawał oczekiwany produkt aminowania. Skuteczny okazał się być Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, który prowadził do dość zadowalających rezultatów. Podejrzewano jednak, że w przypadku tego utleniacza istotne jest zachowanie bardzo niskiej rozpuszczalności, gdyż jony SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> prawdopodobnie dezaktywują katalizator palladowy prowadząc do powstania PdSO<sub>4</sub>. W wyniku poszukiwań odkryto dużo bardziej skuteczny utleniacz, który był źródłem jonów F<sup>+</sup>.<sup>60</sup> Proces reduktywnej eliminacji w przypadku kationu fluorowego prowadził do wewnątrzcząsteczkowego aminowania, z którym to procesem konkurowała w minimalnym stopniu reakcja fluorowania. Użycie tego utleniacza pozwoliło znacznie zwiększyć zakres stosowanych substratów. Próba wykorzystania procedury do cyklizacji fenylopropyloamin nie powiodła się aż tak pomyślnie.

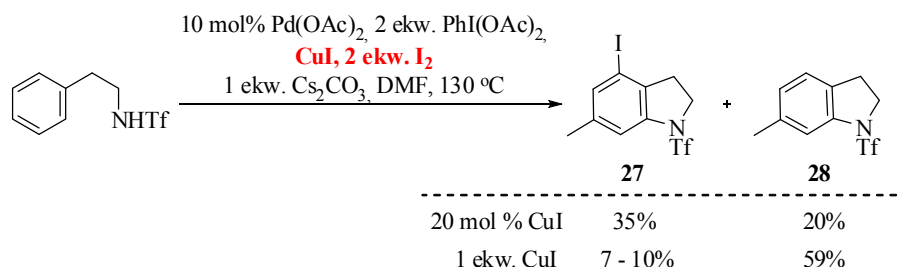
## Schemat 42

## Synteza pochodnych indoliny, prównanie działania utleniaczy

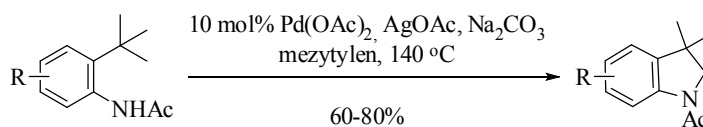


W przypadku tych samych substratów i tej samej procedury, ale z użyciem  $\text{PhI(OAc)}_2$  jako utleniacza uzyskiwano produkt *orto*-acetoksylowania z wydajnością 45%, natomiast aminowanie z wydajnością tylko 15%.<sup>59</sup> Zastosowanie  $\text{CuI/I}_2$  pozwoliło wyeliminować powstawanie niepożądanego octanu na korzyść tworzenia wiązania C-N (Schemat 43).<sup>61</sup> W tych warunkach reakcją konkurencyjną okazało się być jodowanie. Zauważono również, że manipulując ilością jodku miedzi, można skutecznie ograniczyć powstawanie produktu jodowania **27** uzyskując bardzo obiecujące wydajności cyklizacji prowadzącej do indoliny **28**.

## Schemat 43

Zależność wydajności reakcji otrzymywania produktów **27** i **28** od ilości użytego  $\text{CuI}$ 

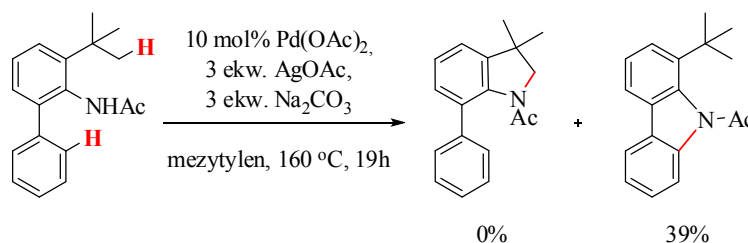
Indoliny otrzymano również w zupełnie odmienny sposób na drodze aktywacji wiązania  $\text{C(sp}^3\text{)-H}$  (Schemat 44).<sup>62</sup>

**Schemat 44****Synteza pochodnych indoliny poprzez C(sp<sup>3</sup>)-H aktywację**

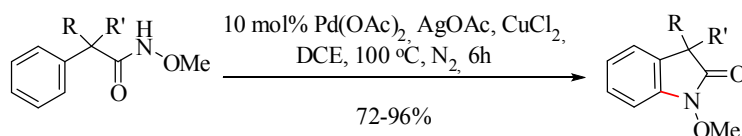
R = OMe, OAc, Cl, Ph, itd.

W tej reakcji acetylowana grupa aminowa pełniła rolę zarówno liganda jak i reagenta. Był to pierwszy przykład tworzenia C-N wiązania nie przebiegającego poprzez mechanizm nitrenowy. Wykorzystano najczęściej używany katalizator palladowy w obecności AgOAc jako utleniacza oraz Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> w mezytylenie w 140°C.

Przeprowadzona próba konkurencyjności między wiązaniami C(sp<sup>3</sup>) i C(sp<sup>2</sup>) wykazała, że zdecydowanie chętniej powstaje karbazolowy produkt wynikający z zaangażowania wiązania C-H w pierścieniu benzenowym (Schemat 45).

**Schemat 45****Eksperyment konkurencyjności między wiązaniem C(sp<sup>3</sup>)-H, a C(sp<sup>2</sup>)-H.**

Poprzez C-H aktywację, na drodze bezpośredniego aminowania, uzyskano również dość obszerną grupę laktamów (Schemat 46).<sup>63</sup> Reakcja wymaga użycia Pd(OAc)<sub>2</sub> w obecności CuCl<sub>2</sub> oraz AgOAc. Metodą otrzymano β-, γ-, δ- laktamy z wysokimi wydajnościami. Jednak metoda ta ogranicza się do substratów z podstawionym węglem α, w sąsiedztwie ugrupowania amidowego. Autorzy sugerują mechanizm polegający na utlenianiu Pd(II) do Pd(IV).

**Schemat 46****Wybrany przykład reakcji laktamizacji: γ-laktamizacja wiązania C(sp<sup>2</sup>)-H****2.2.2. Wersja międzycząsteczkowa tworzenia wiązania C-N**

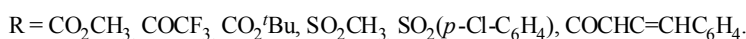
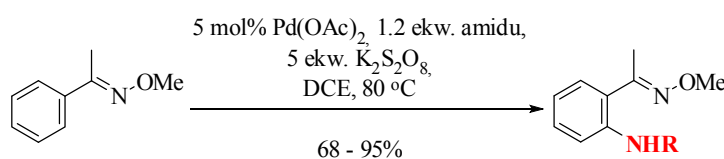
Transformacja wiązania C-H w wiązanie C-N w wersji międzycząsteczkowej jest ciągle potężnym wyzwaniem dla współczesnej chemii organicznej.

Próby Yu i współpracowników, aby zrealizować międzycząsteczkową wersję dla przykładów z pionierskiej pracy Buchwalda dotyczącej wewnątrzcząsteczkowego aminowania,<sup>37</sup> zakończyły się fiaskiem.<sup>64</sup>

Jednym z nielicznych opublikowanych do tej pory przykładów na powstanie wiązania C-N z udziałem zewnętrznego źródła azotu jest bezpośrednie amidowanie arylopirydyn oraz arylooksymów z udziałem Pd(OAc)<sub>2</sub> (Schemat 47).<sup>65</sup>

#### Schemat 47

##### Bezpośrednie amidowanie arylooksymów

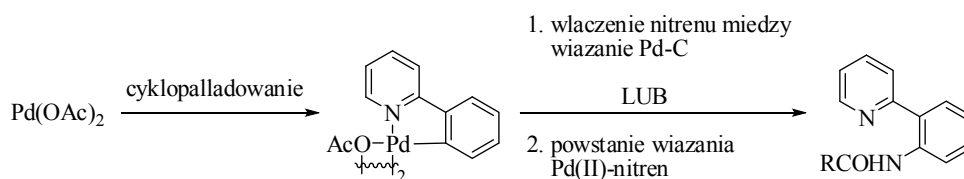


Kombinację K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> oraz ubogich w elektrony pierwszorzędowych pochodnych amidowych (sulfonamidów, acetamidów czy karbaminianów) zastosowano do otrzymania pochodnych amidowych z bardzo dobrymi wydajnościami. Znalazły się tam również przykłady funkcjonalizacji wiązania C(sp<sup>3</sup>)-H.

Zaproponowany mechanizm zakładał cyklopalladowanie, a następnie dwa możliwe kierunki do uzyskania docelowego produktu. Jednym z nich było włączenie nitrenu między wiązanie Pd-C, drugim powstanie wiązania Pd(II)-nitren (alternatywnie Pd(IV)-imid) (Schemat 48).

#### Schemat 48

##### Warianty mechanizmu reakcji aminowania katalizowanej Pd(OAc)<sub>2</sub>

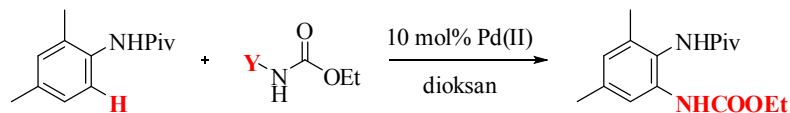


Katalizowana palladem reakcja *ortho* C-H amidowania pochodnych anilidu została opracowana do wydajnej syntezy 2-aminoaniliny (Schemat 49).<sup>66</sup> Reakcja biegła najlepiej w dość łagodnych warunkach (80°C) z użyciem Pd(OTs)<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> w dioksanie, bez dodatkowych reagentów. Podobne wydajności uzyskano stosując Pd(OAc)<sub>2</sub> z dodatkiem 20 ekwiwalentów AcOH. Istotnym elementem budulcowym okazał się być podstawnik Y umieszczony przy amidowym atomie azotu. Z kilku

wypróbowanych najlepsze wyniki uzyskano dla ONs (Ns = 4-nitrobenzosulfonyl). Zwraca również uwagę duża tolerancja na obecność innych grup funkcyjnych.

### Schemat 49

#### Reakcja bezpośredniego *ortho*-amidowania pochodnych anilidu



Lp.	Katalizator	Y	Dodatkowy reagent	T[°C]	Wydajność <sup>a</sup>
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	OTs	AcOH	100	57%
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	OPFB	AcOH	100	<5%
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	OPiv	AcOH	100	0%
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	ONs	AcOH	100	70%
5	Pd(OAc) <sub>2</sub>	ONs	AcOH	100	84%
6	Pd(OTs) <sub>2</sub> (MeCN) <sub>2</sub>	ONs		80	90% <sup>b</sup>

<sup>a</sup> wydajność określona na podstawie <sup>1</sup>H NMR

<sup>b</sup> wydajność wyizolowanego produktu

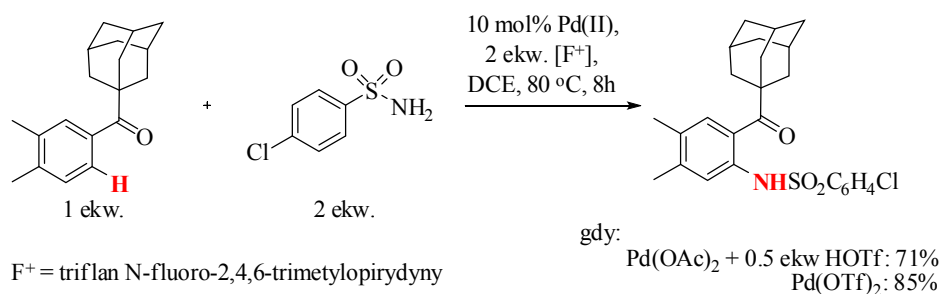
Ns = 4-nitrobenzosulfonyl

OPFB = pentafluorobenzoesan

Ciekawym przykładem międzycząsteczkowego aminowania, z użyciem zarówno sulfonamidów jak i amidów, jest praca Liu i współpracowników, w której grupa ketonowa została użyta w roli liganda kierującego (Schemat 50).<sup>67</sup>

### Schemat 50

#### Reakcja bezpośredniego aminowania z użyciem sulfonamidów



Proste aldehydy i ketony zazwyczaj nie nadają się do roli liganda w reakcjach katalizowanych palladem, gdyż są relatywnie niekompatybilne z tym metalem. Istnieją tylko nieliczne przykłady wykorzystania grupy C=O w takiej roli.<sup>68</sup> Okazało się, że użycie ubożego w elektrony kompleksu palladu (Pd(OTf)<sub>2</sub>) odgrywa zasadniczą rolę. Uzyskano krystalograficzną strukturę domniemanego cyklopalladowego układu, która wykazała rzeczywiste zaangażowanie grupy ketonowej.

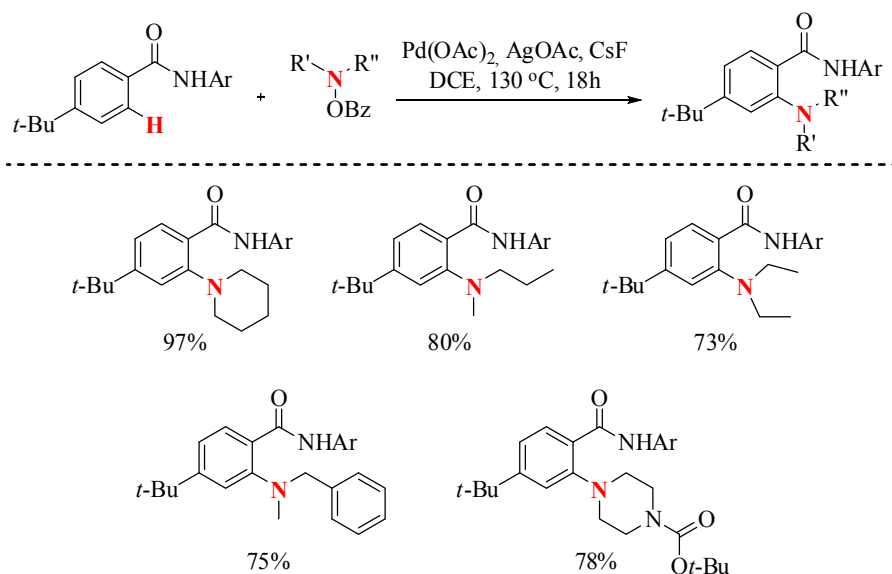
Potraktowanie cyklopalladowej struktury przejściowej czynnikiem  $F^+$  (triflat N-fluoro-2,4,6-trimetylopirydyny) lub  $Na_2S_2O_8$  umożliwiło zajście procesu utworzenia wiązania C-N.

Powyższa analiza kompleksu palladowego oraz inne dane eksperymentalne wydają się dowodzić, że reakcja ta nie biegnie poprzez mechanizm nitrenowy, jak do tej pory sugerowano.<sup>65, 69</sup>

Przytoczone przykłady, jakkolwiek otwierają drogę do uzyskania pochodnych aminowych, wykluczają jednak użyteczną grupę reagentów jakimi są aminy. Praca Yu i współpracowników rozwiązuje poniekąd ten problem (Schemat 51).<sup>64</sup> Autorzy demonstrują wydajną metodę C-H aminowania z wykorzystaniem *O*-benzoilohydroksyloamin (wersja reakcji z wygenerowaniem *in situ*, łącząc aminę z nadtlenkiem benzoilu również jest efektywna). Okazuje się, że ten elektrofilowy związek doskonale spisuje się w reakcji tworzenia wiązania C-N w obecności  $Pd(OAc)_2$ ,  $AgOAc$  oraz  $CsF$ .

### Schemat 51

#### Reakcja bezpośredniego aminowania z użyciem *O*-benzoilohydroksyloamin



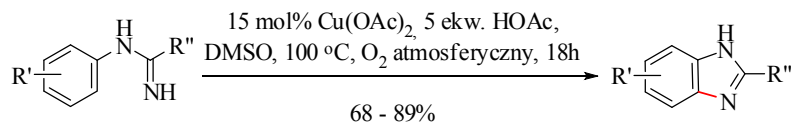
#### 2.2.3. Reakcje katalizowane metalami innymi niż pallad

Buchwald i współpracownicy zaprezentowali cyklizację aryloamidyn w obecności katalitycznych ilości  $Cu(OAc)_2$  (Schemat 52).<sup>70</sup> Nowa metoda prowadziła do syntezy kolejnej klasy związków, czyli 2-arylobenzimidazoli. Jest to o tyle interesująca procedura, że w jej skład wchodzi tanie i przyjazne komponenty takie jak nietoksyczny

katalizator miedziowy, kwas octowy oraz tlen. Jest to jeden z niewielu przykładów zastosowania katalizatora opartego na metalu innym niż pallad.

### Schemat 52

#### Cyklizacja aryloamidyn w obecności katalitycznych ilości $\text{Cu}(\text{OAc})_2$



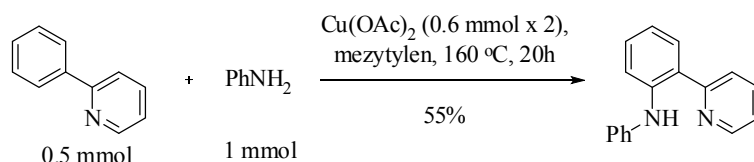
$\text{R}' = \text{H}, \text{OMe}, \text{Br}, \text{Cl}, \text{F}, \text{CO}_2\text{tBu};$

$\text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}, \text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3, \text{C}_6\text{H}_4\text{Me}, \text{C}_6\text{H}_4\text{TBS}, \text{C}_6\text{H}_4\text{F}, \text{C}_6\text{H}_3\text{MeCl}, \text{C}_6\text{H}_3\text{MeF}$

Chatani i współpracownicy przytoczyli przykłady aminowania 2-fenylopirydyn z użyciem również z użyciem tej samej soli miedziowej, ale w ilościach stechiometrycznych (Schemat 53).<sup>71</sup> Mechanizm tej reakcji nie jest jednak znany.

### Schemat 53

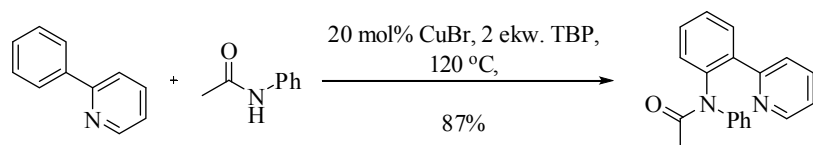
#### Reakcja aminowania 2-fenylopirydyn w obecności stechiometrycznych ilości $\text{Cu}(\text{OAc})_2$



Natomiast stosując  $\text{CuBr}$  jako katalizator oraz nadtlenek *tert*-butylu w roli utleniacza  $\text{Li}$  i współpracownicy otrzymali szereg *orto*-amidowych pochodnych fenylopirydyny stosując szeroką gamę *N*-podstawionych amidów (Schemat 54).<sup>72</sup> Najlepsze wydajności osiągnięto prowadząc reakcje bez rozpuszczalnika. Zaproponowany przez nich mechanizm sprzęgania, określony jako CDC (ang. *cross-dehydrogenative-coupling*) nie uwzględnia udziału azotu pirydynowego jako liganda kierującego. Jednak w niezrozumiały sposób osiągnięto wysoką regioselektywność. Zasugerowany mechanizm nie jest więc tym ostatecznym.

### Schemat 54

#### Synteza *orto*-amidowych pochodnych fenylopirydyny w obecności katalitycznych ilości $\text{CuBr}$



Analiza powyższych przykładów literaturowych wykazuje, że użycie metali innych niż pallad jest mało znane w przypadku C-H aktywacji prowadzącej do

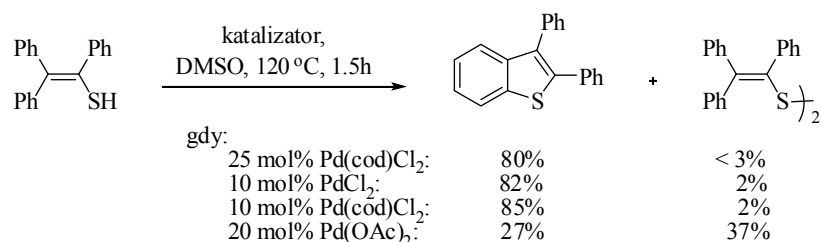
utworzenia wiązania C-N. Wygląda na to, że jest do dość obiecujący obszar rozwijania dalszych badań.

### 2.3. TWORZENIE WIĄZANIA WĘGIEL – SIARKA (C-S).

Przykłady selektywnego tworzenia wiązania C-S z pomocą grupy kierującej są stosunkową rzadkością i większość z nich dotyczy reakcji wewnątrzcząsteczkowych. Pierwszy opis tego typu transformacji zawierał katalizowaną przez Pd(cod)Cl<sub>2</sub> przemianę aromatycznych tienoli w pochodne benzotiofenu (Schemat 55).<sup>73</sup> Autorzy sugerują, że DMSO używany w reakcji powoduje dimeryzację substratu. Dopiero tak powstały disulfid wchodzi w reakcję z katalizatorem powodując utlenienie metalu Pd(0)→Pd(II) lub Pd(II)→Pd(IV). Następnie zachodzi cyklometalacja i kolejno reduktywna eliminacja z utworzeniem docelowego wiązania.

Schemat 55

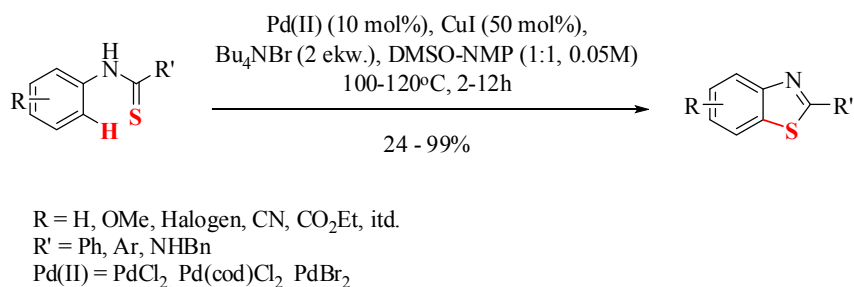
#### Synteza pochodnych benzotiofenu z aromatycznych tienoli



Wychodząc z tiobenzanilidu z powodzeniem przeprowadzono syntezę benzotiazoli katalizowaną solami Pd(II) (Schemat 56).<sup>74</sup>

Schemat 56

#### Synteza benzotiazoli z pochodnych tiobenzanilidu katalizowana solami palladu



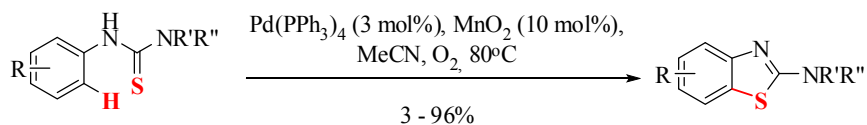
Rola wszystkich komponentów mieszaniny reakcyjnej nie została wyjaśniona do tej pory, natomiast zauważalny jest znaczący ich wpływ na wydajność reakcji. Eliminacja z układu CuI obniża wydajność do 35%, natomiast wykluczenie Bu<sub>4</sub>NBr obniża ilość oczekiwanego produktu do zaledwie 3%.



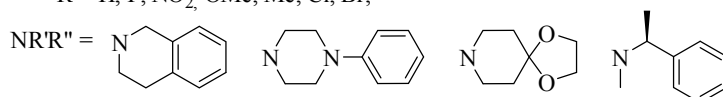
Wykorzystując katalizator  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  wraz z  $\text{O}_2/\text{MnO}_2$  jako układem utleniającym, uzyskano cyklizację pochodnych *N*-orto-tiomoczników do 2-aminobenzotiazolu (Schemat 57).<sup>75</sup>

### Schemat 57

#### Synteza pochodnych 2-aminobenzotiazolu z *N*-orto-tiomoczników



R = H, F,  $\text{NO}_2$ , OMe, Me, Cl, Br;

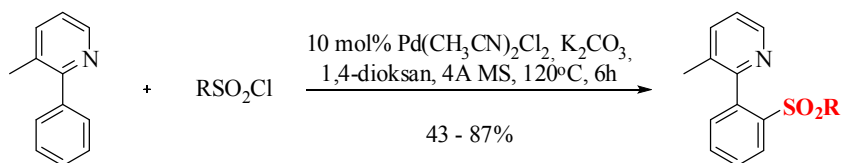


W obu wyżej wymienionych przypadkach zasugerowano, że katalizator palladowy ulega redukcji w trakcie przemiany, jednak brakuje szczegółowej analizy mechanistycznej potwierdzającej takie założenie.

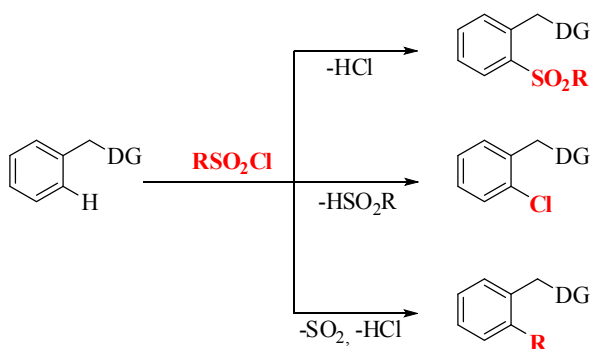
$\text{ArSO}_2\text{Cl}$  został użyty jako reagent sulfonujący w reakcji z arylopirydynami (Schemat 58), arylopirazolami i eterami arylooksymowymi.<sup>76</sup>

### Schemat 58

#### Sulfonowanie arylopirydyny za pomocą $\text{ArSO}_2\text{Cl}$ oraz struktura innych produktów powstających w obecności tego reagenta



R =  $\text{C}_6\text{H}_5$ , *p*- $\text{OMeC}_6\text{H}_4$ , *p*- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , *o*- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , *p*- $\text{FC}_6\text{H}_4$ , *p*- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ , 2-naftył, *n*-butyl



DG - grupa kierująca

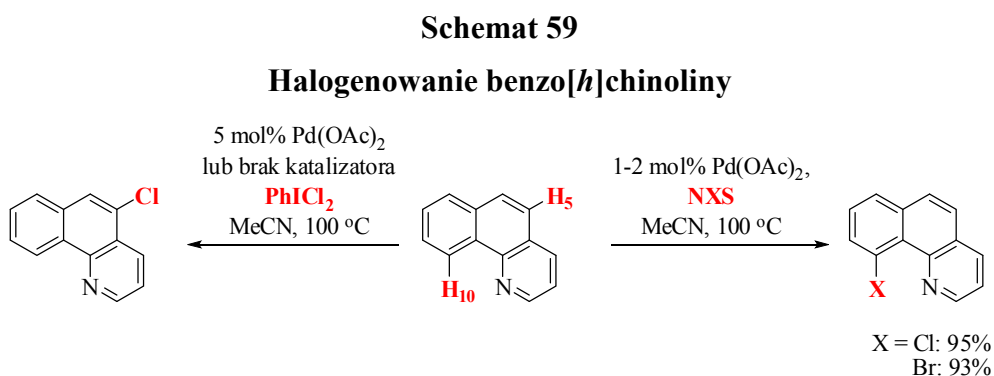
W skład reagentów wchodził  $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$  w obecności  $\text{K}_2\text{CO}_3$  w 1,4-dioksanie. Zauważono, że charakter elektronowy grupy w pozycji para, zarówno

w przypadku substratów jak i odczynnika sulfonującego, nie miał istotnego wpływu na wydajności reakcji. Natomiast alifatyczne chlorki sulfonowe ulegały rozpadowi.

Interesujący jest fakt, że modyfikacja warunków reakcji, tj. rozpuszczalnika, ko-katalizatora czy temperatury reakcji powodowała powstawanie innych konkurencyjnych produktów chlorowania lub arylowania (Schemat 58).

## 2.4. TWORZENIE WIĄZANIA WĘGIEL – CHLOROWIEC (C-X)

Jedną z chętniej używanych grup odczynników do halogenowania są *N*-halogenoimidy kwasu bursztynowego (NXS). W 2004 roku Sanford i współpracownicy zademonstrowali reakcję bezpośredniego chlorowania i bromowania benzo[*h*]chinolin stosując *N*-halogenosukcynimidy w obecności Pd(OAc)<sub>2</sub> (Schemat 59).<sup>77</sup>

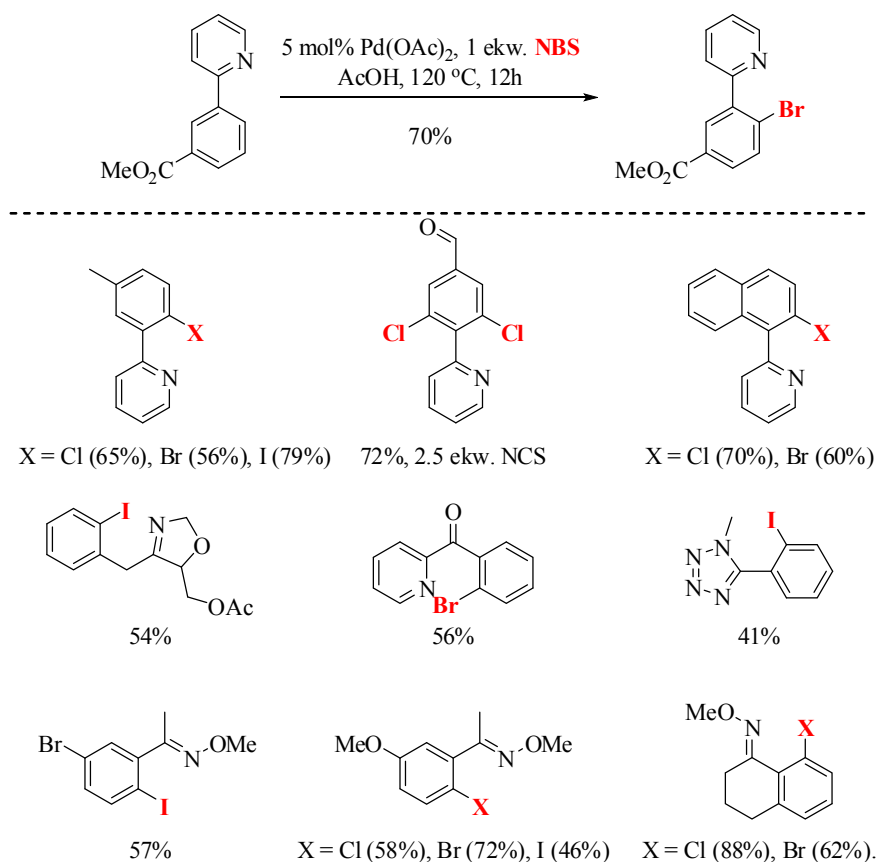


Warunki te zostały wcześniej opatentowane między innymi przez Kadama do *orto*-jodowania kwasu benzoowego.<sup>78</sup> Ciekawe, że użycie bardziej reaktywnego źródła kationu chlorkowego (PhICl<sub>2</sub>) prowadziło do chlorowania w 5-pozycji z pominięciem udziału grupy kierującej.

Układ Pd(OAc)<sub>2</sub>/NXS wypróbowano do C-H funkcjonalizacji wykorzystując szeroką gamę dostępnych ligandów: pirydyny, etery oksymów, izochinoliny, amidy oraz izoksazoliny (Schemat 60).<sup>79</sup> W przypadku substratów z dwoma dostępnymi C-H wiązaniami obserwowano powstawanie w przewadze konkurencyjnego do mono-halogenowania produktu di-halogenowania. Zwiększenie ilości czynnika halogenującego pozwalało z dużą wydajnością otrzymać wyłącznie ten ostatni.

## Schemat 60

## Halogenowanie w obecności NXS

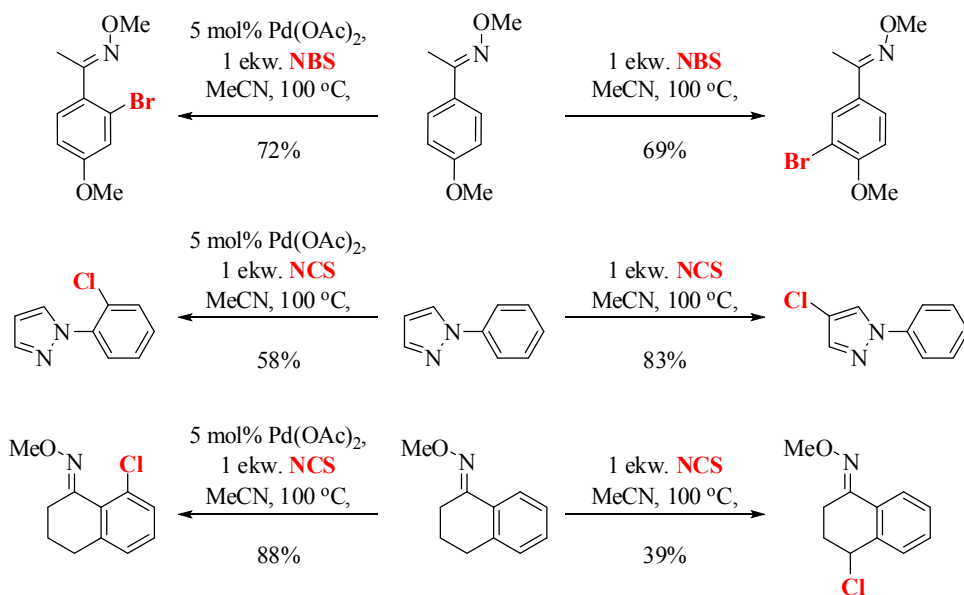


Ta nowa metoda, z użyciem katalizatora palladowego okazuje się być komplementarna do reakcji halogenowania przeprowadzonych wyłącznie z NXS jako odczynnikiem halogenującym (Schemat 61). Brak palladu oznacza zajście tradycyjnego modelu reakcji, czyli elektrofilowej aromatycznej substytucji lub halogenowania wiązania benzyłowego. Obecność palladu prowadzi do *ortho* C-X funkcjonalizacji.

Również  $\text{PhICl}_2$  nie jest aktywnym czynnikiem chlorującym jeśli nie współdziała z katalizatorem palladowym. Doświadczenie, wykonane przez Rittera, polegające na utlenieniu dimerycznego kompleksu Pd(II)-Pd(II), za pomocą właśnie tego utleniacza, pozwoliło także wnieść nowe spojrzenie na mechanizm tej reakcji.<sup>23</sup> Uzyskano krystalograficzną strukturę utlenionej formy Pd(III)-Pd(III), która pod wpływem temperatury ulega reduktywnej eliminacji z wytworzeniem wiązania C-Cl. Do tej pory uważano, że podstawowa forma katalizatora palladowego Pd(II) ulega utlenieniu do Pd(IV), co sugerowały modelowe badania prowadzone przez Sanford.<sup>80</sup>

## Schemat 61

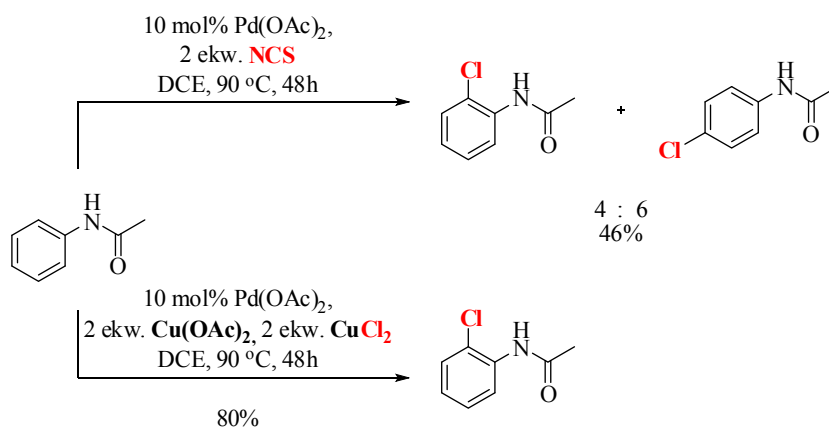
## Komplementarność halogenowania w obecności oraz przy braku katalizatora



Katalizowane palladem halogenowanie wiązania C(sp<sup>2</sup>)-H zostało osiągnięte także przy użyciu halogenków miedzi jako utleniaczy terminalnych lub działających wspólnie z dodatkowym utleniaczem (ang. *co-oxidant*). 3-Metylo-2-fenylpirydyna poddana reakcji z CuCl<sub>2</sub> w acetonitrylu (100°C) przekształciła się w *ortho*-chloropochodną z wydajnością 30%.<sup>79</sup> CuCl<sub>2</sub> w połączeniu z Cu(OAc)<sub>2</sub> został wykorzystany jako utleniacz w katalizowanej palladem reakcji chlorowania pochodnych acetanilidu (Schemat 62).<sup>38</sup> W DCE uzyskano 80% wydajności oczekiwanego produktu. Zastąpienie chlorku miedzi (II) za pomocą *N*-chlorosukcynimidu obniżyło wydajności o połowę. Zaobserwowano także utratę selektywności reakcji.

## Schemat 62

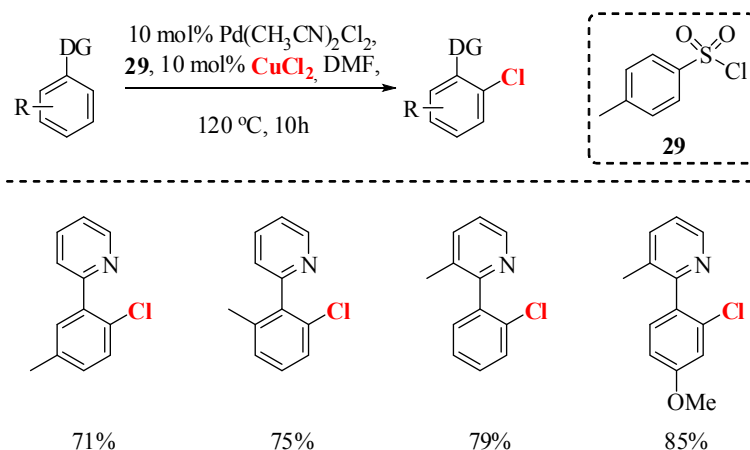
## Chlorowanie pochodnych acetanilidu



Chlorowanie wiązania C-H powiodło się także przy użyciu kombinacji katalitycznych ilości  $\text{CuCl}_2$  z stechiometryczną ilością  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  z dodatkiem DMF, oraz palladowego katalizatora  $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$  (Schemat 63).<sup>76</sup>

### Schemat 63

#### Chlorowanie pochodnych fenylopirydyny

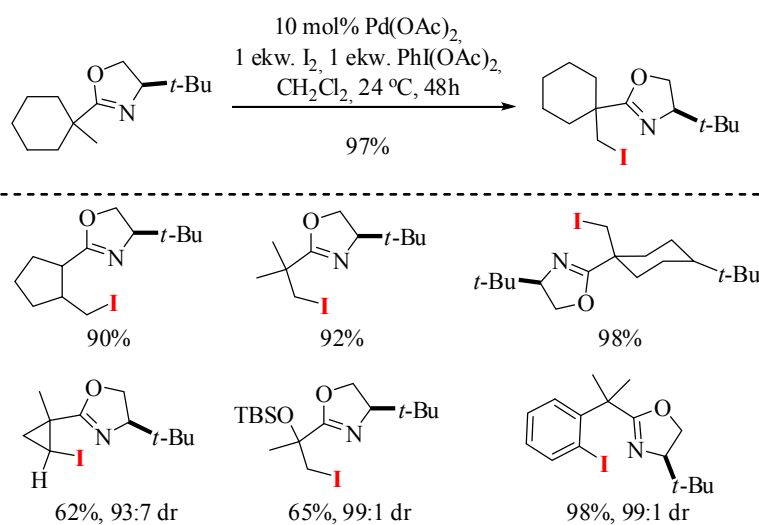


Kolejnymi czynnikami halogenującym są reagenty typu (XOAc). Używano ich z powodzeniem dla wiązań  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  i  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ . Pionierskie prace Yu prezentowały skuteczne użycie IOAc, wygenerowanego *in situ* z  $\text{I}_2$  oraz  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , do jodowania grupy alkilowej z użyciem liganda oksazolinowego (Schemat 64).<sup>81</sup>

Pośród różnych typów wiązań  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ , preferencyjnie reakcji ulegały grupy pierwszorzędowe.

### Schemat 64

#### Jodowanie pochodnych oksazolin z użyciem IOAc

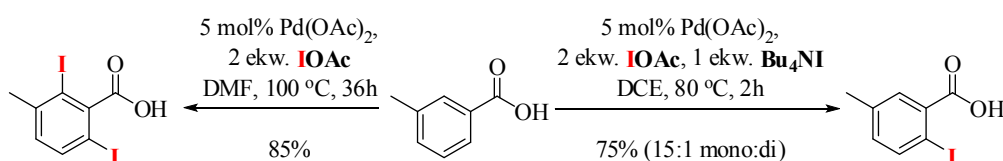


Również pochodne kwasu benzoowego można poddać reakcji jodowania lub bromowania, z użyciem odczynnika typu XOAc oraz katalitycznych ilości  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

(Schemat 65).<sup>82</sup> Grupa karboksylowa w roli liganda kierującego pozwalała uzyskać produkty diiodowania w przypadku dostępnych dwóch wolnych wiązań *ortho* C-H. Użycie soli tetraalkiloamonowej prowadziło do uzyskania zdecydowanej selektywności w kierunku przereagowania tylko jednego wiązania C-H. Wynik sugeruje, że obecność Bu<sub>4</sub>NX jest kluczowy w uzyskaniu produktu monohalogenowania, ale brak jest jakichkolwiek danych na temat oddziaływań soli amoniowej z katalizatorem.

### Schemat 65

#### Selektywność reakcji jodowania z użyciem IOAc w obecności Bu<sub>4</sub>NI lub bez dodatków soli amoniowej



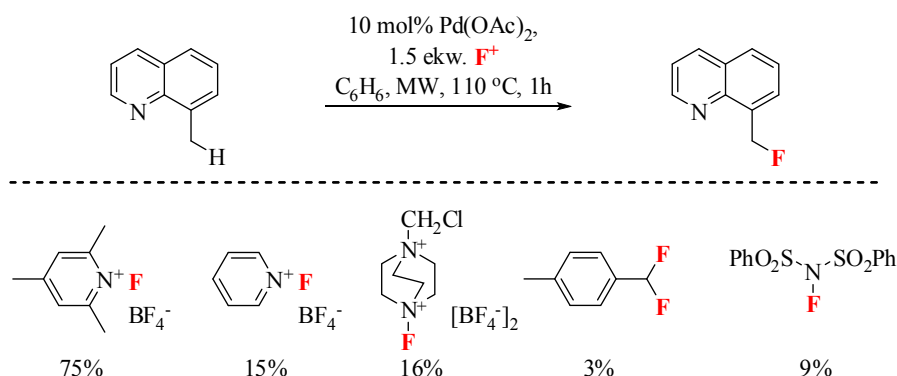
### 2.5. TWORZENIE WIĄZANIA WĘGIEL – FLUOR (C-F)

W odróżnieniu od pozostałych reakcji C-H halogenowania, fluorowanie stanowi znacznie większe wyzwanie. Z powodu dość odmiennych właściwości atomu fluoru problematyczne okazują się dwa etapy całego cyklu katalitycznego. Przede wszystkim reagenty wytwarzające kation F<sup>+</sup> zazwyczaj zawierają w swojej budowie grupy łatwo chelatujące z Pd(II) (jedynym użytym do tej pory metalem w reakcji bezpośredniego fluorowania wiązania C-H). W związku z tym następuje blokada katalizatora co uniemożliwia płynny przebieg cyklu już na etapie cyklometalacji związanej z aktywowaniem wiązania C-H. Drugim powodem jest, dość ciężko zachodzący dla atomu fluoru, proces reduktywnej eliminacji z utworzeniem pożądanego wiązania C-F. Na przeszkodzie stoi silna elektroujemność fluoru i w związku z tym tworzenie z metalem bardzo spolaryzowanego wiązania co niekorzystnie wpływa na ważną w tym przypadku nukleofilowość anion fluorowego.

W 2006 roku Sanford i współpracownicy opublikowali pionierską pracę związaną z katalizowaną palladem reakcją C-H fluorowania (Schemat 66).<sup>83</sup> Przystudiowano różne źródła kationu fluorowego co zakończyło się wytypowaniem tetrafluoroboranu *N*-fluoro-2,4,6-trimetylopirydyny jako najefektywniejszego elektrofilowego czynnika fluorującego w reakcji z wiązaniem C(sp<sup>3</sup>)-H w 8-metylocholinie. Zastosowanie promieniowania mikrofalowego (MW) wpływało korzystnie na skrócenie czasu reakcji oraz minimalizację tworzenia produktów ubocznych.

## Schemat 66

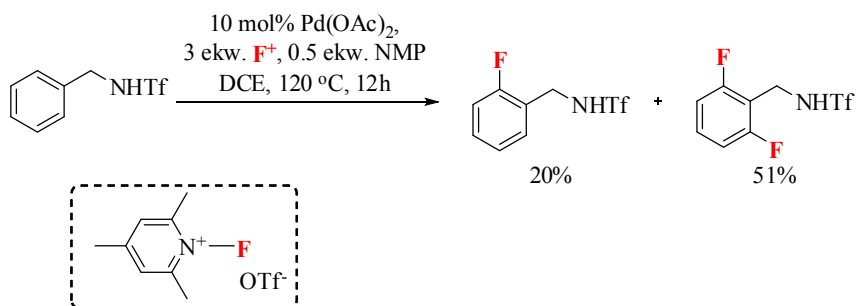
## Przegląd skuteczności działania elektrofilowych reagentów fluorujących pochodne 8-metylocholinoliny



Te same warunki sprawdziły się także w przypadku aromatycznego wiązania C(sp<sup>2</sup>)-H dla pochodnych 2-fenylpirydyny, ale z użyciem tetrafluoroboranu *N*-fluoropirydyny. Yu i współpracownicy dopiero w 2009 roku zaprezentowali kolejny przykład wykorzystania elektrofilowego źródła fluoru do fluorowania wiązania C-H (Schemat 67).<sup>84</sup> W roli grupy kierującej zastosowano grupę triflamidową, która w obecności katalitycznych ilości NMP jest kluczowym promotorem reakcji.

## Schemat 67

## Przykład reakcji fluorowania związków z grupą triflamidową



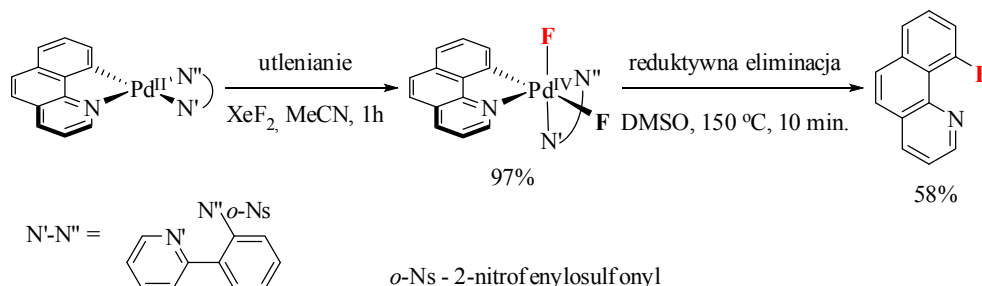
Trafnie wytypowanym katalizatorem okazał się być Pd(OTf)<sub>2</sub>, gdyż zastąpienie nim Pd(OAc)<sub>2</sub> skutkowało pogłębieniem dysproporcji między produktami mono- i difluorowania na korzyść tego drugiego. Prawdopodobnie bardzo słabe właściwości nukleofilowe anionu OTf<sup>-</sup>, umożliwiając bezproblemowe zajście reduktywnej eliminacji z utworzeniem wiązania C-F.

Oba wyżej wymienione przykłady sugerują występowanie oksydacyjnego mechanizmu fluorowania Pd(II)/Pd(IV). Szczegółowe badania mechanistyczne przeprowadzone przez Rittera i Furuya zdają się potwierdzać tę hipotezę.<sup>85</sup> Uzyskano benzo[*h*]chinolinowy kompleks Pd(II), stabilizowany ligandem pirydylowo-

sulfonamidowym. Potraktowanie tego związku stechiometryczną ilością ‘czynnika  $F^{+}$ ’ ( $XeF_2$ ) powodowało utlenienie palladu do Pd(IV), a pod wpływem temperatury następował proces reduktywnej eliminacji z utworzeniem wiązania C-F (Schemat 68).

### Schemat 68

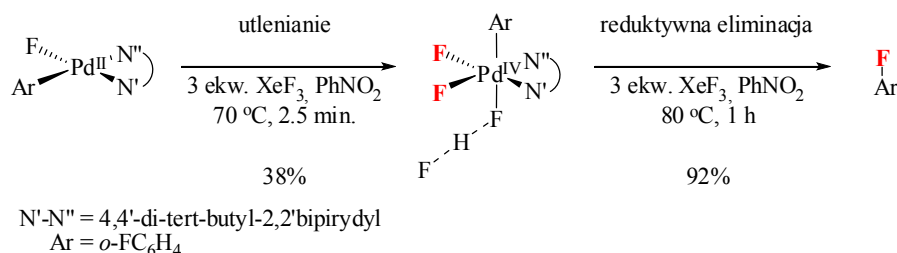
#### Reduktywna eliminacja z utworzeniem wiązania C-F (Ritter i Furuya, 2008)



Ball i Sanford jako pierwsi zamieścili przykład dokładnie zdefiniowanego kompleksu Pd(IV), gdzie substrat arylowy nie był jednak stabilizowany ligandem (Schemat 69).<sup>86</sup>

### Schemat 69

#### Reduktywna eliminacja z utworzeniem wiązania C-F (Ball i Sanford, 2009)



Z tego prawdopodobnie powodu proces C-F reduktywnej eliminacji zachodzi dopiero w obecności dodatkowej ilości elektrofilowego czynnika  $XeF_2$ . W przypadku zastosowania wyłącznie termolizy, wystarczającej jeśli chodzi o benzo[*h*]chinolinę, tu zachodziła reakcja biarylowania.

## 2.6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Z przygotowanego przeze mnie krótkiego przeglądu na temat katalizowanej metalami przejściowymi, selektywnej metody funkcjonalizacji wiązania C-H, wspomaganą obecnością liganda kierującego, wynika, że ogromna część odkryć została dokonana w ostatniej dekadzie. Zauważalny jest szybki i znaczący postęp zarówno w pogłębianiu wiedzy mechanistycznej jak i poszerzaniu zakresu stosowalności tej nowoczesnej metody. Większość opublikowanych przykładów palladzie bazuje na solach/kompleksach palladu, jako najbardziej uniwersalnym metalu w tego typu



reakcjach. Zwraca jednak uwagę fakt, że próbuje się stosować sole innych metali (przede wszystkim miedzi) jako konkurencyjne dla palladu. Osobny temat stanowią utleniacze, a poszukiwanie kolejnych skutecznych w tej roli odczynników ma ogromne znaczenie w odniesieniu do różnorodności typów funkcjonalizacji. Tworzenie wiązania węgiel-tlen jest jednym z młodszych wątków tej dziedziny obok tworzenie wiązania węgiel – fluor. Ten drugi z kolei jest najtrudniejszym i najmniej poznanym do tej pory wątkiem.

Mocną stroną tej nowej metody funkcjonalizacji związków organicznych jest jej regioselektywność, łagodność oraz tolerancja obecności większości grup funkcyjnych. Dowiedzono również skuteczności większości opracowanych warunków zarówno w przypadku wiązań  $C(sp^2)$ -H jak i  $C(sp^3)$ -H.

Ta młoda dziedzina chemii ma przed sobą jeszcze sporo wyzwań. Przede wszystkim większość opracowanych metod stosowana była na dość wąskiej grupie związków. Chodzi tu zarówno o grupy kierujące (nie spotyka się praktycznie przykładów użycia aldehydów, ketonów, alkoholi oraz tlenu heterocyklicznego) jak i strukturę danych substratów (bardziej rozbudowane i wyrafinowane w swojej budowie związki o zróżnicowanym charakterze elektronowym).

### 3. BADANIA WŁASNE

#### 3.1. SYNTEZA SUBSTRATÓW DO REAKCJI BEZPOŚREDNIEGO ACETOKSYLOWANIA WIĄZANIA C-H

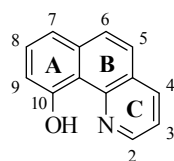
Przystępując do planowania modyfikacji podstawowego chromoforu benzo[*h*]chinoliny uwzględniłam dwa możliwe kierunki. Pierwszym z nich było zachowanie trójpierścieniowego układu aromatycznego przy jednoczesnej rozbudowie struktury poprzez wprowadzenie różnych podstawników. Druga strategia opierała się głównie na rozszerzeniu systemu sprzężonych pierścieni aromatycznych i wiązań podwójnych. Zaprojektowane struktury zamierzałam uzyskać wychodząc z prostych bloków budulcowych stosując przede wszystkim metody dostępne z literatury.

##### 3.1.1. Synteza podstawowych pochodnych benzochinoliny

Opierając się na wynikach Chou<sup>11</sup> dotyczących wpływu kilku podstawników donorowych i akceptorowych na gęstość elektronową w 10-hydroksybenzo[*h*]chinolinie i jej ‘tautomerze keto’, postanowiłam zaprojektować paletę nowych, bardziej zaawansowanych strukturalnie pochodnych. Wyznaczyłam w cząsteczce trzy strefy działania stosując się do naturalnego podziału na pierścienie aromatyczne: A – pierścień fenolowy, B – pierścień środkowy, C - pierścień pirydynowy (Rysunek 2).

Rysunek 2

##### 10-hydroksybenzo[*h*]chinolina



##### 3.1.1.1. Modyfikacja pierścienia A – fenolowego

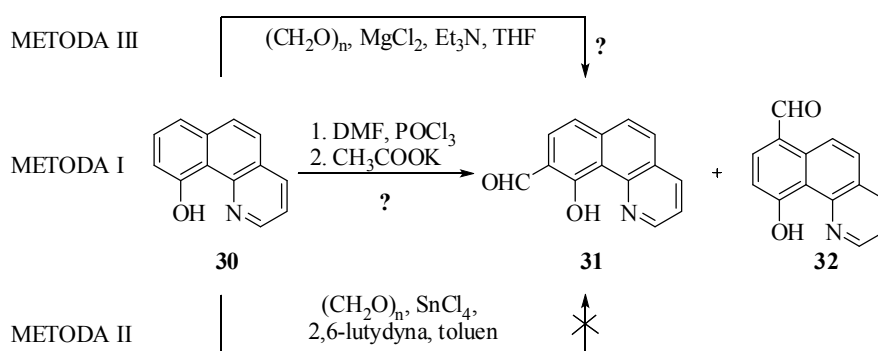
Pierwszą część moich poczynań dotyczących modyfikacji pierścienia A (Rysunek 2) skoncentrowałam na próbach wprowadzenia grupy formylowej. Aldehydy aromatyczne ze względu na swoją reaktywność są doskonałymi blokami budulcowymi do dalszych przekształceń syntetycznych. Uzyskane pochodne zawierające grupy CHO w pozycjach 7 lub 9 zamierzałam poddać takim reakcjom jak utlenianie czy reakcja Wittiga. Z drugiej strony, pamiętając o tym, że aldehydy są głównym materiałem wyjściowym w reakcjach syntezy porfirynoidów, planowałam podjąć próbę włączenia

struktury hydroksybenzochinolinowej do układu porfirynoidowego. Byłby to pierwszy przykład porfirynoidu z dodatkowo wbudowanym układem zdolnym do procesu ESIPT.

W związku z tym, że większość metod formylowania związków aromatycznych wymaga bogatych w elektrony substratów, zdecydowałam się użyć 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny (**30**), jako materiału wyjściowego.

Pierwszą próbę postanowiłam przeprowadzić w warunkach formylowania zaktywowanych pierścieni aromatycznych, najbardziej popularnych od momentu ich odkrycia przez Vilsmeiera i Haack'a.<sup>87</sup> Oczekiwałam powstania mieszaniny dwóch aldehydów **31** i **32** (Metoda I, Schemat 70). Śladowe ilości produktów zawierających grupę formylową zostały zidentyfikowane na płycie TLC za pomocą kwaśnego roztworu 2,4-dinitrofenylohydrazyny. Ze względu na bardzo niską konwersję i znikomą wydajność postanowiłam nie wyodrębniać tych związków.

Schemat 70



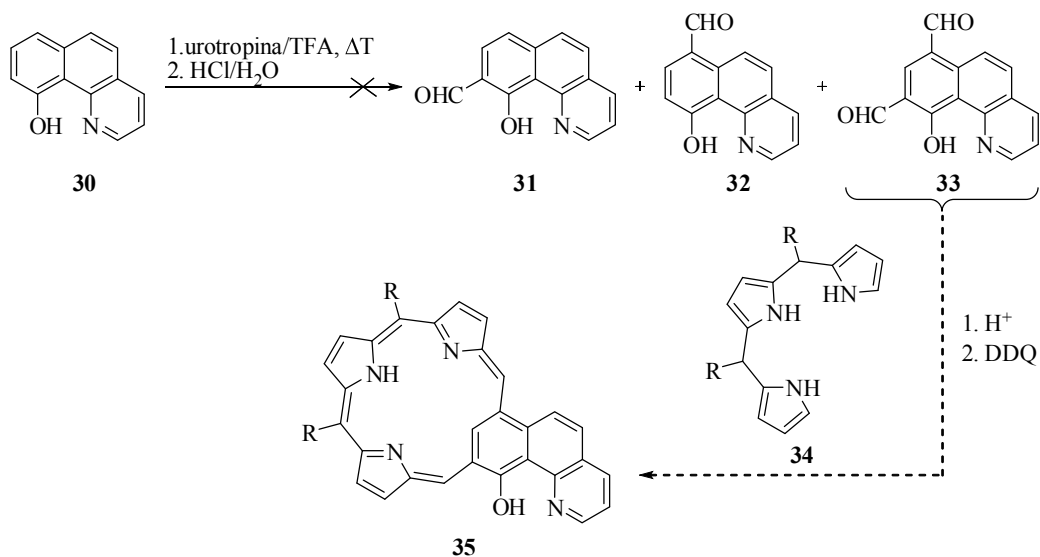
Mój wybór, co do kolejnego odczynnika formylującego padł na formaldehyd. Literatura dostarcza przykładów dla *o*-formylowania fenoli w obecności kwasu Lewisa i słabej zasady. Jedną z metod, z chlorkiem cyny (IV) i 2,6-lutydyną,<sup>88</sup> wyśmienicie sprawdzająca się w otrzymywaniu pochodnych aldehydu salicylowego, ku mojemu rozczarowaniu nie doprowadziła do jakiegokolwiek konwersji substratu **30** (Metoda II, Schemat 70). Rezultatem reakcji przeprowadzonej w alternatywnych warunkach z chlorkiem magnezu i trietyloaminą<sup>89</sup> było nieznaczne przereagowanie substratu **30** i powstanie niewielkich ilości substancji posiadającej grupę formylową (Metoda III, Schemat 70). Próby wyodrębnienia związku będącego aldehydem za pomocą chromatografii kolumnowej zakończyły się fiaskiem.

Nie jest łatwo uzasadnić przyczyny tych niepowodzeń. W literaturze znane są przykłady podstawienia elektrofilowego w pierścieniu A 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny. Związek ten z powodzeniem został poddany chociażby

takiej reakcji jak jodowanie.<sup>11</sup> Z kolei formylowanie zostało z powodzeniem zrealizowane dla chociażby 8-hydroksychinoliny.<sup>90</sup>

Jedną z nielicznych metod formylowania bogatych w elektrony związków aromatycznych, umożliwiających wprowadzenie więcej niż jednej grupy formylowej jest reakcja Duffa.<sup>91(a-e)</sup> Od momentu odkrycia w latach 30-tych XIX wieku była ona często wykorzystywana, chociaż uzyskiwane wydajności były umiarkowane. W 1972 roku Smith zaproponował modyfikację polegającą na zastąpieniu kwas octowego kwasem trifluorooctowym (TFA).<sup>92</sup> Układ urotropina/TFA okazał się być dużo silniejszym reagentem formylującym niż urotropina/CH<sub>3</sub>COOH. Andersen i współpracownicy podwyższając temperaturę i wydłużając czas reakcji otrzymali w tych warunkach 2,4,6-triformylofenol z 54% wydajnością z fenolu.<sup>93</sup> Spodziewałam się więc, że w tych warunkach z substratu **30** obok aldehydu **31** i **32** powstanie dialdehyd **33** (Schemat 71). Związek ten planowałam włączyć w rdzeń porfirynoidu, ze względu na obecność dwóch, aktywnych w reakcji syntezy porfirynoidów, centrów reakcyjnych. Wydawało mi się wielce prawdopodobne, że w reakcji aldehydu **33** i tripiranu **34** powstanie oczekiwany produkt **35** (Schemat 71). Podobne syntezy analogów porfiryn z użyciem prostych pochodnych aldehydu izoftalowego przeprowadził Lash i współpracownicy.<sup>94</sup>

Schemat 71

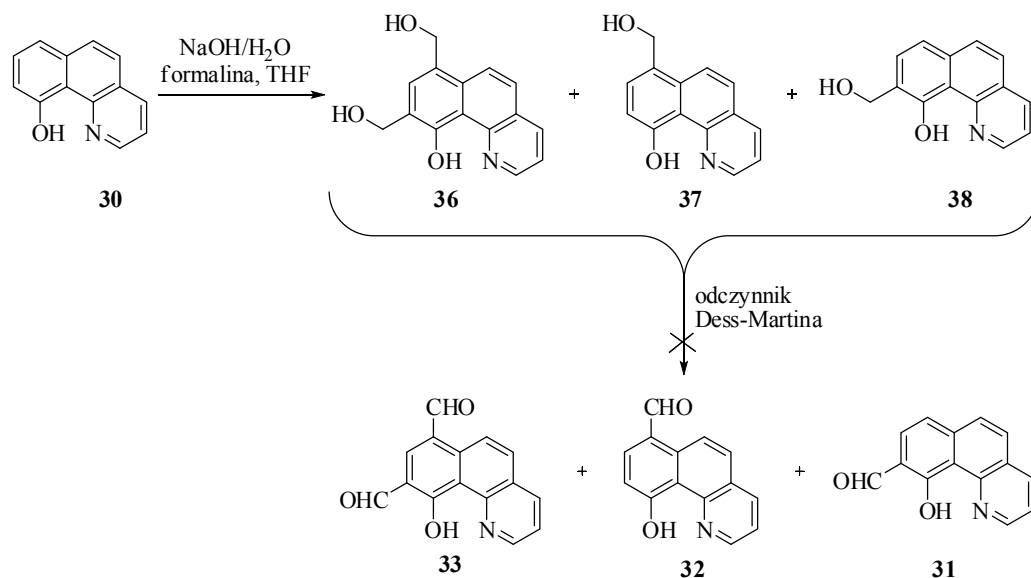


W reakcji formylowania otrzymałam gamę produktów, wbrew dość jednoznacznym oczekiwaniom, co do ich liczby. Pomimo przedłużenia czasu reakcji do 30 godzin konwersja substratu nie zaszła do końca. Wielokrotne próby rozdziału

otrzymanej mieszaniny na kolumnie chromatograficznej nie zakończyły się powodzeniem.

W świetle tych niepowodzeń zdecydowałam się na zmianę strategii. Związki aromatyczne o dużej gęstości elektronowej (np. fenole, pochodne pirolu, etc.) poddane działaniu 37% wodnego roztworu formaldehydu ulegają hydroksymetylowaniu. W literaturze opisano procedurę, w której *p*-krezol rozpuszczano w kilkuprocentowym wodnym roztworze wodorotlenku sodu, a następnie po dodaniu formaliny uzyskiwano m.in. produkt podwójnego hydroksymetylowania.<sup>95</sup> Z mojego punktu widzenia, pozytywny wynik tej reakcji mógłby doprowadzić do powstania mieszaniny trzech alkoholi (**36**, **37**, **38**), które potencjalnie mogłyby być poddane utlenieniu do odpowiednich aldehydów, między innymi dialdehydu **33** (Schemat 72).

Schemat 72



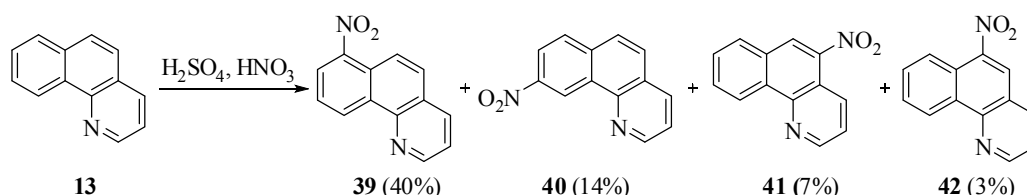
Jednak już na samym początku pojawił się problem rozpuszczalności 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny w rozcieńczonym wodnym roztworze zasady. Nie pomogło również zwiększenie ilości NaOH. Zdecydowałam się więc dodać do mieszaniny reakcyjnej niewielką ilość THF, wskutek czego fenol **30** rozpuścił się. W obecności znacznego nadmiaru formaliny reakcja zaszła, lecz stopień przereagowania substratu był niewielki. Chromatografia cienkowarstwowa wykazała obecność trzech produktów. Jeden z nich odznaczał się dużo większą polarnością, co potraktowałam, jako prawdopodobną cechę dialkoholu **36** (Schemat 72). Pomimo niezbyt zadowalającej konwersji reakcji postanowiłam mieszaninę reakcyjną poddać wstępnej obróbce i tak przygotowany materiał utlenić odczynnikiem Dess-Martina. Chromatografia cienkowarstwowa pokazała, że reakcja utlenienia również nie przebiegła do końca. W

rezultacie, nawet w przypadku dodania nadmiaru utleniacza w mieszaninie poreakcyjnej obecne były trzy substraty (alkohole) oraz kilka aldehydów. Tej mieszaniny nie udało mi się rozdzielić za pomocą technik chromatograficznych. To kolejne niepowodzenie spowodowało, że zaniechałam prób uzyskania pochodnej formylowej przy pierścieniu A.

Kolejnym interesującym pomysłem, z punktu widzenia właściwości spektroskopowych i fotofizycznych związku docelowego, wydawało się wprowadzenie grupy aminowej. Wiadomo, że włączając w strukturę danego chromoforu dowolną grupę auksochromową, można spowodować znaczne, bathochromowe przesunięcie pasm absorpcji i emisji. Opierając się na wnioskach Chou,<sup>11</sup> spodziewałam się, że w przypadku enolowej formy 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny grupa aminowa nie powinna wpłynąć znacząco na położenie pasma absorpcji. Dzieje się tak ze względu na równomierne rozłożenie gęstości elektronowej w cząsteczce zarówno dla orbitalu HOMO, jaki i LUMO, i każda ingerencja w strukturę związku powinna w podobnym stopniu zmieniać energię obu orbitali. W przypadku izomeru „keto” orbital HOMO w większości zlokalizowany jest w hydroksylowym pierścieniu A, a orbital LUMO w pirydynowym pierścieniu C. Silny donor elektronów, jakim jest grupa aminowa, powinien wyraźnie podwyższyć energię HOMO albo LUMO, zależnie od miejsca usytuowania podstawnika. Oczekiwałam, że taka zmiana energii jednego z orbitali granicznych prawdopodobnie będzie miała swoje odzwierciedlenie w zmienionej wartości przesunięcia Stokesa.

Wydawało mi się, że redukcja pochodnej nitrowej jest najprostszym sposobem uzyskania pożądanej struktury, tym bardziej, że w literaturze dostępna jest dokładna procedura nitrowania benzochinoliny.<sup>96</sup> W zaadaptowanych warunkach otrzymałam, zgodnie z oczekiwaniami, cztery regioizomery nitrobenzo[*h*]chinoliny **39**, **40**, **41** i **42** (Schemat 73). Dwie z nich (**39** i **40**) miały zmodyfikowany pierścień A.

**Schemat 73**



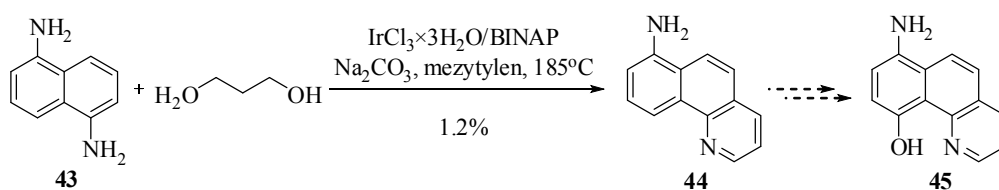
Poszczególne regioizomery rozdzieliłam za pomocą chromatografii i zidentyfikowałam wykorzystując pomiar temperatury topnienia. Produkty te zostały wcześniej szczegółowo scharakteryzowane w oryginalnej publikacji. Rozważając dalsze

etapy syntezy docelowych związków, zdecydowałam się na następującą sekwencję: (1) reakcja Sanford, (2) redukcja. Odwrócenie kolejności reakcji mogłoby grozić niepowodzeniem w próbach oksydacyjnego acetoksylowania, ze względu na stosowany w tej reakcji katalizator palladowy i wysokie prawdopodobieństwo jego koordynacji do atomu azotu grupy  $\text{NH}_2$ . Dodatkowo, w obecności  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  grupa aminowa mogłaby ulec utlenieniu.

Reakcja Sanford dla pochodnych **39-42** i próby ich redukcji zostały opisane w innym rozdziale (rozdział 3.2.3, strona 97).

W trakcie mojej pracy nad tym projektem pojawiło się obiecujące doniesienie literaturowe dotyczące jednoetapowej syntezy pochodnych benzo[*h*]chinoliny z modyfikowanym pierścieniem A. Wśród zsyntezowanych związków znalazła się również amino pochodna **44**, którą otrzymano z wydajnością 59% poprzez cyklizację 1,5-diaminonaftalenu (**43**) z 1,3-dihydroksypropanem, katalizowaną  $\text{IrCl}_3$  w obecności BINAPu, jako liganda (Schemat 74).<sup>97</sup>

Schemat 74



Zgodnie z proponowanym przez autorów mechanizmem w pierwszej kolejności następuje utlenienie diolu do monoaldehydu, który następnie tworzy z aminą zasadę Schiffa. Utlenienie kolejnej grupy hydroksylowej przy udziale układu katalizatora z ligandem jest wstępem do cyklizacji i kończącej proces aromatyzacji cząsteczki.

Otrzymanie pochodnej aminowej na drodze nitrowania i redukcji wydawało się dość uciążliwe. Nitrowanie benzochinoliny zachodzi w bardzo drastycznych warunkach. Poza tym otrzymuje się cztery izomeryczne nitrobenzochinoliny **39-42** z przeciętnymi wydajnościami, których wyizolowanie wymaga kilkukrotnej chromatografii kolumnowej. Metoda przedstawiona na powyższym schemacie byłaby więc alternatywną w otrzymywaniu docelowej pochodnej **45** (Schemat 74). Wystarczyłoby tymczasowo zabezpieczyć grupę aminową, uwzględniając zachowanie domyślnego pierwszeństwa koordynacji palladu przez azot pirydynowy w reakcji Sanford. Alternatywnym rozwiązaniem byłaby trwała przemiana grupy  $\text{NH}_2$  w trzeciorzędowy podstawnik aminowy z utrzymaniem charakteru donorowego. Niestety wielokrotne próby powtórzenia procedury Aramoto i współpracowników zakończyły

się w najlepszym przypadku uzyskaniem związku **44** z wydajnością 1.2%, a więc drastycznie niższą niż twierdzą autorzy. Moje próby przeprowadzenia analogicznej reakcji z 1-aminonaftalen również zakończyły się niepowodzeniem.

### 3.1.1.2. Modyfikacja pierścienia B – środkowego

Rozszerzając interpretację wyników obliczeniowych Chou,<sup>11</sup> można było przypuszczać, że modyfikacja pierścienia środkowego B nie powinna wnieść znaczących zmian właściwości fotofizycznych 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny (autor nie zamieścił żadnego przykładu pochodnej 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny z modyfikacją pierścienia B). Pierścień B, rozdziela chmury elektronowe orbitali HOMO i LUMO w ‘tautomerze keto’ 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny. W związku z tym spodziewać się można raczej równomiernego wpływ podstawnika przy tym pierścieniu na oba orbitale graniczne. Równomierny wpływ na te orbitale dla tautomeru enolowego jest oczywisty. Domniemany wpływ podstawnika przy pierścieniu B sugeruje, że przesunięcie Stokesa raczej zachowa swoją wartość. Możliwe, że bardziej zaawansowany strukturalnie podstawnik mógłby znacznie przesunąć batochromowo pasma absorpcji i fluorescencji.

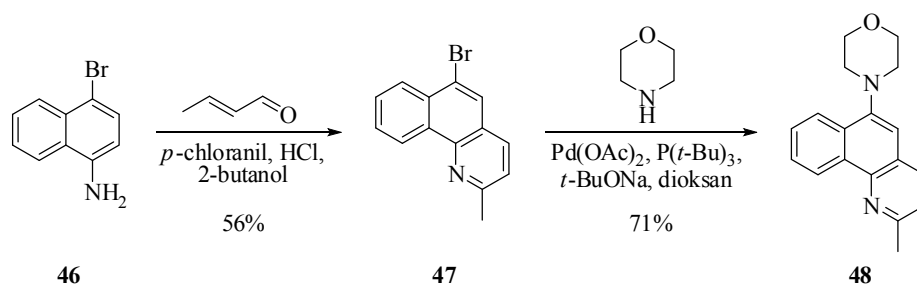
Rzeczywisty wpływ modyfikacji pierścienia B na całą cząsteczkę byłby najbardziej widoczny w przypadku podstawnika o charakterze silnie donującym elektrony. Większość amin doskonale spełniłaby te oczekiwania. Ponadto, przy okazji modyfikowania pierścienia A 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny, w reakcji nitrowania otrzymałam również nitropochodne z modyfikowanym pierścieniem B (Schemat 73, str. 51). Ten wątek, dotyczący nitropochodnych, opisałam w innym rozdziale (rozdział 3.2.3, strona 97).

Analizując użyteczność znanych metod w syntezie amin aromatycznych zdecydowałam się na wykorzystanie reakcji aminowania Buchwalda-Hartwiga.<sup>98</sup>

Metoda ta wydawała się atrakcyjna przede wszystkim ze względu na łatwość uzyskania aromatycznego halogenku **47** (Schemat 75). Opisany w literaturze związek **47** uzyskałam w jednoetapowej reakcji z dostępnego handlowo 1-amino-4-bromonaftalenu (**46**) i aldehydu krotonowego.<sup>99</sup> Następnie poddałam go reakcji aminowania<sup>100</sup> z morfoliną otrzymując pochodną aminową **48** z wydajnością 71 % (Schemat 75).



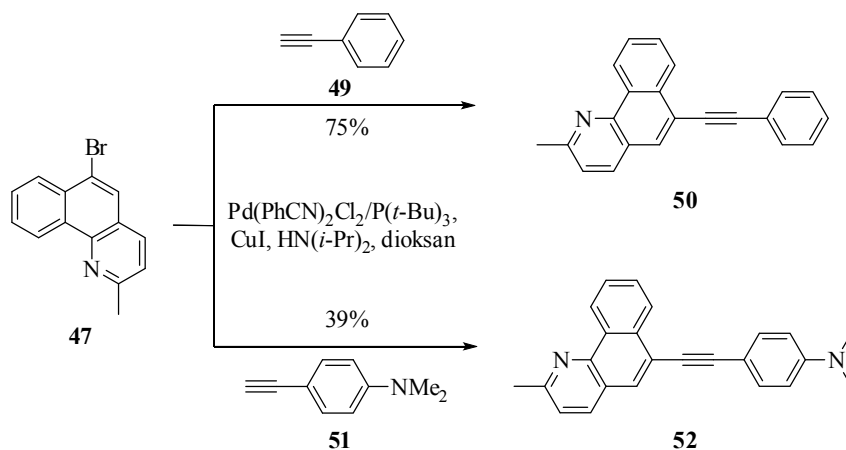
## Schemat 75



Związek **47** i wszystkie pochodne z niego zsyntetyzowane, zakwalifikowałam do grupy ze modyfikowanym pierścieniem B, mimo obecności grupy metylowej ulokowanej przy pierścieniu C. Podstawnik metylowy ma zaniedbywalny wpływ na właściwości spektroskopowe 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny, co zostało potwierdzone poprzez zbadanie zsyntezowanych przeze mnie odpowiednich pochodnych **23** i **30** (podrozdział 3.1.1.3, str. 55).

W ostatnich latach jedną z popularniejszych metod rozszerzenia chromoforu jest połączenie dwóch lub więcej jednostek aromatycznych poprzez wiązanie potrójne węgiel-węgiel. Niewątpliwym źródłem tej popularności jest zoptymalizowanie warunków reakcji Sonogashira.<sup>101</sup> W kontekście moich badań zsyntetyzowany związek **47** jest idealnym substratem do tego typu przekształcenia. Otrzymane pochodne byłyby jednymi z bardziej złożonych strukturalnie substratów do badanej przeze mnie reakcji Sanford. Jest pewne prawdopodobieństwo, że katalizator palladowy chętniej skoordynuje do wiązania wielokrotnego niż do azotu. Miałam jednak nadzieję, że reakcja bezpośredniego acetoksyłowania tych związków zakończy się powodzeniem, co pozwoliłoby zbadać wpływ rozszerzenia układu sprzężonych wiązań wielokrotnych na właściwości 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny.

## Schemat 76



W związku z absorbującymi mnie pytaniami zsyntetyzowałam dwie pochodne **50** i **52** stosując opracowane przez Buchwalda, Fu i współpracowników warunki reakcji Sonogashira bromków arylowych (Schemat 76).<sup>102</sup>

### 3.1.1.3. Modyfikacja pierścienia C – pirydynowego

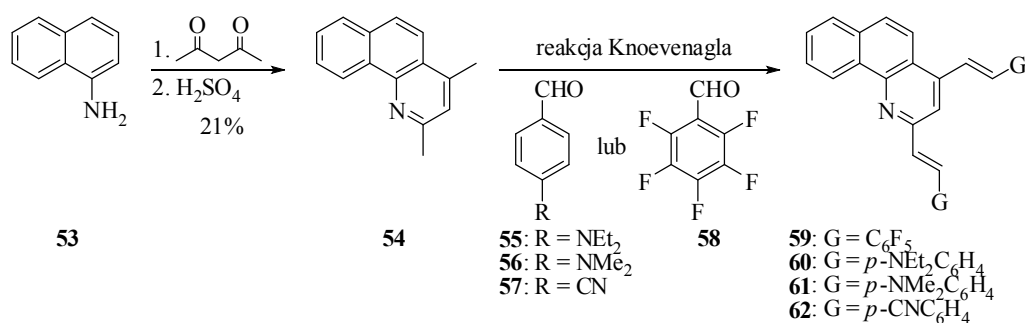
Synteza chinoliny była bardzo popularnym tematem badawczym w drugiej połowie XIX wieku, począwszy od odkrycia Skraupa.<sup>103</sup> Ze względu na powszechne zastosowanie tego typu związków, szczególnie w medycynie, również dzisiaj pracuje się nad ulepszeniem ich syntezy. Szeroko rozwinięta metodologia konstruowania układu chinolinowego powoduje, że przystępując do modyfikacji pierścienia C (pirydynowego) benzo[*h*]chinoliny mogłam planować wprowadzenie różnych podstawników w pozycje 2, 3 i 4 zakładając, że kombinacja metod klasycznych i nowoczesnych pozwoli mi na osiągnięcie celu syntetycznego.

Najczęściej stosowanym substratem do syntezy szkieletu benzochinolinowego jest 1-aminonaftalen (**53**). Postanowiłam więc wykorzystać ten element budulcowy do syntezy struktur, które mogłyby wnieść szersze spojrzenie na przydatność i ograniczenia reakcji Sanford w porównaniu do podstawowej jednostki benzo[*h*]chinoliny, jako substratu.

Rozbudowę pierścienia C postanowiłam rozpocząć od syntezy pochodnej dimetylowej **54** (Schemat 77). Skorzystałam przy tym z oryginalnej procedury opublikowanej przez Combesa w 1888 roku.<sup>104</sup> Kondensacja 1-aminonaftalenu (**53**) z acetyloacetonem pozwala uzyskać oczekiwany produkt **54** po katalizowanej kwasem siarkowym cyklizacji enaminy, powstałej jako produkt przejściowy pierwszego etapu.

O ile podstawnik metylowy sam nie zmienia znacząco właściwości fotofizycznych benzo[*h*]chinoliny i jej 10-hydroksypochodnej, o tyle poddanie go reakcji kondensacji Knoevenagla powinno wpłynąć zarówno na absorpcję jak i na emisję otrzymanych w ten sposób molekuł. Rozszerzenie chromoforu poprzez dobudowywanie dodatkowych jednostek zawierających sprzężone wiązania (zazwyczaj C=C) jest najbardziej fundamentalną metodą zmiany właściwości optycznych związków aromatycznych. Również przetestowanie reakcji Sanford pod kątem wpływu złożonych elementów strukturalnych na jej przebieg jest moim zdaniem warte uwagi. Obecność wiązania podwójnego w strukturze substratu może zaowocować nieoczekiwanymi rezultatami.

## Schemat 77



Najbardziej zależało mi na przeprowadzeniu reakcji z aldehydami 4-*N,N*-dimetyloaminobenzoesowym (**56**) lub 4-*N,N*-dietyloaminobenzoesowym (**55**) (Schemat 77). Otrzymany produkt miałby silnie spolaryzowaną strukturę elektronową, ze względu na obecność układu donor – akceptor. Spodziewałam się interesujących właściwości optycznych zarówno dla tego związku jak i jego 10-hydroksypochodnej. Wpływ grupy metylowej, w porównaniu z etylową, na właściwości cząsteczki, powinien być niemal nierozróżnialny. Wyjątek stanowić może rozpuszczalność. Obecność grupy etylowej, jako dłuższego łańcucha alifatycznego, spowoduje jej zwiększenie.

Wstępne próby kondensacji benzochinoliny **54** z aldehydami **55** i **56** przeprowadziłam w obecności bezwodnika octowego. Otrzymałam mieszaninę produktów, spośród których dwa wyróżniały się bardzo intensywną żółto-zieloną fluorescencją. Zakładając, że te fluoryzujące związki są oczekiwanymi produktami mono i di-kondensacji, próbowałam rozdzielić je za pomocą chromatografii kolumnowej. Pomimo użycia różnych faz stałych [SiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (obojętny, kwasowy, zasadowy)] nie udało mi się rozdzielić tej mieszaniny produktów. Dodatkowo okazało się, że są one nietrwałe w kontakcie z jakimkolwiek nośnikiem do chromatografii, proces ich rozpadu prowadził do pojawienia się nowych niezidentyfikowanych substancji. Zdecydowałam się nie rezygnować z tak interesującej struktury mimo jej nietrwałości. W poszukiwaniu najdogodniejszej metody kondensacji postanowiłam przetestować dostępne w literaturze przepisy prowadząc reakcje na niewielką skalę bez wyodrębniania ewentualnych produktów (Tabela 1). Moim celem było opracowanie takich warunków reakcji, aby jej przebieg zakończył się całkowitą konwersją substratu z równoczesnym pojawieniem się jednego głównego produktu. Ze względów opisanych powyżej, za wszelką cenę chciałam wyeliminować chromatografię z przerobu reakcji.

**Tabela 1**  
**Optymalizacja warunków kondensacji Knoevenagla dla związku 54**

Lp.	Aldehyd	Warunki	Obserwacje na płytce TLC
1.	55, 2 ekw.	KOH, <sup>105</sup> bez rozpuszczalnika 135°C, 3h	konwersja < 10%, 2 produkty
2.	55, 2 ekw.	ZnCl <sub>2</sub> , <sup>105</sup> bez rozpuszczalnika 145°C, 3h	konwersja 30-70%, kilka produktów, dwa w przewodzie
3.	55, 2 ekw.	CsOH·H <sub>2</sub> O, bez rozpuszczalnika 140°C, 2h	konwersja < 80%, ok. 10 produktów
4.	55, 2 ekw.	10% TBAHS, <sup>107</sup> 5M NaOH w H <sub>2</sub> O ΔT, 5h	konwersja < 80%, 2 główne produkty
5.	55, 2.5 ekw.	10% TBAHS, 5M NaOH w H <sub>2</sub> O 150°C, 18h	konwersja < 80%, 1 główny produkt
6.	55, 2 ekw.	Ac <sub>2</sub> O, <sup>106</sup> ΔT, 5h	konwersja < 5%, 1 produkt, duża start-plamka
7.	56, 2 ekw.	<i>t</i> -BuOK, <sup>108</sup> suchy DMF 80°C (1h)→25°C (21h)	konwersja całkowita, 2 produkty, jeden w przewodzie
8.	57, 1.1 ekw.	Ac <sub>2</sub> O, <sup>106</sup> 120°C, 5 dni	konwersja < 80%, 2 produkty
9.	58, 2.5 ekw.	Ac <sub>2</sub> O, <sup>106</sup> 150°C, 17h	konwersja całkowita, 1 główny produkt

Struktura aldehydów (patrz Schemat 77)

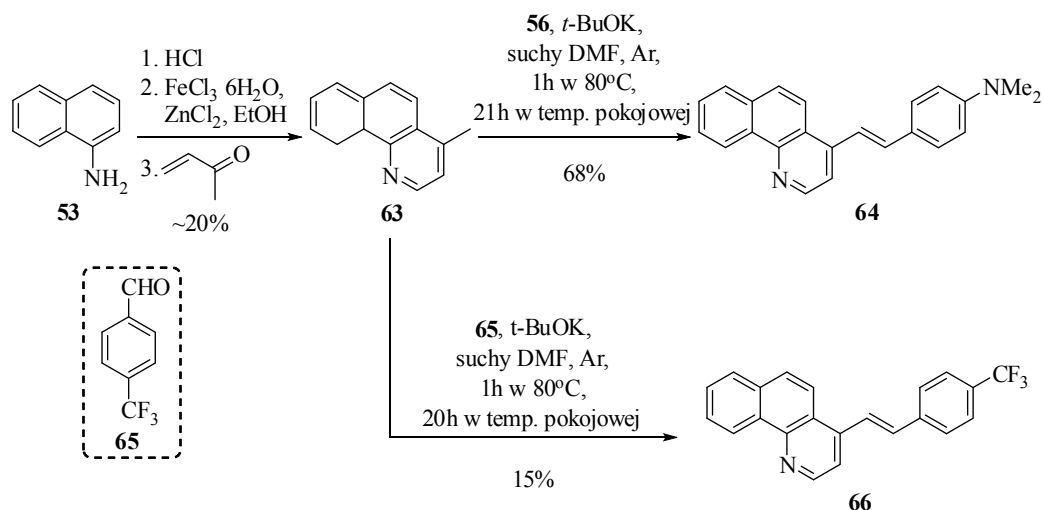
Okazało się, że nie jest tak łatwo znaleźć najbardziej dogodny warunki dla tej transformacji. Większość prób kończyła się niewielką konwersją jak w przypadku reakcji z udziałem KOH<sup>105</sup> lub Ac<sub>2</sub>O<sup>106</sup> (Lp.1 i 6, Tabela 1). Obserwowałam również powstanie więcej niż trzech oczekiwanych produktów, jak przy zastosowaniu ZnCl<sub>2</sub><sup>105</sup> (Lp.2, Tabela 1). Pomysł użycia CsOH, o dużo silniejszych właściwości zasadowych w

porównaniu do KOH, również nie okazał się najlepszy. W wyniku reakcji na płycie TLC pojawiło się około 10 nowych plamek (Lp.3, Tabela 1). Z początku największe nadzieje na sukces wiązałam z metodą opublikowaną przez Eynde.<sup>107</sup> Zauważył on pozytywny wynik kondensacji dla metylowych pochodnych pirazyny i pirymidyny, ogrzewanych z aromatycznymi aldehydami w wodnym roztworze 5M NaOH, bez użycia dodatkowych rozpuszczalników. W jego przypadku reakcja przebiegała najefektywniej z katalitycznymi ilościami wodorosiarczanu tetrabutylamoniowego (TBAHS). Stosując się do opublikowanej procedury otrzymałam zadowalającą konwersję, jak również stwierdziłam obecność wyłącznie dwóch produktów (Lp.4, Tabela 1). Założyłam, że zmiana kilku parametrów jednocześnie: ilości stosowanego aldehydu, temperatury i czasu reakcji może korzystnie wpłynąć na wydajność produktu bis-kondensacji. I rzeczywiście, na płycie TLC pojawił się wyłącznie jeden produkt, ale konwersja ciągle pozostawiała wiele do życzenia (Lp.5, Tabela 1). Dopiero zastosowanie *t*-BuOK w suchym DMF przyczyniło się do uzyskania całkowitej konwersji substratu (Lp.7, Tabela 1).<sup>108</sup> Pomimo długotrwałej dalszej optymalizacji, związanej również ze zwiększeniem ilości aldehydu, nie udało mi się doprowadzić do sytuacji, w której powstawałby tylko jeden produkt. Zawsze obserwowałam produkty mono- i di-kondensacji, również przy zastąpieniu substratów innymi aldehydami (Lp.8 i 9, Tabela 1). W przypadku aldehydów **57** i **58** (Schemat 77) widoczny był jednak wyraźny wpływ stabilizujący podstawników elektrono-akceptorowych na całą strukturę. Dla aldehydu **58** bardzo dobre efekty otrzymałam w najbardziej konwencjonalnych warunkach, ogrzewając substraty w bezwodniku octowym.

Skoro dwie grupy metylowe obecne w strukturze związku **54** stanowiły aż taką przeszkodę w osiągnięciu sukcesu, postanowiłam znacznie uprościć sytuację syntetyzując 4-metylobenzochinolinę (**63**) (Schemat 78). Związek **63** uzyskałam z wydajnością 20% korzystając z literaturowego przepisu.<sup>109</sup> Nie udało mi się jednak powtórzyć rezultat autorów. Twierdzili oni, że ulepszając warunki reakcji Doebnera-Millera poprzez zastosowanie czynnika kondensującego ( $ZnCl_2$ ) wraz z czynnikiem utleniającym ( $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ ) uzyskali bardzo dobrą wydajność (73%) kondensacji aminy **53** z ketonem metylowinylowym. Wspomnieli również, że zaniechali dalszej pracy ze wspomnianym wyżej ketonem gdyż jest on bardzo nietrwały i szybko ulega polimeryzacji. Możliwe, że była to główna przyczyna uzyskania przeze mnie tak niskiej wydajności. W każdym razie otrzymany produkt **63** poddałam zgodnie z planem reakcji

kondensacji z bogatym w elektrony aldehydem 4-*N,N*-dimetyloaminobenzoesowym (**56**) oraz, dla kontrastu, z ubogim w elektrony 4-trifluorometylobenzaldehydem (**65**) (Schemat 78).

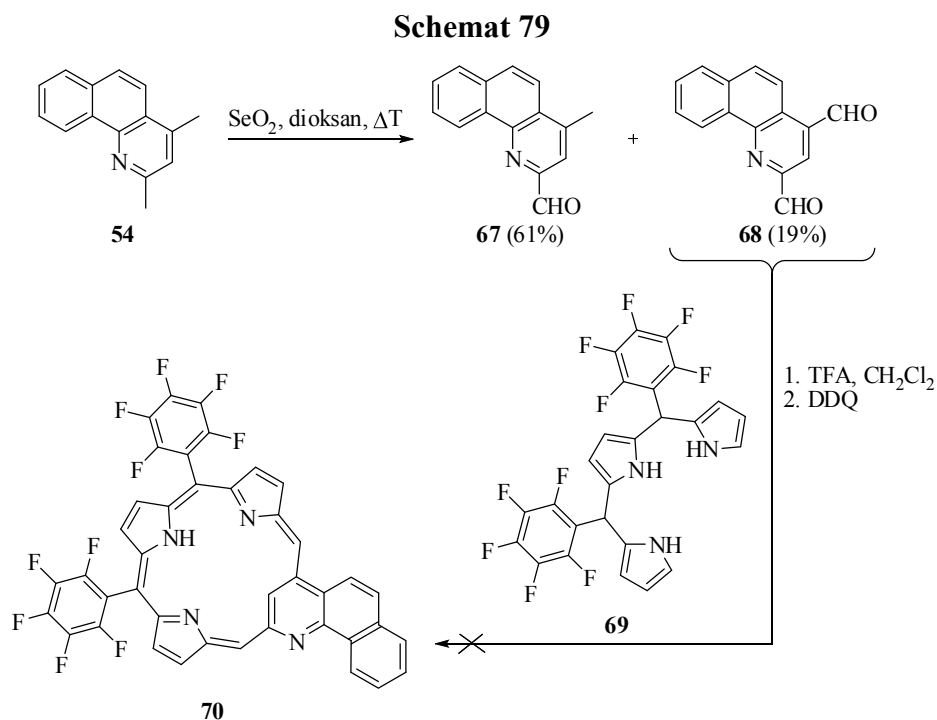
Schemat 78



Stosując nadmiar zarówno aldehydu **56** jaki i *t*-BuOK uzyskałam całkowite przereagowanie substratu **63** uzyskując czysty produkt **64** z 68% wydajnością, po zastosowaniu wyłącznie ekstrakcji i krystalizacji jako metody przerobu i oczyszczania. Otrzymany związek charakteryzował się silną żółtą fluorescencją. Następnie zachowując identyczne warunki, aldehyd **65** poddałam reakcji Knoevenagla, tym razem otrzymując czysty produkt **66**, silnie fluoryzujący na niebiesko. Przyczyną niskiej, 15% wydajności była niecałkowita konwersja metylobenzochinoliny **63**. W tym przypadku oczyszczanie produktu wymagało chromatografii kolumnowej, która możliwa była ze względu na znaczną trwałość związku **66**.

2,4-Dimetylobenzo[*h*]chinolinę (**54**) postanowiłam poddać próbie przekształcenia w odpowiedni dialdehyd. Taki produkt mógłby zostać następnie użyty do syntezy modyfikowanej porfiryny (ideę tę przedstawiłam już wcześniej w rozdziale 3.1.1.1). Znane z literatury użycie SeO<sub>2</sub> w celu utlenienia grup metylowych w pochodnych pirydyny wydawało się rozsądną metodą. Wykorzystałam procedurę zastosowaną przez Vagg'a i współpracowników, którzy z sukcesem utlenili dimetylową pochodną 1,10-fenantroliny otrzymując dialdehyd z wydajnością 55%.<sup>110</sup> Autorzy uzyskali oczekiwany produkt już po 4 godzinach, twierdząc że przedłużanie czasu reakcji do 24 godzin powoduje dalsze utlenianie do kwasu. W moim przypadku utlenianie związku **54** mimo wydłużenia czasu ogrzewania do 38 godzin zakończyło się uzyskaniem w przewadze produktu monoutlenienia **67** z wydajnością 61% oraz niewielkiej ilości oczekiwanego

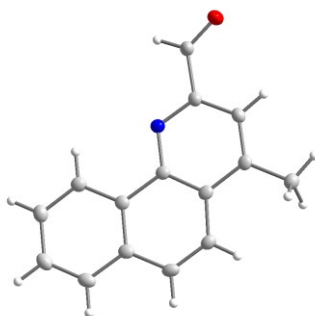
dialdehydu **68** z wydajnością 19% (Schemat 79). Pomimo użycia dwukrotnego nadmiaru utleniacza zgodnie z zaleceniami autorów, nie osiągnęłam również całkowitej konwersji substratu.



Analiza widm <sup>1</sup>H NMR substratu i produktu wykazała, że powstający w przewadze związek jest monoaldehydem. Nastąpił zanik jednego z singletów położonych w obszarze alifatycznym, a także pojawił się nowy singlet powyżej 10 ppm, pochodzący od protonu formylowego. Natomiast na podstawie wykonanych analiz nie byłam w stanie stwierdzić z całą pewnością, która spośród dwóch grup metylowych uległa utlenieniu. Dopiero określając położenie gęstości elektronowych w kryształach przy pomocy promieniowania rentgenowskiego ustaliłam, że utlenieniu uległa grupa metylowa usytuowana w bezpośrednim sąsiedztwie atomu azotu, co potwierdziło strukturę aldehydu **67** (Rysunek 3).

### Rysunek 3

#### Struktura krystalograficzna związku **67**

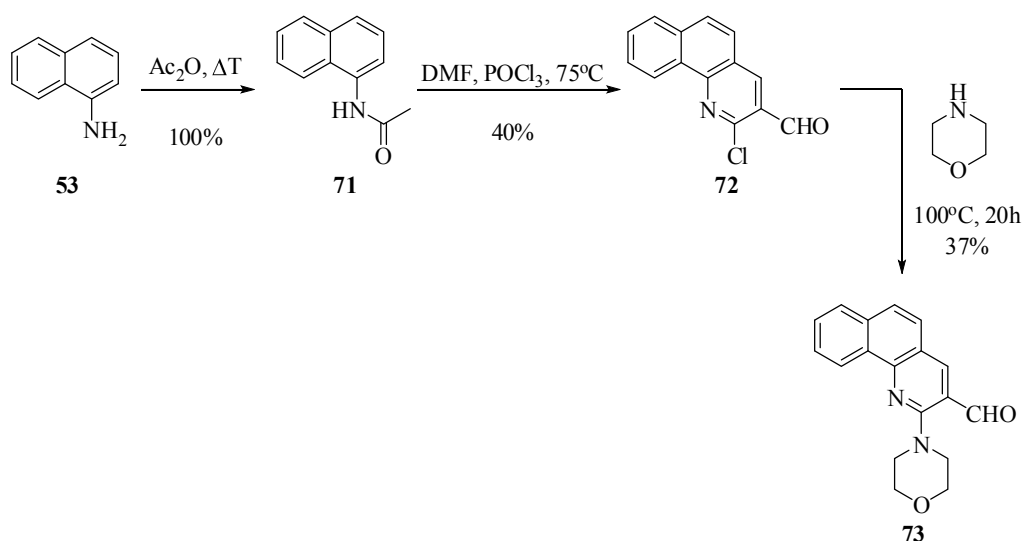


Uzyskany związek **68** poddałam, zgodnie z założeniami, wyrafinowanej reakcji z tripiranem **69** zsyntezowanym wcześniej w naszym zespole. Reakcja przeprowadzona w warunkach opracowanych przed laty przez Michała Gałęzowskiego<sup>111</sup> zakończyła się niepowodzeniem. Nie potrafię uzasadnić dlaczego po zastosowaniu się ściśle do procedury<sup>111</sup> efektem był całkowity rozpad tripiranu potwierdzony pojawieniem się czarnej start plamki na płytce TLC. Aldehyd **68** pozostał nienaruszony i został ilościowo odzyskany z mieszaniny reakcyjnej.

Chcąc rozszerzyć zakres badanych pochodnych benzo[*h*]chinoliny o związki zawierające przy pierścieniu C podstawniki o charakterze elektrono-akceptorowym i elektrono-donorowym postanowiłam zsyntetyzować aldehyd **72** (Schemat 80). Związek ten zawiera atom chloru w pozycji 2, co potencjalnie umożliwia wprowadzenie w tą pozycję różnych grup elektrono-donorowych poprzez wymianę nukleofilową. Dodatkową zaletą aldehydu **72** jest jego łatwa dostępność. Ogólną metodę syntezy takich pochodnych, wychodząc z amin aromatycznych, opracował Meth-Cohn w 1981 roku.<sup>112</sup> Zgodnie ze jego procedurą M. A. Kerry i współpracownicy po raz pierwszy otrzymali związek **72**.<sup>113</sup> Podążając za wskazówkami autorów, 1-aminonaftalen (**53**) poddałam reakcji z bezwodnikiem octowym otrzymując z ilościową wydajnością amid **71**, który następnie pod działaniem reagentów Vilsmeiera w roztworze POCl<sub>3</sub> uległ sekwencji przemian kończącej się cyklizacją do produktu **72**.

Jednym z moich pomysłów było otrzymanie, z zsyntezowanego związku **72**, pochodnej z trzeciorzędową grupą aminową w pozycji 2 (**73**, Schemat 80).

Schemat 80

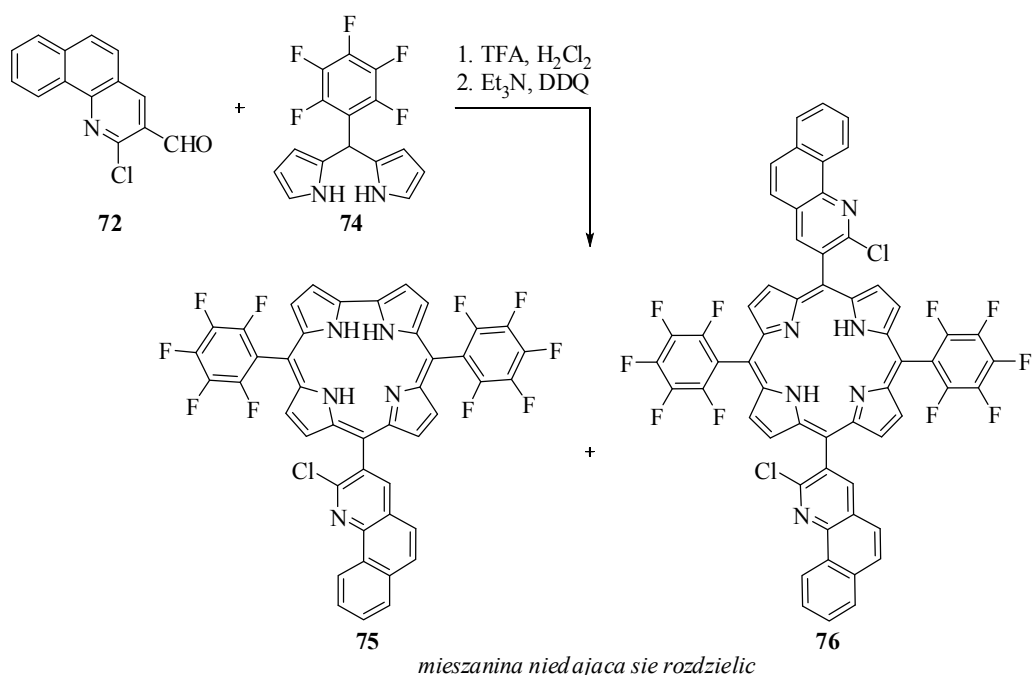




Do reakcji nukleofilowego podstawienia aromaticznego wybrałam silnie nukleofilową morfolinę. Nieopisany wcześniej w literaturze związek **73** początkowo próbowałam otrzymać korzystając z przepisu, w którym autorzy przeprowadzili analogiczną reakcję dla 2-chloro-3-formylochinoliny.<sup>114</sup> Trzymając się ściśle procedury, równomolowe ilości substratu **73** i morfoliny wymieszane z zasadowym tlenkiem glinu poddałam promieniowaniu krótkofalowemu (MW) (stosując domową mikrofalówkę, podobnie jak autorzy). Jednak o ile oni otrzymali oczekiwaną aminę z wydajnością 92%, w moim przypadku okazało się, że powstaje kilka produktów, wśród których nie było tego pożądanego, co wykazałam za pomocą spektrometrii mas surowej mieszaniny reakcyjnej. Prowadzone przeze mnie kolejne próby wykazały, że reakcja przebiega w oczekiwanym kierunku bez żadnych dodatkowych reagentów, nawet bez dodatku zewnętrznej zasady. Substrat **72** okazał się być tak bardzo reaktywny, że rozpuszczając go jedynie w nadmiarze morfoliny (~6 ekw.) i ogrzewając w 100°C, otrzymałam oczekiwany produkt **73** z 37% wydajnością. To mnie utwierdziło w przekonaniu, że poddawanie takiej mieszaniny promieniowaniu mikrofalowemu o dużej energii było zbyt drastyczne i przy wysokiej reaktywności substratu reakcja mogła iść w niepożądanych kierunkach.

Wykorzystując fakt, że związek **72** jest również aldehydem podjęłam próby otrzymania z niego i z dipiometanu **74**, korolu **75** (Schemat 81).

### Schemat 81



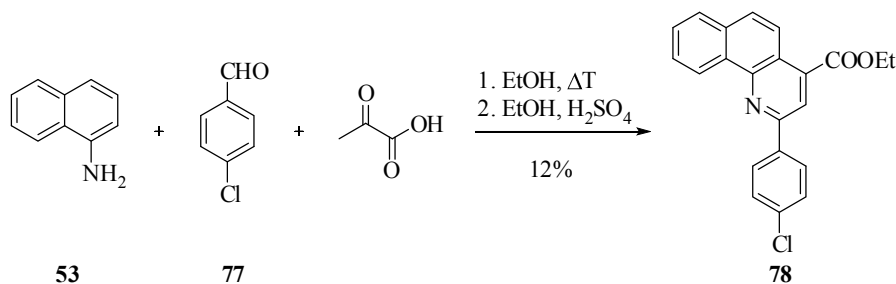
Zastosowałam opracowane w naszym zespole metody syntetyczne.<sup>115</sup> Pomimo prób optymalizacji reakcję mogę zaliczyć do nieudanych, chociaż w pierwszej chwili byłam przeświadczona o sukcesie. Jak wiadomo w warunkach syntezy koroli, tym ostatnim zawsze towarzyszy porfiryne jako produkt uboczny. W tym przypadku sytuacja okazała się być niekorzystna, ze względu na fakt, że powstający korol **75** i porfiryne **76** charakteryzują się identyczną polarnością i rozdział ich jest niemożliwy, bez względu na zastosowaną technikę chromatograficzną. Po wieloetapowym oczyszczaniu na płycie TLC widoczna była pojedyncza plamka. Obecność w niej mieszaniny korolu **75** i porfiryne **76** stała się oczywista dopiero po wykonaniu badań za pomocą spektrometrii mas. Na widmie widoczne był dwa wyraźne sodowane jony molekularne pochodzące od korolu i porfiryne.

Związek **72** zastosowałam również w próbach syntezy analogów benzochinolini o czym w rozdziale (rozdział 3.1.2, str. 66)

Kolejnym wyznaczonym celem syntetycznym było uzyskanie pochodnej zawierającej grupę silnie elektrono-akceptorową przy pierścieniu C, ale nie tak reaktywną jak formylowa. Zsyntezowaną pochodną aldehydową benzo[*h*]chinolini **67** (Schemat 79, str. 60) oczywiście zamierzałam poddać reakcji Sanford, jednak możliwość niepowodzenia ze względu na nieprzewidywalność zachowania się grupy formylowej w obecności utleniacza, skłoniła mnie do podjęcia prób zsyntezowania innego związku o podobnym rozkładzie gęstości elektronowej w cząsteczce. Podstawnik estrowy wydawał się być idealny. Lokując grupę elektrono-akceptorową przy pierścieniu C, zgodnie z obliczeniami Chou,<sup>11</sup> powinnam uzyskać podobny efekt jak w przypadku umiejscowienia grupy elektrono-donorowej przy pierścieniu A.

Najstarszym znanym sposobem syntezy chinolin z podstawnikiem estrowym jest reakcja Doebnera wykorzystana również do syntezy związku **78**, jako produktu pośredniego w kilkuetapowej syntezie leku na malarię (Schemat 82).<sup>116</sup>

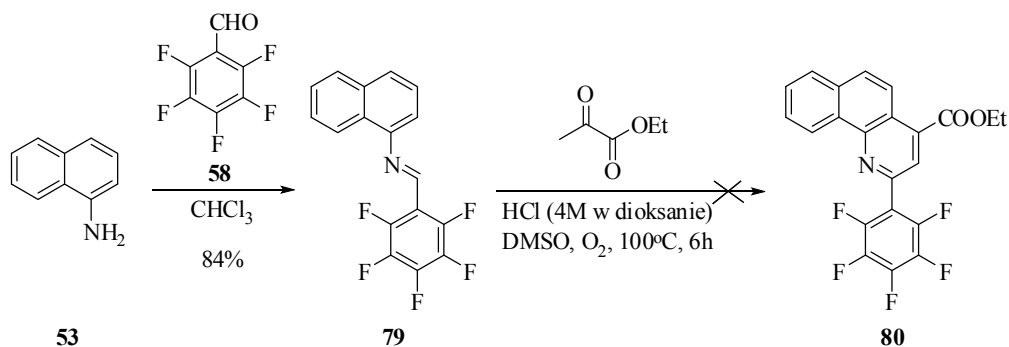
**Schemat 82**



W wyniku kaskadowej reakcji trzech reagentów, poprzez kolejno, addycję nukleofilową 1-aminonaftalenu (**53**) do aldehydu **77**, kondensację z kwasem pirogronowym, cyklizację i utlenianie (dysproporcjonowanie), otrzymano kwas karboksylowy, który następnie poddano estryfikacji. Odtwarzając warunki reakcji w zalecany przez autorów sposób uzyskałam, z tym samym substratem **53**, ester **78** z całkowitą wydajnością 12%.

Pochodne chinoliny o bardzo zbliżonej strukturze zostały otrzymane w ciągu ostatnich dziesięciu lat za pomocą bardziej nowoczesnych metod syntetycznych. Niestety jednak adaptacja tych metod do syntezy bardziej skomplikowanych struktur niż opublikowanych przez autorów, kończyła się za każdym razem niepowodzeniem. Baba i współpracownicy opracowali jedną z bardziej praktycznych metod prowadzących do pochodnych chinoliny, twierdząc że jedynym produktem ubocznym jest woda.<sup>117</sup> Wśród podanych przez nich licznych przykładów znalazł się również jeden z estrem metylowym kwasu pirogronowego. Metoda zakłada utworzenie podstawionego pierścienia pirydynowego w wyniku przereagowania ze sobą iminy z zenolizowaną formą ketonu. Nasuwa się tu pewne skojarzenie z reakcją Doebnera. W celu otrzymania pochodnej **80** zsyntezowałam iminę **79** z wydajnością 84%, mieszając ze sobą 1-aminonaftalen (**53**) z aldehydem **58** w chloroformie (Schemat 83).<sup>118</sup>

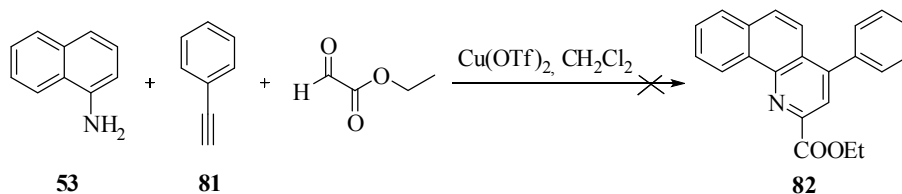
Schemat 83



Następnie poddałam ją katalizowanej  $\text{HCl}$  reakcji z estrem etylowym kwasu pirogronowego. Niestety mimo obserwacji całkowitego zaniku substratów na ich miejscu pojawiły się ślady dwóch produktów oraz znacznych rozmiarów brunatna plamka na starcie płytki TLC, co sugerowało prawdopodobny rozkład substratów lub produktów. Podjęłam próbę wyizolowania powstałych substancji z mieszaniny za pomocą chromatografii kolumnowej uzyskując znikome ilości jednego produktu o paradoksalnie znacznie mniejszej masie niż posiadały substraty użyte w syntezie.

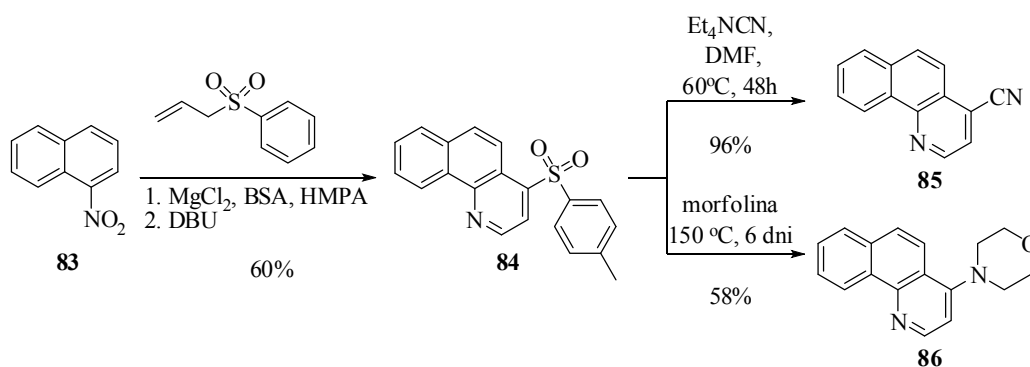
Finał zaadaptowania perspektywicznej w moim odczuciu metody, zakładającej użycie katalitycznych ilości triflanu miedzi w tworzeniu układów chinolinowych z podstawionych anilin,<sup>119</sup> również nie okazał się udany. Ogólna procedura, zamieszczona przez autorów w części eksperymentalnej artykułu, została opisana przez nich lakonicznie i sformułowana w niejednoznaczny sposób. W moim przypadku poddanie reakcji 1-aminonaftalenu (**53**) z fenyloacetylenem **81** i estrem etylowym kwasu glioksalowego nie dało oczekiwanego produktu **82** (Schemat 84). Co więcej, wyniki reakcji były niepowtarzalne wraz ze zmianą kolejności dodawania reagentów (co zastosowałam w celu zoptymalizowania warunków). W kolejnych próbach za każdym razem otrzymywałam inny obraz płytki TLC.

Schemat 84



Mnogość przykładów zaprezentowanych w obu wyżej wymienionych publikacjach sugerowałaby znaczną efektywność tych metod. Jednak jak się okazuje 1-aminonaftalen (**53**) wykazuje w tych reakcjach inną reaktywność w porównaniu z aniliną i jej prostymi pochodnymi. Czy właśnie w tym należy upatrywać przyczyny niepowodzenia?

Schemat 85

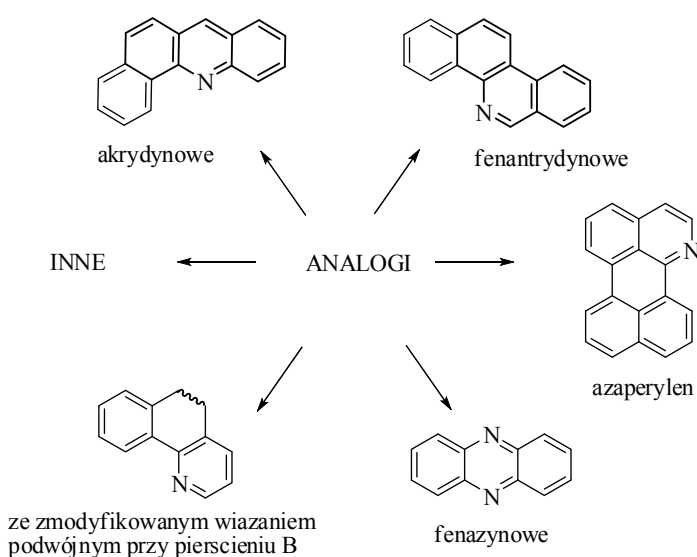


Innym, oprócz 1-aminonaftalenu (**53**), odpowiednim substratem do syntezy pochodnych benzo[*h*]chinoliny z modyfikowanym pierścieniem C jest 1-nitronaftalen (**83**) (Schemat 85). Taka metodologia syntezy 4-podstawionych pochodnych benzo[*h*]chinoliny została opracowana i opublikowana w 2000 roku przez Z. Wróbla.<sup>120</sup> Związki **84**, **85** i **86**, strukturalnie wpisujące się w charakter mojej pracy zostały zsyntezowane i подарowane mi przez profesora Z. Wróbla.

### 3.1.2. Synteza analogów benzo[h]chinoliny

Synteza analogów benzo[h]chinoliny zawierających dodatkowe pierścienie aromatyczne, poszerzające układ sprzężonych wiązań podwójnych wydawała się naturalnym kierunkiem rozwoju omawianego zagadnienia. Jest to oczywisty sposób uzyskania batochromowych przesunięć widm absorpcyjnych UV-Vis. Również umieszczenie dodatkowych atomów azotu w szkielecie węglowym, czy też bezpośrednia ingerencja w aromatyczną strukturę benzo[h]chinoliny stwarzały dodatkowe możliwości rozszerzenia spektrum badanej grupy związków, a co za tym idzie ingerencji w ich właściwości spektroskopowe i fotofizyczne (Rysunek 4).

**Rysunek 4**



W równym stopniu byłam zainteresowana czy reakcja Sanford pozwoli na wprowadzenie grupy OAc dla tak złożonych analogów benzo[h]chinoliny.

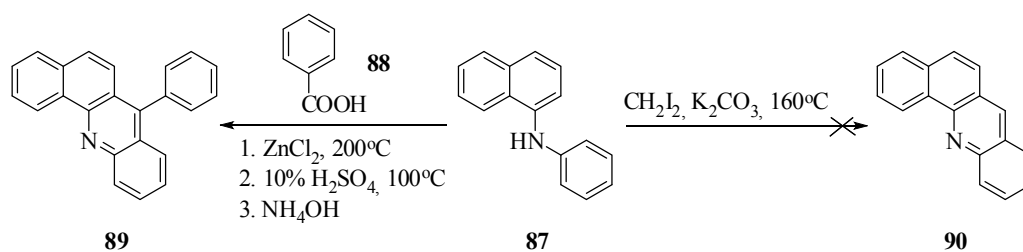
#### 3.1.2.1. Analogi akrydynowe

Syntezę analogów akrydynowych rozpoczęłam od zastosowania metody Bernthsena,<sup>121</sup> znanej od końca XIX wieku. Polega ona na ogrzewaniu difenyloaminy z kwasem karboksylowym w obecności kwasu Lewisa co w rezultacie prowadzi do powstania odpowiedniej 9-podstawionej akrydyny. W celu otrzymania pochodnej benzo[h]chinoliny użyłam dostępnej handlowo *N*-fenylo-1-naftyloaminy (**87**) (Schemat 86). Mając do dyspozycji szeroką gamę kwasów karboksylowych zdecydowałam się na przeprowadzenie reakcji z kwasem benzoesowym (**88**), spodziewając się ciekawego substratu **89** do reakcji Sanford. Wybór najprostszego kwasu aromatycznego opierał się na założeniu, by podstawnik w minimalny sposób

wpłynął na właściwości spektroskopowe docelowego produktu. Otrzymany przeze mnie produkt **89** został pierwotnie scharakteryzowany przez Buu-Hoï w publikacji z 1949 roku poświęconej syntezie nowych pochodnych akrydynowych.<sup>122</sup> Wymieniony artykuł jest jednym z kilku będących częścią składową większej pracy dotyczącej badań nad substancjami rakotwórczymi.

Wpływ grupy fenylowej na właściwości spektroskopowe analogu akrydynowego 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny najlepiej byłoby ocenić syntetyzując analog bez dodatkowych podstawników. Do syntezy związku **90** próbowałam wykorzystać zaadaptowaną metodę opisaną przez Seniera i Austina w 1906 roku.<sup>123</sup> Autorzy syntezowali dibenzoakrydyny ogrzewając w wysokiej temperaturze 1-aminonaftalen z jodkiem metylenu w obecności węgla potasu. Proponując mechanizm stwierdzono, że w pierwszym etapie reakcji 1-aminonaftalen „dimeryzuje” do aminy drugorzędowej, która ulega dalszej przemianie. Postanowiłam więc wykorzystać dostępną handlowo, drugorzędową *N*-fenylo-1-naftyloaminę (**87**) i niejako omijając pierwszy etap oryginalnej metody podjąć próby uzyskania pożądanego związku **90** (Schemat 86). Niestety uzyskałam jedynie ślady oczekiwanego produktu i tym samym reakcję zakwalifikowałam do nieudanych.

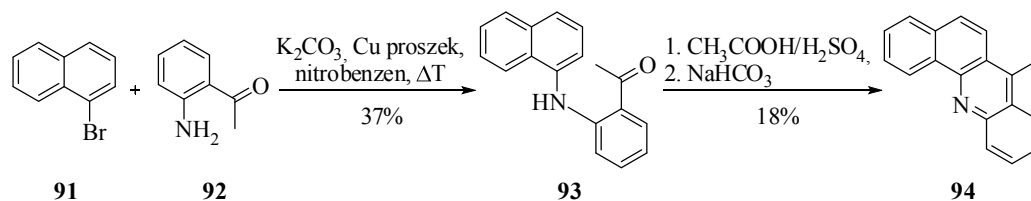
Schemat 86



W obliczu tego niepowodzenia postanowiłam zsyntezować 5-metylobenzo[*a*]akrydynę (**94**) (Schemat 87). Zastąpienie akrydyny **90** jej metylowym odpowiednikiem **94**, miałyby tę dodatkową zaletę, że już wcześniej Berliner otrzymał tą substancję z całkowitą wydajnością 77% w prostej dwuetapowej syntezie.<sup>124</sup> Oparłam się również na uzyskanej wcześniej wiedzy, że grupa metylowa, o ile nie zwiększa znacząco zawady sterycznej, ma tylko nieznaczny wpływ na właściwości spektroskopowe chromoforu. Przystępując do syntezy, 1-bromonaftalen (**91**) poddałam reakcji kondensacji z 1-aminoacetofenonem (**92**) w obecności węgla potasu i sproszkowanej miedzi. Otrzymany po destylacji oleisty półprodukt **93** wykorzystałam do drugiego etapu działając mieszaniną stężonego kwasu siarkowego i kwasu octowego

otrzymując upragniony analog **94**. Niestety, ku mojemu zaskoczeniu osiągnęłam zaledwie 6% całkowitej wydajność. Otrzymana ilość wystarczyła jednak do przeprowadzenia prób reakcji Sanford.

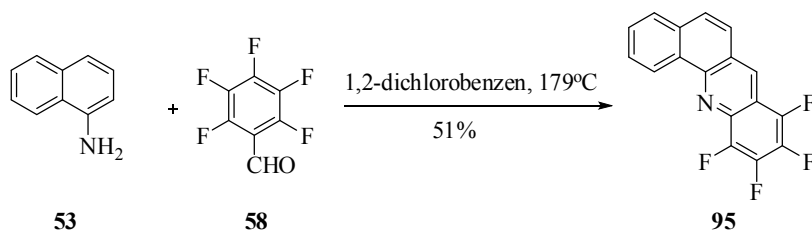
### Schemat 87



Jak wiadomo, niektóre cechy cząsteczek organicznych, takie jak poziom energetyczny orbitali HOMO i LUMO oraz ich rozmieszczenie w cząsteczce można obliczyć metodami DFT. Postanowiłam niektóre z zaprojektowanych modyfikacji 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny policzyć wybraną metodą, a następnie oszacować ich „atrakcyjność spektroskopową” na podstawie porównania z przygotowanym przeze mnie ‘zestawem wzorcowym’.<sup>A</sup> Poprzez eksperyment planowałam zweryfikować rzeczywistą przydatność obliczeń w syntezie pochodnych 10-hydroksybenzo[*h*]chinolin.

Jednym z takich pomysłów była tetrafluorobenz[*a*]akrydyna **95** (Schemat 88).

### Schemat 88

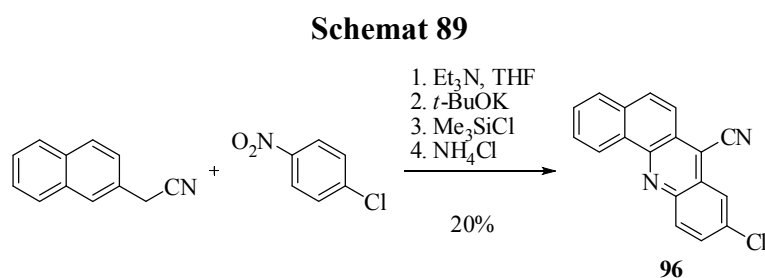


Do jej syntezy wykorzystałam reakcję zaobserwowaną po raz pierwszy przez Flowers’a i DeFigueredo, w której podczas ogrzewania pentafluorobenzaldehydu z *p*-anizydyną otrzymano odpowiednią tetrafluorobenzakrydynę jako produkt uboczny.<sup>125</sup> Warunki reakcji zostały dopracowane przez Adamsona i współpracowników.<sup>126</sup> Jednoetapowa synteza nowego produktu **95** z substratów **53** i **58** powiodła się, chociaż dopiero przy drobnej modyfikacji oryginalnej metody. Otóż trzymając się ściśle procedury podanej przez autorów otrzymałam bardzo niską wydajność 3.3%, w porównaniu do innych pochodnych opisanych w oryginalnej pracy (19-66%).<sup>126</sup> Jednak

<sup>A</sup> Zestaw wzorcowy dostępny w rozdziale 3.3.4, strona 124, Zebrany w tabeli (Tabela 24) porównawczy zestaw danych obliczeniowych z pomiarami eksperymentalnymi, dla wybranych pochodnych 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny, odnoszący się do wartości absorpcji i emisji.

otrzymanie czystego produktu dało mi kilka cennych informacji. Przede wszystkim okazało się, że produkt **95** jest ogólnie bardzo słabo rozpuszczalny dlatego oczyszczanie go poprzez chromatografię nie było dobrym pomysłem. Wystarczyło skrócić czas ogrzewania reakcji z 3 dni do 3 godzin oraz pozwolić mieszaninie reakcyjnej na powolne osiągnięcie temperatury pokojowej, czego rezultatem było samoistne wytrącenie się czystego produktu z wydajnością 51%.

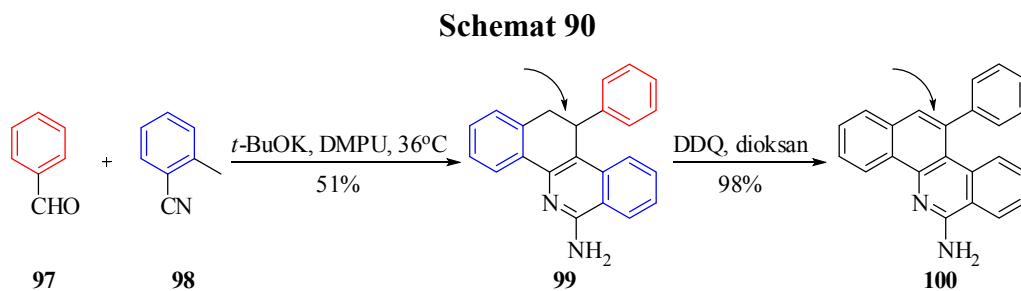
Do kolekcji analogów akrydynowych dołączyłam również związek **96** (Schemat 89) zsyntezowany przez profesora Z. Wróbla z wykorzystaniem jego autorskiej metody.<sup>127</sup>



### 3.1.2.2. Analogi fenantrydynowe

Kolejną ciekawą grupą analogów benzo[*h*]chinoliny, szczególnie w zestawieniu z akrydynowymi, wydawały się być benzo[*c*]fenantrydyny. Różnica między obydwoimi analogami polega jedynie na innym ułożeniu przestrzennym pierścieni sześciocłonowych. Pomysł syntezy właśnie takich analogów wydawał się obiecujący także ze względu na pojawiające się w literaturze nowe, ogólne metodologie ich syntezy. Spore zainteresowanie pochodnymi fenantrydyny związane jest z ich działaniem biologicznym i wykorzystaniem w farmakologii.<sup>128</sup>

Clement i współpracownicy zaproponowali w 2005 dwuetapową syntezę tych wielopierścieniowych układów, które zawierały w swojej budowie grupę aminową w pozycji 2 (Schemat 90).<sup>129</sup>



Postanowiłam wykorzystać tą pracę, powtarzając syntezę jednego ze związków zaproponowanych przez autorów. W wyniku oddziaływania benzaldehydu (**97**) z

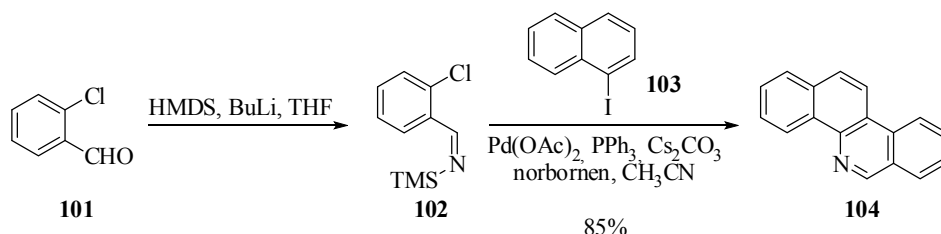


2-metylobenzonitrylem (**98**) w obecności *t*-BuOK uzyskałam poprzez sekwencję następujących reakcji, m.in. utworzenia wiązania podwójnego, a następnie szeregu cyklizacji, związek **99**, poprawiając przy tym literaturową wydajność 37% na 51%. Kolejny etap odwodornienia z użyciem DDQ również przebiegł bez problemów. Wydajność z jaką otrzymałam produkt **100** została poprawiona trzykrotnie w stosunku do oryginalnej.

Zsyntezowany analog **100** był pierwszym pozyskanym przeze mnie związkiem z wolną grupą aminową. Ten cenny substrat umożliwił mi przeprowadzenie reakcji Sanford sprawdzającej wpływ tej grupy na jej przebieg (Schemat 117, str. 109).

Oczywistym kierunkiem syntetycznym było również otrzymanie niepodstawionej benzo[*c*]fenantrydyny (**104**) (Schemat 91). W tym celu skorzystałam z ciekawego odkrycia Candito i współpracowników, opublikowanego w 2009 roku.<sup>130</sup> W trakcie eksperymentów prowadzonych nad katalizowaną palladem reakcją domino jodków arylowych z *N*-difenylfosfinyloiminami, w celu otrzymania produktów poliaromatycznych w wyniku sekwencji *orto*-arylowania oraz C-arylowania, zauważono produkt uboczny N-arylowania w postaci pochodnej fenantrydyny. Zmiana podstawnika na azocie na silylowy, zwiększający jego nukleofilowość, spowodowała zmianę kierunku reakcji, w wyniku której fenantrydyna powstała jako produkt główny. Dopracowanie warunków reakcji modelowej z 1-jodonaftalenem (**103**) i 2-chloroarylosililoiminą (**102**) zakończyło się uzyskaniem benzo[*c*]fenantrydyny (**104**) z 85% wydajnością, którą powtórzyłam z powodzeniem (Schemat 91). Sililoiminę **102** otrzymałam bezpośrednio z 2-chlorobenzaldehydu (**101**) i heksametylodysilazanu (HMDS) z udziałem butylolitu.<sup>131</sup>

Schemat 91



Przykład ten uważałam za cenny dzięki pojawieniu się możliwości bezpośredniej konfrontacji jego właściwości spektroskopowych z analogiem akrydynowym **94**. Uzyskałam możliwość oceny rzeczywistego wpływu pierścienia benzenowego, w zależności od jego położeniach, na właściwości spektroskopowe i fotofizyczne pochodnej z grupą OH.

### 3.1.2.3. Azaperylen

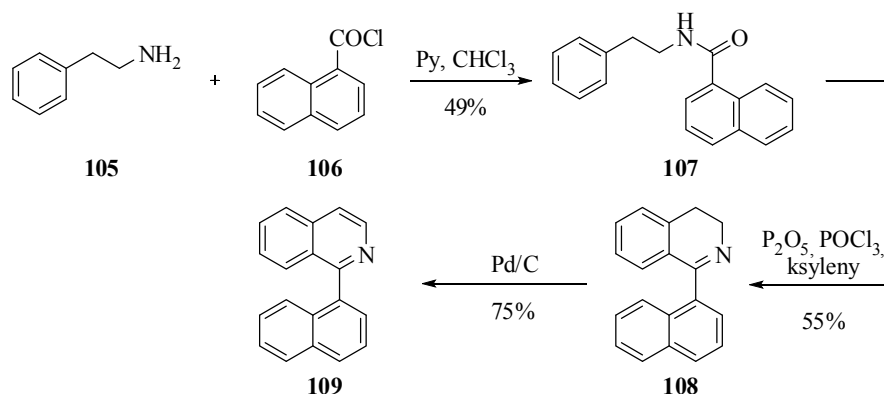
Poszukując nowych badawczych inspiracji nie dało się przeoczyć nowej tendencji ostatniej dekady opierającej się na konstruowaniu heterocyklicznych analogów policyklicznych węglowodorów aromatycznych (ang. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*, PAH). Perylen jako jeden z bardziej wyjątkowych przedstawicieli tego zbioru molekuł przykuł moją uwagę ze względu na intrygujące i korzystne właściwości optyczne.<sup>132</sup> Idea uzyskania jego heterocyklicznej pochodnej, wpisującej się w temat moich badań, okazała się ogromnym wyzwaniem syntetycznym. Do tej pory 1-azaperylen (**112**) (Schemat 93) zaistniał wyłącznie jako jeden z produktów ekstrakcji smoły.<sup>133</sup> Próba zsyntezowania perylenowego analogu benzo[*h*]chinoliny była kusząca również z powodu silnej fluorescencji charakterystycznej dla perylenu ( $\Phi_f=94\%$  w cykloheksanie).<sup>134</sup> Potencjalnie 10-hydroksy-1-azaperylen mógłby okazać się silnym fluoroforem w porównaniu do niektórych zsyntezowanych przeze mnie do tej pory hydroksypochodnych benzo[*h*]chinoliny, wykazujących raczej nikłą fluorescencję (szerzej w rozdziale 3.3.1 strona 119, Tabela 22).

Synteze azaperylenu (**112**) rozpoczęłam od uzyskania 1-(1-naftylo)izochinoliny (**109**). W drugim etapie zamierzałam spróbować reakcji wewnątrzcząsteczkowego sprzężenia anionorodników (ang. *intramolecular anion radical coupling*), słabo poznanej od strony mechanistycznej. Pirydyna i jej niektóre pochodne ulegają tej reakcji, co prowadzi do bipyrydyli.<sup>135</sup> Precedensem jest również synteza tą metodą perylenu z 1,1'-binaftyłu.<sup>136</sup>

Pierwszy etap zmagania syntetycznych polegający na otrzymaniu związku **109** nie zapowiadał się problematycznie. Podjęłam realizację trzystopniowej syntezy zaproponowanej przez Pedersena (Schemat 92).<sup>137</sup> Z 2-feniloetyloaminy (**105**) i chlorku kwasowego **106**, w obecności pirydyny, otrzymałam amid **107** z 49% wydajnością. Następnie związek **107** poddałam zaadaptowanej przez Pedersena reakcji Bischlera-Napieralskiego<sup>138</sup> polegającej na cyklodehydratacji 2-aryloetyloamidów. W tym przypadku z udziałem POCl<sub>3</sub> i P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> udało mi się uzyskać pochodną dihydroizochinoliny **108** z mocno zaniżoną, w porównaniu z oryginalną pracą, wydajnością (55%). W finalnym etapie, aromatyzację związku **108** przeprowadziłam poddając go redukcji palladem na węglu, lecz w nieco innych warunkach niż Pedersen, otrzymując znacznie wyższą niż on wydajność - 75%.<sup>139</sup>

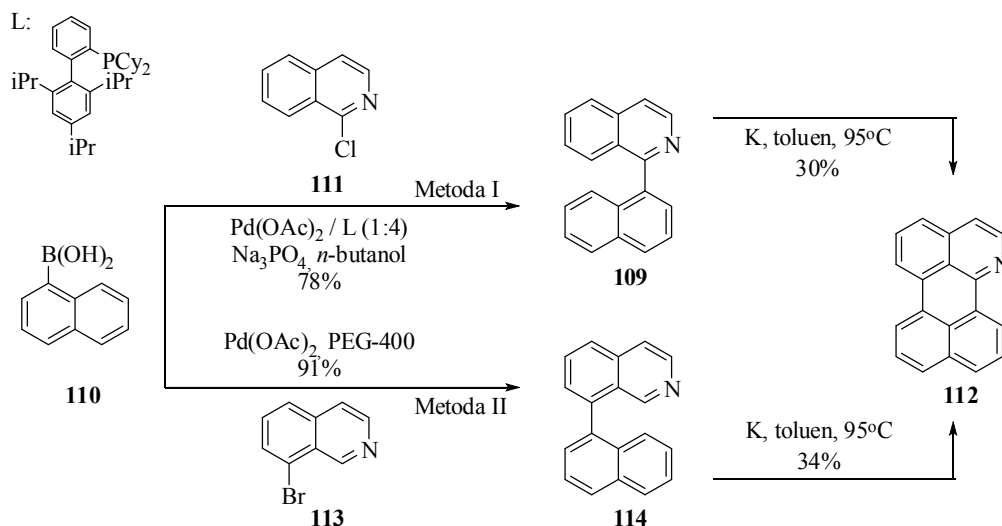
Podsumowując włożony w tą syntezę wkład czasowy oraz całkowitą wydajność wynoszącą 20%, postanowiłam poszukać bardziej praktycznej metody uzyskania związku **109**.

## Schemat 92



Opierając się na opracowanej przez Billingsley'a i Buchwalda procedurze reakcji Suzuki, spodziewałam się skrócenia czasu otrzymywania docelowej struktury, a także znacznego podwyższenia całkowitej wydajności.<sup>140</sup> Autorzy, używając wyrafinowanych ligandów, zoptymalizowali reakcję sprzęgania 1-chloroizochinoliny (**111**) z tiofenową pochodną kwasu borowego uzyskując rewelacyjne rezultaty. W tych warunkach, stosując kwas naftaleno-1-boronowy (**110**) uzyskałam całkiem zadowalający efekt, otrzymując produkt **109** z 78% wydajnością (Metoda I, Schemat 93).

## Schemat 93



Sprawdzenie skuteczności działania wyżej wspomianej reakcji Suzuki w celu uzyskania regioizomeru dla związku **109** dowiodło, że sprawdza się ona wyśmienicie raczej dla pochodnych, w których halogen znajduje się na pierścieniu heteroaromatycznym. Zastosowanie bromku **113**, w którym brom umiejscowiony jest

przy sąsiednim pierścieniu aromatycznym w stosunku do pierścienia heteroaromatycznego, doprowadziło do gorszych rezultatów sprzęgania. Wydajność związku **114** wyniosła 61%. Znacznie lepsze efekty przyniosło zastosowanie innych warunków reakcji Suzuki, zoptymalizowanych na sprzęganie jednostek aromatycznych nie zawierających heteroatomów w pierścieniu (Metoda II, Schemat 93).<sup>141</sup> Działanie octanu palladu w roztworze glikolu polietylenowego 400 na substraty **110** i **113**, bez dodatku ligandów, dało w rezultacie produkt **114** z 91% wydajnością. Z praktycznego punktu widzenia synteza związku **114**, w porównaniu z jego regioizomerem **109**, okazała się być bardziej wydajna oraz dużo tańsza.

Po opracowaniu wydajnej metody otrzymywania izomerycznych struktur **109** i **114**, mogłam rozpocząć drugi etap mający na celu uzyskanie azaperylenu **112** (Schemat 93). W literaturze istnieją przykłady generowania wiązania C-C pomiędzy niesfunkcjonalizowanymi pierścieniami naftalenowymi (i analogicznymi) o różnym podejściu mechanistycznym. Jednym z nich jest oksydacyjna dimeryzacja, zaprezentowana przez Scholl'a<sup>142</sup> czy Kovacic'a<sup>143</sup>, której wewnątrzcząsteczkowa wersja została zaadaptowana przez Müllena i współpracowników do budowania ogromnych policyklicznych, aromatycznych wodorowęglanów ze wspomnianej przeze mnie wcześniej grupy PAH. Müllen z powodzeniem wykorzystywał, do wyżej wymienionego celu, również reakcje o domniemanym mechanizmie anionorodnikowym,<sup>135,144</sup> przy udziale metali.<sup>145</sup>

Pierwsza podjęta przeze mnie próba cyklizacji substratu **109** polegała na zastosowaniu FeCl<sub>3</sub> w mieszaninie CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i MeNO<sub>2</sub>, czyli warunkach Scholl'a. Müllen z powodzeniem wykorzystał je do wydajnej syntezy pochodnych perylenoimidów.<sup>146</sup> Niestety przeprowadzenie mojej reakcji w tych warunkach (25°C przez 24 godziny, Lp.1, Tabela 2) zakończyło się minimalną konwersją stwierdzoną na podstawie płytki TLC. Próba zoptymalizowania owych warunków poprzez podwyższenie temperatury reakcji do 60°C (Lp.2, Tabela 2) spowodowała konwersję substratu **109**, ale nie do oczekiwanego produktu **112**, co zostało zauważone po wykonaniu analizy masowej mieszaniny reakcyjnej. Zastosowanie AlCl<sub>3</sub> w chlorobenzenu, wykorzystane przez Müllena do tworzenia terrylenów<sup>147</sup> również nie zdało egzaminu. Pomimo przedłużania czasu reakcji w porównaniu z oryginalną procedurą, zauważyłam jedynie minimalną konwersję substratu (Lp.3, Tabela 2). Okazało się więc, że warunki Scholla,

przeznaczone przede wszystkim do sprzęgania pierścieni bogatych w elektrony nie są odpowiednie do syntezy azaperylenu.

**Tabela 2**  
Optymalizacja reakcji sprzęgania 1-(1-naftylo)izochinoliny (**109**)

Lp.	Rozpuszczalnik	Reagent	t[h]	T[1,5°C]	W[%]	Uwagi
1.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeNO <sub>2</sub>	FeCl <sub>3</sub>	24	RT	-	minimalna konwersja
2.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeNO <sub>2</sub>	FeCl <sub>3</sub>	3	60	-	brak oczekiwanego produktu
3.	chlorobenzen	AlCl <sub>3</sub>		80	-	minimalna konwersja
4.	1,2-dimetoksyetan (glim, DME)	K	48 <sup>a</sup>	RT <sup>a</sup>	19	kilka godzin kontaktu z powietrzem <sup>b</sup>
5.		K	16 <sup>a</sup>	RT <sup>a</sup>	25	krótki kontakt z powietrzem <sup>b</sup>
6.		K	16 <sup>a</sup>	RT <sup>a</sup>	23	reakcja pod O <sub>2</sub> kilka godzin <sup>b</sup>
7.		K	4 <sup>a</sup>	RT <sup>a</sup>	4	krótki kontakt z powietrzem <sup>b</sup>
8.		K	1 <sup>a</sup>	80 <sup>a</sup>	20	krótki kontakt z powietrzem <sup>b</sup>
9.	toluen	K	~1 <sup>a</sup>	80 <sup>a</sup>	14	reakcja pod O <sub>2</sub> kilka godzin <sup>b</sup>
10.		K	1 <sup>a</sup>	85 <sup>a</sup>	33	krótki kontakt z powietrzem <sup>b</sup>
11.		K	2 <sup>a</sup>	95 <sup>a</sup>	30	krótki kontakt z powietrzem, <sup>b</sup> duża skala

a: dotyczy pierwszego etapu reakcji z potasem, pod argonem

b: dotyczy drugiego etapu reakcji z potasem, przed przesączeniem przez celit

Kolejną metodą, z szeregu dostępnych, wykorzystaną przez Müllena, tym razem do syntezy pochodnych perylenu było sprzęganie anionorodników uzyskane pod wpływem potasu w 1,2-dimetoksyetanie.<sup>145</sup> Przeprowadzenie przeze mnie w tych warunkach kilku reakcji z udziałem substratu **109** pokazało, że wydajność oscyluje wokół 20%, zarówno w przypadku 16h jaki i 48h. Skrócenie czasu reakcji do 4 godzin spowodowało spadek wydajności do 4%. Natomiast wystarczyła jedynie jedna godzina aby uzyskać 20% wydajności jeśli temperaturę reakcji podwyższono do 80°C (Lp.4-8, Tabela 2). Również większego znaczenia nie miał sposób przeprowadzenia drugiego etapu tej reakcji, czyli poddanie otrzymanego produktu przejściowego działaniu utleniacza. Zarówno czysty tlen jak i tlen z powietrza w jednakowy sposób przekształcały produkt pośredni w **112**, bez względu również na ekspozycję czasową. Po zestawieniu otrzymanych wyników, zwracał uwagę pewien szczegół. Otóż

równoległe z oczekiwanym produktem **112** powstawało również kilka dodatkowych substancji o dużej polarności, których nie dało się w żaden sposób oczyścić chromatograficznie. Uzyskane wyniki wykazały, że w DME nie uzyskam wyższej wydajności niż 20%, co skłoniło mnie do wypróbowania alternatywnego rozpuszczalnika.

Prowadzenie reakcji w toluenie, w temperaturze 85-95°C, pozwoliło podnieść wydajność do 33%. Okazało się jednak, że przy zastosowaniu tego rozpuszczalnika, kilkugodzinny kontakt mieszaniny z czystym tlenem negatywnie wpłynął na wydajność właściwego produktu. Ponadto zauważyłam powstawanie kilku dodatkowych produktów ubocznych. Modyfikacja polegająca na krótkim, rzędu kilku minut, wystawieniu reakcji na działanie powietrza, dawało dużo lepsze rezultaty. Przede wszystkim nie zauważyłam powstawania produktów ubocznych, jak w przypadku czystego tlenu. Metoda działała świetnie również na skalę preparatywną (Lp.9-11, Tabela 2).

Drugi izomer **114** poddany działaniu zoptymalizowanych warunków z potasem cyklizował do oczekiwanego azaperylenu **112** z podobnymi wydajnościami.

Trudno określić bezpośrednią przyczynę uzyskania umiarkowanych wydajności reakcji sprzęgania. Z moich obserwacji wynika, że w przypadku azaperylenu **112** możliwości usprawnienia procedury należy poszukiwać głównie na drugim etapie. Odniosłam wrażenie, że reakcja z potasem substancji zawierającej heteroatom przebiega dużo szybciej, niż przy węglowodorach bez dodatkowych elementów strukturalnych.<sup>148</sup>

#### 3.1.2.4. Analogi fenazykowe

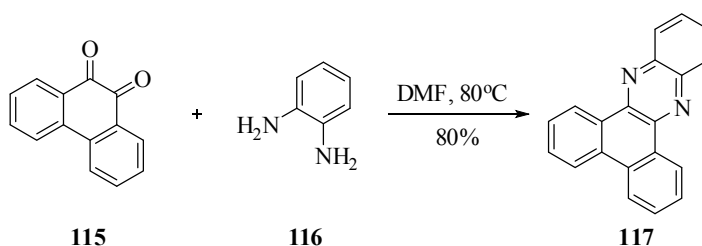
Odkąd Taylor, El-Bayoumi i Kasha opublikowali fundamentalną pracę na temat podwójnego transferu protonu w dimerze 7-azaindolu,<sup>149</sup> trwały poszukiwania analogicznych struktur obrazujących owe zjawisko. Wywołano między innymi indukowaną laserowo izomeryzację nieskompleksowanych kryształów porfiryńowych na skutek równoczesnego transferu obu wewnętrznych protonów.<sup>150</sup> Prosty modelem z obserwowanym podwójnym transferem protonu w stanie wzbudzonym, po raz pierwszy opisanym w tym aspekcie przez Bulska,<sup>151</sup> jest 2,2'-bipirydył-3,3'-diol (BP(OH)<sub>2</sub>). Był on obiektem wielokrotnie wykorzystywanym zarówno w badaniach teoretycznych jak i eksperymentalnych do głębszego poznania procesu DESIPT (ang. *Double Excited State Intramolecular Proton Transfer*).<sup>152</sup> Z wykorzystaniem metod DFT oraz symulacji kwantowo-dynamicznych, również na wyżej wspomnianym

modelu, Gelabert spróbował rozstrzygnąć sprzeczność dotyczącą mechanizmu transferu obu protonów. Chodziło mianowicie o symultaniczny lub następczy charakter tego procesu.<sup>153</sup>

Zauważyłam, że reakcja bezpośredniego włączenia grupy hydroksylowej do układu benzochinoksalinowego stwarza możliwości syntezy nowych związków, w których zachodzi proces DESIPT. Znane z literatury pochodne fenazyny wydały się idealnym celem syntetycznym, który potencjalnie powinien ulec przekształceniu w dihydroksypochodną w warunkach Sanford.

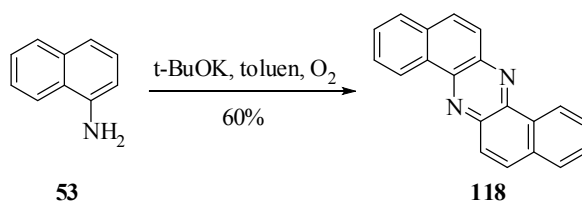
Synteza wybranych przeze mnie substratów nie nastąpiła żadnych problemów. Powtórzyłam z literatury procedurę kondensacji fenantrochinonu (**115**) z *o*-fenyldiaminą (**116**) wydzielając dibenzo[*a,c*]fenazynę (**117**) z 66% wydajnością, gdy reakcję prowadziłam w metanolu, a z 80% wydajnością po zmianie rozpuszczalnik na DMF (Schemat 94).<sup>154</sup>

Schemat 94



Regioizomeryczną dibenzo[*a,h*]fenazynę (**118**) otrzymałam z 60% wydajnością poddając utlenieniu tlenem 1-aminonaftalen (**53**) w toluenie w obecności *t*-BuOK (Schemat 95).<sup>155</sup> Uzyskanie czystego produktu ograniczyło się do odsączenia i przemycia octanem etylu żółtego osadu, który wykrystalizował w trakcie reakcji.

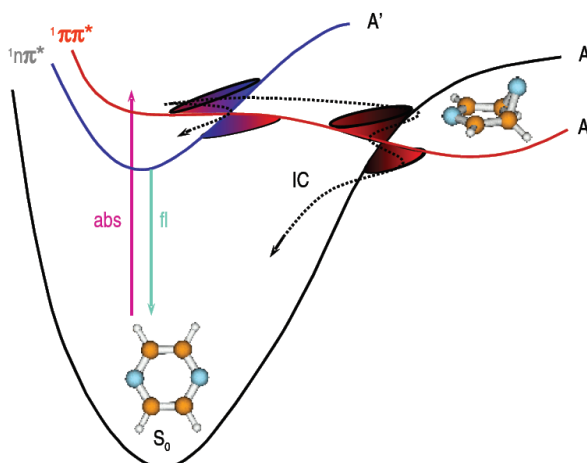
Schemat 95



Z literatury dowiadujemy się, że pochodne fenazyny nie wykazują silnej fluorescencji. Większość zaabsorbowanej energii wytracana jest na zasadzie ultraszybkiej dezaktywacji bezpromienistej, co kwalifikuje te związki do grupy dość fotostabilnych.<sup>156</sup> Od kilkunastu lat wiadomo również, że pierścienie heteroaromatyczne nie są stabilne w najniższych stanach wzbudzonych typu  $\pi\pi^*$  ze względu na deformacje pozapłaszczyznowe. Na przykładzie pirazyny widzimy, że powstają

przecięcia powierzchni energii potencjalnej stanu  $n\pi^*$  oraz stanu podstawowego wzdłuż ścieżki tej reakcji (Rysunek 5). Te dozwolone przez symetrię pirazyny przecięcia tworzą przecięcia stożkowe dla odpowiednich deformacji cząsteczki i stanowią źródło wydajnej dezaktywacji bezpromienistej wzbudzenia elektronowego w tych cząsteczkach.<sup>157</sup>

**Rysunek 5**  
**Fotofizyka pirazyny**



Rysunek zaczerpnięto z wykładu profesora A. L. Sobolewskiego z Instytutu Fizyki Polskiej Akademii Nauk „Poszukiwanie molekularnego mechanizmu fotostabilności materii biologicznej”

Biorąc pod uwagę owe fakty interesujące stało się zagadnienie czy włączone w strukturę grupy hydroksylowe, które utworzą wiązania wodorowe z atomami azotu wpłyną znacząco na dezaktywację energii wzbudzenia w pochodnych fenazyny? Również czy będzie można zauważyć na nieznanych do tej pory przykładach drogę transferu obu protonów w stanie wzbudzonym?

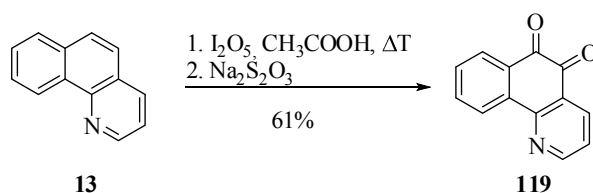
### 3.1.2.5. Analogi z ingerencją w pierścieniu B

Jednym z kolejnych sposobów uzyskania analogów benzo[*h*]chinoliny była bezpośrednia ingerencja w jej sprzężony układ wiązań podwójnych. Taka modyfikacja nie wiązała się z przerwaniem spójnego układu aromatycznego, a jedynie ze zmianą jego charakteru. Wytypowałam analogi ze zmodyfikowanym pierścieniem środkowym B.

Utlenienie wiązania podwójnego między 5 i 6 atomem węgla z wykorzystaniem tlenku jodu (V) w kwasie octowym, przeprowadzone po raz pierwszy na benzo[*h*]chinolinie przez Kłoca i Młochowskiego, doprowadziło zgodnie z oczekiwaniami do powstania benzo[*h*]chinolino-5,6-dionu (**119**) (Schemat 96).<sup>158</sup>



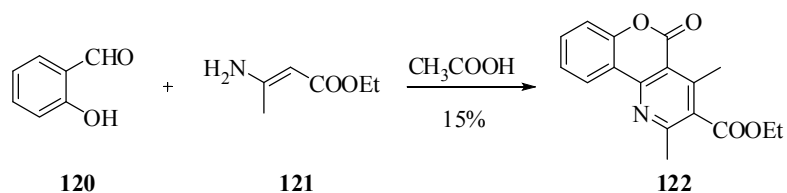
## Schemat 96



Zastosowanie nieco zmodyfikowanego przez Bravena przerobu reakcji z użyciem aparatu Soxhleta dało wyższą niż literaturowa wydajność wynoszącą 61%.<sup>159</sup> Produkt posiadał czerwone zabarwienie i zgodnie z oczekiwaniami nie wykazywał zauważalnej fluorescencji.

Również pochodna kumaryny **122** nie wykazywała fluorescencji. Zsyntezowałam ją zgodnie z procedurą opisaną przez O'Callaghana (Schemat 97).<sup>160</sup> 2-Hydroksybenzaldehyd (**120**) ulegał złożonej kondensacji z dwoma cząsteczkami aminokrotonianu etylu (**121**) w kwasie octowym. Otrzymałam kumarynę **122** z 15% wydajnością, jako osad, który w czystej postaci wykrył bezpośrednio z mieszaniny reakcyjnej.

## Schemat 97

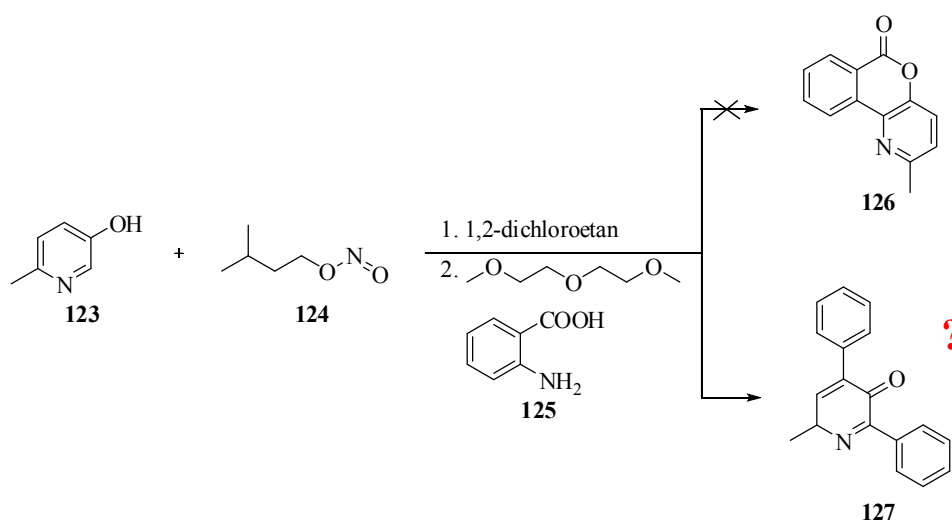


Natomiast plan syntezy zbliżonego strukturalnie związku **126** niestety nie powiódł się (Schemat 98). Dennis i współpracownicy otrzymali kumarynę **126** z 29% wydajnością po ogrzaniu do wrzenia hydroksypirydyny **123** z azotanem izoamylu (**124**) w 1,2-dichloroetanie a następnie powolnym wkropleniu roztworu kwasu antranilowego (**125**) w diglimie.<sup>161</sup>

Próba powtórzenia przeze mnie tej reakcji zakończyła się powstaniem kilku produktów wykazujących zieloną lub niebieską fluorescencję oraz jeden główny produkt bez fluorescencji o żółtej barwie. W tym przypadku jednak całą porcję kwasu antranilowego dodałam od razu nie stosując się do przepisu.

Aby upewnić się czy rzeczywiście szybkość dodawania kwasu tak znacząco wpływa na wynik reakcji powtórzyłam ją raz jeszcze ściśle według przepisu. Tym razem powstały inne produkty niż za pierwszym razem, ale za to w śladowych ilościach. Potwierdziłam także obecność związku o żółtej barwie.

## Schemat 98



Autorzy nie wspominają o żadnych produktach ubocznych mimo niskiej wydajności 2-metylo[2]benzopirano[4,3-*b*]pirydyn-6-onu (**126**). Artykuł koncentruje się wyłącznie na jego pochodnych.

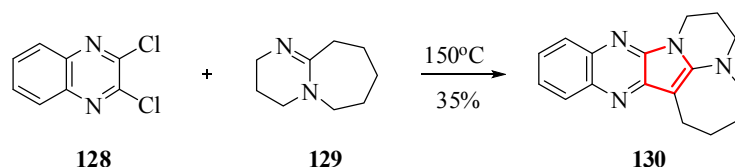
Produkt o żółtej barwie poddałam dokładnej analizie. Z otrzymanych danych analitycznych ( $^1\text{H}$  NMR, ESI-MS), oraz uwzględniając mechanizm opisany w artykule,<sup>161</sup> wydaje się, że ma on strukturę **127** (Schemat 98).

### 3.1.2.6. Inne analogi benzo[*h*]chinoliny

W początkowym okresie swoich badań, w trakcie poszukiwania nowych metod syntezy układów poliazaheterocyklicznych, analizowałam kondensację 2,3-dichlorochinoksaliny (**128**) z *o*-fenylenodiaminą (**116**), prowadzącą do powstania tak zwanej fluoflawiny (5,12-dihydrochinoksalino[2,3-*b*]chinoksalina).<sup>162</sup> Fakt, że w czasie tej reakcji wydzielają się dwa ekwiwalenty HCl, natchnął mnie do próby użycia zasady w celu podwyższenia wydajności. Mój wybór padł na znane ze swoich nienukleofilowych właściwości DBU (**129**). Reakcja w jego obecności doprowadziła do powstania, jako głównego produktu, silnie fluoryzującego, żółtego związku **130** (Schemat 99). Początkowo wzór strukturalny nowej struktury stanowił wielką zagadkę. Z widma spektrometrii masowej dowiedziałam się, że produkt jest rezultatem eliminacji dwóch ekwiwalentów HCl, spowodowanych przereagowaniem DBU z substratem **128**. Przypuszczenie to potwierdziło wykonanie analizy elementarnej czystego kryształu. Włączenie DBU do struktury zostało również udowodnione poprzez widma  $^1\text{H}$  NMR, na którym widocznych było 7 sygnałów pochodzących od grup metylenowych. Widmo korelacyjne COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NMR wykazało, że grupują się one w dwa izolowane systemy

spinowe. Skutkiem wnikliwej analizy wszystkich zebranych danych eksperymentalnych oraz widm NMR było zaproponowanie tworzenia się dodatkowego, pięcioczłonowego pierścienia pomiędzy substratami (Schemat 99). DBU w tym przypadku odgrywa więc rolę zarówno N- jak i C-nukleofila.

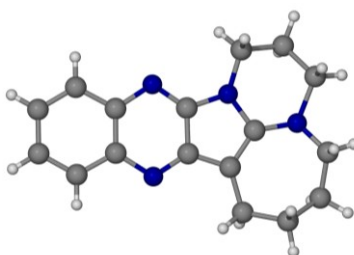
Schemat 99



Poprawność sugerowanej struktury potwierdziło wykonane za pomocą promieniowania rentgenowskiego badanie, wykazujące również praktycznie płaską budowę cząsteczki.

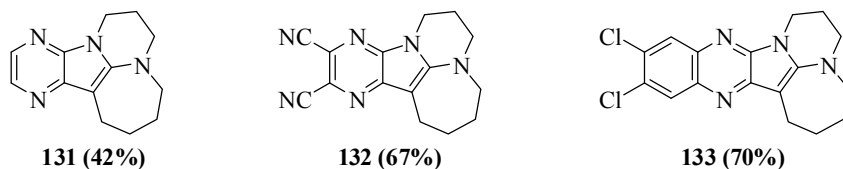
Rysunek 6

Struktura krystalograficzna związku 130



Nieoczekiwane odkrycie stało się zaczątkiem dość ciekawych badań, postanowiłam bowiem sprawdzić zakres działania nowej metody. Zoptymalizowane dla substratu **128** warunki reakcji sprawdziły się również w przypadku innych dostępnych handlowo związków zawierających element strukturalny 2,3-dichloropirazyny, rezultatem czego było otrzymanie produktów **131**, **132**, **133** (Rysunek 7).

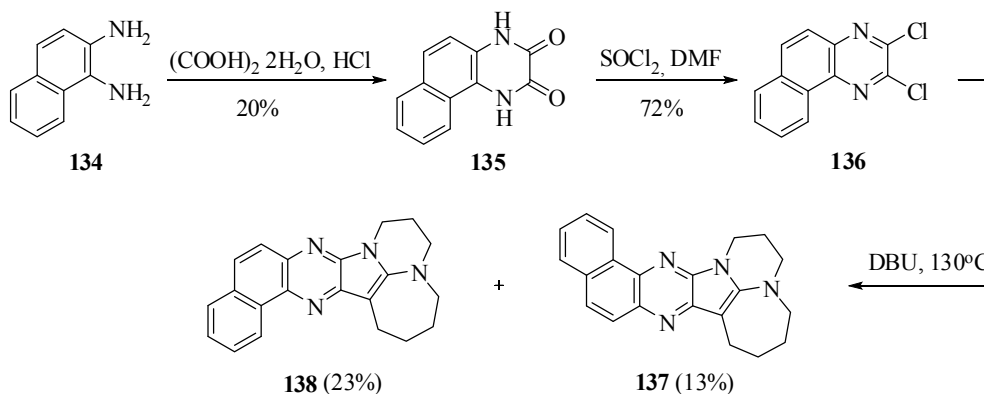
Rysunek 7



Obiecujące wyniki syntezy oraz wysoka wydajność kwantowa fluorescencji otrzymanych związków zachęciły mnie do uzyskania dwóch interesujących analogów benzo[*h*]chinoliny (Schemat 100). W tym przypadku substrat do głównej przemiany, 2,3-dichlorobenzo[*h*]chinoksalinę (**136**), należało otrzymać na drodze trzyetapowej syntezy. 1,2-Diaminonaftalen (**134**) (uzyskany z 1-nitro-2-(acetyloamino)naftalenu<sup>163</sup>) poddałam reakcji kondensacji z kwasem szczawiowym uzyskując amid **135**, który przy

udziale  $\text{SOCl}_2$  przekształciłam w związek **136** – substrat do cyklokondensacji.<sup>164</sup> Ogrzewanie związku **136** z DBU doprowadziło do powstania dwóch izomerów pochodnej diazaindolu z fragmentem naftalenowym (**137**) i (**138**) z wydajnością odpowiednio 13% oraz 23%.

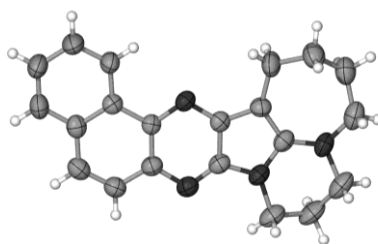
### Schemat 100



Właściwe przypisanie wzorów strukturalnych do odpowiednich produktów reakcji odbyło się po wykonaniu pomiarów krystalograficznych monokryształu **138** (Rysunek 8). Konwencjonalne analizy umożliwiły jedynie potwierdzenie powstania dwóch regioizomerów. Okazuje się, że struktura jest praktycznie płaska podobnie jak w przypadku związku **130**, ale dla odmiany molekuly układają się w kolumny o równoległej orientacji względem siebie, co prawdopodobnie jest przyczyną występowania fluorescencji dla tego związku w stanie stałym.

### Rysunek 8

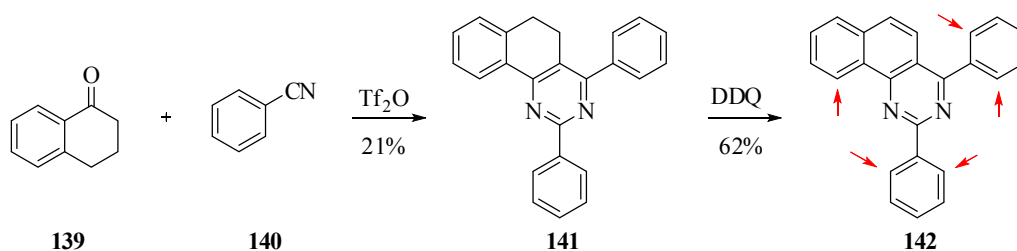
#### Struktura krystalograficzna związku 138



Oba związki charakteryzują się wysoką, w granicach 47%, wydajnością kwantową fluorescencji (w toluenie). Analogi zawierające w swojej budowie pojedynczy pierścień z atomami azotu, na przykład pirazynowy (słaba fluorescencja analogów fenazyny, rozdział 3.1.2.4, strona 75), czy pirymidynowy (brak fluorescencji związku **142**, Schemat 101), zazwyczaj wykazują bardzo niską fluorescencję lub w ogóle.

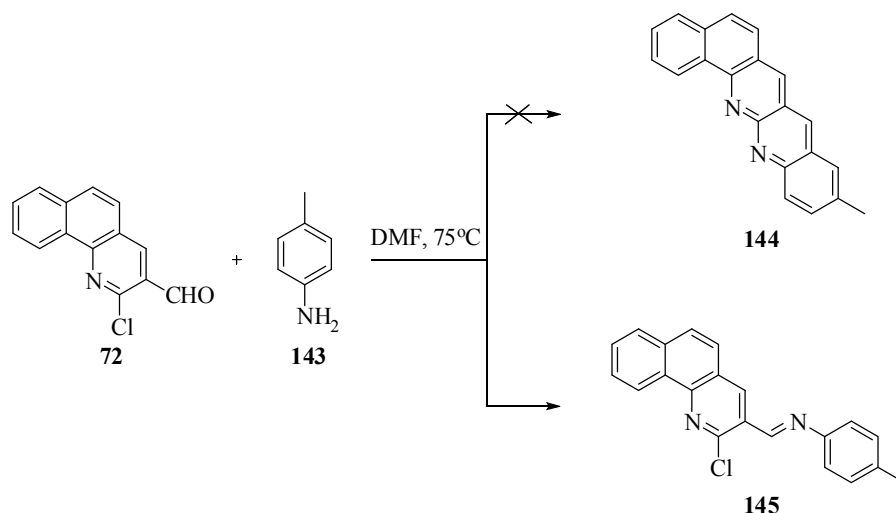
Pomimo braku właściwości emitujących, struktura **142** wydawała się być jednak atrakcyjnym związkiem w aspekcie wykorzystania go do reakcji Sanford. Potencjalnie istnieje aż pięć pozycji, które mogą ulec bezpośredniej C-H aktywacji ze względu na umiejscowienie podstawników fenylowych względem atomów azotu. Zastanawiające było, czy standardowa pozycja w benzo[*h*]chinolinie będzie faworyzowana z powodu stabilnej strukturalnie konstrukcji w przeciwieństwie do pierścieni fenylowych, ustawionych pod pewnym kątem. Herrera i współpracownicy zademonstrowali dwuetapową sekwencję otrzymywania pochodnych benzo[*h*]chinazolin z wykorzystaniem prostych i łatwo dostępnych substratów.<sup>165</sup> 1-Tetralon (**139**) i benzonitryl (**140**) przereagowały ze sobą w obecności bezwodnika triflowego dając w wyniku związek **141**, który po potraktowaniu DDQ utlenił się do pożądanego produktu **142** (Schemat 101).

Schemat 101



Unikalna kombinacja grup funkcyjnych w cząsteczce aldehydu **72** nie ogranicza go tylko do użycia w prostej substytucji nukleofilowej czy utlenieniu. Badania Meth-Cohna i innych skłoniły mnie do podjęcia prób użycia go w reakcji cyklokondensacji, prowadzącej do zamknięcia dodatkowego pierścienia (Schemat 102).

Schemat 102



Zastosowanie procedury opracowanej przez Sampathkumar'a i współpracowników nie zakończyło się jednak otrzymaniem oczekiwanego analogu benzo[*h*]chinoliny **144**.<sup>166</sup> Z analizy masowej wynikało, że otrzymałam prostą zasadę Schiffa **145**. Kolejny raz nasunęło się pytanie czy dodatkowy pierścień benzenowy w chinolinie wpływa tak znacząco na reaktywność całej cząsteczki? Z nieznanых przyczyn pochodne benzo[*h*]chinoliny nie reagowały w sposób podobny do pochodnych chinoliny (co opisano w licznych źródłach literaturowych).

### 3.1.3. Podsumowanie i wnioski

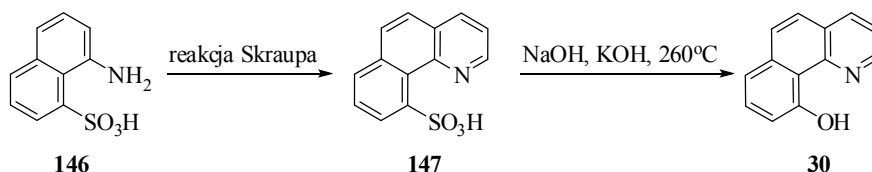
Podsumowując, pomimo wielu przeszkód, stosując zarówno metody klasyczne jak i te opublikowane w ostatnich dziesięcioleciach, udało mi się otrzymać 35 pochodnych i analogów benzo[*h*]chinoliny. Niektóre z tych substancji wykazały interesujące właściwości spektroskopowe. Większość z nich zawierała dodatkowe, skondensowane pierścienie oraz podstawniki, które poprzez kombinację zawady sterycznej i efektów elektronowych powinny wpłynąć na przebieg reakcji acetoksylowania. Opis tej części moich badań przedstawię w kolejnym rozdziale.

## 3.2. OTRZYMYWANIE FENOLOWYCH POCHODNYCH I ANALOGÓW BENZO[*h*]CHINOLINY Z WYKORZYSTANIEM REAKCJI SANFORD

10-Hydroksybenzo[*h*]chinolinę (**30**) po raz pierwszy zsyntezował duet H. i M. Schenkel-Rudin w 1944 roku.<sup>167</sup> Strategia obejmowała dwa etapy. Wychodząc z kwasu 1-aminonaftaleno-8-sulfonowego (**146**) metodą Skraupa otrzymano pochodną **147**, (Schemat 103). Następnie grupę sulfonową poddano w drastycznych warunkach reakcji substytucji stosując mieszaninę NaOH/KOH, co zakończyło się otrzymaniem związku **30** z 12% wydajnością.

### Schemat 103

#### Synteza 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny według Schenkel-Rudin (1944 r.)

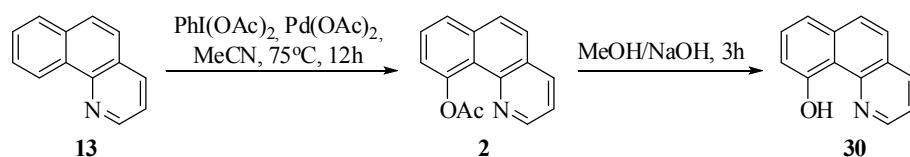


Rozwój chemii metaloorganicznej zaowocował pojawieniem się nowej obiecującej metody syntezy związku **30**. Pionierski komunikat Melanie S. Sanford

z 2004 roku zawierał procedurę regioselektywnej reakcji otrzymywania 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny (**30**) z wydajnością przekraczającą 80%, w której związkiem wyjściowym była łatwo dostępna benzo[*h*]chinolina (**13**), (Schemat 104).<sup>168</sup> W tej dwuetapowej syntezie kluczowy jest etap pierwszy, obejmujący regioselektywne acetoksylowanie na atomie węgla położonego w pozycji przestrzennie bliskiej atomowi azotu.

#### Schemat 104

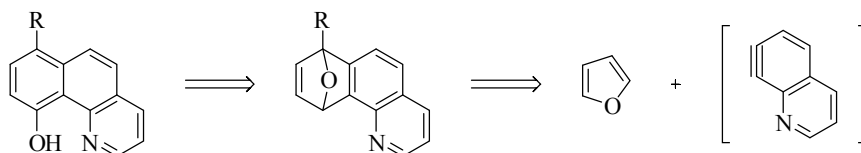
#### Reakcja Sanford



Było to oszałamiające osiągnięcie zważywszy na fakt, że od wspomnianego 1944 roku minęło kilka dekad zanim ukazały się dwie nowatorskie metody syntezy związku **30**. Ten drugi, nieco później opublikowany sposób opierał się, dla odmiany, na budowie pełnego szkieletu 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny w wyniku reakcji Diels-Alder'a (Rysunek 9).<sup>169</sup> Jednak w porównaniu z możliwościami, jakie pojawiły się wraz z zademonstrowaniem przez Sanford bezpośredniego acetoksyloowania benzo[*h*]chinoliny (**30**), trudno w pełni docenić pracę Collinsa i współpracowników.

#### Rysunek 9

#### Analiza retrosynteniczna według Collinsa (2005 r.)



Pomysł zastosowania warunków Sanford dla rozbudowanych pochodnych benzo[*h*]chinoliny pojawił się nagle w zestawieniu z moją fascynacją procesem ESIPT, zachodzącym w modelowym związku **30**. Reakcja Sanford stała się pewnego rodzaju pomostem zezwalającym w przystępny sposób uzyskać modyfikowane 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny, z występującym w nich, niewątpliwie intrygującym, procesem transferu protonu. Jak zmieniały się właściwości fotofizyczne otrzymywanych hydroksylowych pochodnych przedstawiłam w kolejnym rozdziale (rozdział 3.3.1, strona 119). W tej części rozprawy doktorskiej skupiłam się na optymalnym rozwinięciu kluczowej idei bezpośredniego C-H acetoksyloowania. Próbując zastosować reakcję Sanford do pochodnych i analogów benzo[*h*]chinoliny,

natrafiłam na trudności związane z nieskutecznością działania warunków standardowych lub niewystarczającą ich efektywnością. Jedną z kluczowych kwestii w moim doktoracie stała się więc próba optymalizacji tej reakcji. W rozdziale tym również zawarta została kontynuacja wątku syntetycznego z pierwszej części badań własnych, a mianowicie opis większości reakcji przeprowadzonych na pochodnych zawierających już grupę OH (rozdział 3.1, strona 47). Moim zdaniem krok ten pozwolił na zwiększenie czytelności omawianej treści.

### 3.2.1. Reakcja Sanford

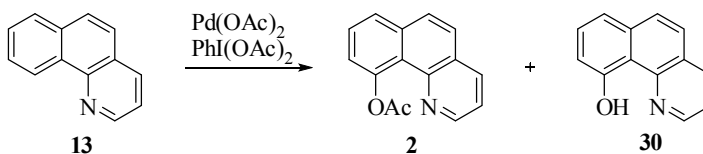
Sanford i współpracownicy zastosowali następujące warunki acetoksylowania benzo[*h*]chinoliny (**13**): Pd(OAc)<sub>2</sub>, PhI(OAc)<sub>2</sub>, MeCN, 75°C, 12h (dla ułatwienia narracji w tym rozdziale warunki te będą określała nazwą SANFORD). Warunki SANFORD zoptymalizowano na skalę z milimoli ( $z=0.89$  milimola) substratu. Zastosowano katalizator palladowy (Pd(OAc)<sub>2</sub>) w ilości (2 mol%) i stężeniu molowym **C** ( $C=23 \times 10^{-4} \text{M}$ ), (Lp.1, Tabela 3). W roli czynnika utleniającego autorzy zastosowali łatwy w użyciu diacetoksyjodobenzen (PhI(OAc)<sub>2</sub>) w ilości 2 ekwiwalentów. Reakcję prowadzono w 75°C przez 12 godzin. Chromatografia gazowa mieszaniny reakcyjnej wykazała obecność głównie estru (10-acetoksybenzo[*h*]chinolina) i ślady fenolu (10-hydroksybenzo[*h*]chinolina). Mieszaninę reakcyjną poddano chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym uzyskując mieszaninę produktów estru i fenolu w oszacowanym stosunku 11:1, co sugerowało częściową hydrolizę estru **2** na żelu. W rezultacie otrzymano żółtą, oleistą mieszaninę obu produktów z wydajnością 86%, która po potraktowaniu heksanem wykrystalizowała. W celu otrzymania czystego fenolu mieszaninę poddano hydrolizie, stosując roztwór wodorotlenku sodu w MeOH. Po trzech godzinach, prowadząc reakcję w temperaturze pokojowej, uzyskano pełną hydrolizę estru **2**.<sup>168</sup>

Przed przystąpieniem do właściwych badań z wykorzystaniem reakcji Sanford, postanowiłam sprawdzić powtarzalność powyżej opisanych warunków. Okazało się, że przy pięciokrotnym zwiększeniu liczby moli substratu, zgodność z wynikami Sanford została w pełni zachowana (Lp.2, Tabela 3). W związku z tym postanowiłam założyć, że stosunek w jakim występują ester **2** i fenol **30** jest identyczny z określonym przez Sanford, odpowiednio w proporcji 11 do 1. Na tej podstawie obliczyłam wydajność reakcji równą 74%, czyli nieco zaniżoną w porównaniu do oryginalnej (86%). Z kolei



dziesięciokrotne zwiększenie skali zakończyło się znacznym spadkiem wydajności do 44% (Lp.3, Tabela 3).

Tabela 3

Wyniki reakcji Sanford benzo[h]chinoliny (**13**)

Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas	T[°C]	Utleniacz	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%]
1 SANFORD	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol%, C	MeCN	12h	75	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2 eq	Mieszanina 11:1( <b>2:30</b> ) <b>z</b> , 86%
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol %, C	MeCN	16h	75	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2 eq	Konwersja: >70%, Produkt <b>2</b> i ślady <b>30</b> , Kolumna przed chromatografią, Założenie: mieszanina 11:1( <b>2:30</b> ), <b>5z</b> , 74% ( <b>2+30</b> )
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol %, C	MeCN	16h	80	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2 eq	<b>10z</b> , 44% ( <b>30</b> )

z = 0.89 mmol, oryginalna liczba moli substratu dla warunków Sanford

C = oryginalne stężenie molowe katalizatora w reakcji Sanford:  $23 \times 10^{-4}$  M

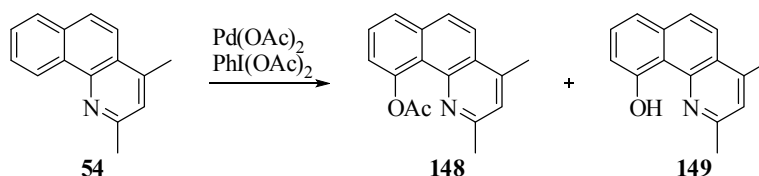
### 3.2.2. Wstępna optymalizacja i próby zastosowania nowych warunków na wybranych substratach

*Chciałam zaznaczyć, że w eksperymentach optymalizacyjnych (przedstawionych w tabelach), po reakcji acetoksylowania zawsze wykonywałam hydrolizę w warunkach MeOH/NaOH co nie zostało uwzględnione na schematach. Wydajność (W[%]) dotyczy całkowitej wydajności reakcji po hydrolizie, chyba że zaznaczono inaczej.*

Pierwszym nowym związkiem, który poddałam reakcji bezpośredniego acetoksylowania była 2,4-dimetylobenzo[h]chinolina (**54**), (Tabela 4). Okazało się, że związek **54** ulega reakcji w standardowych warunkach SANFORD, jednak zauważalna jest dużo mniejsza konwersja substratu niż w przypadku benzo[h]chinoliny (**13**) (Lp.1, Tabela 4). Przeprowadzone kolejno: hydroliza, chromatografia i krystalizacja pozwoliły uzyskać czysty związek **149**, w postaci żółtych kryształów, z wydajnością 34%. Tak niska wydajność skłoniła mnie do podjęcia prób optymalizacji. Na początku

postanowiłam podwyższyć temperaturę przemiany, znacznie ponad temperaturę wrzenia MeCN, do 150°C (SANFORD 150 = Pd(OAc)<sub>2</sub>, PhI(OAc)<sub>2</sub>, MeCN, 150°C, 16h) (Lp.2, Tabela 4). Wytworzenie nadciśnienia było możliwe ze względu na prowadzenie reakcji w specjalnej, grubościennej, szczelnie zamkniętej tubie. Operacja ta zakończyła się uzyskaniem niemal całkowitej konwersji. Wydajność reakcji wzrosła prawie dwukrotnie, do 59%.

Tabela 4

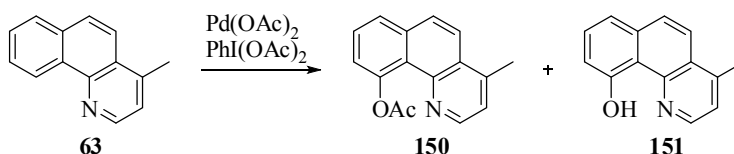
Acetoksylowanie 2,4-dimetylobenzo[*h*]chinoliny (**54**)

Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas	T[°C]	Utleniacz	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%]
1 SANFORD	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol%, C	MeCN	16h	75	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2 eq	Konwersja 30-70%, Produkty <b>148</b> , <b>149</b> , Hydroliza przed chromatografią, 34% ( <b>149</b> )
2 SANFORD 150	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol %, C	MeCN	16h	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Produkt <b>148</b> , <b>149</b> , Hydroliza przed chromatografią, 59% ( <b>149</b> )

Zachęcona wyraźną poprawą rezultatów, zdecydowałam poddać 4-metylobenzo[*h*]chinolinę (**63**) warunkom SANFORD 150 (Lp.1, Tabela 5). Obraz płytki TLC sugerował, że wytworzony produkt **151** uległ znacznej degradacji, o czym świadczyła obecność olbrzymiej plamki na starcie. Przyczyną mogło być działanie zbyt wysokiej temperatury lub wydłużony czas reakcji. W tym przypadku nie zdecydowałam się na wyizolowanie produktu i określenie wydajności. Postanowiłam także dokonywać wstępnej selekcji reakcji na podstawie płytki TLC, nie wszystkie kwalifikując do przerobu. Decyzję tę podjęłam ze względu na oszczędność czasu wynikającą z rezygnacji z dość czasochłonnej procedury przerobu i oczyszczania mieszaniny reakcyjnej. W grę wchodziło kilka wariantów dotyczących zmiany parametrów reakcji. Zdecydowałam się na obniżenie temperatury do 120°C (SANFORD 120 = Pd(OAc)<sub>2</sub>, PhI(OAc)<sub>2</sub>, MeCN, 120°C) przy jednoczesnym skróceniu czasu do 9 godzin (Lp.2,

Tabela 5). Okazało się, że zmiana warunków przyczyniła się do obniżenia konwersji praktycznie o połowę, a na TLC widoczny był wyłącznie ester. Po wyizolowaniu związku i jego hydrolizie, uzyskałam produkt **151** z 22% wydajnością. Dalsze operowanie czasem i temperaturą nie wydawało się obiecujące. Postanowiłam zwiększyć ilość katalizatora z 2 mol% do 5 mol%, co wiązało się ze wzrostem jego stężenia (Lp.3, Tabela 5). Taka zmiana warunków SANFORD 120 nie wpłynęła jednak znacząco na konwersję i wydajność. Zmienił się za to zasadniczo obraz TLC, na którym dostrzec było można produkt częściowej hydrolizy. Zdecydowałam się również wyizolować substrat **63**, w celu określenia stopnia konwersji, który wyniósł 64%.

Tabela 5

Acetoksylowanie 4-metylobenzo[*h*]chinoliny (**63**)

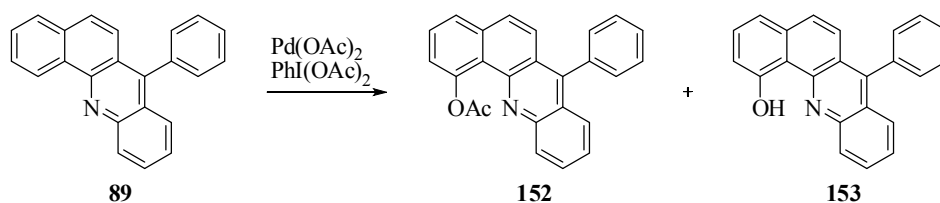
Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas	T[°C]	Utleniacz	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol%, C	MeCN	15h 30'	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2 eq	<b>151 ≥ 150</b> Fenol uległ w znacznym stopniu rozpadowi Zbyt długi czas reakcji? Za wysoka temperatura?
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol %, C	MeCN	9h	120	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Konwersja 30-70%, Produkt <b>150</b> , Częściowa hydroliza na żelu, <b>22% 151</b>
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol%, 2.6C	MeCN	8h	120	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Konwersja 30-70%, Produkty <b>151i 150</b> <b>18% 151</b> Odzyskano 36% substratu

Ze wstępnych wyników optymalizacji wynikało, że temperatura reakcji jest istotnym parametrem, którego modulacja prowadzi do znacznych zmian w przebiegu reakcji. Postanowiłam, że kolejny substrat **89** poddam działaniu standardowych warunków SANFORD równolegle wypróbując nowe warunki SANFORD 150 (Lp.1, Lp.2, Tabela 6). Okazało się, że w przypadku znacznie rozbudowanego analogu

akrydynowego **89**, warunki SANFORD zaowocowały połowicznym przereagowaniem substratu oraz pojawieniem się mniej więcej równych ilości produktu OAc **152** i OH **153**, co stwierdziłam na podstawie płytki TLC. Z kolei warunki SANFORD 150 doprowadziły do niemal pełnej konwersji substratu **89**. Wykonałam hydrolizę przed chromatografią, a w wyniku krystalizacji uzyskałam czysty produkt **153** z 57% wydajnością.

Tabela 6

**Optymalizacja reakcji Sanford fenylobenzoakrydyny **89** - zmiana temperatury**



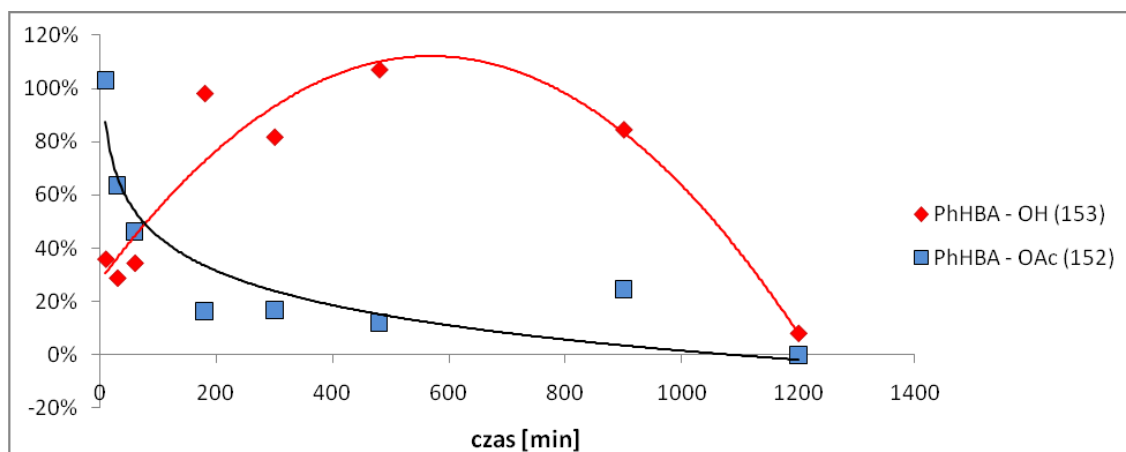
Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas	T[°C]	Utleniacz	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%]
1 SANFORD	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol %	MeCN	16h	75	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2 eq	Konwersja 30-70% Produkty <b>152</b> , <b>153</b> Hydroliza przed chromatografią 12% ( <b>153</b> )
2 SANFORD 150	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol %	MeCN	16h	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2 eq	Konwersja >70% Produkty <b>152</b> , <b>153</b> , Hydroliza przed chromatografią, 57% ( <b>153</b> )

Niezrozumiały był dla mnie fakt, że mimo praktycznie całkowitej konwersji substratu **89** otrzymałam związek **153** z 57% wydajność. W celu wyjaśnienia tej zagadki postanowiłam nastawić jednocześnie serię ośmiu reakcji w warunkach SANFORD 150, zachowując identyczne ilości odważonych reagentów w każdej tubie, oraz warunki zewnętrzne. Moim celem było sprawdzenie postępu reakcji w zależności od czasu. W związku z tym przerywałam proces przemiany kolejno w poszczególnych tubach, po upływie odpowiednio 10, 30, 60, 180, 300, 480, 900 i 1200 minut. Analiza przebiegu reakcji odbywała się przy użyciu GC. W każdej tubie umieściłam również znaną, identyczną ilość obojętnego chemicznie wzorca zewnętrznego w postaci dekaliny. Wyniki eksperymentu przedstawiłam na poniższym wykresie (Rysunek 10). Przede wszystkim okazało się, że już po 10 minutach zachodziła 98% konwersja **89**

substratu **89**. Prowadzenie reakcji przez 16 godzin, jak to miało miejsce, było nieuzasadnione, a wręcz szkodliwe. Krzywa OAc na wykresie zmienia się z upływem czasu według skali logarytmicznej, ze wskazaniem na zanik produktu pośredniego OAc. Jednocześnie obraz krzywej OH informuje o znacznym przyroście produktu OH w pierwszych godzinach prowadzenia reakcji, co związane jest bezpośrednio z zanikiem produktu OAc na skutek hydrolizy. Po przekroczeniu 8 godzin następuje niepokojący spadek zawartości produktu OH, co prawdopodobnie związane jest z jego rozkładem. Po 20 godzinach produkt OAc ulega całkowitej hydrolizie, jak również następuje praktycznie całkowity rozkład produktu OH.

Rysunek 10

Wykres zależności zawartości procentowej produktów 152 i 153 w mieszaninie reakcyjnej względem czasu - warunki SANFORD 150 (Lp.2, Tabela 6)



Dane eksperymentalne niestety obarczone są pewnym błędem. Natomiast sama tendencja przebiegu reakcji jest jak najbardziej zgodna z moimi obserwacjami. Wykres jest również odpowiedzią na zaobserwowane przeze mnie nieścisłości dotyczące zaniżonej wydajności. Jest to zrozumiałe jeśli weźmiemy pod uwagę powyższą analizę, oraz fakt prowadzenia reakcji SANFORD 150 przez 16h (Lp.2, Tabela 6).

Zmiana parametrów reakcji była tylko jedną z możliwych dróg optymalizacji. W grę wchodziło również użycie innego rozpuszczalnika. I tak, spośród dostępnych rozpuszczalników wybrałam trzy, kierując się doborem takich cech, jak wysoka temperatura wrzenia oraz korzystne właściwości rozpuszczające (Tabela 7). Z założenia odrzuciłam rozpuszczalniki alkoholowe, gdyż z publikacji Sanford wynika, że w takim przypadku substytucji podlega anion alkoholowy i produktami są odpowiednie etery. Reakcja w acetonie prowadzona w 110°C przez 4 godziny, wypadła nienajlepiej, gdyż uzyskałam przereagowanie substratu **89** na poziomie 50% (Lp.1, Tabela 7). Natomiast,

co ciekawe, wydłużenie czasu reakcji o kilkanaście godzin nie doprowadziło do całkowitego przereagowania substratu. Z płytki TLC wynikało, że zmienił się stosunek ilości fenolu do estru, na korzyść tego pierwszego, a także pojawiła się znacznych rozmiarów plamka na starcie, wskazująca na rozkład produktów w mieszaninie reakcyjnej. W kwasie octowym pomimo przedłużania czasu reakcji uzyskałam niewielką konwersję (Lp.2, Tabela 7).

Tabela 7

### Optymalizacja reakcji Sanford fenylobenzoakrydyny **89** - zmiana rozpuszczalnika

Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas	T[°C]	Utleniacz	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol %	aceton	4h	110	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2 eq	Konwersja 30-70%, Produkty <b>152</b> , <b>153</b> Przedłużanie czasu reakcji jest nieefektywne
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol %	CH <sub>3</sub> COOH	16h	80	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2 eq	Konwersja <30%
			24h	120		
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10 mol %	dioksan	15h	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Konwersja >70%, produkty <b>152</b> , <b>153</b> hydroliza przed chromatografią, 64% ( <b>153</b> )

Rozpuszczalnik ten wydawał się świetny z powodu bardzo dobrej rozpuszczalności wszystkich reagentów, nawet w temperaturze pokojowej. Jednak zaleta okazała się być prawdopodobnie również wadą, gdyż świetna rozpuszczalność substratu **89**, wynikała z protonowania przez kwas azotu pirydynowego, co prawdopodobnie przyczyniło się do niskiej konwersji. Dość obiecujące wyniki otrzymałam przy wykorzystaniu dioksanu (Lp.3, Tabela 7). W porównaniu do warunków SANFORD 150 zastąpienie MeCN dioksanem spowolniło nieco reakcję, gdyż ogrzewając mieszaninę reakcyjną przez 15 godzin nie otrzymałam całkowitej konwersji, nawet przy zwiększonej ilości katalizatora. Nie zanotowałam również rozkładu substratu i powstałych produktów **152** i **153** jak w przypadku warunków SANFORD 150. Uzyskałam w ten sposób produkt docelowy **153** z rekordową wydajnością 64%. Tak więc dioksan może być doskonałym, alternatywnym

rozpuszczalnikiem w razie problemów syntetycznych przy wykorzystywaniu reakcji Sanford do acetoksylowania kolejnych pochodnych i analogów benzo[*h*]chinoliny.

W trakcie prowadzonych przeze mnie badań (2007-2010) systematycznie pojawiały się w literaturze nowe metody, zazwyczaj pośredniego wprowadzania grupy OH do struktury związków aromatycznych. Fenol ostatecznie uzyskiwano w wyniku hydrolizy powstałego estru. 2-Fenylopirydyna pojawiała się często w roli modelowego substratu (Tabela 8).

**Tabela 8**  
**Optymalizacja reakcji Sanford fenylobenzoakrydyny 89 - nowe warunki literaturowe**

Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas	T[°C]	Utleniacz	Inne reagenty	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%]
1	Cu(OAc) <sub>2</sub> ×H <sub>2</sub> O 1eq	MeCN	48h	130	O <sub>2</sub>	—	Yu, <sup>49</sup> konwersja 30-70%
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> 1.4 mol %, 0.7C	AcOH/Ac <sub>2</sub> O 1:1	17h	100	PhI(OAc) <sub>2</sub> 1,8 eq	—	Sanford, <sup>14</sup> Konwersja <30%
3	[Rh(cod)Cl] <sub>2</sub> 5 mol % wzgl. kwasu 2.5C	NMP	40h	130		kwas 4- Toluilowy CuI PCy <sub>3</sub> HBF <sub>4</sub>	Cheng, <sup>51</sup> Powstał kompleks rodu z substratem
4	Cu(OAc) <sub>2</sub> 10 mol %, 4.3C	Toluen (suchy)	23h	145	O <sub>2</sub>	Ac <sub>2</sub> O 3 eq	Cheng, <sup>50</sup> Brak konwersji

Pierwsza nowa publikacja zawierała informację o wykorzystaniu Cu(OAc)<sub>2</sub> w reakcji acetoksylowania.<sup>49</sup> Pełnił on zarówno rolę katalizatora jak i źródła grupy acetoksylowej. Autorzy uzyskali z 67% wydajnością mono-acetoksyfenylopirydynę, która ulegała w warunkach reakcji hydrolizie do fenolu. Poddanie benzakrydyny **89** tym warunkom reakcji doprowadziło do konwersji na poziomie 30-70%, co w porównaniu z warunkami SANFORD 150 wypadło znacznie gorzej (Lp.1, Tabela 8).

Świetne właściwości acetoksyłujące wykazano dla mieszaniny AcOH/Ac<sub>2</sub>O w obecności katalizatora i zewnętrznego utleniacza. w 2009 roku Yu udowodnił, że takie środowisko reakcji przy udziale Cu(OAc)<sub>2</sub> tworzy dużo silniejszy układ acetoksyłujący niż przy użyciu MeCN, gdzie tlen pełni rolę utleniacza.<sup>49</sup> Również Sanford dowiodła, że

mieszanina AcOH/Ac<sub>2</sub>O użyta w stosunku 1:1, z udziałem Pd(OAc)<sub>2</sub>, w ilości 1 mol%, ma działanie 2-4 krotnie szybsze przy acetoksylovaniu, niż gdy zastosujemy benzen i ten sam katalizator w ilości 5 mol% i PhI(OAc)<sub>2</sub>.<sup>14</sup> Sanford dla odmiany przeprowadziła badania na pochodnych benzylopirydyny. W przypadku akrydyny **89**, pomimo użycia obiecujących, nowych warunków Sanford (Lp.2, Tabela 8), uzyskałam jednak dużo gorsze wyniki w porównaniu nawet do standardowych warunków SANFORD.

Pojawienie się pracy Cheng i współpracowników, którzy zaprezentowali reakcję benzoksylovania fenylopirydyny pochodnymi kwasu benzoowego, powiększyło zbiór pośrednich sposobów otrzymywania interesujących mnie fenoli.<sup>51</sup> Autor postulował wyższość jego metody nad wyżej wymienionymi z powodu wyeliminowania zewnętrznego źródła utleniacza. Użył za to mało atrakcyjnego, trzykomponentowego układu katalizującego, w skład którego wchodził katalizator rodowy, fosfina oraz jodek miedzi. Zastosowałam warunki Cheng'a do benzoksylovania akrydyny **89**, uzyskując, wbrew oczekiwaniom, kompleks rodu z dwiema cząsteczkami akrydyny **89** w roli liganda (Lp.3, Tabela 8).

W swojej kolejnej publikacji Cheng zaproponował wykorzystanie mniej toksycznego od innych katalizatora miedziowego (Cu(OAc)<sub>2</sub>) oraz bezwodnik octowy, jako źródło grupy OAc.<sup>50</sup> W przypadku fenylopirydyny autor uzyskał produkt monopodstawienia z wydajnością 42%. Niestety, akrydyna **89** nie uległa w ogóle reakcji w tych nowych warunkach (Lp.4, Tabela 8).

Testowanie nowych, opracowanych w latach 2008-2010 metod nie doprowadziło więc do przełomu w moich badaniach. Stwierdzam wręcz, że oryginalne warunki SANFORD i zmodyfikowane przeze mnie warunki SANFORD 150 do tej pory okazały się niedoścignionym wzorcem, przynajmniej w aspekcie uniwersalności.

Opierając się na wynikach Yu (Lp.1, Tabela 8) (tzn. wykorzystaniu Cu(OAc)<sub>2</sub>, jako katalizatora oraz źródła grupy ulegającej podstawieniu), postanowiłam sprawdzić działanie octanów innych metali, jak dotąd przez nikogo nieprzetestowanych (Tabela 9). Wykorzystałam AgOAc (Lp.1, Tabela 9) oraz Mn(OAc)<sub>3</sub> (Lp.2, Tabela 9) w ilości 20 mol%. Niestety w żadnym przypadku nie zaobserwowałam konwersji substratu **89**. Sytuacja nie uległa zmianie skutek nawet po dodaniu zewnętrznego utleniacza w postaci PhI(OAc)<sub>2</sub>, najlepiej działającego w duecie z solami palladu.



Zastąpienie  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  pokrewnym utleniaczem [ $\text{PhI}(\text{CO}_2\text{CF}_3)_2 = \text{PIFA}$ ] w warunkach SANFORD zakończyło się brakiem konwersji i jakichkolwiek produktów (Lp.3, Tabela 9).

Tabela 9

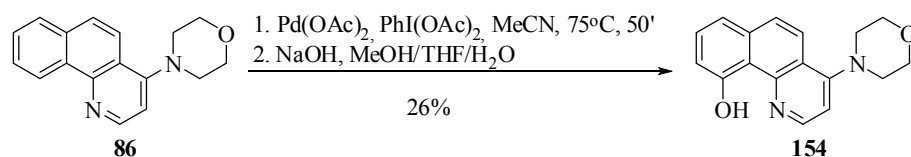
## Optymalizacja reakcji Sanford dla fenylobenzoakrydyny 89 - zmiana katalizatora

Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas	T[°C]	Utleniacz	Informacje ogólne Odczyt TLC, W[%]
1	AgOAc 20 mol %, 13C	MeCN	24h	100	—	Brak konwersji
			24h	100	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 1 eq	
2	$\text{Mn}(\text{OAc})_3$ 20 mol %, 13C	MeCN	24h	90	—	Brak konwersji
			24h	90	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 1 eq	
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 8.5 mol %, 5.5C	MeCN	18h	75	$\text{PhI}(\text{CO}_2\text{CF}_3)_2$ 3 eq	Brak konwersji

Z badań kinetycznych przeprowadzonych przez Sanford na serii pochodnych benzylopirydyny wynikało, że podstawniki elektrono-akceptorowe, umiejscowione na pierścieniu pirydynowym, przyspieszają tempo acetoksylowania, zarówno w benzenie jak i mieszaninie  $\text{AcOH}/\text{Ac}_2\text{O}$ .<sup>14</sup>

Dysponując serią pochodnych benzo[*h*]chinoliny z podstawnikami w pozycji 4, wykazującymi zróżnicowany wpływ na właściwości elektronowe pierścienia pirydynowego C, przez analogię do badań Sanford, mogłam spodziewać się pewnego odzwierciedlenia tej tendencji w reaktywności moich struktur. Jednak w moim przypadku odnotowałam odwrotny trend. 4-Morfolinobenzo[*h*]chinolina (**86**), z najbardziej elektrono-donorowym podstawnikiem, w warunkach SANFORD ulegała przemianie z niesamowitą szybkością (Schemat 105).

Schemat 105

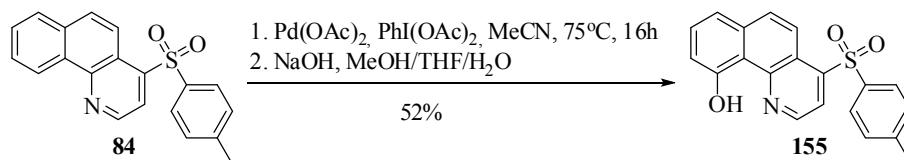


Po niecałej godzinie zanotowałam całkowitą konwersję. Jednak oczekiwany fenol **154** udało mi się wyodrębnić jedynie z 26% wydajnością, co sugerowało znaczny

rozpad powstałego produktu. Obecność podstawnika przyspieszającego reakcję oraz zastosowanie nadmiaru katalizatora wraz ze zwiększeniem jego stężenia, co prawdopodobnie dodatkowo podziało na przyspieszenie przemiany, w tym przypadku okazało się mieć niekorzystny wpływ na wydajność reakcji.

Podstawnik tosylowy, zubożający pierścień aromatyczny w elektrony, przyczynił się do słabszej reaktywności substratu **84**, co w porównaniu z podstawnikiem morfolinowym miało pozytywne odzwierciedlenie w wydajności finalnego produktu. W warunkach SANFORD, co prawda z nieco niższym stężeniem katalizatora, po 16h uzyskałam znaczną konwersję oraz odnotowałam obecność wyłącznie produktu estrowego, który wyodrębniłam w czystej postaci z mieszaniny reakcyjnej. Po hydrolizie uzyskałam fenol **155** z 52% wydajnością (Schemat 106).

#### Schemat 106



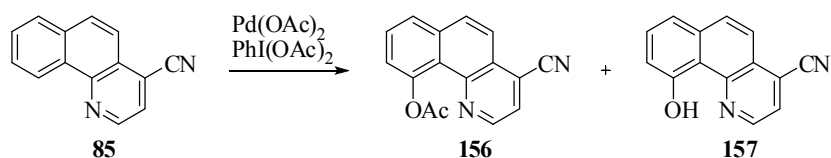
Z kolei 4-cyjanobenzo[*h*]chinolina (**85**) poddana działaniu identycznych warunków jak substrat tosylowy **84**, nawet po dwukrotnym wydłużeniu czasu reakcji, nie przereagowała całkowicie (Lp.1, Tabela 10). Odzyskałam 40% substratu **85**, przy uzyskaniu produktu **157** z 31% wydajnością, co sugerowało około 30% stratę materiału. Pozwalało to domniemywać, że przesadne wydłużanie czasu reakcji nie przyczynia się znacząco do zwiększenia konwersji substratu, uruchamiając raczej proces degradacji powstałego produktu. Również, co ciekawe, zarówno w trakcie trwania reakcji jak i podczas chromatografii nie zaobserwowałam hydrolizy pierwotnie powstałego estru.

Zastosowanie warunków SANFORD 150 pozwoliło uzyskać prawie całkowitą konwersję substratu **85** (Lp.2, Tabela 10). Produkt **157** otrzymałam z 77% wydajnością. Dla porównania 4-metylobenzo[*h*]chinolina (**63**) w warunkach SANFORD 150 uległa całkowitej konwersji z jednoczesną degradacją fenolu.

Podsumowując wyniki otrzymane dla pochodnych benzo[*h*]chinoliny z modyfikacją w pozycji 4 wydaje się, że występuje odwrotny wpływ podstawników na szybkość reakcji niż odnotowali Sanford i współpracownicy w przypadku acetoksylowania benzylopirydyn. Substrat z podstawnikiem aminowym, o silniejszych właściwościach donorowych, szybciej ulegał reakcji Sanford niż jego analogi z podstawnikami tosyłowymi czy cyjanowymi. Możliwe, że to zachowanie szeregu

substratów związane jest z łatwiejszą koordynacją katalizatora palladowego do azotu pirydynowego, spowodowaną zwiększoną gęstością elektronową na tym pierścieniu. Wyniki wskazują, że szybkość reakcji determinowana jest raczej koordynacją katalizatora, a nie jak w przypadku benzylopirydyn, cyklopalladowaniem.

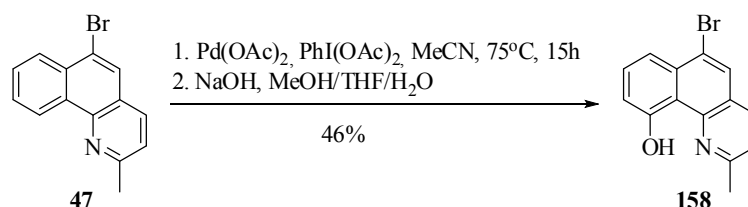
Tabela 10



Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas	T[°C]	Utleniacz	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol %, 0.42C	MeCN	38 h	75	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2 eq	Konwersja 30-70% Produkt <b>156</b> 31% ( <b>156</b> ) hydroliza po chromatografii, 40% substratu odzyskano
2 SANFORD 150	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol %, C	MeCN	15 h	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2 eq	Konwersja >70%, Produkt <b>156, 157</b> Hydroliza przed chromatografią, 77% ( <b>157</b> )

Można również zauważyć, że 2,4-dimetylobenzo[*h*]chinolina (**54**) (Tabela 4), wykazuje podobną reaktywność w warunkach SANFORD do 4-cyjanobenzo[*h*]chinoliny (**85**) (Tabela 10). Na podstawie tego porównania mogłam stwierdzić, że wpływ aktywujący na pierścień pirydynowy kolejnej grupy metylowej w związku **54** (w pozycji 2), jest niezauważalny.

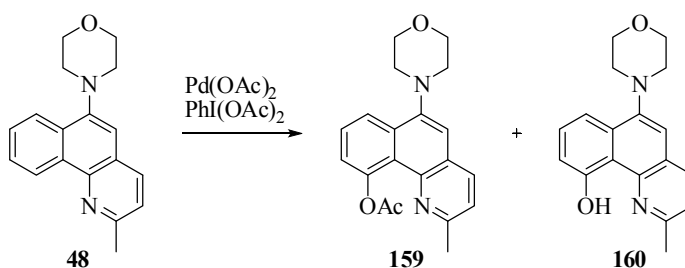
Schemat 107



Dominuje za to przeszkadzający czynnik steryczny. Potraktowałam więc pochodne benzo[*h*]chinoliny z grupą metylową w pozycji 2 jako potencjalnie mniej podatne na

warunki Sanford. Dlatego też 6-bromo-2-metylobenzo[*h*]chinolinę (**47**) poddałam od razu ostrzejszym warunkom acetoksyłującym SANFORD 150, dodatkowo zwiększając dwuipółkrotnie ilość katalizatora, uzyskując fenol **158** z wydajnością 46% (Schemat 107). Z kolei 6-morfolino-2-metylobenzo[*h*]chinolina (**48**) podana warunkom SANFORD 150, z pięciokrotnie zwiększoną ilością katalizatora, uległa tylko nieznacznej konwersji, a fenol **160** uzyskałam z 2.3% wydajnością (Lp.1, Tabela 11). Podstawnik aminowy umiejscowiony w pozycji 6, dla odmiany, znacznie utrudnił postępowanie reakcji.

Tabela 11



Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas	T[°C]	Utleniacz	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10 mol%	MeCN	14h 40'	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2 eq	Konwersja <30%, produkt <b>160</b> i ślady <b>159</b> 2.3 % ( <b>160</b> )
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10 mol %	dioksan	15h 40'	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Konwersja <30%, produkt <b>160</b> i ślady <b>159</b> 22 % ( <b>160</b> )

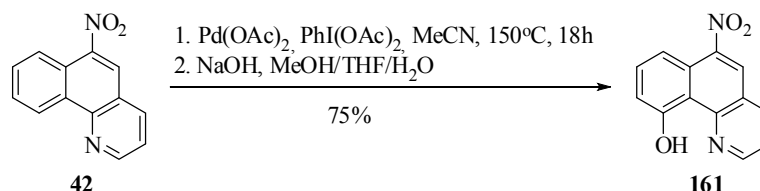
Wypróbowanie alternatywnych warunków z przetestowanym na akrydynie **89** dioksanem, jako rozpuszczalnikiem, pozwoliło zwiększyć wydajność produktu **160** do 22% (Lp.2, Tabela 11). Hydroliza estru w obu tych przypadkach zaszła niemal całkowicie w warunkach acetoksyłowania.

### 3.2.3. Próby otrzymania amino-10-hydroksybenzo[*h*]chinolin

Otrzymane w wyniku nitrowania benzo[*h*]chinoliny cztery izomeryczne pochodne nitrowe (Schemat 73, strona 51) poddałam kolejno reakcji acetoksyłowania. W przypadku 5-nitrobenzo[*h*]chinoliny (**41**) oraz 9-nitrobenzo[*h*]chinoliny (**40**) nie udało mi się otrzymać docelowego fenolu, niezależnie od stosowanych warunków reakcji. Jeśli chodzi o 6-nitrobenzo[*h*]chinolinę (**42**), spodziewałam się, że grupa elektron-akceptorowa NO<sub>2</sub>, umiejscowiona w pozycji 6, może znacznie ułatwić zajście reakcji

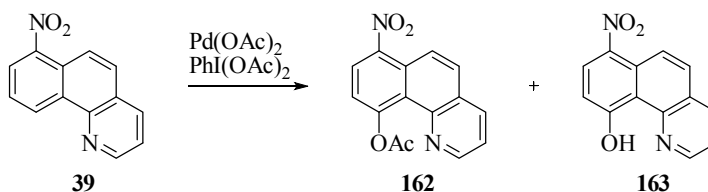
Sanford. Przypuszczenia te wysnułam na podstawie zachowania, wobec modyfikowanych warunków reakcji Sanford, substratu **48** z donorowym podstawnikiem aminowym, zakotwiczonym również w pozycji 6, który utrudniał zajście reakcji (Tabela 11).

Schemat 108



Zachowując identyczne warunki jak w przypadku substratu **48**, zgodnie z oczekiwaniami uzyskałam związek **161** z wysoką wydajnością (75%), (Schemat 108). Uzyskana wydajność była zaniżona względem całkowitej konwersji substratu **42**, co sugerowałoby otrzymanie prawdopodobnie lepszych efektów w nieco łagodniejszych warunkach.

Tabela 12



Lp.	Rozpuszczalnik	Czas	T[°C]	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%] po hydrolizie
1	MeCN	19h	150	17%
2	MeCN	48h	150	9%
3	MeNO <sub>2</sub>	18h	150	9%
4	AcOEt	16h	120	10%
5	CHCl <sub>3</sub>	16h	120	Brak produktu
6	DMF	16h	120	14%

Warunki stałe: Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol %, 206×10<sup>-4</sup>), PhI(OAc)<sub>2</sub> (2eq)

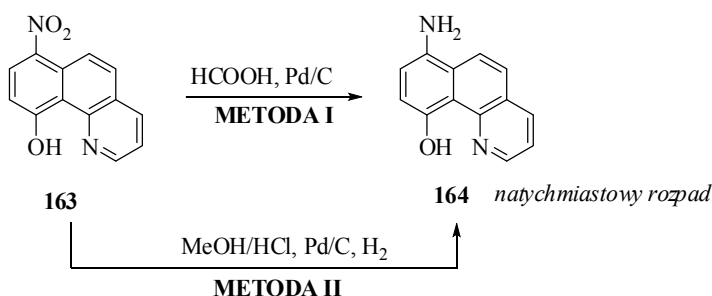
Substrat **39** niestety okazał się znacznie mniej reaktywny niż jego regioizomer **42**. Rezultatem reakcji było otrzymanie produktu **163** z 17% wydajnością (Lp.1,

Tabela 12). Wydłużenie czasu reakcji do 48 godzin jeszcze raz potwierdziło niekorzystny wpływ zbyt długiego ogrzewania mieszaniny, gdyż wydajność spadła o połowę (Lp.2, Tabela 12). W przypadku zamiany acetonitrylu na inne rozpuszczalniki, takie jak: MeNO<sub>2</sub>, AcOEt, DMF, uzyskiwane wydajności oscyływały w okolicach 10% (Lp.3, 4, 6, Tabela 12). Reakcja przeprowadzona w chloroformie nie doprowadziła do powstania pożądanego produktu **163**.

Zgodnie z planem uzyskane fenole **163** i **161** poddałam kolejno próbom redukcji. W celu otrzymania pochodnych aminowych wyselekcjonowałam wyłącznie łagodne warunki, ze względu na zagrożenie przzerwania układu sprzężonych wiązań podwójnych, poprzez redukcję któregoś z pierścieni aromatycznych.

Pochodną **163** próbowałam zredukować do aminy **164** stosując niezależnie dwie metody. W przypadku palladu na węglu w kwasie mrówkowym uzyskałam całkowitą konwersję i powstanie produktu o znacznie większej polarności, co zostało potwierdzone wykonaniem chromatografii cienkowarstwowej (metoda I, Schemat 109).<sup>170</sup>

#### Schemat 109

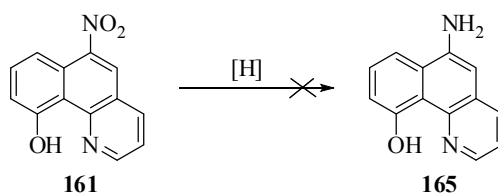


Zgodnie z procedurą, domniemaną aminę **164** próbowałam przetworzyć w jej chlorowodorek przy użyciu kwasu solnego, co zakończyło się całkowitym rozpadem związku. Podobna historia powtórzyła się przy wykorzystaniu gazowego wodoru, który przepuściłam przez roztwór substratu **164** w mieszaninie MeOH i HCl z dodatkiem palladu na węglu (metoda II, Schemat 109). Z TLC wynikało, że konwersja jest całkowita. W prosty sposób wyizolowałam nowy związek. Niestety, uzyskany diagram analizy masowej nie zawierał jakichkolwiek sygnałów, co mogło wskazywać na rozpad analizowanego produktu, tym bardziej, że TLC wykonane z tej samej próbki, po analizie, tym razem nie wskazywała na obecność związku. Wniosek nasuwał się jeden - amina prawdopodobnie powstaje, ale jest zbyt nietrwała.

Pochodną nitrową **161** poddałam analogicznym próbom redukcji (Schemat 110). Miałam nadzieję, że otrzymana pochodna aminowa **165** okaże się dużo trwalsza od

domniemanego związku **164**, w którym prawdopodobnie podstawnik NH<sub>2</sub> destabilizuje normalnie bardzo trwały układ 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny.

Schemat 110



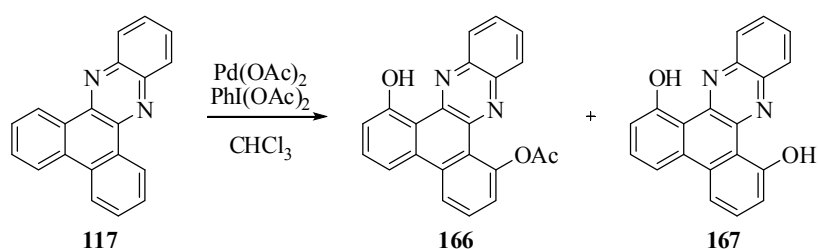
Jednak, ku mojemu rozczarowaniu, tym razem nawet nie zaobserwowałam postępu reakcji mimo zastosowania kilku różnych metod. Z jakiegoś powodu reakcja redukcji grupy nitrowej zupełnie nie zachodzi na podstawniku ulokowanym w pierścieniu B.

Plany zsyntetyzowania pochodnych 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny z pierwszorzędową grupą aminową niestety nie zakończyły się pomyślnie.

### 3.2.4. Otrzymywanie hydroksylowych analogów fenazyiny

Dwa otrzymane przeze mnie regioizomeryczne analogi fenazyiny **117** i **118** (rozdział 3.1.2.4), z powodu istnienia dwóch centrów, potencjalnie podatnych na acetoksylowanie, wymagały dwukrotnego zwiększenia ilości utleniacza, w celu zachowania optymalnych warunków. Analog T-fenazyinowy **117** poddałam reakcji w warunkach SANFORD 150, zwiększając nieco ilość i stężenie katalizatora (Lp.1, Tabela 13).

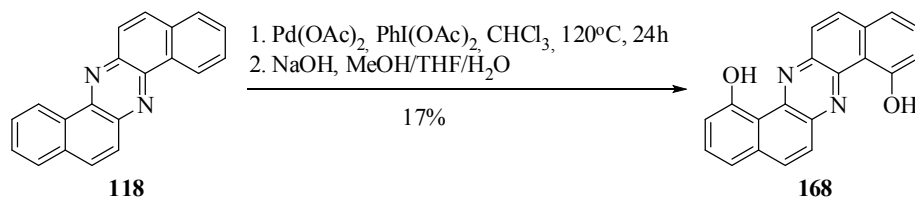
Tabela 13



Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas	T[°C]	Utleniacz	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> 12 mol %, 2C	MeCN	14h 30'	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 4 eq	Konwersja 30-70% 4 plamki duża plamka na starcie
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> 6 mol %, 3C	CHCl <sub>3</sub>	24h	120	PhI(OAc) <sub>2</sub> 4 eq	Konwersja całkowita 2 plamki 24% ( <b>167</b> ) 28% ( <b>166</b> )

Okazało się, że nie jestem w stanie osiągnąć pełnej konwersji. W reakcji powstały cztery produkty. TLC wykazało jednak zajście procesu rozpadu powstałych produktów w tych warunkach. Znacznie lepsze wyniki uzyskałam wykonując tą reakcję w chloroformie. Odnotowałam całkowity zanik substratu, jak również zaobserwowałam powstawanie dwóch produktów w znacznej przewadze (Lp.2, Tabela 13). Z wykorzystaniem pomiarów spektrometrycznych udowodniłam powstanie produktu **167** z wydajnością 24%. Drugi produkt dipodstawienia **166** posiadał jedną grupę estrową i wyodrębniłam go z 28% wydajnością.

Analogicznie, drugi regioizomer, S-fenazynowy **118** poddałam nowym warunkom reakcji w  $\text{CHCl}_3$ , uzyskując całkowitą konwersję. Tym razem w wyniku hydrolizy otrzymałam znacząco niższą wydajność produktu **168** (Schemat 111).

**Schemat 111**

### 3.2.5. Otrzymywanie 12-hydroksy-1-azaperylenu

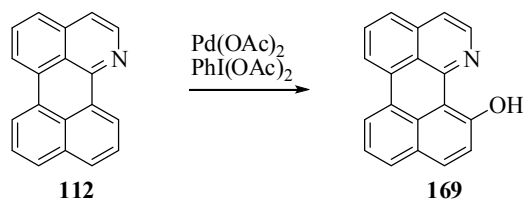
Otrzymany przeze mnie w wyniku dwuetapowej syntezy azaperylen **112** (rozdział 3.1.2.3, strona 71) poddałam reakcji w warunkach SANFORD 150 (Lp.1, Tabela 14). Okazało się, że w acetonitrylu zachodziła minimalna konwersja substratu. Powstały śladowe ilości jakichś substancji, jednak na podstawie analizy spektrometrycznej nie stwierdziłam obecności oczekiwanego produktu **169**. Co więcej, wydawało się, że są one raczej produktami rozpadu azaperylenu **112** powstałymi na skutek długotrwałego oddziaływania wysokiej temperatury.

W kolejnej próbie zdecydowałam się zmienić rozpuszczalnik na chloroform (Lp.2, Tabela 14), skuteczny w przypadku pochodnych fenazyny (rozdział 3.2.4, strona 100). W ciągu dwóch i pół godziny odnotowałam połowiczną konwersję substratu **112**, jeden główny produkt, oraz sporo dodatkowych produktów, ale w ilościach śladowych. Ze względu na prawdopodobny rozpad azaperylenu **112**, oraz nienaturalną (bo mniejszą od substratu) polarność produktu, zdecydowałam się przerwać przebieg reakcji. Analiza FD-MS sugerowała, że otrzymałam 12-chloroazaperylen. Niezgodnie z oczekiwaniami chloroform stał się źródłem anionu chlorkowego. Z obserwacji wynikało, że reakcja zachodzi dość łatwo, a obniżenie temperatury może zahamować przypuszczalną



degradację substratu. Równolegle przeprowadziłam reakcję w EtOH (Lp.3, Tabela 14). Oczekiwałam, że w środowisku alkoholowym uzyskam pochodną etoksyłową, podobnie jak Sanford w przypadku benzo[*h*]chinoliny,<sup>168</sup> (Lp.3, Tabela 14).

Tabela 14



Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas	T[°C]	Utleniacz	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol %, C	MeCN	16h	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2 eq	Praktycznie brak konwersji Produkty uboczne Brak oczekiwanego produktu
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol %, C	CHCl <sub>3</sub>	2h 30'	120	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Konwersja 30-70% Główny produkt o mniejszej polarności niż substrat FD-MS: chloropodstawienie
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10 mol %, 2.4C	EtOH	14h 30'	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Konwersja 30-70% Plamka produktu o czerwonej barwie 40% ( <b>169</b> )
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10 mol %, 2.8C	<i>n</i> -butanol	25h	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Konwersja >70% 70% ( <b>169</b> ) Skala: 0.28 mmola
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10 mol %, 2.8C	<i>n</i> -butanol	20h	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2 eq	60% ( <b>169</b> ) Skala: 1.25 mmola

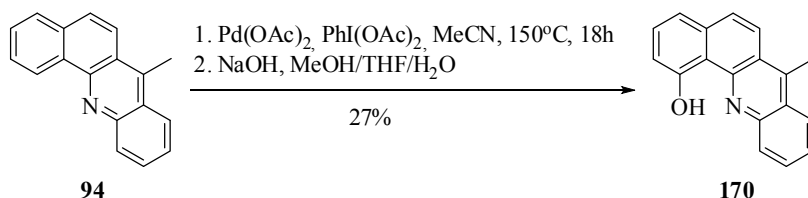
Zamierzałam następnie podjąć próby odbezpieczenia grupy OH. W wyniku reakcji powstał produkt o większej polarności od substratu **112** i czerwonej barwie, co wynikało z TLC. Nieoczekiwanie, powstały związek okazał się być fenolem **169**, otrzymanym z 40% wydajnością. Okazało się, że środowisko alkoholowe w niewytłumaczalny w świetle znanych koncepcji mechanistycznych (rozdział 2.1.1.1, strona 5) faworyzuje powstawanie fenolu, a nie oczekiwanego eteru. Z tego powodu

postanowiłam wypróbować inne alkohole, mając nadzieję na poprawę konwersji substratu **112**. Próby zakończyłam na *n*-butanolu (Lp.4, Tabela 14). Okazało się, że reakcja przebiega dużo czystiej niż w EtOH, zaobserwowałam znacznie większą konwersję, a produkt wyodrębniłam z 70% wydajnością. Wydajność prawie nie zmieniła się gdy zwiększyłam skalę przemiany niemal pięciokrotnie.

### 3.2.6. Otrzymywanie hydroksylowych analogów akrydyny

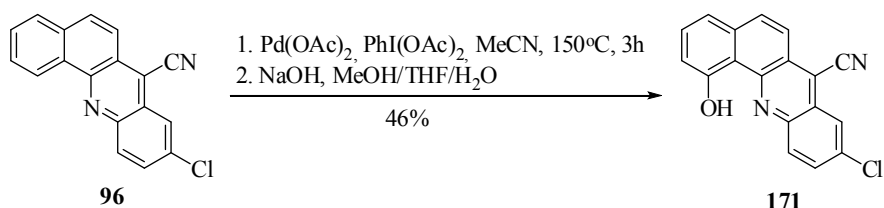
Zastosowanie zoptymalizowanych warunków SANFORD 150 do benzo[*c*]akrydyny **94** pozwoliło na uzyskanie docelowego fenolu **170** z wydajnością 27% (Schemat 112). Nie udało mi się doprowadzić do całkowitej konwersji substratu **94** w tych warunkach, w których fenylo-akrydyna **89** ulegała w czasie 10 minut. Zmiana podstawnika na metylowy znacznie utrudniła zajście procesu acetoksylowania.

Schemat 112



Z kolei kombinacja podstawników i ich ułożenie w benzoakrydynie **96** okazała się sprzyjająca zajściu wydajnej reakcji w warunkach SANFORD 150 (Schemat 113). Po trzech godzinach uzyskałam docelowy produkt **171** z 46% wydajnością. Z TLC wynikało, że powstaje wyłącznie ester, co świadczyło o znacznej stabilności powstałego związku przejściowego w warunkach reakcji oraz o tym, że zaszła niemal całkowita konwersja substratu.

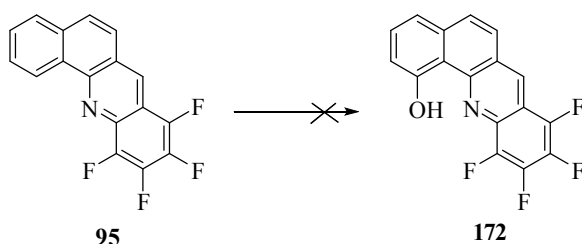
Schemat 113



W przypadku 1,2,3,4-tetrafluorobenzo[*c*]akrydyny (**95**), warunki SANFORD 150 nie sprawdziły się w otrzymaniu produktu **172** (Lp.1, Tabela 15). Wydłużenie czasu do 90 godzin nie spowodowało nawet degradacji substratu (Lp.2, Tabela 15). Konwersja, oceniana na podstawie TLC, była niezauważalna. Jednakże stwierdziłam obecność śladowych ilości dwóch produktów. Prawdopodobną przyczyną niepowodzenia była

niewielka rozpuszczalność związku **95**, gdyż nawet w 150°C ciągle widoczne były nierozpuszczone kryształy.

Tabela 15

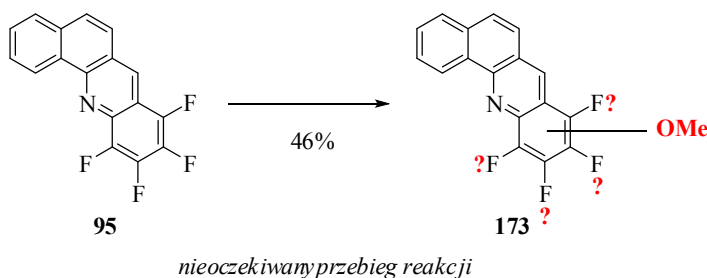


Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas	T[°C]	Utleniacz	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10 mol%, 4.5C	MeCN	16h 40'	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2 eq	Konwersja niezauważalna Wydaje się, że są obecne ślady jakiegoś produktu
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10 mol %, 4.5C	MeCN	90h 34'	120	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Konwersja niezauważalna Wydaje się, że są obecne ślady produktów fenolu i estru
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10 mol %, 4.5C	dioksan	15h 14'	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Wydaje się, że są obecne ślady jakichś produktów W warunkach hydrolizy następuje wymiana F→OMe
4	Cu(OAc) <sub>2</sub> ×H <sub>2</sub> O 1eq	MeCN	49h	130	O <sub>2</sub>	Yu, <sup>49</sup> Brak konwersji
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10 mol % 5C	CHCl <sub>3</sub>	24h 20'	120	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Brak konwersji
6	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10 mol % 2.5C	<i>n</i> -butanol	15h 40'	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Brak konwersji

Dioksan, w środowisku którego otrzymywałam porównywalne lub lepsze rezultaty w zestawieniu z MeCN, tym razem, podobnie, przyczynił się do powstania śladowych ilości jakichś produktów (choć nie wpłynął na poprawienie rozpuszczalności substratu **95**), (Lp.3, Tabela 15). Mimo wszystko postanowiłam przeprowadzić hydrolizę, w standardowych warunkach, na mieszaninie reakcyjnej w celu potwierdzenia czy rzeczywiście powstałe śladowe ilości dwóch produktów są tymi

oczekiwanymi. Po odparowaniu 1,4-dioksanu, rozpuściłam pozostałość w THF w celu odsączenia na gorąco nierozpuszczalnych związków palladu. Ze względu na słabą rozpuszczalność substratu wiązało się to z częściową jego utratą. Następnie zredukowałam objętość przesączu, dodałam MeOH, niewielką ilość H<sub>2</sub>O i duży nadmiar NaOH. Ku mojemu zaskoczeniu zaczęła następować konwersja substratu do bardziej polarnego produktu. Reakcja zachodziła w temperaturze pokojowej i wyróżniała się dużą czystością. Wyodrębniłam nowy związek z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej. Charakteryzował się on dużo lepszą rozpuszczalnością od substratu **95**. Analiza masowa (z wykorzystaniem jonizacji elektronami - EI) pozwoliła określić masę molową powstałego produktu. Fragmentacja jonu molekularnego wskazywała na obecność w cząsteczce grupy metylowej. Na podstawie pomiarów <sup>1</sup>H NMR stwierdziłam obecność singletu, charakterystycznego dla grupy OMe. Natomiast z widma <sup>19</sup>F NMR wynikało, że podstawieniu anionem OMe uległ jeden z atomów fluoru. Analiza wszystkich uzyskanych widm NMR nie pozwoliła jednoznacznie potwierdzić, który z atomów fluoru ulega reakcji (Schemat 114).

#### Schemat 114



Masa otrzymanego produktu **173** wskazywała na 46% wydajność, nie uwzględniała ona jednak utraty nierozpuszczonej części substratu podczas odsączenia nierozpuszczalnych związków palladu. Postanowiłam poddać substrat **95** bezpośrednio reakcji z niewielkim nadmiarem NaOH w MeOH. W temperaturze pokojowej nie zaobserwowałam postępu reakcji. Dodatkowa porcja zasady spowodowała powolne rozpoczęcie procesu. Jednak dopiero w 100°C uzyskałam całkowitą konwersję, ale powstało kilka produktów. Te wyniki wskazywały, że w zaobserwowanym wcześniej procesie prawdopodobnie uczestniczył któryś z reagentów używanych w reakcji Sanford (PhI(OAc)<sub>2</sub> lub Pd(OAc)<sub>2</sub>) lub ich pochodne powstałe w trakcie ogrzewania reakcji. Z literaturowych doniesień wynika, że znane są przykłady nukleofilowej substytucji atomu fluoru w aromatycznych związkach polifluorowych, ale w znacznie bardziej drastycznych warunkach. Oktafluorodibenzotiofen i jego analogi ulegają

podwójnemu podstawieniu anionem OMe, w pozycji meta do heteroatomu, w obecności MeOH i równomolowych ilości sodu metalicznego, przy ogrzewaniu w temperaturze wrzenia przez kilkanaście godzin.<sup>171</sup> Substytucji nukleofilowej podlegają również związki polifluoroaromatyczne w środowisku MeOH/NH<sub>3</sub>.<sup>172</sup>

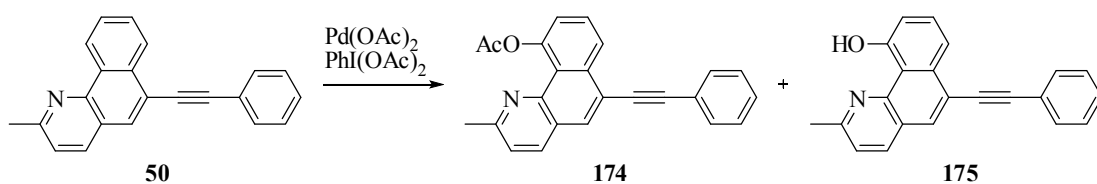
Ze względu na bardzo ciekawą budowę substratu **95** podjęłam kilka kolejnych prób jego acetoksylowania. Metoda Yu, z katalizatorem miedziowym w atmosferze tlenu, nie doprowadziła do postępu reakcji (Lp.4, Tabela 15). Nie sprawdził się również chloroform (Lp.5, Tabela 15), który w przypadku analogów fenazyny poskutkowało otrzymaniem przyzwoitych rezultatów (rozdział 3.2.4). Nie zadziałał również *n*-butanol (Lp.6, Tabela 15), wykazujący zdumiewającą efektywność względem azaperylenu **112** (Lp.4, Tabela 14). Wydaje się, że przyczyny tego niepowodzenia należy szukać przede wszystkim w elektrono-akceptorowym charakterze czterech atomów fluoru, których wpływ w rezultacie obniża gęstość elektronową na atomie azotu (a tym samym jego zdolności koordynacyjne). Zawada steryczna wywołana przez atom fluoru w pozycji 11 również może wpłynąć na reaktywność związku **95**.

### 3.2.7. Otrzymywanie hydroksylowych pochodnych zawierających egzocykliczne wiązanie wielokrotne

Cztery zsyntetyzowane przeze mnie analogi benzo[*h*]chinoliny z dodatkowym egzocyklicznym wiązaniem wielokrotnym (Schemat 76 i Schemat 78) poddałam kolejno reakcji Sanford.

Pochodna acetylenowa **50** w warunkach SANFORD 120 uległa praktycznie całkowitej konwersji (Lp.1, Tabela 16). W trakcie przebiegu chromatografii kolumnowej zaszła całkowita hydroliza. Fenol **175** otrzymałam z 53% wydajnością. Postanowiłam równolegle przetestować warunki z udziałem *n*-butanolu (Lp.2, Tabela 16). Próba ta była kolejnym potwierdzeniem skuteczności tego rozpuszczalnika wyłącznie w przypadku azaperylenu **112**.

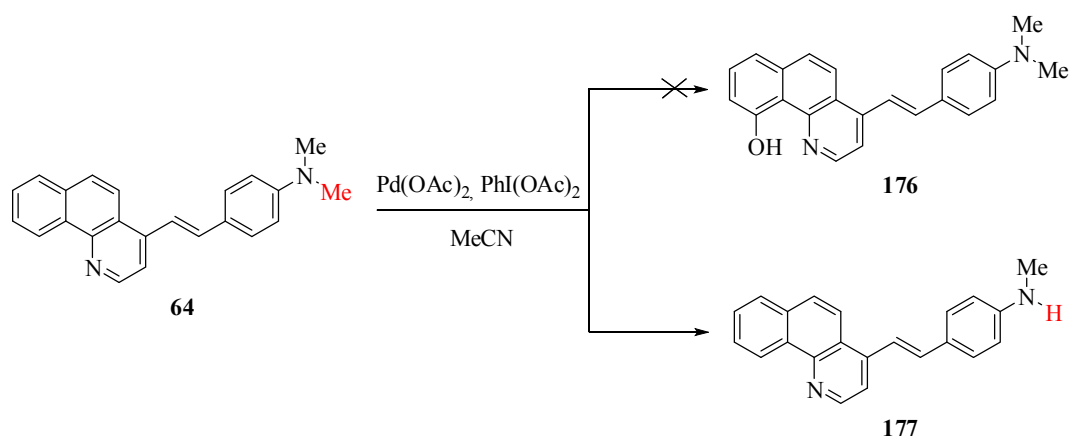
Tabela 16



Lp.	katalizator	rozpuszczalnik	czas	T[°C]	utleniacz	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol %, C	MeCN	4h 20'	120	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Konwersja 30-70% Całkowita hydroliza na kolumnie 53%
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol %, 4.3C	<i>n</i> -butanol	24h	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Konwersja <30% Co najmniej 3 produkty nieoczekiwane 0% ( <b>174</b> , <b>175</b> )

Ze względu na zaobserwowaną, w trakcie syntezy, nietrwałość pochodnej dimetyloaminofenyloetylenowej **64** zdecydowałam się próbę reakcji Sanford przeprowadzić w temperaturze pokojowej, co zakończyło się brakiem konwersji (Lp.1, Tabela 17). Tą samą reakcją ogrzewałam następnie w 50°C przez kolejną dobę. Tym razem przy bardzo małej konwersji pojawiła się plamka jakiegoś produktu na TLC. Zwiększenie temperatury do 100°C nie poprawiło rezultatów, co było jednak podejrzane. Zwiększyłam więc ilość katalizatora pięciokrotnie i w temperaturze 120°C otrzymałam całkowitą konwersję substratu **64** w ciągu zaledwie 30 minut (Lp.2, Tabela 17). Pomimo ograniczonej trwałości otrzymanego produktu na żelu, chromatografia kolumnowa była wymagana w celu jego wyizolowania. Z analizy spektrometrycznej i na podstawie widma <sup>1</sup>H NMR stwierdziłam, że nie zaszła właściwa reakcja acetoksylowania. Warunki SANFORD 120 wywołały demetylowanie grupy dimetyloaminowej. Produkt **177** uzyskałam z 20% wydajnością. Rezultat ten trudno wytłumaczyć w świetle znanej mi wiedzy z zakresu chemii organicznej.

Tabela 17

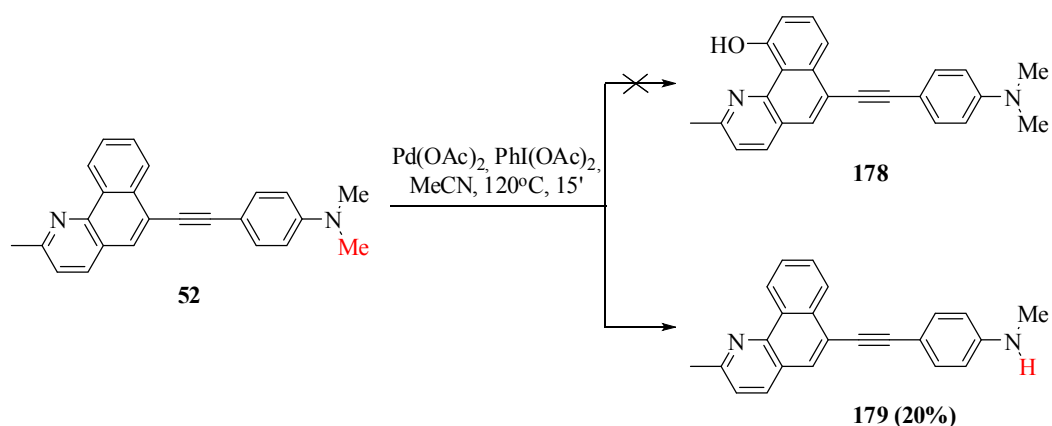


Lp.	katalizator	rozpuszczalnik	czas	T[°C]	utleniacz	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%]
1	$\text{Pd(OAc)}_2$ 2 mol %	suchy MeCN	24h	RT	$\text{PhI(OAc)}_2$ 2eq	Brak konwersji
			24h	50		Widoczna plamka o żółtej fluorescencji, niewielka konwersja
			24h	100		Brak poprawy
2	$\text{Pd(OAc)}_2$ 10 mol %, 5C	suchy MeCN	30'	120	$\text{PhI(OAc)}_2$ 2eq	Konwersja całkowita 20% ( <b>177</b> )
3	$\text{Pd(OAc)}_2$ 10 mol %, 5C	suchy dioksan	8h 20'	RT	$\text{PhI(OAc)}_2$ 2eq	Związek nietrwały na żelu 27% ( <b>177</b> )

Kolejną próbę wykonałam w dioksanie z nadzieją, że to właśnie środowisko MeCN wpłynęło na zmianę kierunku procesu (Lp.3, Tabela 17). Zauważyłam, że w tym rozpuszczalniku reakcja zachodziła już w temperaturze pokojowej. Po ośmiu godzinach mogłam zatrzymać reakcję ze względu na osiągnięcie całkowitej konwersji. Próba szybkiej chromatografii zakończyła się również uzyskaniem produktu demetylowania **177** z wydajnością 27%.

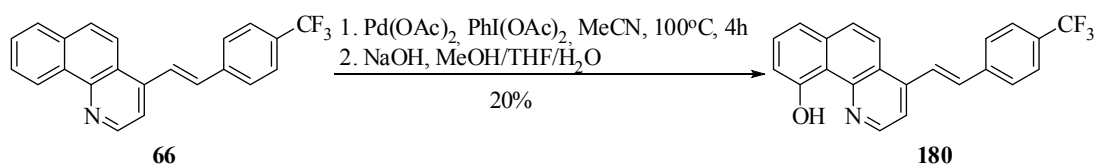
Okazało się również, że pochodna acetylenowa **52**, także zawierająca grupę dimetyloaminową, preferencyjnie uległa reakcji demetylowania, z całkowitą konwersją osiąganą w bardzo krótkim czasie (Schemat 115). Wynikiem był produkt **179**, uzyskany z 20% wydajnością.

## Schemat 115



Dla porównania etylenowa pochodna **66** zawierająca elektrono-akceptorową grupę  $\text{CF}_3$  uległa w dość krótkim czasie reakcji acetoksylowania (Schemat 116). Produkt **180** uzyskałam z 20% wydajnością.

## Schemat 116

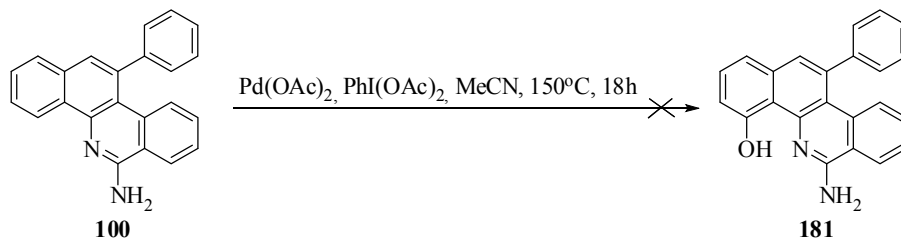


### 3.2.8. Próby otrzymania fenoli, ze związków zawierających dodatkowe atomy azotu.

Związki z dodatkowym atomem azotu, czy to wbudowanym w układ aromatyczny benzo[*h*]chinoliny, czy występującym w zewnętrznym ugrupowaniu, okazały się być raczej trudnymi substratami w reakcji Sanford.

Benzofenantrydynowy analog **100**, z wolną grupą  $\text{NH}_2$ , nie uległ reakcji SANFORD 150 (Schemat 117). Prawdopodobnie katalizator został skoordynowany w nieodpowiednim miejscu.

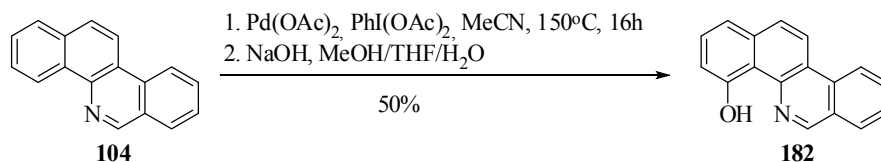
## Schemat 117





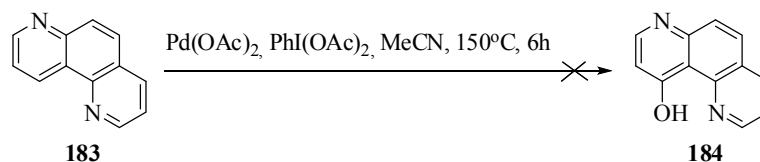
Dla porównania analogiczny związek **104**, pozbawiony podstawników, przereagował w warunkach SANFORD 150 praktycznie z całkowitą konwersją (Schemat 118). Produkt **182** uzyskałam z 50% wydajnością.

Schemat 118



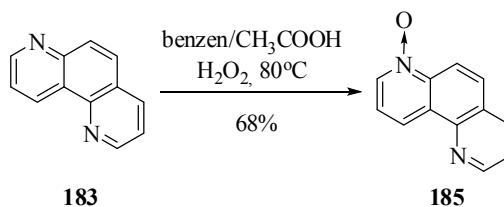
Podejrzewałam, że brak konwersji 1,7-fenantroliny (**183**), w warunkach SANFORD 150, również spowodowany był obecnością dodatkowego, bardziej dostępnego miejsca koordynacji katalizatora (Schemat 119).

Schemat 119



Hipotezę tą popierał fakt, że atom azotu w siódmej pozycji fenantrydiny **183**, w obecności H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> w pierwszej kolejności podlegał utlenieniu do N-tlenku (Schemat 120).

Schemat 120



Kontrolując czas reakcji można było uzyskać mono-*N*-tlenek **185** z wydajnością zbliżoną do oryginalnie opublikowanej przez Młochowskiego i Kloca.<sup>173</sup> Przypuszczałam, że zablokowanie utrudniającego przemianę atomu azotu umożliwi mi pomyślne przeprowadzenie reakcji hydroksylowania.

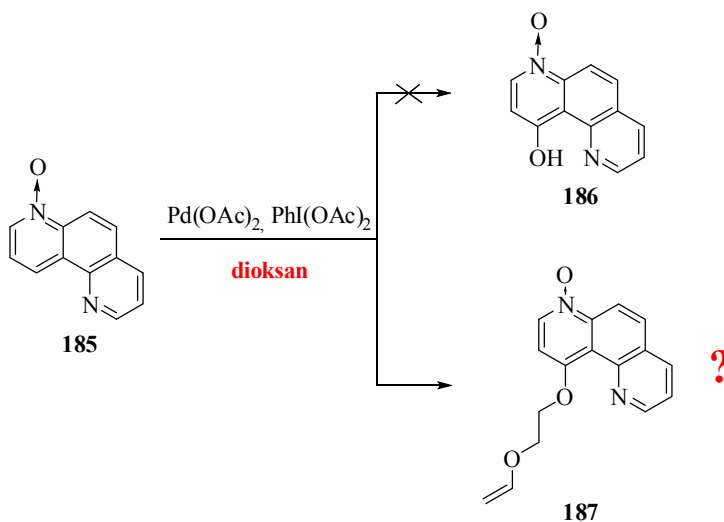
Niestety, N-tlenek **185** praktycznie nie poddał się reakcji w warunkach SANFORD 150 (Lp.1, Tabela 18).

W każdym razie, śladowych ilości produktu, zauważonego na TLC, nie udało mi się wyodrębnić poprzez chromatografię kolumnową. W chloroformie z kolei przy małej konwersji zachodziła przede wszystkim redukcja N-tlenku do związku **183** (Lp.2, Tabela 18). Interesujące wyniki otrzymałam prowadząc reakcję w dioksanie (Lp.3, Tabela 18). Analiza spektrometryczna wykazała, że powstający w przewodzie produkt o

mniejszej polarności od substratu, nie jest oczekiwanym związkiem **186**. Dodatkowe analizy utwierdziły mnie w przekonaniu, że w warunkach reakcji pierścień dioksanu uległ rozerwaniu z utworzeniem eteru **187**. Związek **187** przedstawia domniemaną strukturę, opartą na analizie MS,  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR.

W toluenie również nie odnotowałam znaczącej konwersji, ale za to powstawało kilka niezidentyfikowanych produktów (Lp.4, Tabela 18).

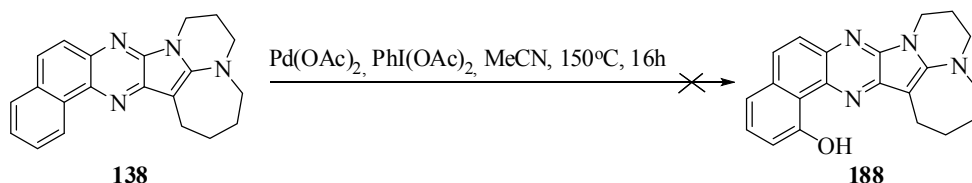
Tabela 18



Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas	T[°C]	Utleniacz	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol %	MeCN	15h	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Konwersja minimalna Produkt o niebieskiej fluorescencji
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> 14 mol %	CHCl <sub>3</sub>	15h	100	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Konwersja minimalna Produkt redukcji N-O tj. <b>183</b> i dodatkowy o polarności pomiędzy substratem <b>185</b> a związkiem <b>183</b>
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> 9 mol %	suchy dioksan	16h 30'	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Produkt inny niż oczekiwany o mniejszej polarności i niebieskiej fluorescencji 12% ( <b>187</b> )
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10 mol %	suchy toluen	16h 30'	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Mała konwersja Kilka produktów

W przypadku pochodnych aminodiazoindeolu również nie otrzymałam związków docelowych. Izomer **138** nie uległ acetoksylowaniu w warunkach SANFORD 150 (Schemat 121). Sądzę, że odpowiedzialna za to jest zawada steryczna spowodowana przez jedną z grup  $\text{CH}_2$ .

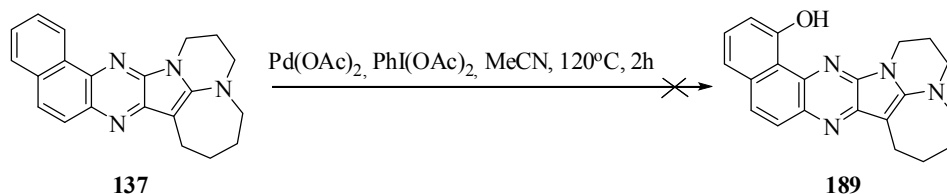
Schemat 121



W przypadku pochodnych aminodiazoindeolu również nie otrzymałam związków docelowych. Izomer **138** nie uległ acetoksylowaniu w warunkach SANFORD 150 (Schemat 121). Sądzę, że odpowiedzialna za to jest zawada steryczna spowodowana przez jedną z grup  $\text{CH}_2$ .

Z kolei izomer **137** w czasie 2 godzin uległ znacznej konwersji w warunkach SANFORD 120 (Schemat 122). Jednak większa część substratu oraz domniemanego produktu uległa rozpadowi, o czym świadczyła znaczna ciemnobrązowa plamka na starcie płytki TLC.

Schemat 122

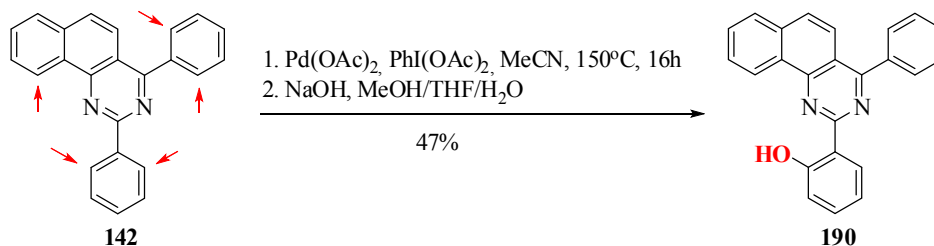


Jednym z ciekawszych związków, który poddałam reakcji SANFORD 150 był substrat **142** (Schemat 123). Pierścień pirymidynowy, w miejscu pierścienia pirydynowego C, oraz ulokowanie podstawników fenylowych, stworzyły potencjalną możliwość zajścia reakcji acetoksylowania w kilku miejscach.

Wydaje się, że reakcja zachodzi na pierścieniu fenylowym umiejscowionym między dwoma azotami pirydynowymi. Z  $^1\text{H}$  NMR wynika, że zmieniła się integracja sygnału pochodzącego od dwóch protonów fenylowych (należących prawdopodobnie od fenyłu sąsiadującego z dwoma atomami azotu). Sygnał pochodzący od pojedynczego protonu, prawdopodobnie z pozycji 10 pozostał w niezmienionej formie. Spektrometria mas jednoznacznie wykazała tworzenie się wyłącznie produktu mono-acetoksylowania.

Co więcej, w czasie hydrolizy z roztworu wypada fenol, podczas gdy ester pozostaje rozpuszczony w roztworze. Czysty produkt **190** otrzymałam po odsączeniu i krystalizacji z cykloheksanu z wydajnością 47%.

### Schemat 123

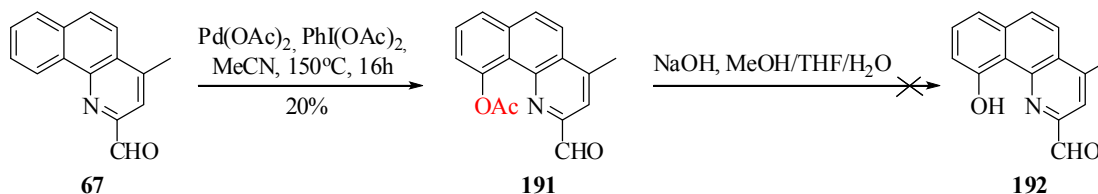


### 3.2.9. Próby otrzymania fenoli ze związków z podstawnikami wrażliwymi na hydrolizę

W szeregu substratów przygotowanych do reakcji Sanford znalazły się również te posiadające wrażliwe grupy funkcyjne. Niektóre z nich nie przetrwały w środowisku reakcji. Miałam również problem z hydrolizą estru, która w standardowych warunkach kończyła się rozpadem związku. Zazwyczaj fenol uzyskiwałam jeśli hydroliza zachodziła samoczynnie w trakcie chromatografii kolumnowej.

Monoaldehyd **67** w warunkach SANFORD 150 uległ w znacznym stopniu przemianie do octanu **191** (Schemat 124).

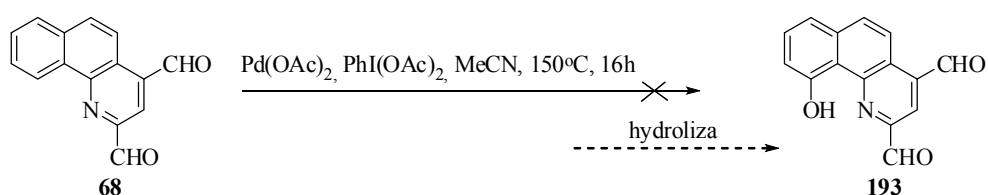
### Schemat 124



Produkt **191** wyodrębniłam z 20% wydajnością, z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej. Nie zauważyłam także samorzutnej hydrolizy na żelu. W standardowych zasadowych warunkach hydrolizy estru doszło do całkowitego rozpadu aldehydu. Nie powiodły się również próby opracowania delikatniejszej i skutecznej metody usunięcia grupy octanowej.

Dialdehyd **68** natomiast nie reagował w warunkach SANFORD 150 w oczekiwany sposób (Schemat 125). Na TLC odnotowałam brak pożądanego produktu i przede wszystkim produkty rozpadu, tworzące pokąźną plamkę na starcie.

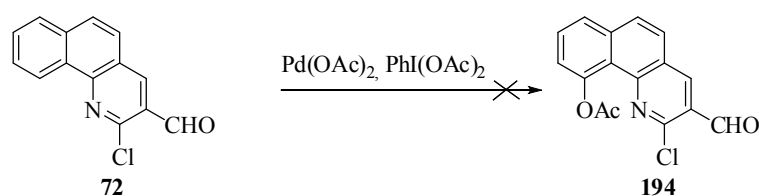
## Schemat 125



Dialdehyd **68** natomiast nie reagował w warunkach SANFORD 150 w oczekiwany sposób (Schemat 125). Na TLC odnotowałam brak pożądanego produktu i przede wszystkim produkty rozpadu, tworzące pokaźną plamkę na starcie.

W przypadku aldehydu **72** obniżenie stężenia katalizatora w standardowych warunkach SANFORD wpłynęło na znaczne obniżenie konwersji (Lp.1, Tabela 19). Płytkę TLC potraktowaną roztworem dinitrofenylohydrazyny wykazała pojawienie się kilku niezidentyfikowanych produktów aldehydowych. Były one raczej wynikiem nietrwałości substratu **72** wystawionego na dwudniową ekspozycję na warunki reakcji. Przypuszczenia te potwierdzić może fakt, że pod wpływem znacznie większego stężenia katalizatora i dużo wyższej temperaturze, ale przy krótszym czasie reakcji, konwersji nie zauważyłam (Lp.2, Tabela 19).

Tabela 19

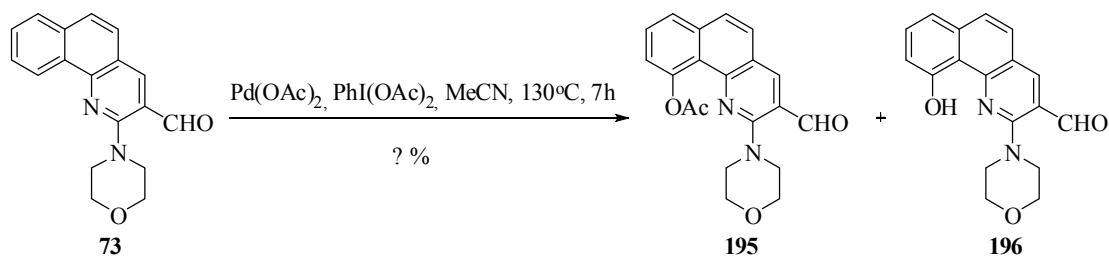


Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas	T[°C]	Utleniacz	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol %, <b>0.22C</b>	MeCN	48h	85	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Konwersja <30% Kilka produktów aldehydowych
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol %, 2C	suchy MeCN	2h	120	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Brak konwersji
			+4h	→150		

Przypuszczalnie umiejscowienie grupy formylowej w pozycji *meta* do azotu w pierścieniu pirydynowym było przyczyną ogólnego wzrostu trwałości cząsteczki. Natomiast atom chloru mógł wpłynąć na brak reaktywności aldehydu **72**. Hipoteza wydawała się słuszna, gdyż substrat **73**, powstały w wyniku nukleofilowego podstawienia, w warunkach SANFORD 130 uległ częściowej przemianie

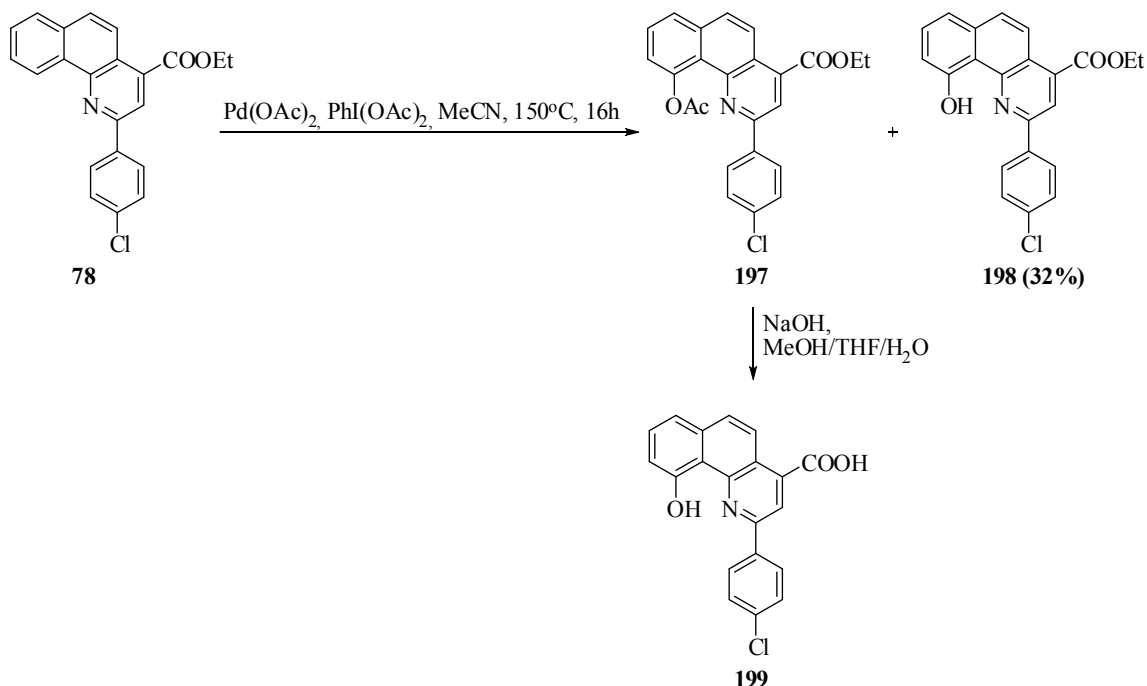
prawdopodobnie do pożądaných produktów **195** i **196** (Schemat 126). Niestety żaden z produktów (octan i fenol) nie przetrwał procesu chromatograficznego.

Schemat 126



Innego rodzaju problem pojawił się w przypadku estrowego podstawnika w substracie **78**. Związek uległ reakcji acetoksylowania w warunkach SANFORD 150 (Schemat 127). Po reakcji otrzymałam zarówno odpowiedni octan jaki i fenol. Natomiast próby hydrolizy octanu kończyły się hydrolizą drugiej, obecnej w cząsteczce grupy estrowej. Uzyskałam docelowy związek **198** w ilości 32%, ale była to sumaryczna ilość wynikająca z zachodzącej hydrolizy w trakcie reakcji acetoksylowania i podczas chromatografii.

Schemat 127

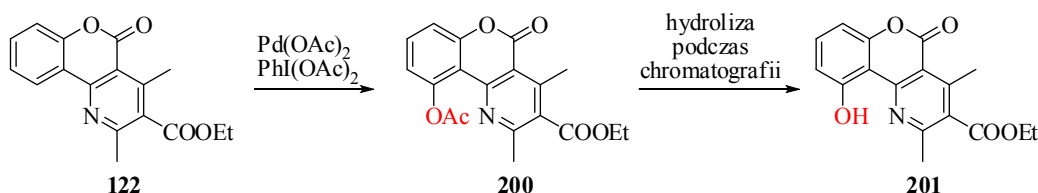


Problemy z hydrolizą pojawiły się również w przypadku acetoksylowanej kumaryny **200** (Tabela 20). Nie odkryłam właściwych warunków, które nie doprowadzałyby do rozpadu tego związku. Reakcja w warunkach SANFORD 150 zakończyła się otrzymaniem octanu **200** w ilości 2.2%, (Lp.2, Tabela 20). Dowodziło to

znacznej nietrwałości powstałego związku, a także ograniczyło ilość prób mających na celu przetestowanie różnych warunków hydrolizy.

Przykład ten jest jednak z pewnego względu interesujący. Z mojego doświadczenia, wynikającego z przeprowadzenia znacznej ilości reakcji Sanford, mogłam ogólnie stwierdzić, że ilość użytego katalizatora odgrywała z reguły drugorzędą rolę. Zazwyczaj podobną skuteczność wykazywało dodanie 10 mol% katalizatora jaki i 2 mol%. Większy wpływ można było osiągnąć manipulując stężeniem katalizatora. W tym jednak przypadku ilość mniejsza niż 10 mol% była stanowczo nieefektywna (Lp.1, Tabela 20). Próby przeprowadzone w dioksanie i toluenie zupełnie nie wpłynęły na konwersję substratu (Lp.3 i 4, Tabela 20). Przyczyną mogło być właśnie użycie zbyt małej ilości katalizatora.

Tabela 20

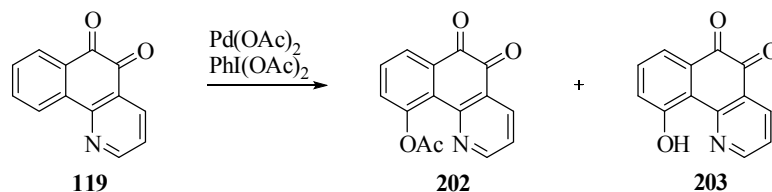


Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas	T[°C]	Utleniacz	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol %	suchy MeCN	13h	120	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Brak zauważalnej konwersji
	+ 8 mol%		20h	150		Konwersja 30-70% Powstaje wyłącznie ester <b>200</b>
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10 mol %	suchy MeCN	5h 25'	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Trudno określić konwersję 2.2% ( <b>200</b> )
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> 2 mol %	suchy dioksan	Kilka godzin	120	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Brak konwersji
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol %	toluen	16	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2eq	Brak konwersji

W przypadku diketonowej pochodnej benzo[h]chinoliny **119** reakcja w warunkach SANFORD 150 doprowadziła do jej całkowitej konwersji (Lp.1, Tabela 21). Z kolei hydroliza mieszaniny reakcyjnej w warunkach standardowych spowodowała doszczętny rozpad powstałego octanu **202**. Być może przyczyną było przegrupowanie benzylowe,<sup>174</sup> zachodzące dla 1,2-diketonów w warunkach zasadowych. Po

doprowadzeniu substratu do pełnego przereagowania, wystarczyło dodać do mieszaniny reakcyjnej kwasu octowego i kontynuować grzanie w niższej temperaturze 100°C. W łagodniejszych warunkach po kilku godzinach uzyskałam produkt hydrolizy **203** z wydajnością 68% (Lp.2, Tabela 21).

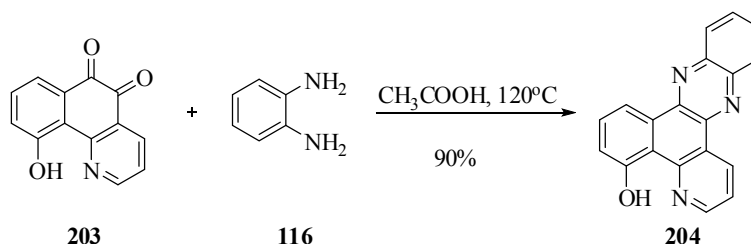
Tabela 21



Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas	T[°C]	Utleniacz	Informacje ogólne, Odczyt TLC, W[%]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10 mol%	MeCN	14h 50'	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2 eq	Konwersja całkowita 153 ≥ 154 Hydroliza w układzie MeOH/NaOH spowodowała całkowity rozpad obu produktów
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10 mol%	MeCN	14h 20'	150	PhI(OAc) <sub>2</sub> 2 eq	Dodano <b>CH<sub>3</sub>COOH</b> do mieszaniny reakcyjnej (ΔT) 68% ( <b>203</b> )

Hydroksylowany diketon **203** postanowiłam poddać reakcji z *o*-fenylenodiaminą (**116**), w prosty sposób uzyskując kolejny fenolowy produkt **204** z 90% wydajnością (Schemat 128).

Schemat 128



Otrzymany związek należy do grupy analogów fenazyny i podobnie jak pozostałe z tej grupy nie wykazywał zauważalnych właściwości fluorescencyjnych.

### 3.2.10. Podsumowanie i wnioski

Podsumowując ten rozdział dotyczący acetoksylowania typu Sanford wyraźnie stwierdzam, że oryginalne warunki SANFORD nie sprawdzają się zbyt dobrze dla



bardziej wyrafinowanych pochodnych i analogów benzo[*h*]chinoliny. Chcąc otrzymać docelowe fenole, w których powinno zachodzić zjawisko ESIPT, musiałam wykonać studium metodologiczne, które zaowocowało opracowaniem uniwersalnych warunków SANFORD 150. Przeprowadzenie reakcji acetoksyłowania w temperaturze 150°C w MeCN dla bardzo wielu otrzymanych przeze mnie substratów daje dobre rezultaty.

Na reaktywność pochodnych benzo[*h*]chinoliny dość korzystnie wpływała obecność dioksanu zamiast MeCN, dając w rezultacie podobne lub lepsze wyniki. Warto jednak wspomnieć że istnieje zagrożenie, że dioksan może wejść w reakcję z substratem jak to miało miejsce dla związku **185**. Inne, opublikowane w trakcie pracy nad tym tematem, metody uzyskiwania docelowych fenoli, w przypadku moich struktur nie zdawały egzaminu. Zazwyczaj obserwowałam brak konwersji, a w najlepszych przypadkach tylko niewielką.

Na przebieg acetoksyłowania ogromny wpływ mają zarówno czynniki elektronowe jak i steryczne. Z moich obserwacji wynika, że pochodne benzo[*h*]chinoliny z podstawnikiem elektrono-donorowym przy pierścieniu C szybciej i łatwiej ulegają reakcji acetoksyłowania. W przypadku podstawnika przy pierścieniu B sytuacja jest odwrotna. Miejscem dość newralgicznym jest pozycja przy atomie węgla, sąsiadująca bezpośrednio z atomem azotu grupy kierującej. Dochodzi tu bowiem do silnego udziału czynnika sterycznego danego podstawnika, powodującego znaczne osłabienie reaktywności (grupa metylowa, dodatkowy pierścień benzenowy).

Jeśli chodzi o analogi benzo[*h*]chinoliny, nie udało mi się ustalić uniwersalnych warunków reakcji. Pozostając przy układzie Pd(OAc)<sub>2</sub>/PhI(OAc)<sub>2</sub>, w przypadku poszczególnych grup analogów często zmiana rozpuszczalnika miała korzystny wpływ na reakcję: analogi fenazyny – CHCl<sub>3</sub>, azaperylen – n-butanol.

Acetoksyłowanie katalizowane octanem palladu okazuje się być wyjątkowo tolerancyjne na obecność większości grup funkcyjnych. Nawet obecność wiązań wielokrotnych (acetylenowe, etylenowe) umożliwia zajście reakcji (substrat **50** i **66**). Wyjątek stanowią podstawniki aminowe i formylowe. W grupa NMe<sub>2</sub> podstawnik metylowy uległ wymianie na atom wodoru (substrat **52** i **64**). Natomiast grupa NH<sub>2</sub> (substrat **100**) oraz dodatkowy pirydynowy azot (bardziej odsłonięty od docelowego centrum koordynacyjnego, substraty **183**, **138**, **139**), blokowały katalizator, uniemożliwiając zajście reakcji.

### 3.3. BADANIA SPEKTROSKOPOWE I OBLICZENIA MOLEKULARNE

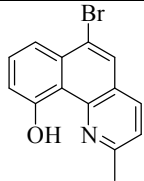
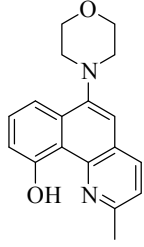
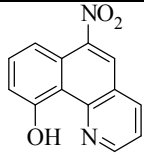
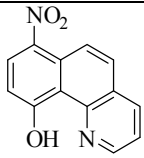
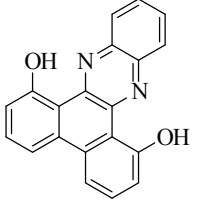
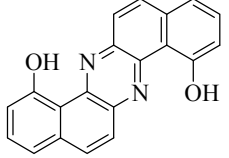
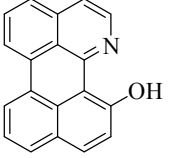
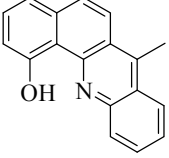
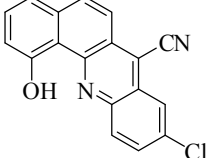
#### 3.3.1. Właściwości spektroskopowe otrzymanych fenoli

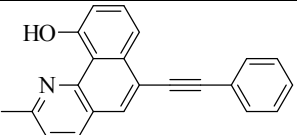
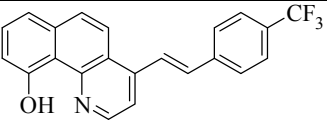
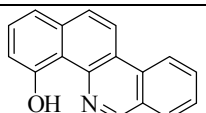
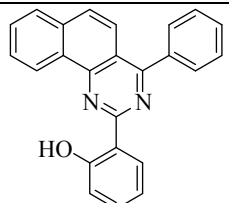
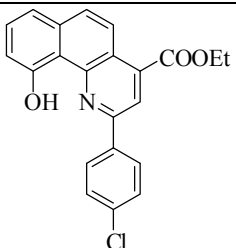
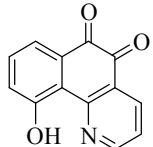
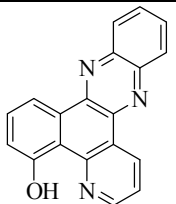
Otrzymane przeze mnie 22 pochodne i analogi 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny poddałam wszechstronnym badaniom spektroskopowym. W tabeli poniżej (Tabela 22) przedstawiłam zestawienie kluczowych parametrów optycznych, tzn.:  $\lambda_{\max\text{abs}}$ , molowy współczynnik absorpcji ( $\epsilon$ ),  $\lambda_{\max\text{em}}$ , wydajność kwantową fluorescencji ( $\Phi_f$ ).

Tabela 22

Właściwości spektroskopowe otrzymanych fenoli

Wzór strukturalny	Symbol/ Numer	Rozpuszczalnik	$\lambda_{\max\text{abs}}$ (nm) [ $\epsilon \times 10^{-3}$ ]	$\lambda_{\max\text{em}}$ (nm)	$\Phi_f^a$
	HBQ <sup>d</sup> <b>30</b>	acetonitryl cykloheksan	370 380	625 635	0.0030 0.0021
	DiMeHBQ <b>149</b>	acetonitryl CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	371 372 [9.8]	573	0.004
	MeHBQ <b>151</b>	acetonitryl CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	371 372 [9.8]	584	0.001
	PhHBA <b>153</b>	acetonitryl CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	418 420 [10.4]	642	<0.001
	WMHBQ <b>154</b>	acetonitryl CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	371 373 [8.7]	574	0.002
	WTshBQ <b>155</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	402 [6.3]	—	—
	CNHBQ <b>157</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	408 [8.2]	—	—

	MeBrHBQ <b>158</b>	acetonitryl CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> cykloheksan	375 378 [7.2]	578	0.002  0.018
	Me6MHBQ <b>160</b>	acetonitryl CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	379 381[7.7]	575	0.002
	6NO <sub>2</sub> HBQ <b>161</b>	339 [7.7] <sup>a</sup>	339 [7.7]	—	—
	7NO <sub>2</sub> HBQ <b>163</b>	acetonitryl CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	367 371 [12.5]	558	<0.001
	T-Fen <b>167</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	428 [17.9]	—	—
	S-Fen <b>168</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	484 [8.7]	—	—
	HAP <b>169</b>	acetonitryl cykloheksan	516 [13.2] 516	524, 561 519, 556	0.17 <sup>b</sup>
	MeHBA <b>170</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	414 417 [8.4]	632	<0.001 0.001
	ClCNHBA <b>171</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	461 [10.2]	—	—

	PhYnMeHBQ <b>175</b>	acetonitryl CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	381 385 [9.7]	603 612	0.001
	CF <sub>3</sub> PhEnHBQ <b>180</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	394 [7.5]	—	—
	CBnHBQ <b>182</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	382 [8.0]	—	—
	HPhPhBC <b>190</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	339 [0.1] 276 [14.2]	—	—
	COOEtPhClHBQ <b>198</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	409 [9.8]	—	—
	DiKHBQ <b>203</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	461 [3.5]	—	—
	BPyBnHBQ <b>204</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>c</sup>	408	—	—

a:  $\Phi_{fl}$  zmierzono względem wzorca zewnętrznego (siarczan chininy w 0.05M roztworze stężonego H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), chyba że zaznaczono inaczej;

b: pomiar  $\Phi_{fl}$  względem 9,10-bis(fenylacetynilo)antracenu w cykloheksanie

c: pomiar wykonany w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + TFA;

d: wartości wzięte z odnośnika nr. 175

Okazuje się, że spośród 22 zsyntetyzowanych związków tylko 10 wykazuje właściwości fluorescencyjne. Obserwowana wydajność kwantowa fluorescencji ( $\Phi_{fl}$ ) w acetonitrylu nie przekracza 0.4%. Pod tym względem HAP **169** zdecydowanie odstaje od całej grupy. Z przedstawionych danych jasno wynika, że we wszystkich przypadkach, w których obserwujemy emisję, zachodzi wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie protonu w stanie wzbudzonym, co stwierdziłam na podstawie wysokich

wartości przesunięcia Stokesa. Wyjątek stanowi azaperylen **169**, w przypadku którego sytuacja jest niejasna co do występowania zjawiska ESIPT. Maksima absorpcji związków ( $\lambda_{\text{maxabs}}$ ) zawierają się w granicach 379-461nm w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , podczas gdy maksima emisji ( $\lambda_{\text{maxem}}$ ) pomiędzy 558-642 nm.

Chcąc dokładnie przeanalizować te wyniki chciałam przedstawić rozważania Chou dotyczące wpływu prostych podstawników na właściwości optyczne 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny.

### 3.3.2. Przesłanki literaturowe

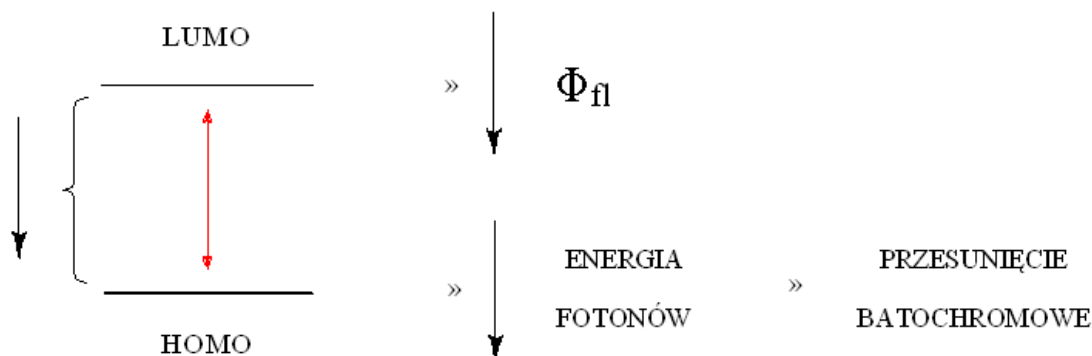
Przeprowadzone przez Chou dla 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny (HBQ) obliczenia molekularne wskazują, że w formie enolowej gęstość elektronowa jest rozłożona równomiernie w całej cząsteczce zarówno dla HOMO jak i dla LUMO.<sup>11</sup> Oznacza to, że wprowadzenie podstawników do cząsteczki HBQ nie powinno znacząco przesuwając absorpcji tak powstałych pochodnych, ponieważ zmiany HOMO i LUMO będą równoczesne. Z drugiej strony, dla tautomeru 'keto' HBQ, orbital HOMO jest zlokalizowany w części cykloheksan-2,4-dienonu (A). Tym samym obliczenia te wskazują na to, że umieszczenie podstawników o charakterze elektrono-akceptorowym w części A powinno prowadzić do obniżenia energii HOMO, a tym samym zwiększenia energii fotonów emitowanych z tautomeru 'keto'. Natomiast umieszczenie podstawnika o charakterze elektrono-akceptorowym w części pirydynowej C powinno prowadzić do obniżenia energii LUMO, a tym samym do obniżenia energii fotonów emitowanych dla tautomeru 'keto'. Innymi słowy autorzy doszli do wniosku, że można w szerokim zakresie modulować położenie maksimum emisji bez zmiany absorpcji. Potwierdziły to w pełni wyniki badań eksperymentalnych, polegające na otrzymaniu pochodnych 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny z grupami Me, OH, CN i zbadaniu ich właściwości spektroskopowych – otrzymano szereg związków o emisji przesuniętej zarówno batochromowo jak i hipschromowo.

Ponadto autorzy zwrócili uwagę na intrygujące właściwości fotofizyczne grupy pięciu zsyntezowanych pochodnych HBQ. Otóż wydajność kwantowa fluorescencji ( $\Phi_f$ ) (pochodząca oczywiście tylko od tautomeru 'keto') ujawnia tendencję spadkową wraz ze zmniejszeniem odległości energetycznej między HOMO i LUMO (Rysunek 11). Zmniejszona energia wyemitowanych fotonów odzwierciedla uzyskanie przesunięcia batochromowego emisji. Przy praktycznie niezmienną się wartości absorpcji dla poszczególnych pochodnych, co zauważyli autorzy, można założyć, że dla

takiej grupy związków zwiększenie przesunięcia Stokesa powoduje spadek wydajności kwantowej fluorescencji.

Rysunek 11

**Relacja między zmniejszeniem odległości między energią orbitali granicznych, a wydajnością kwantową fluorescencji ( $\Phi_f$ )**



### 3.3.3. Obliczenia własne – wprowadzenie

Zainspirowana zgodnością obliczeń przeprowadzonych metodą HF/6-31++G(d',p') (optymalizacja geometrii struktury) i B3LYP/6-31++G(d',p') (obliczenie energii wzbudzenia) z danymi eksperymentalnymi uzyskanymi przez Chou, postanowiłam już na początku swojego doktoratu spróbować przewidzieć właściwości optyczne niektórych docelowych cząsteczek. Obliczenia te prowadzone były równoległe do prac syntetycznych, czasami je wyprzedzając.

Obliczenia rozpoczęłam od dobrania najbardziej efektywnej metody sprawdzającej się przede wszystkim w optymalizacji obu tautomerów 10-hydroksybenzo[h]chinoliny (Tabela 23).

Tabela 23

#### Optymalizacja cząsteczki HBQ

	Eksperyment <sup>a)</sup> (w cykloheksanie)	M05 6-31++g(d, p)	HF 6-31++g(d, p)	B3LYP* 6-31++g(d, p)	B3LYP* TZVP
$\lambda_{Abs}$ (nm)	365	353	265	367	364
$\lambda_{Em}$ (nm)	620	491	347	505	502
$\Delta\lambda$ (nm)	255	138	82	138	138

\* zamrożone wiązanie N-H, gdyż inaczej forma 'keto' tautomeryzuje do 'enolowej'

a: *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 17059.

Metoda B3LYP prowadziła do tautomeryzacji struktury ‘keto’. Jedynym rozwiązaniem, które umożliwiało zoptymalizowanie i policzenie energii wzbudzenia dla tego tautomeru, było ‘zamrożenie’ wiązania N-H. Niedogodność ta dyskwalifikowała tę najbardziej popularną w użytku metodę na rzecz HF i M05, które pozwoliły na zoptymalizowanie obu struktur, przy czym wyniki M05 były bardziej zbliżone do eksperymentalnych. Wartość energii wzbudzenia policzona metodą TDDFT dla tautomeru enolowego, tożsama z maksimum absorpcji HBQ, zbliżona była do wartości eksperymentalnej. Natomiast wartość energii wzbudzenia policzona w ten sam sposób dla tautomeru ‘keto’, tożsama z maksimum emisji HBQ, znacznie odbiegała od zmierzonej. Narzucony błąd był prawdopodobnie wynikiem nieuwzględnienia wpływu rozpuszczalnika na optymalizowaną strukturę.

Metodę HF wyeliminowałam przy strukturach o bardziej skomplikowanej budowie z powodu braku możliwości optymalizacji tautomeru ‘keto’.

#### 3.3.4. Wstępne zestawienie danych eksperymentalnych z obliczeniowymi

Metoda M05 okazała się być skuteczna w przypadku większości obliczonych przeze mnie pochodnych i analogów HBQ. W ogólnym rozrachunku, zabieg uwzględniający wpływ rozpuszczalnika na optymalizowaną strukturę wydawał się niekonieczny, gdyż zależało mi bardziej na określeniu zgodności pomiędzy obliczonymi wartościami absorpcji, a także emisji, przypisywanymi do poszczególnych, pochodnych HBQ, w zestawieniu z danymi eksperymentalnymi.

Odzwierciedlenie relacji między obliczeniami, a wynikami eksperymentalnymi widoczne jest na przykładzie stworzonego przeze mnie *zestawu wzorcowego*, który powstał na bazie dziewięciu zsyntezowanych przeze mnie pochodnych i analogów HBQ, wykazujących zauważalną fluorescencję (Tabela 24). Można zauważyć, że jeśli chodzi o wartości maksimum absorpcji i emisji zachowana została duża zgodność relacji między poszczególnymi wynikami obliczeniowymi, w odniesieniu do eksperymentalnych. Jest to tym bardziej interesujące, że pomiędzy kolejnymi wartościami zarówno eksperymentalnymi jak i policzonym jest bardzo mała różnica. Jedynie dwie obliczone wartości odpowiadające maksimum emisji (Lp.2 i 8, kolumna KT g03, Tabela 24) wyłamują się z uporządkowanego malejąco szeregu wartości eksperymentalnych maksimum emisji (kolumna  $\lambda_{\text{maxem}}$ , Tabela 24).

**Tabela 24**  
**Dane eksperymentalne w zestawieniu z obliczeniowymi.**  
**Zestaw wzorcowy.**

Lp.	OH g03	KT g03	$\Delta$ g03	$\lambda_{\max}^{\text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\max}^{\text{em}}$ (nm) *	$\Delta$ (nm)	Symbol/numer
	WYNIKI OBLICZEŃ			WYNIKI EKSPERYMENTALNE			
1	401	526	125	418	642	224	PhHBA <b>153</b>
2	398	527 $\uparrow$	129	414	632	215	MeHBA <b>170</b>
3	370	509	139	381	603	222	MePhYnHBQ <b>175</b>
4	354	493	139	371	584	213	MeHBQ <b>151</b>
5	357	487	130	375	578	203	MeBrHBQ <b>158</b>
6	354	482	134	379	575	195	Me6MHBQ <b>160</b>
7	347	480	133	371	574	203	WMHBQ <b>154</b>
8	353	484 $\uparrow\uparrow$	131	371	573	200	DiMeHBQ <b>149</b>
9	358	465	107	367	558	191	7NO2HBQ <b>163</b>

$\uparrow$  - wynik obliczony należy zamienić miejscami z daną powyżej, aby kolejność związków układała się malejąco (począwszy od najbardziej przesuniętego batochromowo) i była zgodna z kolejnością uszeregowanych malejąco parametrów eksperymentalnych

\* Kolumna wiodąca, z wartościami ustawionymi malejąco; położenie pozostałych wartości w tabeli zdeterminowane uszeregowaniem związków wg. malejącej kolejności  $\lambda_{\max}^{\text{em}}$

OH g03 – obliczona energia wzbudzenia dla tautomeru hydroksylogowego odpowiadająca zmierzonemu maksimum absorpcji

KT g03 – obliczona energia wzbudzenia dla tautomeru keto odpowiadająca zmierzonemu maksimum emisji

$\Delta$  g03 – przesunięcie Stokesa wynikające parametrów obliczonych

$\Delta$  - przesunięcie Stokesa wynikające z parametrów zmierzonych

Energję wzbudzenia tautomerów liczono metodą TDDFT (Gaussian 03, M05/6-31++g(d,p))

Wykonane przeze mnie obliczenia dla różnorodnych układów, oraz stworzony na ich podstawie wspomniany zestaw wzorcowy, mogły okazać się przydatne w projektowaniu związków końcowych.



Na podstawie obliczeń dla pojedynczej struktury uzyskiwałam następujące informacje:

- Rozkład gęstości elektronowej orbitali HOMO i LUMO;
- Wartość różnicy pomiędzy podstawowymi poziomami energii zoptymalizowanych tautomerów;
- Wartość energii wzbudzenia (eV) zoptymalizowanej struktury odpowiadającej konkretnej długości fali ( $\lambda$ )
- Moc oscylatora odpowiadająca intensywności pasma (f)

Na podstawie tych danych uzyskanych dla poszczególnych pochodnych i analogów HBQ, porównując je bezpośrednio do wyników korelacji zestawu wzorcowego można przewidzieć:

- Przybliżoną wartość  $\lambda_{\max\text{abs}}$  i  $\lambda_{\max\text{em}}$
- przybliżoną wartość przesunięcia Stokesa;
- przybliżone wydajności kwantowe fluorescencji.

### 3.3.5. Szczegółowe porównanie otrzymanych wyników eksperymentalnych i obliczeniowych.

#### 3.3.5.1. Pochodne 10-hydroksybenzo[h]chinoliny

Skupiając się na 12 pochodnych 10-hydroksybenzo[h]chinoliny (fluoryzujących i nie) i opierając się na określonej przez Chou regule, dotyczącej zmiany wydajności kwantowej fluorescencji, w zależności od charakteru podstawnika, postanowiłam uszeregować pochodne, ustalając kierunek zmiany tej wydajności. W szacowaniach zamierzałam wykorzystać również wyniki na pozór negatywne, dla związków o fluorescencji niemierzalnej, odnosząc je do wartości policzonych. Brak widzialnej emisji wyjaśniłam wstępnie wiążąc ten fakt z kolejnym, dotyczącym słabej wydajności kwantowej fluorescencji dla wzorcowego związku (HBQ), rzędu kilku procent lub poniżej 1%, w zależności od rozpuszczalnika. Spodziewane więc mogło być uzyskanie niefluoryzujących związków przy niekorzystnym doborze podstawników.

Jak już zaznaczyłam wcześniej pomiary wydajności kwantowej fluorescencji ( $\Phi_f$ ) wykonałam w acetonitrylu, w którym niestety wszystkie mierzalne wartości (7 pochodnych) były niższe od 1% i mało zróżnicowane (Tabela 25). Utrudniło to prześledzenie rzeczywistego wpływu podstawników na intensywność fluorescencji. Można było tylko zgrubnie ustalić, włączając wyniki obliczeń, granicę po przekroczeniu której związek fluoryzuje.

**Tabela 25**  
**Wydajności kwantowe fluorescencji ( $\Phi_f$ ) pochodnych HBQ w acetonitrylu**

Lp.	Pierścień modyfikowany	Symbol	$\Phi_f$	$f_k$	Przesunięcie Stokesa (nm)
1	C	DiMeHBQ <b>149</b>	0,0040	0.1784	200
2	C	WMHBQ <b>154</b>	0,0020	0.1834	203
3	B <sup>a</sup>	Me6MHBQ <b>160</b>	0,0018	0.1687	195
4	B <sup>a</sup>	MeBrHBQ <b>158</b>	0,0017	0.1660	203
5	C	MeHBQ <b>151</b>	0,0015	0.1557	213
6	B <sup>a</sup>	MePhYnHBQ <b>175</b>	0,0007	0.1461	222
7	A	7NO2HBQ <b>163</b>	0.00027	0.0302	191

a: obecna grupa metylowa w pozycji 2 w 10-hydroksybenzo[*h*]chinolinie (czyli w pierścieniu C), która nie powinna mieć większego wpływu na wartość absorpcji i emisji

Na podstawie wyników eksperymentalnych w acetonitrylu mogłam ogólnie stwierdzić, że zastosowane przeze mnie podstawniki, takie jak aminowy, metylowy, Br, nie różnicują znacząco właściwości fotofizycznych końcowych pochodnych. Wartości emisji dla poszczególnych związków wahają się w zakresie 10 nm (Lp.4, 5, 6, 7, 8, Tabela 24). Spośród siedmiu fluoryzujących pochodnych HBQ dwie z nich: z podstawnikiem NO<sub>2</sub> przy pierścieniu A oraz z podstawnikiem fenyloacetylenowym przy pierścieniu B, nieco odbiegały od pięciu poprzednich związków, stanowiąc pewnego rodzaju kłamrę, ograniczającą rozpiętość uzyskanych przeze mnie przesunięć emisji (Lp. 3 i 9, Tabela 24).

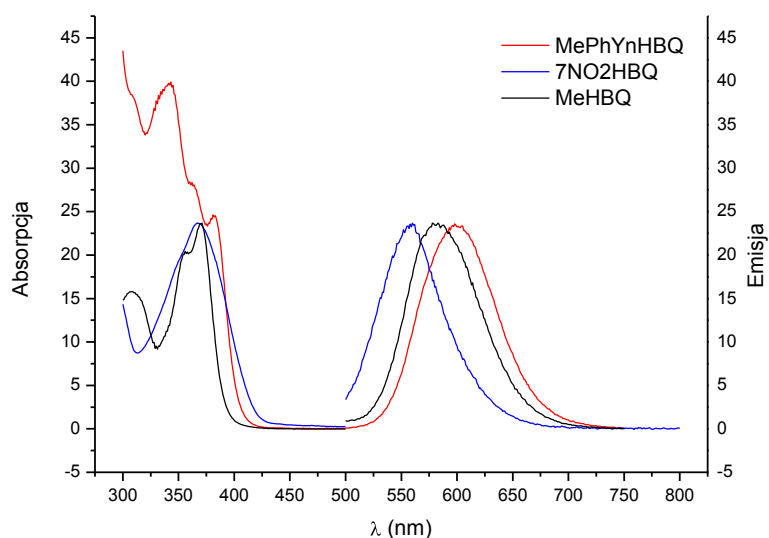
W związku z tym dla pochodnych HBQ postanowiłam trzy najbardziej różnorodne wyniki (Lp.3, 4, 9, Tabela 24, Rysunek 12) poddać interpretacji zgodnie z teorią obliczeniową Chou.

W przypadku tych modyfikacji, położenie pasm absorpcji rzeczywiście praktycznie nie ulegało przesunięciu dla MeHBQ **151** i 7NO<sub>2</sub>HBQ **163**, czyli z podstawnikami przy pierścieniu odpowiednio C i A. Z kolei dla pochodnej MePhYnHBQ **175** odnotowałam zauważalne przesunięcie batochromowe zarówno dla

absorpcji jak i dla emisji. Wynik można potraktować jako zgodny z hipotezą Chou, jeśli wywnioskujemy, że podstawniki przy pierścieniu środkowym powinny oddziaływać w podobnym stopniu z orbitalem LUMO oraz HOMO, czyli powinniśmy zauważyć równoczesne przesunięcie zarówno absorpcji jak i emisji w jednym kierunku.

### Rysunek 12

#### Znormalizowane widma absorpcji i emisji dla 7NO<sub>2</sub>HBQ (163), MeHBQ (151), MePhYnHBQ (175)



Jeśli chodzi o pasma emisji dla modyfikacji przy pierścieniu A i C, podstawnik elektrono-akceptorowy przy pierścieniu A, przy którym występowała największa gęstość elektronowa HOMO, obniżał energię tego orbitalu (7NO<sub>2</sub>HBQ **163**). W związku z tym następowało zwiększenie energii emitowanych fotonów i uzyskałam przesunięcie hipsochromowe. Jest to również ciekawy przypadek pod względem fluorescencyjnym. Wykazuje on najniższą wartość  $\Phi_f$  (Lp.7, Tabela 25) spośród otrzymanych fluoryzujących pochodnych. Zważywszy na fakt, że obecność grupy nitrowej wywołuje zazwyczaj całkowity zanik fluorescencji, obecność uwidocznionej emisji jest dość zaskakujące. Zostało udowodnione, że w obecności grupy nitrowej bezpromienne przejście między stanami o różnej multipletowości (ang. *intersystem crossing proces*) jest procesem dominującym (rzędu >90%).<sup>176</sup> Wartość mocy oscylatora dla formy 'keto' ( $f_k$ ), wyrażająca intensywność pasma, również jest dużo niższa od pozostałych co może sugerować zgodność eksperymentu z obliczeniami (Lp.7, Tabela 25). W przypadku MeHBQ **151**, jak wcześniej ustaliłam, podstawnik Me niewiele wpływa na właściwości emisyjne HBQ.

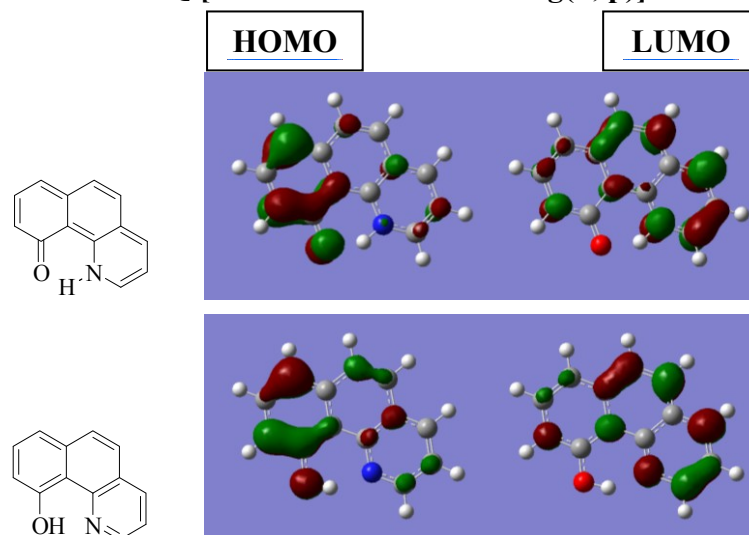
Ogólnie dało się zauważyć pewną prawidłowość dotyczącą zaniku fluorescencji w szeregu pochodnych HBQ. Podstawniki przy pierścieniu pirydynowym C, o właściwościach elektrono-akceptorowych: CN (CNHBQ **157**), Ts (WTsHBQ **155**), COOEt (COOEtPhCIHBQ **198**) i fenyloetylenowym (CF<sub>3</sub>PhEnHBQ **180**), obniżały energię LUMO, którego gęstość elektronowa obejmowała ten pierścień, powodując obniżenie energii wyemitowanych fotonów. Brak widocznej fluorescencji potwierdzał przypuszczenie znacznego zmniejszenia odległości energetycznej między orbitalami granicznymi.

Wykorzystując własne obliczenia w postaci wygenerowanych orbitali granicznych dla poszczególnych tautomerów stwierdziłam, że nieprawdziwe jest twierdzenie Chou, dotyczące gęstości elektronowej HOMO i LUMO niejako rozprzestrzeniającej się równomiernie po całej cząsteczce formy 'enolowej', a skupiającej się w skrajnych pierścieniach odpowiednio A i C w przypadku formy 'keto'. Z wykonanych przeze mnie obliczeń dla HBQ wynika, że nie następuje tak drastyczna zmiana w rozmieszczeniu gęstości elektronowej granicznych orbitali podczas transferu protonu w stanie wzbudzonym (Rysunek 13). Innymi słowy, zarówno dla formy enolowej jak i dla formy 'keto' HOMO jest zlokalizowane bardziej na pierścieniu A, a LUMO na pierścieniu C i B.

**Rysunek 13**

**Rozkład gęstości elektronowej orbitali HOMO i LUMO dla tautomerów**

HBQ [Gaussian 03 m05/6-31++g(d, p)]



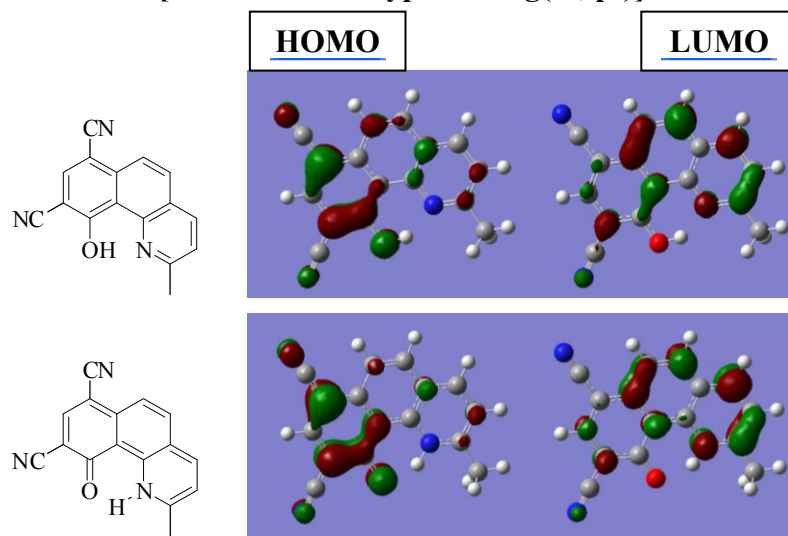
Powtórzone przeze mnie obliczenia dla 7,9-dicyano-2-metylo-10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny, przedstawione na poniższym rysunku (Rysunek 14)

(pierwotnie wykonane przez Chou)<sup>11</sup> wykazują błąd w zamieszczonym w publikacji Chou rysunku (Rysunek 15, oryginalny z publikacji Chou), na którym widnieją cztery struktury obrazujące rozmieszczenie gęstości elektronowej w cząsteczce dla HOMO oraz LUMO obu tautomerów.

### Rysunek 14

Obliczony przeze mnie rozkład gęstości elektronowej orbitali HOMO i LUMO dla tautomerów 7,9-dicyjano-2-metylo-10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny

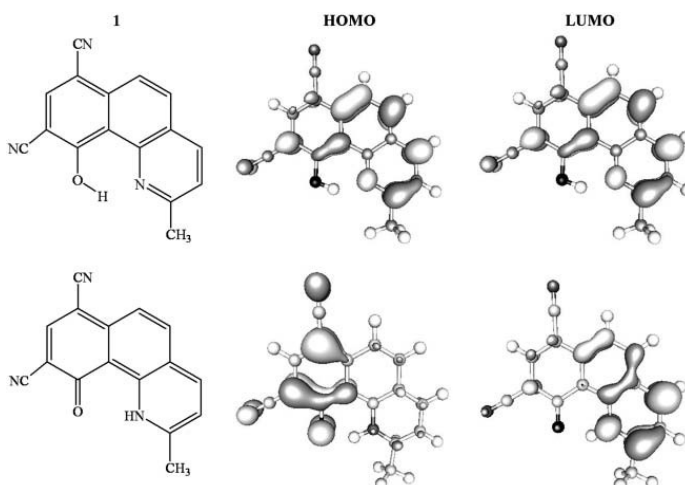
[Gaussian 03 b3lyp/6-31++g(d', p')]



Brakuje prawdziwego obrazu dla HOMO formy enolowej. W jej miejsce wstawiono skopiowaną strukturę odpowiadającą LUMO formy enolowej.

### Rysunek 15

Oryginalny rysunek z publikacji Chou przedstawiający rozkład gęstości elektronowej orbitali HOMO i LUMO dla tautomerów 7,9-dicyjano-2-metylo-10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny [Gaussian 03, b3lyp/6-31++g(d',p')].<sup>11</sup>



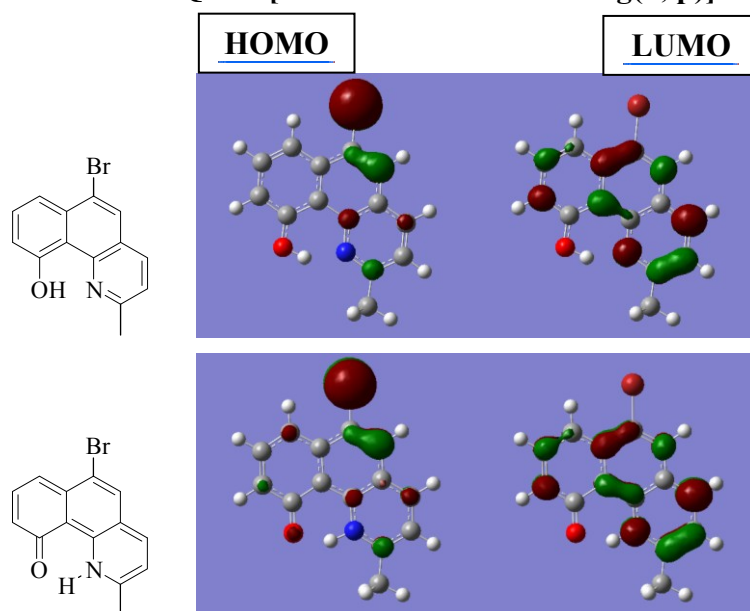
Autor następnie odnosi się do błędnego rysunku wysnuwając na jego podstawie interpretację wyników eksperymentalnych, przede wszystkim dotyczącą braku obserwowanego przesunięcia pasm absorpcji dla modyfikowanych struktur HBQ.

Moje obliczenia wskazują, że wpływ podstawników na podstawową formę, enolową, jest bardzo różny. Interesujące okazały się wyniki wizualizacji HOMO i LUMO dla pochodnej **158** z podstawnikiem Br, wykazującym właściwości elektronoakceptorowe (Rysunek 16). Gęstość elektronowa HOMO całkowicie przemieściła się z pierścienia fenolowego A na atom bromu, dla obu tautomerów. Mimo braku różnicy w rozmieszczeniu ładunków, zachowana została duża wartość przesunięcia Stokesa.

**Rysunek 16**

**Rozkład gęstości elektronowej orbitali HOMO i LUMO dla tautomerów**

**MeBrHBQ 158 [Gaussian 03 m05/6-31++g(d, p)]**



**3.3.5.2. Analogi 10-hydroksybenzo[h]chinoliny.**

Spośród 10 zsyntezowanych przeze mnie analogów HBQ tylko dla trzech udało się zarejestrować widmo fluorescencyjne w acetonitrylu. Pozostałe związki poddane badaniom spektrofotometrycznym nie wykazywały żadnej emisji w rejonie do 950 nm w tym rozpuszczalniku. Jak można było się spodziewać poszerzenie układu  $\pi$  elektronów spowodowało przesunięcie batochromowe widm absorpcji i emisji (Tabela 22). W przypadku docelowych analogów akrydynowych miałam jednak do czynienia z dodatkowym obniżeniem  $\Phi_{fl}$  poniżej 1% w acetonitrylu (Tabela 26). Natomiast hydroksyazaperylen **169** wyłamał się z tego szeregu odznaczając się dość silną fluorescencją.

**Tabela 26**  
**Wydatności kwantowe fluorescencji ( $\Phi_f$ ) analogów HBQ**

Lp.	Symbol	$\Phi_f$	Rozpuszczalnik	$f_k$
1	PhHBA 113	$\ll 0,001$	MeCN	0.3151
2	MeHBA 124	$< 0,001$	MeCN	0.2892
		0,001	DCM	
3	HAP 124	17	cykloheksan	0.3088
		26	EtOH	
		36	MeOH/H <sub>2</sub> O (9/1)	

$f_k$  = moc oscylatora dla formy 'keto'

W grupie związków o niemierzalnej luminescencji znalazły się 3 pochodne fenazyne: T-Fen **167**, S-Fen **168** i BPyBnHBQ **204**. W odniesieniu do fotochemicznych rozważań z rozdziału dotyczącego syntezy tego typu analogów (rozdział 3.1.2.4, str. 75), wprowadzenie grup hydroksylowych wygasło całkowicie fluorescencję substratów fenazykowych. Do tej grupy zaliczyć można także dwuzotowy analog chinazolinowy HPhPhBC **190**. Pochodna diketonowa DiKHBQ **203**, również nie wykazywała fluorescencji w acetonitrylu, co jest zgodne z moimi oczekiwaniami. Inne 1,2-diketony tego typu, jak np. fenantrochinon nie wykazują żadnej fluorescencji. Wiadomo też z równania Strickera-Berga,<sup>176</sup> że dla większości ketonów dominującym przejściem jest  $n \rightarrow \pi^*$ , co w praktyce oznacza niską wydajność fluorescencji.

Zastanawiający natomiast, w porównaniu z analogami akrydynowymi, okazał się wynik hydroksylowania analogu fenantrydyny CBnHBQ **182**. Fluoryzujący aromatyczny związek heterocykliczny utracił właściwości fluorescencyjne po hydroksylowaniu. Porównanie to może sugerować, że jednak dowolna, nawet najslabsza grupa elektrono-donorowa, mogłaby przyczynić się do pojawienia się fluorescencji jak w przypadku MeHBA **170** i PhHBA **153**. Próba wyjaśnienia wyników eksperymentalnych obliczeniowymi niestety nie powiodła się. Nie udało mi się zoptymalizować struktury 'keto' dla związku **182** metodą, która była skuteczna w przypadku pozostałych struktur.

W przypadku pochodnych HBQ największą wartość przesunięcia Stokesa wynoszącą 222 nm w acetonitrylu uzyskałam dla MePhYnHBQ **175**, (Lp.6, Tabela 25, str. 127). Wykazywała ona również jedną z najmniejszych (wyłączając 7NO<sub>2</sub>HBQ 119) zmierzonych wartości wydajności kwantowej fluorescencji (przy założeniu, że przy tak małym zróżnicowaniu wyników  $\Phi_f$ , różnica nie zawiera się w granicach błędu). Z kolei dla dwóch emitujących analogów akrydynowych ogólnie nastąpiło dodatkowe tłumienie fluorescencji. Jeden z nich, PhHBA **153**, wykazywał najsłabszą wydajność kwantową fluorescencji spośród wszystkich zsyntetyzowanych, fluoryzujących związków. Dla kontrastu DiMeHBQ **149** wykazywała najsilniejszą  $\Phi_f$ . Porównując obliczone wartości energii energii wzbudzenia dla tautomeru 'keto' (przerwa energetyczna pomiędzy orbitalami granicznymi) dla wymienionych wyżej przykładów oraz nieemitującej akrydyny ClCNHBA **171** potwierdza się założenie, że zmniejszając przerwę energetyczną, obniża się wartość wydajności kwantowej fluorescencji. W przypadku analogu ClCNHBA przerwa energetyczna jest już zbyt mała aby związek fluoryzował (Tabela 27).

Tabela 27

**Porównanie obliczonych wartości energii wzbudzenia ( $\Delta$  HOMO-LUMO) tautomeru 'keto', dla związków najsłabiej fluoryzujących lub w ogóle, z HBQ**

	DiMHBQ	MePhYnHBQ	PhHBA	ClCNHBA
G03 E <sub>KT</sub> (eV)	2.56	2.43	2.36	2.14
$\Phi_f$	0.004	0.001	<< 0.001	—

  
**zanik  $\Phi_f$  wraz z obniżeniem wartości G03 E<sub>(KT)</sub>**

G03 E<sub>KT</sub> (eV) – obliczona wartość energii wzbudzenia dla tautomeru ketonowego  
 $\Phi_f$  – zmierzona wartość fluorescencji w acetonitrylu względem siarczanu chininy w 0.5M roztworze H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

### 3.3.5.3. 12-Hydroksy-1-azaperylen (HAP)

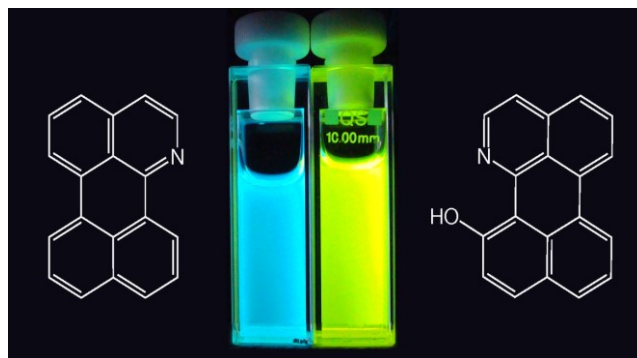
HAP **169** jest azotową pochodną perylenu ( $\Phi_f$  ponad 90%). Prawdopodobnie z tego też względu należy dopatrywać się tak znacznej wydajności kwantowej fluorescencji dla tego analogu HBQ, w porównaniu z pozostałymi (Rysunek 17). Policzona siła oscylacji ( $f_k > 0.3$ ) dla HAP, wyrażająca intensywność pasma, jest



znacznie większa niż dla wszystkich pozostałych związków, co mogłoby sugerować, że fluorescencja będzie intensywniejsza.

**Rysunek 17**

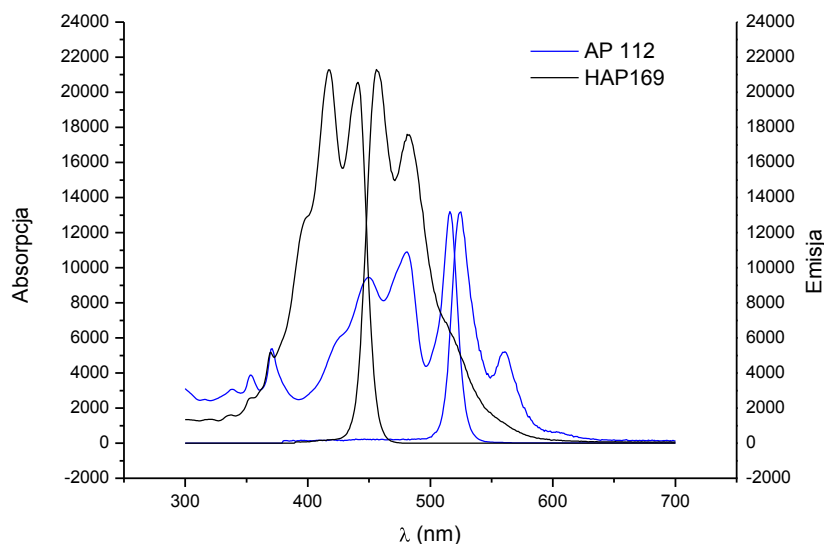
**Obserwowana fluorescencja dla 1-azaperylenu (112)  
i 12-hydroksy-1-azaperylenu (169)**



Poniższy wykres demonstruje przesunięcie batochromowe, jakie uzyskano dla azaperylenu po wbudowaniu w jego strukturę auksochromu OH (Rysunek 18). Wynosi ono dla pasma absorpcji 75 nm w acetonitrylu.

**Rysunek 18**

**Zestawienie parametrów absorpcji i emisji 1-azaperylenu (112) w porównaniu z  
12-hydroksy-1-azaperylenem (169), w acetonitrylu**

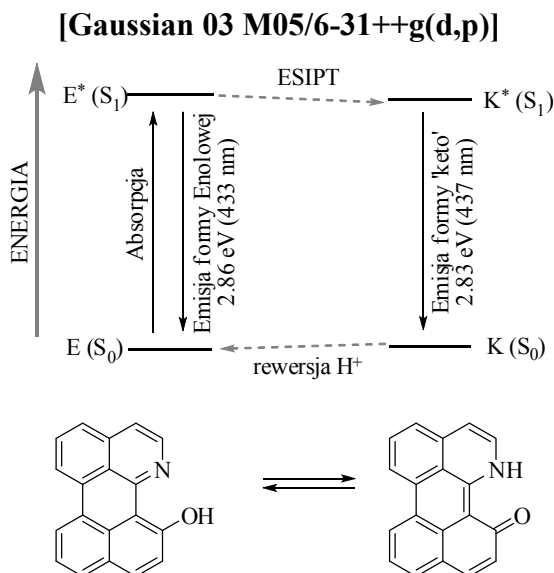


Można również zauważyć występowanie praktycznie minimalnego przesunięcia Stokesa, co nie jest charakterystyczne dla pozostałych analogów i pochodnych 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny, w których poprzez wiązanie wodorowe tworzy się sześciocłonowy układ cykliczny N-C-C-C-O-H, co umożliwia zachodzenie zjawiska ES IPT.

Brak charakterystycznych właściwości przypisywanych występowaniu procesu ESIPT spróbowałam wyjaśnić na podstawie danych obliczeniowych TDDFT (Rysunek 19). Okazuje się, że odległość energetyczna między poziomami  $S_0$  i  $S_1$  dla tautomeru 'keto' jest tylko nieco mniejsza w porównaniu z tautomerem enolowym. Również policzona różnica stanów podstawowych obu tautomerów jest bardzo niewielka ( $\Delta E = 0.0045$  eV). połączona interpretacja wyników obliczeń i eksperymentalnych (intensywność  $\Phi_{fl}$ ) sugeruje, że w tym szczególnym przypadku ESIPT nie zachodzi. Dokładność obliczeń, choć bardzo dobra, nie jest idealna i nie można wykluczyć, że w rzeczywistości energia  $K^* > E^*$ .

Rysunek 19

### Energia wzbudzenia dla tautomeru 'keto' i enolowego HAP



#### 3.3.6. Właściwości optyczne pochodnych diazaindolu

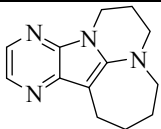
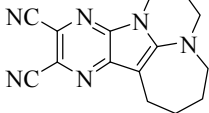
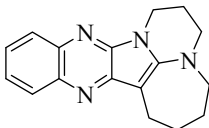
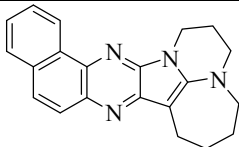
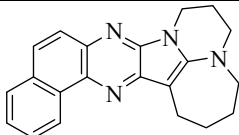
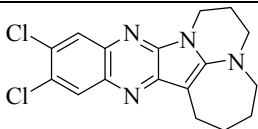
Jednymi z ciekawszych substratów (pod względem właściwości optycznych) jakie udało mi się otrzymać do reakcji Sanford były pochodne diazaindolu **137** i **138** (Tabela 28).

Dla wszystkich pochodnych 2-amino-4,7-diazaindolu, zebranych w tabeli poniżej (Tabela 28), można zauważyć kilka charakterystycznych prawidłowości. Maksima absorpcji związków ( $\lambda_{max,abs}$ ) zawierają się w granicach 370-438 nm w acetonitrylu, podczas gdy maksima emisji ( $\lambda_{max,em}$ ) od około 470 do 535 nm (MeCN). W rozpuszczalniku dużo mniej polarnym (toluen) pasma absorpcji i fluorescencji ulegały przesunięciu hipsokromowemu w porównaniu z pasmami zmierzonymi w polarnym acetonitrylu. Również intensywność wydajności kwantowej fluorescencji ( $\Phi_{fl}$ )

podlegała zmianom w zależności od polarności rozpuszczalnika. W rozpuszczalnikach mniej polarnych wartości te były nieco wyższe. Wydajności kwantowe fluorescencji były na ogół wysokie.

Tabela 28

## Właściwości spektroskopowe pochodnych diazaindolu

Wzór strukturalny	Numer	rozpuszczalnik	$\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}}$ (nm) [ $\epsilon \times 10^{-3}$ ]	$\lambda_{\text{max}}^{\text{em}}$ (nm)	$\Phi_{\text{fl}}^{\text{a}}$
	<b>131</b>	MeCN	370 [12.8]		
		heksan	352	416	0.36
		DMSO		473	0.20
	<b>132</b>	MeCN	396 [22.3]	530	0.015
		toluen	390	500	0.18
	<b>130</b>	MeCN	419 [12.4]	515	0.23
		toluen	416	493	0.42
		heksan	408	470	0.40
		DMSO	441	521	0.28
	<b>137</b>	MeCN	420 [16.5]	507	0.35
		toluen	414	483	0.47
	<b>138</b>	MeCN	423 [13.2]	503	0.35
		toluen	418	480	0.48
	<b>133</b>	MeCN	438 [11.9]	535	0.16
		toluen	432	512	0.46

a: Wydajność kwantowa fluorescencji ( $\Phi_{\text{fl}}$ ) zmierzona względem siarczanu chininy w 0.5M  $\text{H}_2\text{SO}_4$

Oba związku, wpisujące się w charakter mojej pracy (**137** i **138**), na tle pozostałych pochodnych wyróżniały się znacznie wyższą wartością  $\Phi_{\text{fl}}$  w acetonitrylu (0.35, dla obu, dla pozostałych w granicach 0.015-0.23). Pomimo bardziej rozbudowanego szkieletu diazaindolu nie uzyskałem znaczącego przesunięcia batochromowego w porównaniu z prostszymi pochodnymi, co jest typowe dla angularnego połączenia pierścieni aromatycznych.

### 3.3.7. Podsumowanie i wnioski dotyczące rozdziału poświęconego wynikom eksperymentalnym i obliczeniowym

Z przeprowadzonych badań dla pochodnych HBQ można wyciągnąć kilka wniosków. Brak większego zróżnicowania między  $\lambda_{\max, \text{abs}}$ ,  $\lambda_{\max, \text{em}}$  oraz  $\Phi_{\text{fl}}$ , fluoryzujących struktur końcowych sugeruje, że nie jest łatwo odkryć kombinację podstawników znacząco modyfikujących strukturę elektronową w stanie podstawowym i wzbudzonym. Zarówno wyniki moje jak i Chou sugerują, że zwiększenie  $\Phi_{\text{fl}}$  wiązałoby się prawdopodobnie ze zmniejszeniem przesunięcia Stokesa. Z kolei powiększanie przesunięcie Stokesa prowadzi do zmniejszania intensywności  $\Phi_{\text{fl}}$  i w końcu do zaniku fluorescencji. Można to potwierdzić odnosząc się do wyników obliczeniowych dla zsyntezowanych związków, które nie wykazują fluorescencji (Tabela 22). Wynika z tego, że nie jest możliwe uzyskanie znaczącego zwiększenia przesunięcia Stokesa dla pochodnych HBQ przy jednoczesnym zachowaniu wydajnej fluorescencji.

Zastosowane przeze mnie podstawniki zmieniają stan energetyczny podstawowej struktury HBQ, czasami dość znacząco, ale nie wpływają istotnie na zmianę właściwości fotofizycznych 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny. Również z powodu niewielkiego zróżnicowania  $\Phi_{\text{fl}}$  oraz ich wartości nie przekraczającej 1% w acetonitrylu, utrudnione zostało przesłedzenie rzeczywistego wpływu podstawników na intensywność fluorescencji.

Wydajność kwantowa fluorescencji dla pochodnych HBQ była nieco wyższa niż dla jej analogów. Z całej grupy zsyntezowanych związków wyłamywał się 12-hydroksy-1-azaperylen, którego emisja była znacząco większa.

#### 4. Podsumowanie i wnioski

Na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej pracy można stwierdzić, że zarysowane przeze mnie cele zostały w znacznej mierze osiągnięte.

Pierwszym celem była synteza wyrafinowanych strukturalnie związków, które mogłabym poddać reakcji Sanford. Zaprojektowałam 24 pochodne i 18 analogów benzo[*h*]chinoliny. Wykorzystując obszerną wiedzę na temat syntezy chinolin oraz ich pochodnych otrzymałam z sukcesem 20 pochodnych i 15 analogów benzo[*h*]chinoliny. Większość zastosowanych przeze mnie ogólnych metod dostępnych z literatury okazała się skuteczna. Spośród 35 uzyskanych substratów do reakcji Sanford dwanaście jest strukturami nowymi.

Reakcja Sanford zastosowana były do tej pory do pochodnych benzo[*h*]chinoliny o prostej strukturze. Otrzymana przeze mnie grupa związków charakteryzowała się w większości dużo bardziej złożoną budową przestrzenną o różnorodnych właściwościach elektronowych. Wstępne próby zastosowania oryginalnych warunków Sanford na przygotowanej przeze mnie bibliotece rozmaitych struktur nie okazały się satysfakcjonujące. W związku z tym przeprowadziłam studium metodologiczne dla reakcji acetoksylowania. Udało mi się opracować uniwersalne warunki ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , MeCN, 150°C), które sprawdziły się dla większości substratów. Rezultatem tych badań było otrzymanie w sumie 21 pochodnych i analogów 10-hydroksybenzo[*h*]chinolin, które mogłam poddać badaniom fotofizycznym.

W trakcie prowadzonych badań odkryłam nową metodę syntezy pochodnych o szkielecie 2-amino-4,7-diazaindolu, jednocześnie potwierdzając, że DBU może odgrywać rolę C,N-nukleofila w reakcjach z odpowiednimi elektrofilami. Otrzymane pochodne wykazują interesujące właściwości optyczne, w tym często wysokie wydajności kwantowe fluorescencji.

Niektóre z otrzymanych przeze mnie struktur, w których potencjalnie mogło wystąpić zjawisko ESIPT, poddałam próbom dalszych modyfikacji (w tej grupie znalazła się również 10-hydroksybenzo[*h*]chinolina). Wydawało się, że stosując proste przekształcenia jestem w stanie poszerzyć zbiór badanych związków o dodatkowe, ciekawe struktury. Okazało się jednak, że z zaprojektowanych 7 pochodnych, z sukcesem uzyskałam tylko jedną z nich. Napotkane trudności w modyfikacji związków posiadających już grupę OH w swojej budowie przekonuje do

tego jak potężnym narzędziem okazuje się być reakcja Sanford, w otrzymywaniu rozmaitych fenolowych pochodnych o podstawowym szkielecie benzo[*h*]chinolinowym.

Przebadanie właściwości optycznych otrzymanych przez mnie 21 (22) fenoli-pochodnych i analogów 10-hydroksybenzo[*h*]chinoliny pozwala stwierdzić, że (z jednym wyjątkiem) niezależnie od modyfikacji strukturalnych zachodzi w nich zjawisko wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia protonu w stanie wzbudzonym. Świadczy o tym występowanie bardzo dużego (~200 nm) przesunięcia Stokesa, lub całkowity zanik fluorescencji (co dla tego typu sztywnych związków aromatycznych) może mieć tylko podłoże typu ESIPT. Wydajności kwantowe fluorescencji zbadanych związków są bardzo niskie ( $\leq 1\%$  w MeCN), a możliwości manipulowania położeniem maksimum absorpcji i emisji wydają się być stosunkowo niewielkie. Rozbudowanie chromoforu zazwyczaj prowadzi do przesunięcia batochromowego absorpcji i emisji oraz drastycznego spadku  $\Phi_f$ . Wyjątek stanowi 12-hydroksy-1-azaperylen, dla którego prawdopodobnie ESIPT nie zachodzi pomimo występowania wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego.

Prowadzone równolegle obliczenia wskazują, że na ich podstawie, posiadając zestaw modelowy zmierzonych związków, niejako można szacunkowo przewidzieć intensywność fluorescencji.

Otrzymane przez mnie wyniki otwierają nowe możliwości jeżeli chodzi o syntezę, analizę i przewidywanie właściwości optycznych pochodnych heterocyklicznych, w których zachodzi ESIPT. Niewątpliwie pozwalają one lepiej projektować i wydajniej syntezować nowe tego typu struktury w przyszłości.

## 5. Część eksperymentalna

### 5.1. Uwagi ogólne

Dostępne handlowo odczynniki i rozpuszczalniki (cz.d.a) zostały użyte bez uprzedniego oczyszczenia, chyba że zaznaczono inaczej. W przypadku konieczności użycia suchych rozpuszczalników stosowano standardowe metody oczyszczenia. Reakcje z udziałem związków i odczynników wrażliwych na wilgoć lub tlen prowadzono w atmosferze argonu.

Analityczna chromatografia cienkowarstwowa (TLC) prowadzona była na aluminiowych płytkach pokrytych żelem krzemionkowym (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Merck) lub tlenkiem glinu (Aluminiumoxid 60 F<sub>254</sub> Neutral, Merck). Do detekcji związków na płytkach TLC używano głównie lampy UV.

Do rozdziału substancji metodą chromatografii kolumnowej stosowano żel krzemionkowy (Kieselgel 60 (Merck) lub tlenek glinu (Fluka). Większość produktów końcowych oczyszczono poprzez chromatografię typu DCVC (ang. *dry column vacuum chromatography*)<sup>177</sup> stosując drobny Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> G do TLC (Machery-Nagel) umieszczony na lejku Schotta.

Analizy z wykorzystaniem chromatografii gazowej wykonano na aparacie Finnigan Trace GC firmy Thermo Electron wyposażonym w detektor płomieniowo-jonizacyjny (FID) stosując azot jako gaz nośny (100 kPa). Pomiaru prowadzono przy następujących ustawieniach sprzętowych: piec – temp. początkowa 60 °C, temp. końcowa 200 °C, zmiana temperatury co 20 °C czas pomiaru - 20 minut, dozownik - 230°C, detektor - 250°C, ciśnienie H<sub>2</sub>, powietrza i azotu odpowiednio 50, 150 i 30 kPa.

Temperatury topnienia związków krystalicznych zmierzono na aparacie WAS 160/X.

Struktura i czystość otrzymanych związków została potwierdzona z zastosowaniem widm <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, MS, IR oraz analizy elementarnej. Widma NMR zostały zarejestrowane na aparacie Bruker AM 500 MHz, Varian 400 MHz lub . Przesunięcia chemiczne zostały podane w ppm względem TMS-u jako wzorca wewnętrznego. W opisie widm używano następujących skrótów: s – singlet, d – dublet, t – tryplet, q – kwartet, m – multiplet, dd – dublet dubletów, ddd – dublet dubletów dubletów, szer. – sygnał poszerzony. Widma masowe zostały otrzymane z zastosowaniem jonizacji typu EI lub ESI.

Widma IR (pastylki KBr) zostały wykonane na aparacie Perkin – Elmer Spectrum 2000.

Widma absorpcyjne (UV-Vis) zostały wykonane na spektrometrze Perkin Elmer Lambda 25 UV/VIS.

Pomiary fluorescencji oraz wydajności kwantowych  $\Phi_f$  wykonano na spektrometrze fluorescencyjnym F-7000, stosując filtry gg 475, gg 455, gg 435.

## 5.2. Opis syntezy i charakterystyka otrzymanych związków

Następujące związki zostały zsyntezowane według procedur opisanych w literaturze: **30**,<sup>168</sup> (**39**, **40**, **41**, **42**)<sup>96</sup> **44**,<sup>97</sup> **47**,<sup>99</sup> **54**,<sup>104</sup> **63**,<sup>109</sup> (**71**, **72**)<sup>113</sup> **79**,<sup>118</sup> **89**,<sup>122</sup> (**93**, **94**)<sup>124</sup> (**99**, **100**)<sup>129</sup> **102**,<sup>131</sup> **104**,<sup>130</sup> (**107**, **108**)<sup>137</sup> **109**,<sup>139</sup> **119**,<sup>158</sup> **122**,<sup>160</sup> **134**,<sup>163</sup> (**135**, **136**)<sup>164</sup> (**141**, **142**).<sup>165</sup>

Związki o numerach **84**, **85**, **86**, **96** otrzymałam od Z. Wróbla.

Związek **69** otrzymałam od M. Gałęzowskiego.

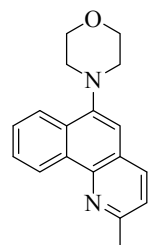
Związki dostępne handlowo: **13**, **43**, **46**, **49**, **51**, **53**, **55**, **56**, **57**, **58**, **65**, **77**, **81**, **83**, **87**, **88**, **91**, **92**, **97**, **98**, **101**, **103**, **105**, **106**, **110**, **111**, **113**, **115**, **116**, **120**, **121**, **123**, **124**, **125**, **128**, **129**, **139**, **140**, **143**.

### 5.2.1. Substraty do reakcji acetoksylowania

#### 5.2.1.1. Substraty ulegające reakcji acetoksylowania

##### 2-Metylo-6-morfolinobenzo[*h*]chinolina (**48**):

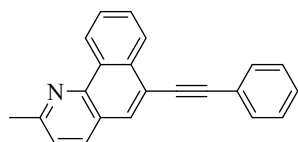
6-Bromo-2-metylobenzo[*h*]chinolinę (**47**) (500 mg, 1.8 mmol), morfolinę (0.39 ml, 4.5 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (50 mg, 0.22 mmol), P(*t*-Bu)<sub>3</sub> (0.9 ml, 0.25 M w dioksanie), *t*-BuONa (0.3 g, 3.1 mmol), dioksan (14 ml) umieszczono w kolbie typu szlenk, pod argonem. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez dwa dni. Mieszaninę reakcyjną przesączono przez celit, odparowano do sucha, rozpuszczono w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, odparowano z żelem i poddano chromatografii (DCVC, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, heksan → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan 5:95, 1:9, 2:8). W wyniku wytrącania heksanem z gorącego AcOEt otrzymano czysty produkt **48** w postaci białego osadu (357 mg, 71%). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 2.80 (s, 3H), 3.17 (s, 4H), 4.00 (t, 4H, *J*=4.4), 7.16 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, *J*=7.9), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.96 (d, 1H,





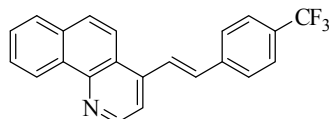
$J=6.5$ ), 8.23-8.26 (m, 1H), 9.35 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 25.2, 53.4, 67.4, 112.1, 122.3, 123.4, 124.5, 125.0, 126.8, 127.7, 130.2, 132.5, 135.1, 143.8, 147.4, 156.2; EI-HR otrzymano 278.1412 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 278.1419 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 356 (3.5), 340 (3.8), 309 (8.8), 272 (19.6), 241 (47.3) nm;  $\lambda_{\text{em}}$  (cykloheksan) 411 nm.

#### 6-fenylacetylenylo-2-metylobenzo[*h*]chinolina (50):



$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$  (5.2 mg, 0.014 mmol),  $\text{CuI}$  (1.7 mg, 0.009 mmol) i 6-bromo-2-metylobenzo[*h*]chinolinę (**47**) (100 mg, 0.450 mmol) umieszczono w suchej kolbie (10 ml) i dodano bezwodnego dioksanu (0.9 ml),  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$  (117  $\mu\text{l}$ , 0.028 mmol, 0.25 M roztwór w dioksanie),  $\text{HN}(i\text{-Pr})_2$  (76  $\mu\text{l}$ , 0.540 mmol). Następnie wkroplono przez strzykawkę fenyloacetylen (82  $\mu\text{l}$ , 0.750 mmol). Reakcję prowadzono pod argonem w temperaturze pokojowej przez 4 godziny. Mieszaninę reakcyjną przesączono na lejku karbowanym, przemywając osad  $\text{AcOEt}$ . Wykonano chromatografię ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan 1:9). Po krystalizacji z cykloheksanu otrzymano czysty produkt **50** (99 mg, 75%).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 2.84 (s, 3H), 7.36-7.45 (m, 4H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.72-7.82 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.46-8.53 (m, 1H), 9.33-9.40 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 25.5, 87.3, 94.2, 119.5, 122.6, 123.2, 123.5, 124.6, 126.2, 127.2, 128.4, 128.5, 128.5, 130.0, 131.1, 131.7, 132.9, 135.7, 145.8, 158.6; EI-HR otrzymano 293.1217 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 293.1204 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}$ ); Anal. Elem. obliczono dla  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}$ : C-90.07; H-5.15; N-4.77 %, otrzymano: C-90.04; H-5.01; N-4.64;  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 362 (8.1), 345 (16.4), 322 (27.6), 278 (32.1), 246 (39.8) nm;  $\lambda_{\text{em}}$  (cykloheksan + kilka kropli  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 408, 388, 369 nm.

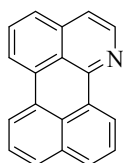
#### (*E*)-4-(4-(trifluorometylo)styrylo)benzo[*h*]chinolina (66):



W tubie, pod argonem, umieszczono 4-metylobenzo[*h*]chinolinę (**63**) (199 mg, 1.03 mmol), aldehyd (**65**) (161  $\mu\text{l}$ , 1.24 mmol),  $t\text{-BuOK}$  (150 mg, 1.34 mmol) i bezwodny DMF (1.2 ml). Reakcję ogrzewano przez godzinę w  $80^\circ\text{C}$ , a następnie w temperaturze pokojowej przez 20 godzin. Wykonano ekstrakcję  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , warstwę ograniczną suszono bezwodnym  $\text{N}_2\text{SO}_4$ . Tak uzyskany produkt poddano chromatografii (DCVC,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , heksan  $\rightarrow$   $\text{AcOEt}$ /heksan 2:98). W wyniku krystalizacji z cykloheksanu uzyskano czysty produkt **66** (55 mg, 15%).  $^1\text{H}$

NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 7.33 (d, 1H,  $J=16.1$ ), 7.66-7.78 (m, 7H), 7.86-7.97 (m, 3H), 8.07 (d, 1H,  $J=9.1$ ), 8.99 (d, 1H,  $J=4.6$ ), 9.31-9.35 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 118.2, 120.7, 123.0, 124.1, 124.8, 125.1, 125.8, 125.8, 125.9, 125.9, 126.0, 127.2, 127.3, 127.7, 128.0, 128.4, 130.0, 130.2, 130.5, 130.7, 131.7, 133.3, 133.4, 140.0, 142.0, 147.0, 148.5; EI-HR otrzymano 349.1063 [ $M^+$ ], obliczono 349.1078 (C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>NF<sub>3</sub>);  $\lambda_{\text{abs}}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 323 (21.8), 285 (31.0), 245 (20.2) nm.

### 1-Azaperylen (112):



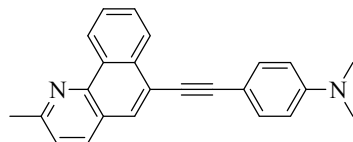
*Methoda A:* związek **109** (4.0 g, 15.7mmol) rozpuszczono w suchym toluenie (100 mL). Następnie dodano potasu (6.1 g, 157.0 mmol) w atmosferze argonu. Reakcję mieszano w 95°C. Po 2 godzinach dodano EtOH do całkowitego zneutralizowania potasu, również pod Ar, przefiltrowano mieszaninę reakcyjną przez Celit i odparowano do sucha. Mieszaninę chromatografowano (DCVC, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, heksan/AcOEt, 95:5). Po krystalizacji (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/eter naftowy 40-60) uzyskano czysty produkt **112** w postaci żółtych kryształów (1196 mg, 30%):  $R_f=0.32$  (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton 99:1); t.t.=250-251°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 7.43 (d, 1H,  $J=5.6$  Hz), 7.52 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.59-7.66 (m, 3H), 7.79 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz), 7.85 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 8.21 (dd, 1H,  $J_1=1.0$  Hz,  $J_2=7.1$  Hz), 8.26 (d, 1H,  $J=7.4$  Hz), 8.51 (d, 1H,  $J=5.6$ Hz), 8.91 (d, 1H,  $J=7.3$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 119.6, 120.6, 121.6, 124.2, 124.3, 125.6, 126.4, 127.0, 129.0, 129.2, 130.5, 131.2, 132.8, 134.1, 137.3, 143.7, 152.1; EI-HR otrzymano 253.0889 [ $M^+$ ], obliczono 253.0892 (C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>N);  $\lambda_{\text{abs}}$  (acetonitryl,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 441 (20.6), 417 (21.3), 370 (5.2), 337 (1.6), 320 (1.4), 291 (1.6), 247 (27.8), 223 (21.9) nm;  $\lambda_{\text{em}}$  (cykloheksan) 448, 477 nm.

*Metoda B:* związek **114** (42 mg, 0.16 mmol) rozpuszczono w suchym toluenie (1 mL). Następnie dodano potasu (12 mg, 1,6 mmol) w atmosferze argonu. Reakcję mieszano w 95°C. Po 2 godzinach dodano EtOH w celu neutralizacji potasu (również pod Ar) przefiltrowano mieszaninę reakcyjną przez Celit i odparowano do sucha. Mieszaninę chromatografowano (DCVC, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, heksan/AcOEt 95:5). Po krystalizacji (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/eter naftowy 40-60) uzyskano czysty produkt **112** w postaci żółtych kryształów (13.7 mg, 34%),  $R_f=0.32$  (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton 99:1).

Czystość 1-azaperylenu otrzymanego metodą B jest tak samo dobra jak czystość uzyskana metodą A.

### 5.2.1.2. Substraty nieulegające reakcji acetoksylowania lub reagujące inaczej

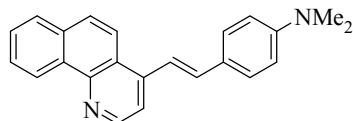
#### 6-(4-(dimetyloamino)fenyloacetylenylo)-2-metylo benzo[*h*]chinolina (**52**):



Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.2 mg, 0.014 mmol), CuI (1.7 mg, 0.009 mmol), N,N-dimetyloaminofenyloacetyleny **51** (109 mg, 0.75 mmol) i 6-bromo-2-metylobenzo[*h*]chinolinę (**47**) (100 mg, 0.370 mmol) umieszczono w suchej kolbie typu

szlenk i dodano bezwodnego dioksanu (0.45 ml), P(*t*-Bu)<sub>3</sub> (117 μl, 0.028 mmol, 0.25 M roztworu w dioksanie), HN(*i*-Pr)<sub>2</sub> (76 μl, 0.540 mmol). Reakcję prowadzono pod argonem w temperaturze pokojowej przez noc. Mieszaninę reakcyjną przesączono na lejku karbowanym. Wykonano chromatografię nanosząc na kolumnę mieszaninę reakcyjną odparowaną z żelem i zawieszoną w heksanie (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/hexan 2:98, 5:95). Po krystalizacji z acetonu otrzymano czysty produkt **52** (47.8 mg, 39%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 2.84 (s, 3H), 3.02 (s, 6H), 6.72 (d, 2H, *J*=8.3), 7.38 (d, 1H, *J*=8.0), 7.55 (d, 2H, *J*=8.5), 7.73-7.81 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, *J*=8.1), 8.52 (d, 1H, *J*=8.2), 9.38 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 25.3, 40.2, 85.3, 95.8, 109.9, 111.9, 120.5, 122.5, 123.8, 124.5, 126.4, 127.1, 128.3, 128.8, 130.9, 132.9, 133.0, 135.7, 145.3, 150.3, 158.0; TOF MS FD-HR otrzymano 336.1638 [M<sup>+</sup>], obliczono 336.1627 (C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>); λ<sub>abs</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ε×10<sup>-3</sup>) 362 (32.3), 313 (16.7), 287 (28.9), 276 (27.4), 250 (38.7) nm; λ<sub>em</sub> (cykloheksan) 411, 390 nm.

#### 4-(4-(dimetyloamino)styrylo)benzo[*h*]chinolina (**64**):

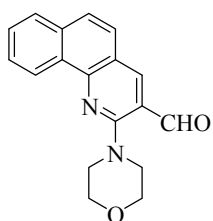


W tubie, pod argonem, umieszczono 4-metylobenzo[*h*]chinolinę (**63**) (100 mg, 0.52 mmol), aldehyd (**56**) (79 mg, 0.53 mmol), *t*-BuOK (67.3 mg, 0.6 mmol) i suchy DMF (0.5 ml). Reakcję ogrzewano przez

godzinę w 80°C, a następnie w temperaturze pokojowej przez 20 godzin. Wykonano ekstrakcję mieszaniny reakcyjnej CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x), a zebraną warstwę organiczną przemyto H<sub>2</sub>O (2x) i solanką (1x). Warstwę ograniczną suszono bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano początkowo olej, który dość szybko skryształizował. Żółte kryształki zawieszono w cykloheksanie i przesączono na lejku ze spiekem. Uzyskano czysty produkt **64** (64 mg, 38%). Uwaga! Związek jest bardzo

nietrwały na żelu.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 3.03 (s, 6H), 6.75 (d, 2H,  $J=8.8$ ), 7.32 (d, 1H,  $J=15.9$ ), 7.54 (d, 2H,  $J=8.7$ ), 7.67-7.76 (m, 4H), 7.83 (d, 1H,  $J=9.1$ ), 7.91 (d, 1H,  $J=7.3$ ), 8.14 (d, 1H,  $J=9.1$ ), 8.92 (d, 1H,  $J=4.8$ ), 9.33 (d, 1H,  $J=8.1$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 40.3, 112.2, 117.2, 118.0, 121.1, 124.0, 124.8, 124.9, 127.0, 127.2, 127.6, 128.1, 128.5, 131.6, 133.3, 135.4, 144.0, 146.8, 148.1, 150.8; EI-HR otrzymano 324.1618 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 324.1626 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 377 (9.5), 351 (9.8), 271 ((29.7), 241 (38.7) nm;  $\lambda_{\text{em}}$  (cykloheksan) 427, 457 nm.

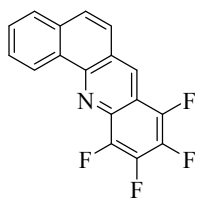
### 3-Formylo-2-morfolinobenzo[*h*]chinolina (73):



3-Formylo-2-chlorobenzo[*h*]chinolinę (**72**) (242 mg, 1 mmol) i morfolinę (0.5 ml, 5.7 mmol) ogrzewano w tubie w 100°C przez 20 godzin. Mieszaninę reakcyjną poddano chromatografii (DCVC,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , heksan  $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan 1:9, 1:4 (odzyskując nieprzereagowany substrat), 1:3, 1:2 (uzyskując produkt)).

Krystalizując z AcOEt uzyskano żółte kryształy czystego produktu **73** (107 mg, 37%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 3.64 (t, 4H,  $J=4.8$ ), 3.98 (t, 4H,  $J=4.7$ ), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.65 (d, 2H,  $J=1.7$ ), 8.50 (s, 1H), 9.12-9.16 (m, 1H), 10.22 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 51.6, 66.8, 120.7, 121.3, 125.4, 125.4, 125.7, 126.8, 127.9, 129.3, 130.3, 135.3, 142.5, 148.1, 158.6, 189.8; EI-HR otrzymano 292.1213 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 292.1212 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 410 (3.8), 288 (42.8) nm;  $\lambda_{\text{em}}$  (cykloheksan) 419 nm.

### 8,9,10,11-Tetrafluorobenzo[*c*]akrydyna (95):



W dwuszyjnej kolbie (100 ml) umieszczono pentafluorobenzaldehyd (**58**), 1-aminonaftalen (**53**) oraz 1,2-dichlorobenzen (30 ml). Ogrzewano tą mieszaninę w temperaturze wrzenia (179°C), w atmosferze argonu przez 2.5 godziny. Następnie wyłączono grzanie i pozostawiono kolbę w łaźni do powolnego ostudzenia co zakończyło się wykrystalizowaniem właściwego produktu. Żółty osad odsączono na lejku ze spiekim i przemyto gorącym AcOEt. W wyniku krystalizacji z gorącego AcOEt otrzymano czysty produkt **95** (1.071g, 51%).

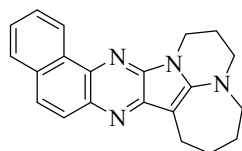
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$ ) 8.00-8.25 (m, 5H), 9.16 (d, 1H,  $J=9.4$ ), 9.81 (s, 1H), 11.50 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, TFA,  $\delta$ ) 110.8, 112.7, 113.1, 113.5, 114.4, 114.6, 114.9, 115.3, 115.7, 117.6, 120.4,

123.4, 123.5, 126.8, 129.8, 130.2, 132.5, 135.6, 137.4, 141.0, 142.3;  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz, TFA,  $\delta$ ) -155.46 (t, 1F,  $J=15.5$ ), -152.16 (t, 1F,  $J=16.2$ ), -144.48-(-144.36) (m, 1F), -138.22-(-138.10) (m, 1F); EI-HR otrzymano 301.0504 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 301.0515 ( $\text{C}_{17}\text{H}_7\text{NF}_4$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  (cykloheksan) 390, 370, 278 nm;  $\lambda_{\text{em}}$  (cykloheksan) 441, 417, 395 nm.

*Synteza pochodnych diazaindolu:*

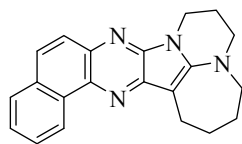
Tubę zawierającą 2,3-dichlorobenzof[*h*]chinolinę (**136**) (0.2 g, 0.8 mmol) oraz DBU (360  $\mu\text{l}$ , 2.4 mmol) umieszczono w nagrzanej do 115°C łaźni i ogrzewano przez 10 minut. Otrzymano dwa izomery, które rozdzielono stosując chromatografię kolumnową ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$  99:1, 93:7, 9:1). W wyniku krystalizacji ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) otrzymano czyste, ciemnożółte produkty: (**137**), (35 mg, 13%),  $R_f=0.70$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  96:4) i (**138**), (61 mg, 23%),  $R_f=0.56$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1).

**2,3,4,5,6,7-heksahydro-1*H*-3a,8,15,15b-tetraazabenz[3,4]azuleno[2,1-*b*]fenantren**



(**137**) Temperatura rozkładu=203–232°C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1.81-1.86 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 2.19-2.24 (m, 2H), 3.01 (t, 2H,  $J=6.0$  Hz), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.32 (t, 2H,  $J=5,6$  Hz), 4.26 (t, 2H,  $J=6.0$  Hz), 7.54 (t, 1H,  $J=7.3$  Hz), 7.64 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz), 7.81 (d, 1H,  $J=9.0$  Hz), 7.88 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 8.00 (d, 1H,  $J=9.0$  Hz), 9.19 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 22.0, 23.3, 27.2, 30.0, 38.1, 50.0, 56.3, 90.9, 123.1, 125.6, 125.8, 126.2, 127.3, 127.5, 131.3, 131.8, 133.2, 138.8, 139.9, 142.8, 150.9; EI-HR otrzymano 328.1672 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 328.1688 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  (acetonitryl,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 273 (22.9), 281 (22.3), 295 (18.8), 313 (12.5), 325 (11.4), 419 (13.2) nm.

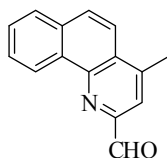
**2,3,4,5,6,7-heksahydro-1*H*-3a,8,15,15b-tetraazabenz[3,4]azuleno[1,2-*b*]fenantren**



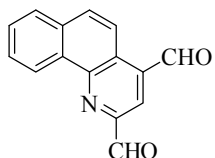
(**138**) Temperatura rozkładu = 192–219°C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1.86-1.91(m, 2H), 1.96-2.02 (m, 2H), 2.24-2.30 (m, 2H), 3.12 (t, 2H,  $J=5.7$  Hz), 3.32-3.36 (m, 2H), 3.41 (t, 2H,  $J=5,7$  Hz), 4.25 (t, 2H,  $J=6.0$  Hz), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.76 (d, 1H,  $J=8.9$  Hz), 7.67-7.91 (m, 2H), 9.35-9.42 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 22.1, 23.3, 27.2, 30.2, 38.2, 49.9, 56.5, 91.7, 124.0, 125.1, 125.8, 126.2, 126.9, 127.4, 131.6, 132.0, 134.9, 137.7, 140.7, 142.0, 150.8; EI-HR otrzymano 328.1678 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 328.1688 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  (acetonitryl,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 242 (28.3), 261 (21.3), 269 (17.7), 299 (33.1), 328 (10.1), 424 (16.5) nm.

*Utlenianie grupy metylowej za pomocą SeO<sub>2</sub>:*

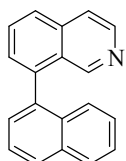
2,4-Dimetyloaminobenzo[*h*]chinolinę (**54**) (500 mg, 2.4 mmol) i SeO<sub>2</sub> (1.2 g) ogrzewano w temperaturze wrzenia w dioksanie (25 ml) przez 38 godzin. Następnie przesączono mieszaninę reakcyjną przez celit i odparowano przesącz do sucha. Suchą masę rozpuszczono na gorąco w AcOEt i odparowano z żelem. Wykonano chromatografię (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan 1:4, 2:3, 1:1), w wyniku której rozdzielono dwa produkty, które przekrystalizowano z gorącego AcOEt. Otrzymano monoaldehyd **167** (326 mg, 61%) oraz dialdehyd **168** (67 mg, 19%).

**2-Formylo-4-metylobenzo[*h*]chinolina (167):**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 2.77 (s, 3H), 7.69-7.81 (m, 2H), 7.85-7.96 (m, 4H), 9.40 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=1.0 Hz, *J*<sub>2</sub>=2.0 Hz), 10.29 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 119.3, 121.0, 124.9, 127.7, 127.8, 128.4, 128.6, 130.2, 131.2, 133.4, 145.3, 146.0, 150.5 (zakres widma nie uwzględnił dwóch sygnałów C-CHO i C-CH<sub>3</sub>); EI-HR otrzymano 221.0848 [M<sup>+</sup>], obliczono 221.0841 (C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO); λ<sub>abs</sub> (cykloheksan) 358, 341, 336, 323, 285, 258;

**2,4-Diformylobenzo[*h*]chinolina (168):**

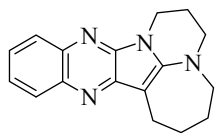
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 7.79-7.87 (m, 2H), 7.96-7.80 (m, 1H), 8.12 (d, 1H, *J*=9.2), 8.50 (s, 1H), 8.93 (d, 1H, *J*=9.2), 9.41-9.44 (m, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.60 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 120.9, 122.2, 125.0, 125.3, 128.0, 128.4, 129.6, 131.1, 133.4, 133.6, 137.5, 147.8, 151.2, 192.4, 192.9; EI-HR otrzymano 235.06390 [M<sup>+</sup>], obliczono 235.06333 (C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>); Anal. Elem. obliczono dla C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>: C-76.59, H-3.86 N-5.95 otrzymano: C-76.30, H-3.97, N-5.91 %.

**5.2.2. Inne związki****8-(1-Naftylo)-izochinolina (114):**

Do mieszaniny 8-bromoizochinoliny (**113**) (624 mg, 3.0 mmol), kwasu 1-naftalenoboronowego (**110**) (824 mg, 4.5 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (13.2 mg, 0.06 mmol) i K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 mmol, 828 mg) dodano PEG-400 (20 mL). Reakcję mieszano przez noc w temperaturze 45°C. Następnie dodano wody, ekstrahowano CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x), warstwę ograniczną suszono bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po

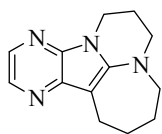
odsączeniu środka suszającego odparowano rozpuszczalnik. Czysty produkt wyizolowano stosując chromatografię kolumnową (SiO<sub>2</sub>, heksan → heksan/AcOEt, 95:5, 9:1). Otrzymano 693 mg (91%) związku **114** w postaci bezbarwnych kryształów, t.t. 95-96 °C; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 7.31-7.37 (m, 2H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.76 (d, 1H, *J*=5.6), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.92-8.00 (m, 3H), 8.53 (d, 1H, *J*=5.8), 8.83 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 120.7, 125.2, 126.0, 126.1, 126.37, 126.41, 127.9, 128.1, 128.3, 128.6, 129.3, 130.1, 123.7, 133.5, 136.05, 136.09, 129.4, 142.5, 151.3; EI-HR otrzymano 255.1037 [M<sup>+</sup>], obliczono 255.1048 (C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N).

**2,3,4,5,6,7-Heksahydro-1*H*-3a,8,13,13b-tetraazabenzob[*b*]cyklohepta[1,2,3-*jk*]fluoren (130):**



Tubę zawierającą 2,3-dichlorochinoksalinę (500 mg, 2.5 mmol) i DBU (1.12 μl, 7.5 mmol) ogrzewano w 150°C przez 45 minut. Ciepłą mieszaninę reakcyjną rozpuszczono w MeOH i ochłodzono do temperatury pokojowej. Następnie dodano wody, a wytrącony czarny osad odsączono i wyrzucono. Do wodnego przesączu dodano CH<sub>3</sub>COOH (10 ml) i ekstrahowano CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×50 ml) pozbywając się produktów ubocznych reakcji. Frakcję wodną zneutralizowano NaHCO<sub>3</sub>, następnie ekstrahowano CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Połączone frakcje przemyto wodą, suszono Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, odparowano. W wyniku krystalizacji (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O) otrzymano czysty produkt (250 mg, 35%). t.t.=167-168°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 1.81-1.90 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.22-2.30 (m, 2H), 2.99 (t, 2H, *J*=6 Hz), 3.37 (t, 2H, *J*=5.5 Hz), 3.42 (t, 2H, *J*=5.5 Hz), 4.20 (t, 2H, *J*=6 Hz), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.90-7.96 (m, 1H), 8.02 (d, 1H, *J*=8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 22.0, 23.2, 27.1, 29.9, 38.1, 49.9, 56.4, 90.2, 124.2, 125.5, 2 □ 127.4, 137.1, 141.8, 144.0, 152.1; EI-HR otrzymano 278.1546 [M<sup>+</sup>], obliczono 278.1532 (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>); λ<sub>abs</sub> (acetonitryl, ε×10<sup>-3</sup>) 279 ( 37.3 ), 350 ( 12.3 ), 418 (12.4) nm; Anal. Elem. obliczono dla C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>: C-73.15, H-6.47, N-19.99, otrzymano: C-73.35, H-6.52, N-20.13 %.

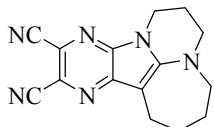
**2,3,4,5,6,7-Heksahydro-1*H*-3a,8,11,11b-tetraazacyklohepta[1,2,3-*jk*]fluoren (131):**



2,3-Dichloropirazyne (300 mg, 2 mmol) i DBU (900 μl, 1.6 ekw., 2 mmol) ogrzewano w tubie w 110°C przez 1 godzinę. Gorącą mieszaninę reakcyjną rozpuszczono w MeOH i ochłodzono do temperatury pokojowej. Metanol częściowo odparowano, naniesiono na kolumnę z

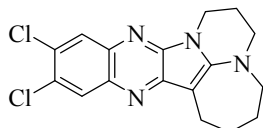
żelem i chromatografowano ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 99:1) otrzymując czysty produkt **131** (190 mg, 42%). t.t.=95°C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1.76-1.81 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H), 2.89 (t, 2H,  $J=6$  Hz), 3.24 (t, 2H,  $J=5.5$  Hz), 3.35 (t, 2H,  $J=5.6$  Hz), 4.13 (t, 2H,  $J=6$  Hz), 7.77 (d, 1H,  $J=2.97$  Hz), 8.09 (d, 1H,  $J=2.97$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 22.1, 23.1, 27.3, 30.4, 38.2, 50.1, 56.7, 92.4, 130.9, 136.6, 139.4, 141.5, 147.9; EI-HR otrzymano 228.1368 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 228.1375 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  (acetonitryl,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 261 (12.8), 312 (4.1), 370 (7.7) nm.

**2,3,4,5,6,7-Heksahydro-1H-3a,8,11,11b-tetraazacyklohepta-[1,2,3-jk]fluoren-9,10-dikarbonitryl (132):**



Tubę zawierającą 2,3-dichloro-5,6-dicyjanopirazynę (200 mg, 1 mmol) i DBU (250  $\mu\text{l}$ , 1.3 mmol) umieszczono w nagrzanej do 125°C łaźni i ogrzewano przez 3 minuty. Do gorącej mieszaniny reakcyjnej dodano  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Po kilku minutach wypadły żółte kryształy produktu (**132**) (186 mg, 67%). t.t.=300-303°C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1.83-1.90 (m, 2H), 1.99-2.03 (m, 2H), 2.26-2.31 (m, 2H), 2.87 (t, 2H,  $J=6$  Hz), 3.48-3.53 (m, 4H), 4.16 (t, 2H,  $J=6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 21.2, 22.6, 26.3, 29.2, 38.4, 49.6, 56.1, 94.9, 115.8, 116.5, 117.3, 126.5, 138.8, 141.5, 153.7; EI-HR otrzymano 278.1270 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 278.1280 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_6$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  (acetonitryl,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 268 (25.9), 301 (20.0), 397 (22.3) nm; Anal. Elem. obliczono dla  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_6$ : C-64.73; H-5.07; N-30.20, otrzymano: C-64.68; H-5.20; N-30.20 %.

**10,11-Dichloro-2,3,4,5,6,7-heksahydro-1H-3a,8,13,13b-tetraazabenzocyclohepta[1,2,3-jk]fluoren (133):**



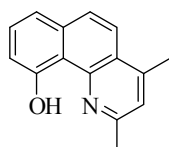
Tubę zawierającą 2,3,6,7-tetrachlorochinoksalinę (100 mg, 0.37 mmol) oraz DBU (166  $\mu\text{l}$ , 1.11 mmol) umieszczono w łaźni olejowej, którą następnie ogrzano do 150°C (w tej temperaturze następuje zmiana stanu skupienia w ciekły). Po osiągnięciu przez łaźnię powyższej temperatury reakcję zakończono. Do gorącej mieszaniny reakcyjnej dodano  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Po kilku minutach wytrąciły się kryształy produktu **133** (90 mg, 70%). t.t.=245-249°C;  $^1\text{H}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1.83-1.89 (m, 2H), 1.96-2.01 (m, 2H), 2.23-2.29 (m, 2H), 2.94 (t, 2H,  $J=6$  Hz), 3.41 (t, 2H,  $J=5.5$  Hz), 3.45 (t, 2H,  $J=5.7$  Hz), 4.15 (t, 2H,  $J=6$  Hz), 7.97 (s, 1H), 8.07 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 21.8,



21.9, 23.0, 26.9, 29.6, 38.0, 49.9, 56.4, 90.4, 127.0, 127.7, 128.0, 128.9, 136.0, 139.9 (szer.), 142.3, 144.6 (szer.), 152.9; 22.0, 23.2, 27.1, 29.9, 38.1, 49.9, 56.4, 90.2, 124.2, 125.5, 2×127.4, 137.1, 141.8, 144.0, 152.1; EI-HR otrzymano 346.0764 [ $M^+$ ], obliczono 346.0752 ( $C_{17}H_{16}N_4Cl_2$ );  $\lambda_{abs}$  (acetonitryl,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 235 (24.9), 291 (32.7), 343 (5.1) 358 (7,7) 437 (11,9) nm.

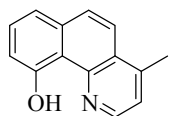
### 5.2.3. Produkty finalne wykazujące fluorescencję

#### 10-Hydroksy-2,4-dimetylobenzo[*h*]chinolina (149) – DiMeHBQ:



2,4-Dimetylobenzo[*h*]chinolinę (**54**) (124 mg, 0.6 mmol),  $PhI(OAc)_2$  (397 mg, 1.2 mmol) i  $Pd(OAc)_2$  (3.7 mg, 0,0115 mmol) zawieszono w MeCN (4.8 mL). Reakcję prowadzono w grubościenniej tubie, mieszając w 150°C przez 15 godzin. Mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej, odparowano do sucha, rozpuszczono w MeOH, przesączono przez celit w celu pozbycia się związków palladu. Do przesączu dodano niewielki nadmiar NaOH poddając związek hydrolizie. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez kilka godzin. Odparowano MeOH, wykonano ekstrakcję  $CH_2Cl_2$  zobojętniając dwufazową mieszaninę 10% HCl, warstwę ograniczną suszono bezwodnym  $Na_2SO_4$ . Uzyskany osad poddano chromatografii (DCVC,  $Al_2O_3$ , heksan → heksan/ $CH_2Cl_2$  9:1). W wyniku krystalizacji z gorącego cykloheksanu uzyskano czysty produkt **149** (79.6 mg, 59%).  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 2.70 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H,  $J_1=1.0$  Hz,  $J_2=7.8$  Hz), 7.57 (t, 1H,  $J=7.8$ ), 7.74 (s, 2H), 15.57 (s, 1H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 19.2, 24.2, 113.4, 116.1, 117.7, 120.6, 122.4, 123.3, 127.6, 129.5, 135.0, 145.1, 147.3, 153.8, 159.8; EI-HR otrzymano 223.0992 [ $M^+$ ], obliczono 223.0997 ( $C_{15}H_{13}NO$ ); Anal. Elem. obliczono dla  $C_{15}H_{13}NO$ : C-80.69, H-5.87, N-6.27%;  $\lambda_{abs}$  ( $CH_2Cl_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 372 (9.8), 305 (6.8), 267 (24.3), 244 (68.8); otrzymano C-80.37, H-5.91, N-6.23;  $\lambda_{em}$  (acetonitryl) 573 nm.

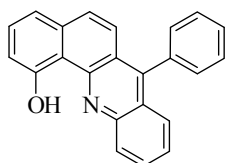
#### 10-Hydroksy-4-metylobenzo[*h*]chinolina (151) – MeHBQ:



4-Metylobenzo[*h*]chinolinę (**63**) ( 67 mg, 0.37 mmol),  $PhI(OAc)_2$  (234 mg, 0.69 mmol) i  $Pd(OAc)_2$  (1.56 mg, 0,007 mmol) zawieszono w MeCN (3 mL). Reakcję prowadzono w grubościenniej tubie, mieszając w 120°C

przez 9 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik do sucha. Mieszaninę reakcyjną rozpuszczono w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , odparowano z żelem i chromatografowano (DCVC,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , heksan  $\rightarrow$  heksan/AcOEt 98:2). Substrat **63** jest eluowany z kolumny jako pierwszy i nie wykazuje fluorescencji, fenol **151** na żelu fluoryzuje na niebiesko (w roztworze na ciemnopomarańczowo) i jego polarność jest zbliżona do substratu. Zebraną mieszaninę dwóch produktów (fenolu i odpowiedniego octanu) poddano łagodnej hydrolizie w MeOH z niewielkim nadmiarem NaOH. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez kilka godzin. Następnie wykonano ekstrakcję  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zobojętniając dwufazową mieszaninę 10% HCl i suszono warstwę ograniczną bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . W wyniku krystalizacji z gorącego MeCN wypadają zanieczyszczenia, podczas gdy związek główny pozostaje czysty w roztworze. Uzyskano czysty jasnożółty produkt **151** (17 mg, 22%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 2.76 (s, 3H), 7.22 (dd, 1H,  $J_1=1.1$  Hz,  $J_2=7.8$  Hz), 7.37 (dd, 1H,  $J_1=0.6$  Hz,  $J_2=4.7$  Hz), 7.39 (dd, 1H,  $J_1=1.1$  Hz,  $J_2=7.8$  Hz), 7.60 (t, 1H,  $J=7.8$ ), 7.78 (d, 2H,  $J=1.4$ ), 8.65 (d, 1H,  $J=4.7$ ), 15.28 (szer. s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 19.3, 113.9, 116.2, 117.9, 120.6, 122.1, 125.5, 128.7, 129.7, 134.8, 144.3, 145.1, 147.8, 159.6; EI-HR otrzymano 209.0849 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 209.0841 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 372 (9.8), 305 (6.9), 267 (24.3), 244 (68.8);  $\lambda_{\text{em}}$  (acetonitryl) 584 nm.

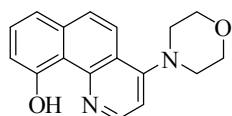
### 1-Hydroksy-7-fenylobenzo[*c*]akrydyna (**153**) – PhHBA:



7-Fenylobenzo[*c*]akrydyna (**89**) (51 mg, 0.166 mmol),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (107 mg, 0.33 mmol) i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3.7 mg, 0.0166 mmol) zawieszono w 1,4-dioksanie (1.4 mL). Reakcję prowadzono w grubościenniej tubie, mieszając w  $150^\circ\text{C}$  przez 15 godzin. Mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej, odparowano do sucha, rozpuszczono w MeOH/THF, przesączono przez celit w celu pozbycia się związków palladu. Do przesączu dodano niewielki nadmiar NaOH poddając związek hydrolizie przez kilka godzin w temperaturze pokojowej. Odparowano MeOH, wykonano ekstrakcję  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zobojętniając dwufazową mieszaninę 10% HCl, warstwę ograniczną suszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Uzyskany osad poddano chromatografii (DCVC,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , heksan  $\rightarrow$  heksan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  99:1, 98:2, 96:4). W wyniku krystalizacji z gorącego cykloheksanu uzyskano czysty produkt **153** (34 mg, 64%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 7.32 (d, 2H,  $J=7.6$ ), 7.39 (d, 1H,  $J=9.4$ ), 7.43-7.45 (m, 2H), 7.53 (ddd, 1H,  $J_1=1.2$  Hz,  $J_2=6.7$

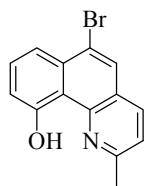
Hz,  $J_3=7.3$  Hz), 7.50 (d, 1H,  $J=9.4$ ), 7.59-7.67 (m, 4H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.30 (d, 1H,  $J=8.5$ ), 16.10 (szer. s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 115.1, 115.2, 118.2, 123.2, 123.3, 125.3, 126.1, 126.7, 127.5, 128.6, 128.6, 128.7, 130.2, 130.3, 131.0, 135.0, 135.6, 143.6, 146.9, 149.9, 160.9; EI-HR otrzymano 321.1167 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 321. 1154 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{NO}$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 420 (10.4), 370 (6.4), 352 (5.9), 269 (45.8);  $\lambda_{\text{em}}$  (acetonitryl) 642 nm.

### 10-Hydroksy-4-morfolinobenzo[*h*]chinolina (154) - WMHBQ:



4-Morfolinobenzo[*h*]chinolinę (**86**) (70 mg, 0.26 mmol),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (167 mg, 0.52 mmol) i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5.8 mg, 0,026 mmol) zawieszono w MeCN (1.2 mL). Reakcję prowadzono w grubościennym tubie, mieszając w  $80^\circ\text{C}$  przez 50 minut. za pomocą TLC (heksan/AcOEt 4:1) odnotowano całkowitą konwersję. Następnie odparowano acetonitryl do sucha, a mieszaninę reakcyjną rozpuszczono w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , odparowano z żelem i poddano chromatografii (DCVC,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  zasadowy, heksan  $\rightarrow$  heksan/AcOEt 95:5, 9:1). Zebraną mieszaninę dwóch produktów poddano hydrolizie (MeOH/THF/ $\text{H}_2\text{O}$ /NaOH) w temperaturze pokojowej przez kilka godzin. Następnie wykonano ekstrakcję  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zubożając dwufazową mieszaninę 10% HCl, warstwę ograniczną suszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . W wyniku krystalizacji z gorącego cykloheksanu uzyskano czysty jasnożółty produkt **154** (19 mg, 26%).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 3.27 (t, 4H,  $J=4.2$ ), 4.00 (t, 4H,  $J=4.2$ ), 7.04 (d, 1H,  $J=4.8$ ), 7.18 (d, 1H,  $J=7.8$ ), 7.37 (d, 1H,  $J=7.8$ ), 7.58 (t, 1H,  $J=7.8$ ), 7.74 (d, 1H,  $J=9.0$ ), 7.81 (d, 1H,  $J=9.6$ ), 8.65 (d, 1H,  $J=5.4$ ), 15.35 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 52.5, 66.8, 109.3, 113.7, 116.6, 117.7, 119.9, 120.3, 127.6, 129.8, 134.8, 145.5, 149.5, 156.9, 159.6; EI-HR otrzymano 280.1203 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 280.1212 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 373 (8.7), 356 (7.0), 329 (7.6), 267 (13.9);  $\lambda_{\text{em}}$  (acetonitryl) 574 nm.

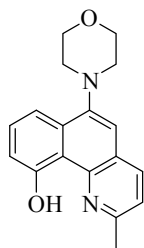
### 6-Bromo-10-hydroksy-2-metylobenzo[*h*]chinolina (158) – MeBrHBQ:



6-Bromo-2-metylobenzo[*h*]chinolinę (**47**) (60 mg, 0.22 mmol),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (142 mg, 0.44 mmol) i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2.5 mg, 0,011 mmol) zawieszono w MeCN (1.8 mL). Reakcję prowadzono w grubościennym tubie, mieszając w  $150^\circ\text{C}$  przez 15 godzin. Mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej, odparowano do sucha, rozpuszczono w MeOH i poddano hydrolizie w

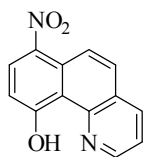
temperaturze pokojowej mieszając reakcję przez kilka godzin z nadmiarem NaOH. Wykonano ekstrakcję  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zobojętniając dwufazową mieszaninę 10% HCl, suszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Uzyskany osad przechromatografowano (DCVC,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , heksan/AcOEt 98:2). Uzyskano czysty produkt **158** (29 mg, 46%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 2.80 (s, 3H), 7.31 (dd, 1H,  $J_1=1.0$  Hz,  $J_2=8.0$  Hz), 7.39 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz), 7.68 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.80 (dd, 1H,  $J_1=1.0$  Hz,  $J_2=8.2$  Hz), 8.03 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz), 8.42 (dd, 1H,  $J_1=1.3$  Hz,  $J_2=8.3$  Hz), 15.41 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 24.4, 115.0, 116.1, 117.8, 121.8, 123.0, 124.0, 127.9, 130.6, 133.2, 135.9, 146.7, 154.9, 159.7; EI-HR otrzymano 286.9933 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 286.9946 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NO}^{79}\text{Br}$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 378 (7.2), 363 (6.3), 319 (5.0), 249 (41.5), 241 (43.6);  $\lambda_{\text{em}}$  (acetonitryl) 578nm;  $\Phi_f$  (acetonitryl) 0.002, (cykloheksan) 0.018.

### 10-Hydroksy-2-metylo-6-morfolinobenzo[h]chinolina (**160**) – Me6MHBQ:



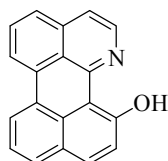
6-Morfolino-2-metylobenzo[h]chinolinę (**48**) (100 mg, 0.36 mmol),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (162 mg, 0.72 mmol) i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (8 mg, 0,036 mmol) zawieszono w 1,4-dioksanie (3 mL). Reakcję prowadzono w grubościenniej tubie, mieszając w  $150^\circ\text{C}$  przez 16 godzin. Mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej, odparowano do sucha, rozpuszczono w MeOH, przesączono przez celit w celu pozbycia się związków palladu.

Do przesączu dodano NaOH i mieszano w temperaturze pokojowej przez kilka godzin poddając związek hydrolizie. Odparowano MeOH, wykonano ekstrakcję  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zobojętniając dwufazową mieszaninę 10% HCl i suszono warstwę organiczną bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Uzyskany osad poddano chromatografii (DCVC,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , heksan, heksan/AcOEt 98:2). W wyniku krystalizacji z cykloheksanu uzyskano czysty product **160** (23 mg, 22%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 2.78 (s, 3H), 3.17 (szer. s, 4H), 4.00 (t, 4H,  $J=4.5$  Hz), 7.13 (s, 1H), 7.26 (d, 1H,  $J=6.1$  Hz), 7.36 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz), 7.61 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.74 (d, 1H,  $J=8.0$ ), 8.06 (d, 1H,  $J=8.2$ ), 15.54 (szer. s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 24.1, 53.3, 67.3, 111.4, 113.7, 114.0, 116.6, 121.4, 124.5, 129.6, 131.8, 135.9, 145.2, 148.8, 152.6, 160.2; ESI-HR otrzymano 295.1454 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], obliczono 295.1441 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 840 (0.2), 381 (7.7), 323 (9.3), 268 (18.2), 248 (41.1);  $\lambda_{\text{em}}$  (acetonitryl) 574 nm.

**10-Hydroksy-7-nitrobenzo[*h*]chinolina (163) – 7NO<sub>2</sub>HBQ:**

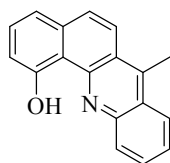
7-Nitrobenzo[*h*]chinolinę (**39**) (805 mg, 3.6 mmol), PhI(OAc)<sub>2</sub> (2.3 g, 7.2 mmol) i Pd(OAc)<sub>2</sub> (80.7 mg, 0,36 mmol) zawieszono w MeCN (14 mL).

Reakcję prowadzono w grubościennej tubie, mieszając w 150°C przez 20 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowano do sucha. Wykonano chromatografię (DCVC, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, heksan/AcOEt 95:5). W wyniku krystalizacji (toluen/cykloheksan) uzyskano czysty produkt **163** (131 mg, 17%). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 7.21 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 7.72 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=4.8 Hz, *J*<sub>2</sub>=8.1 Hz), 7.92 (d, 1H, *J*=9.5 Hz), 8.39 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=1.5 Hz, *J*<sub>2</sub>=8.1 Hz), 8.51 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=4.4 Hz, *J*<sub>2</sub>=8.8 Hz), 8.87 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 8.92 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=1.8 Hz, *J*<sub>2</sub>=4.8 Hz), 16.57 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 113.3, 115.1, 122.8, 122.8, 123.4, 123.8, 125.8, 128.5, 128.8, 129.4, 137.0, 137.2, 145.8, 137.1, 165.7; EI-HR otrzymano 240.0534 [M<sup>+</sup>], obliczono 240.0535 (C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>); λ<sub>abs</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ε×10<sup>-3</sup>) 371 (12.5), 264 (15.2); λ<sub>em</sub> (acetonitryl) 557 nm.

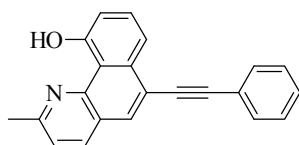
**12-Hydroksy-1-azaperylen (169) – HAP:**

1-Azaperylen (**112**) (70 mg, 0.28 mmol), PhI(OAc)<sub>2</sub> (180 mg, 0.56 mmol) i Pd(OAc)<sub>2</sub> (7 mg, 0,032 mmol) zawieszono w *n*-butanolu (4.8 mL). Reakcję prowadzono w grubościennej tubie, mieszając w 150°C

przez 25 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik do sucha i dodano CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Mieszaninę reakcyjną odparowano z żelem i chromatografowano (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, heksan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:1, 2:1). Poprzez krystalizację (MeOH) uzyskano czysty produkt **169** (52 mg, 70%). Reakcję przeprowadzono również w większe skali (1.25 mmol) w tych samych warunkach, uzyskując 204 mg (60%) związku **169**: R<sub>f</sub>=0.34 (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton 9:1); t.t.=260-265°C; IR (KBr/cm<sup>-1</sup>) 2923, 2853, 1744, 1629, 1590, 1562, 1285, 1211, 1125; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 7.12 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz), 7.15 (d, 1H, *J*=9.1 Hz), 7.42 (t, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.50 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 7.73-7.77 (m, 3H), 7.80 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 8.29 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 8.38 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=0.8 Hz, *J*<sub>2</sub>=7.8 Hz), 16.96 (br. s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 115.6, 119.7, 122.8, 122.9, 123.4, 123.7, 124.7, 125.2, 126.7, 128.7, 130.1, 131.8, 132.7, 134.5, 135.8, 136.7, 152.3, 172.5; EI-HR otrzymano 269.0843 [M<sup>+</sup>], obliczono 269.0841 (C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>NO); λ<sub>abs</sub> (acetonitryl, ε×10<sup>-3</sup>) 516 (13.2), 481 (10.9), 450 (9.4), 371 (5.4), 353 (3.9), 316 (2.5), 283 (6.5); λ<sub>em</sub> (cykloheksan) 519, 556 nm.

**1-Hydroksy-7-metylobenzo[*c*]akrydyna (170) – MeHBQ:**

7-Metylobenzo[*c*]akrydynę (**94**) (50 mg, 0.2 mmol),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (129 mg, 0.4 mmol) i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (4.5 mg, 0,02 mmol) zawieszono w MeCN (1.7 mL). Reakcję prowadzono w grubościenniej tubie, mieszając w 150°C przez 17.5 godziny. Mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej, odparowano do sucha, rozpuszczono w MeOH/THF, przesączono przez celit w celu pozbycia się związków palladu. Do przesączu dodano niewielki nadmiar NaOH poddając związek hydrolizie. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez kilka godzin. Odparowano MeOH, wykonano ekstrakcję  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zobojętniając dwufazową mieszaninę 10% HCl, warstwę ograniczną suszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Uzyskany osad poddano chromatografii (DCVC,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , heksan  $\rightarrow$  heksan/AcOEt 97:3). Otrzymany osad zawieszono w mieszaninie MeOH/Heksan, następnie przesączono uzyskując czysty produkt **170** (15 mg, 27%).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 3.03 (s, 3H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.82 (d, 1H,  $J=9.3$ ), 8.31 (d, 1H,  $J=8.6$ ), 8.20 (d, 1H,  $J=5.6$ ), 16.18 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 14.0, 115.1, 118.0, 118.2, 121.3, 123.2, 124.3, 125.3, 125.9, 127.7, 128.4, 130.0, 130.8, 134.8, 142.2, 142.8, 149.1, 160.8; EI-HR otrzymano 259.0991 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 259.0997 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 417 (8.4), 367 (5.6), 350 (5.4), 334 (4.6), 268 (44.3), 247 (25.7);  $\lambda_{\text{em}}$  (acetonitryl) 632 nm.

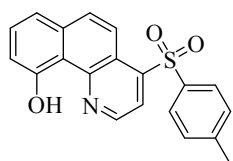
**6-Fenyloacetylenylo-10-hydroksy-2-metylobenzo[*h*]chinolina (175) –****MePhYnHBQ:**

6-Fenyloacetyleno-2-metylobenzo[*h*]chinolinę (**50**) (73.5 mg, 0.25 mmol),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (161 mg, 0.5 mmol) i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1.12 mg, 0,005 mmol) zawieszono w MeCN (2.1 mL). Reakcję prowadzono w grubościenniej tubie, mieszając w 120°C przez 4.5 godziny. Następnie odparowano rozpuszczalnik do sucha. Mieszaninę reakcyjną odparowano z żelem i chromatografowano (DCVC,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , heksan  $\rightarrow$  heksan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  95:5, 1:9). Hydroliza octanu do produktu **175** zachodzi całkowicie podczas chromatografii. W wyniku krystalizacji z gorącego EtOH uzyskano czysty, jasnożółty produkt **175** (41 mg, 53%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 2.82 (s, 3H), 7.33 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.38-7.43 (m, 4H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.70 (d, 1H,  $J=8.0$ ), 7.89 (s, 1H), 7.99 (d, 1H,  $J=7.7$ ) 8.10 (d, 1H,  $J=8.2$ ), 15.28 (szer. s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

24.4, 87.2, 94.8, 114.5, 115.2, 116.6, 121.3, 121.7, 123.0, 123.5, 128.5, 128.7, 128.9, 130.4, 131.8, 134.3, 136.8, 146.8, 155.0, 159.6; EI-HR otrzymano 309.1148 [ $M^+$ ], obliczono 309.1154 ( $C_{22}H_{15}NO$ );  $\lambda_{abs}$  ( $CH_2Cl_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 594 (0.1), 385 (9.7), 345 (14.8), 280 (30.8), 249 (43.2);  $\lambda_{em}$  ( $CH_2Cl_2$ ) 612 nm, (acetonitryl) 602 nm.

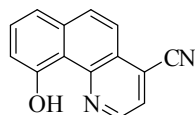
#### 5.2.4. Produkty finalne nie wykazujące fluorescencji

##### 10-Hydroksy-4-tosylobenzo[*h*]chinolina (155) – WTshBQ:



4-Tosylobenzo[*h*]chinolinę (**84**) (47 mg, 0.14 mmol),  $PhI(OAc)_2$  (90 mg, 0.28 mmol) i  $Pd(OAc)_2$  (0.6 mg, 0.0027 mmol) zawieszono w MeCN (3 mL). Reakcję prowadzono w grubościennej tubie, mieszając w 75°C przez 15 godzin. Odparowano acetonitryl, osad rozpuszczono w  $CH_2Cl_2$  i odparowano z żelem. Wykonano chromatografię (DCVC,  $Al_2O_3$ , heksan, heksan/AcOEt 8:2). Uzyskaną mieszaninę dwóch produktów poddano hydrolizie (MeOH/THF/ $H_2O$ /niewielki nadmiar NaOH). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez kilka godzin. Następnie ekstrahowano  $CH_2Cl_2$ , zobojętniając dwufazową mieszaninę 10% HCl, warstwę ograniczną suszono bezwodnym  $Na_2SO_4$ . W wyniku krystalizacji z gorącego cykloheksanu uzyskano czysty jasnożółty produkt **155** (28.7 mg, 52%).  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 2.38 (s, 3H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.42 (d, 1H,  $J=7.7$  Hz), 7.66 (t, 1H,  $J=7.9$ ), 7.87-7.95 (m, 3H), 8.32 (d, 1H,  $J=4.9$ ), 8.50 (d, 1H,  $J=9.3$ ), 9.03 (d, 1H,  $J=4.9$ ), 14.41 (szer. s, 1H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 21.6, 115.2, 115.5, 118.6, 119.8, 119.9, 121.7, 128.0, 130.1, 131.0, 131.9, 134.4, 137.0, 144.7, 145.2, 145.3, 149.8; EI-HR otrzymano 349.0769 [ $M^+$ ], obliczono 349.0773 ( $C_{20}H_{15}NO_3S$ );  $\lambda_{abs}$  ( $CH_2Cl_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 402 (6.3), 248 (5.0) nm.

##### 4-Cyano-10-hydroksybenzo[*h*]chinolina (157) – CNHbQ:

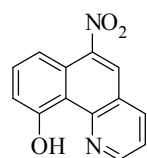


4-Cyjanobenzo[*h*]chinolinę (**85**) (53 mg, 0.26 mmol),  $PhI(OAc)_2$  (172 mg, 0.52 mmol) i  $Pd(OAc)_2$  (1.2 mg, 0.026 mmol) zawieszono w MeCN (2.2 mL). Reakcję prowadzono w grubościennej tubie, mieszając w 150°C przez 15 godzin. Odparowano acetonitryl do sucha. Uzyskany osad rozpuszczono w MeOH, przesączono przez celit w celu pozbycia się związków palladu, dodano niewielkiego nadmiaru NaOH poddając związek hydrolizie. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez kilka godzin. Następnie

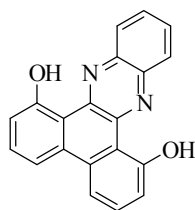
wykonano ekstrakcję  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zobojętniając dwufazową mieszaninę 10% HCl, warstwę ograniczną suszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Uzyskany osad poddano chromatografii (DCVC,  $\text{SiO}_2$ , heksan  $\rightarrow$  heksan/AcOEt 95:5, 9:1). W wyniku krystalizacji z gorącego cykloheksanu uzyskano czysty jasnożółty produkt **157** (36 mg, 77%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 7.34 (dd, 1H,  $J_1=1.1$  Hz,  $J_2=8.0$  Hz), 7.50 (dd, 1H,  $J_1=1.0$  Hz,  $J_2=7.8$  Hz), 7.72 (t, 1H,  $J=7.9$ ), 7.84 (d, 1H,  $J=4.8$ ), 8.01 (q, 2H,  $J=9.0$ ), 8.93 (d, 1H,  $J=4.8$ ), 14.10 (szer. s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 115.2, 115.4, 115.5, 118.5, 118.9, 120.9, 123.4, 125.8, 131.3, 132.6, 125.0, 144.5, 148.9, 159.3; EI-HR otrzymano 220.06431 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 220.06366 ( $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 408 (8.2), 293 (8.6), 250 (63.4) nm.

### 10-Hydroksy-6-nitrobenzo[*h*]chinolina (**161**) – 6NO<sub>2</sub>HBQ:

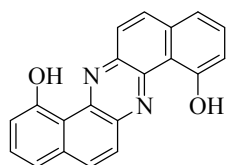
6-Nitrobenzo[*h*]chinolinę (**42**) (100 mg, 0.45 mmol),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (290 mg, 0.9 mmol) i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (10.1 mg, 0,045 mmol) zawieszono w MeCN (2.1 mL). Reakcję prowadzono w grubościenniej tubie, mieszając w 150°C przez 18 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik do sucha i dodano  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Mieszaninę reakcyjną odparowano z żelem i chromatografowano (DCVC,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , heksan/AcOEt 95:5). Zebraną mieszaninę dwóch produktów (octan i fenol) poddano hydrolizie (MeOH, THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , NaOH). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez kilka godzin. Następnie odparowano mieszaninę reakcyjną do sucha, rozpuszczono w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dodano wody, zobojętniono roztwór 10% HCl, wykonano ekstrakcję. Warstwę ograniczną suszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Uzyskano czysty produkt **161** (81 mg, 75%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 7.21 (dd, 1H,  $J_1=0.6$  Hz,  $J_2=8.1$  Hz), 7.66-7.72 (m, 2H), 8.30 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 8.95-9.01 (m, 2H), 14.88 (s, 1H), 12.95 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 111.7, 113.6, 114.9, 119.1, 121.5, 126.8, 127.3, 132.4, 135.2, 149.8, 150.7, 155.4, 159.4; EI-HR otrzymano 240.0534 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 240.0535 ( $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 339 (7.7), 239 (26.9) nm.





**1,8-Dihydroksydibenzo[*a,c*]fenazyna (167) – T-Fen:**

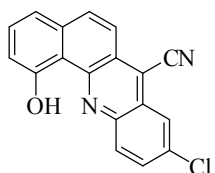
Dibenzo[*a,c*]fenazyne (**117**) (70 mg, 0.25 mmol),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (330 mg, 1 mmol) i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (4.6 mg, 0,02 mmol) zawieszono w  $\text{CHCl}_3$  (2.1 mL). Reakcję prowadzono w grubościenniej tubie, mieszając w  $120^\circ\text{C}$  przez 24 godziny. Mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej, odparowano do sucha, rozpuszczono w MeOH, dodano niewielki nadmiar NaOH poddając związek hydrolizie. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez kilka godzin. Odparowano MeOH, wykonano ekstrakcję  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zobojętniając dwufazową mieszaninę 10% HCl i przesączono przez celit w celu pozbycia się związków powodujących powstawanie emulsji. Warstwę ograniczną suszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Uzyskany osad poddano chromatografii (DCVC,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , heksan  $\rightarrow$  heksan/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4:1, 3:1, 3:2). W wyniku krystalizacji z acetonu uzyskano czysty produkt **167** (40.6 mg, 52%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 3.23-5.10 (szer. s, 1H-NH), 7.28 (d, 1H,  $J=0.7$ ), 7.68 (t, 2H,  $J=8.0$ ), 7.82-7.98 (m, 2H), 8.06 (d, 2H,  $J=7.7$ ), 8.15-8.34 (m, 2H), 14.81 (s, 1H-OH), (brakujący protonu proton jest prawdopodobnie ukryty pod sygnałem chloroformu);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 112.9; 114.6, 116.7, 127.3, 130.5, 132.7, 133.7, 137.2, 145.5, 161.6; ESI-LR otrzymano 313.1  $[\text{M} + \text{H}^+]$ , obliczono 313.1 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 428 (17.9), 263 (64.8) nm.

**1,8-Dihydroksydibenzo[*a,h*]fenazyna (168) – S-Fen:**

Dibenzo[*a,h*]fenazyne (**118**), 300 mg, 1.07 mmol),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (1.38 g, 4.28 mmol) i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (24 mg, 0,107 mmol) zawieszono w  $\text{CHCl}_3$  (10 mL). Reakcję prowadzono w grubościenniej tubie, mieszając w  $120^\circ\text{C}$  przez 24 godziny. Mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej, odparowano do sucha, rozpuszczono w MeOH/THF, dodano niewielki nadmiar NaOH poddając związek hydrolizie. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez kilka godzin. Odparowano MeOH, wykonano ekstrakcję  $\text{CHCl}_3$  zobojętniając dwufazową mieszaninę 10% HCl i przesączono przez celit w celu pozbycia się związków powodujących powstawanie emulsji. Warstwę ograniczną suszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Uzyskany osad poddano chromatografii (DCVC,  $\text{SiO}_2$ , heksan  $\rightarrow$  heksan/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4:1, 3:1, 3:2). Związek bardzo słabo się rozpuszcza, ciągnie się na kolumnie. Chromatografia umożliwia oddzielenie

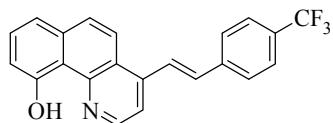
większości produktów ubocznych, następnie należy wymyć produkt  $\text{CHCl}_3$ . Krystalizowano z THF sącząc na gorąco przez lejek karbowany. Następnie pozostawiono otwartą kolbę w temperaturze pokojowej aby THF mógł swobodnie odparowywać. W ten sposób uzyskano czysty produkt **168** (52 mg, 15%).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO,  $\delta$ ) 7.55 (d, 2H,  $J=7.9$ ), 7.76 (d, 2H,  $J=7.6$ ), 7.89 (t, 2H,  $J=7.8$ ), 8.17 (d, 2H,  $J=9.1$ ), 8.40 (d, 2H,  $J=9.3$ ), 11.43 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, DMSO,  $\delta$ ) 110.1, 116.6, 119.4, 122.4, 133.7, 134.0, 135.0, 136.9, 138.7, 156.1; EI-HR otrzymano 312.0905 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 312.0899 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 484 (8.7), 266 (26.2) nm.

### 9-Chloro-7-cyano-10-hydroksybenzo[*c*]akrydyna (**171**) – ClCNHBQ:



9-Chloro-7-cyjanobenzo[*c*]akrydynę (**96**) (36.2 mg, 0.125 mmol),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (80.8 mg, 0.25 mmol) i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2.5 mg, 0.0112 mmol) zawieszono w MeCN (1 mL). Reakcję prowadzono w grubościenniej tubie, mieszając w  $150^\circ\text{C}$  przez 3.5 godziny. Odparowano acetonitryl, osad rozpuszczono w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i odparowano z żelem. Wykonano chromatografię (DCVC,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , heksan  $\rightarrow$  heksan/AcOEt 1:99,  $\rightarrow$  heksan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4:1, 3:1). Uzyskaną mieszaninę dwóch produktów poddano hydrolizie ( $\text{MeOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ /niewielki nadmiar NaOH). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez kilka godzin. Następnie ekstrahowano  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zobojętniając dwufazową mieszaninę 10% HCl, warstwę ograniczną suszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Produkt zawieszono w gorącym AcOEt, odsączono tak przemyty związek uzyskując czysty pomarańczowy produkt **171** (17.5 mg, 46%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 7.37 (d, 1H,  $J=7.5$ ), 7.44 (d, 1H,  $J=7.4$ ), 7.74 (t, 1H,  $J=7.5$ ), 7.88 (d, 1H,  $J=9.0$ ), 7.95 (d, 1H,  $J=9.3$ ), 8.02 (d, 1H,  $J=9.3$ ), 8.28 (d, 1H,  $J=9.0$ ), 14.69 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 113.8, 114.1, 114.4, 117.0, 119.7, 121.4, 123.8, 125.3, 127.4, 129.8, 132.2, 132.6, 134.0, 134.5, 135.3, 141.8, 150.0, 160.4; EI-HR otrzymano 304.0410 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 304.0403 ( $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 461 (10.2), 401 (5.3), 381 (4.1), 273 (48.9) nm.

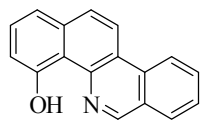
**(E)-4-(4-(trifluorometylo)styrylo)-10-hydroksybenzo[h]chinolina (180) – CF3PhEnHBQ:**



4-[(E)-4-trifluorometylobenzoetylo]benzo[h]chinolinę **(66)** (27.5 mg, 0.079 mmol),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (51 mg, 0.16 mmol) i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (4.3 mg, 0,0079 mmol) zawieszono w MeCN (0.7 mL). Reakcję prowadzono w grubościenniej tubie,

mieszając w 100°C przez 4 godzin. Mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej, odparowano do sucha, rozpuszczono w MeOH, przesączono przez celit w celu pozbycia się związków palladu. Do przesączu dodano niewielki nadmiar NaOH poddając związek hydrolizie. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez kilka godzin. Odparowano MeOH, wykonano ekstrakcję  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zobojętniając dwufazową mieszaninę 10% HCl, warstwę ograniczną suszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Uzyskany osad poddano chromatografii (DCVC,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , heksan → heksan/AcOEt 99:1, 98:2). W wyniku krystalizacji z gorącego cykloheksanu uzyskano czysty produkt **1** (5.9 mg, 20%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 7.27 (dd, 1H,  $J_1=0.9$  Hz,  $J_2=8.0$  Hz), 7.39 (d, 1H,  $J=16.2$ ), 7.42 (d, 1H,  $J=7.1$ ), 7.65 (t, 1H,  $J=7.9$ ), 7.71 (d, 2H,  $J=8.3$ ), 7.74-7.78 (m, 3H), 7.88 (d, 1H,  $J=9.3$ ), 7.95 (d, 1H,  $J=16.2$ ), 8.02 (d, 1H,  $J=9.2$ ), 8.82 (d, 1H,  $J=5.1$ ), 15.20 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 114.3, 116.1, 117.2, 118.0, 120.0, 122.9, 123.9, 125.1, 125.5, 125.9, 125.9, 125.9, 127.3, 129.4, 130.2, 130.5, 130.8, 134.4, 134.8, 139.7, 142.5, 144.5, 148.9, 159.7; EI-HR otrzymano 209.1023 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 209.1027 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{NO}$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\epsilon \times 10^{-3}$ ) 394 (7.5), 297 (18.5), 244 (29.9) nm.

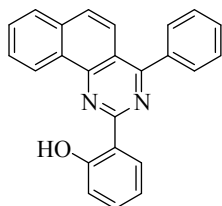
**4-Hydroksybenzo[c]fenantrydyna (182) – CBnHBQ:**



Benzo[c]fenantrydyna (**104**) (100 mg, 0.44 mmol),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (281 mg, 0.88 mmol) i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (9.9 mg, 0,044 mmol) zawieszono w MeCN (2 mL). Reakcję prowadzono w grubościenniej tubie, mieszając w 140°C przez 16 godzin. Mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej, odparowano do sucha, rozpuszczono w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , odparowano z żelem, wykonano chromatografię (DCVC,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , heksan → heksan/AcOEt 99:1, 95:5). Octan całkowicie zhydrolizował na żelu. W wyniku krystalizacji z gorącego cykloheksanu uzyskano czysty product **182** (52 mg, 48%).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 7.22 (dd, 1H,  $J_1=1.0$  Hz,  $J_2=7.8$  Hz), 7.46 (d, 1H,  $J=7.5$ ), 7.59 (t, 1H,  $J=7.8$ ), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.91 (ddd, 1H,  $J_1=1.2$ , Hz,  $J_2=6.8$  Hz,  $J_3=8.5$  Hz), 7.98 (d, 1H,  $J=9.0$ ), 8.12 (d, 1H,

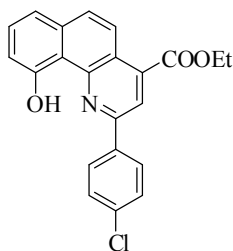
$J=8.0$ ), 8.41 (d, 1H,  $J=9.0$ ), 8.63 (d, 1H,  $J=8.5$ ), 14.90 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 113.3, 117.3, 118.0, 119.3, 120.8, 122.2, 125.7, 127.3, 128.5, 129.0, 129.2, 131.6, 132.6, 134.8, 142.6, 148.4, 158.8; EI-HR otrzymano 245.0838 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 245.0841 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\varepsilon \times 10^{-3}$ ) 382 (8.0), 259 (54.2) nm.

### 2-(2-Hydroksyfenylo)-4-fenylobenzo[*h*]chinazolina (190) – HPhPhBC:



2,4-Difenylobenzo[*h*]chinazolinę (**142**) (70 mg, 0.22 mmol),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (140 mg, 0.44 mmol) i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (4.9 mg, 0.022 mmol) zawieszono w MeCN (1.9 mL). Reakcję prowadzono w grubościenniej tubie, mieszając w  $150^\circ\text{C}$  przez 16 godzin. Mieszaninę reakcyjną przepuszczono przez bardzo cienką warstwę  $\text{Al}_2\text{O}_3$  aby pozbyć się związków palladu. Związek wymyto  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , odparowano, rozpuszczono w mieszaninie MeOH/THF i dodano wodny roztwór NaOH. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez kilka godzin. W trakcie hydrolizy z mieszaniny wypada praktycznie czysty produkt **190**. Odsączono wytrącony związek, przemyto wodą. W wyniku krystalizacji z gorącego cykloheksanu otrzymano produkt **190** (36.3 mg, 47%) o waniliowej barwie.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 7.04 (ddd, 1H,  $J_1=1.1$ , Hz,  $J_2=7.2$  Hz,  $J_3=7.8$  Hz), 7.10 (dd, 1H,  $J_1=0.9$  Hz,  $J_2=8.1$  Hz), 7.44 (ddd, 1H,  $J_1=1.7$ , Hz,  $J_2=7.0$  Hz,  $J_3=8.1$  Hz), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.80-7.85 (m, 3H), 7.86-7.90 (m, 2H), 7.93-7.96 (m, 1H), 7.97 (d, 1H,  $J=8.9$ ), 8.85 (dd, 1H,  $J_1=1.6$  Hz,  $J_2=8.0$  Hz), 9.25 (s, 1H), 14.00 (szer. s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 117.9, 118.8, 119.2, 119.3, 122.7, 125.0, 127.9, 128.1, 128.4, 128.8, 129.8, 130.2, 130.3, 130.8, 133.2, 135.4, 160.4, 160.8; EI-HR otrzymano 348.1273 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 348.1263 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\varepsilon \times 10^{-3}$ ); 339 (0.1), 276 (14.2), 244 (26.4) nm.

### 2-(4-Chlorofenylo)-4-etylokarboksylo-10-hydroksybenzo[*h*]chinolina (198) – COOEtPhClHBQ:



2-(4-Chlorofenylo)-4-Etylokarboksylobenzo[*h*]chinolinę (**78**) (70 mg, 0.19 mmol),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (125 mg, 0.39 mmol) i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (4.3 mg, 0,019 mmol) zawieszono w MeCN (1.6 mL). Reakcję prowadzono w grubościenniej tubie, mieszając w  $150^\circ\text{C}$  przez 16 godzin. Mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej, odparowano do sucha, rozpuszczono w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , odparowano z

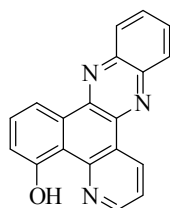
żelem, wykonano chromatografię (DCVC, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, heksan → heksan/AcOEt 98:2). W wyniku krystalizacji z gorącego cykloheksanu uzyskano czysty product **198** (23 mg, 32%). Otrzymano mieszaninę produktów fenolu i jego octanu, ale hydroliza (MeOH/H<sub>2</sub>O/NaOH) nie powiodła się, gdyż następuje równoczesna hydroliza drugiej grupy estrowej. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 1.53 (t, 3H, *J*=7.2), 4.57 (q, 2H, *J*=7.1), 7.28 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=1.0 Hz, *J*<sub>2</sub>=8.0 Hz), 7.41 (d, 1H, *J*=7.2), 7.54 (d, 2H, *J*=8.4), 7.65 (t, 1H, *J*=7.8), 7.86 (d, 1H, *J*=9.5), 8.01 (d, 2H, *J*=8.4), 8.35 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, *J*=9.1), 15.06 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 14.3, 62.4, 114.6, 115.4, 118.5, 118.9, 121.6, 123.1, 128.4, 129.6, 130.6, 130.8, 124.8, 135.7, 136.5, 136.6, 149.1, 151.5, 159.2, 165.9; EI-HR otrzymano 377.0813 [M<sup>+</sup>], obliczono 377.0819 (C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub><sup>35</sup>Cl); λ<sub>abs</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ε×10<sup>-3</sup>) 409 (9.8), 306 (20.4), 266 (28.6), 244 (39.2) nm.

#### 10-hydroksybenzo[*h*]chinolin-5,6-dion (**203**) – DiKHBQ:

Benzo[*h*]chinolin-5,6-dion (**119**) 100 mg, 0.48 mmol), PhI(OAc)<sub>2</sub> (308 mg, 0.96 mmol) i Pd(OAc)<sub>2</sub> (10.8 mg, 0,048 mmol) zawieszono w MeCN (4 mL). Reakcję prowadzono w grubościenniej tubie, mieszając w 150°C przez 14.5 godziny. Następnie mieszaninę ochłodzono, dodano CH<sub>3</sub>COOH oraz 1.2 ekw. CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> i ogrzewano przez 4 godziny w 100 °C w celu hydrolizy tworzącego się pierwotnie estru **202**. Mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej, odparowano kwas octowy, rozpuszczono w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, odparowano z żelem, wykonano chromatografię (DCVC, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, heksan → heksan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:1, 2:1). W wyniku krystalizacji z etanolu uzyskano zanieczyszczony osad, ale przesącz zawierał wyłącznie czysty związek **203** (73 mg, 68%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 7.23 (d, 1H, *J*=8.1), 7.48 (q, 2H, *J*=7.3), 7.79 (d, 1H, *J*=7.4), 8.54 (d, 1H, *J*=7.6), 8.76 (d, 1H, *J*=3.6), 14.19 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) 116.3, 122.5, 123.1, 126.1, 126.9, 132.1, 132.6, 138.6, 151.8, 156.7, 160.5, 178.6, 179.1; EI-HR otrzymano 225.0416 [M<sup>+</sup>], obliczono 225.0426 (C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>); λ<sub>abs</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ε×10<sup>-3</sup>) 461 (3.5), 322 (4.9), 250 (24.5) nm.

#### 5-Hydroksybenzo[*a*]pirydo[2,3-*c*]fenazyna (**204**) – BPyBnHBQ:

10-Hydroksybenzo[*h*]chinolin-5,6-dion (**203**) (20 mg, 0.089 mmol) oraz *o*-fenylenodiaminę **116** rozpuszczono w CH<sub>3</sub>COOH. Reakcję prowadzono w grubościenniej tubie, mieszając w 120°C przez 17 godzin. W trakcie reakcji wytrąca się żółty osad docelowego produktu **204**. Osad odsączono, przemyto wodą, następnie etanolem. W wyniku krystalizacji



otrzymałam czysty produkt o żółtej barwie (23.8 mg, 90%).  $^1\text{H}$  NM R (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + 3 krople TFA,  $\delta$ ) 7.67 (dd, 1H,  $J_1=0.8$  Hz,  $J_2=8.9$  Hz), 7.99 (t, 1H,  $J=8.2$ ), 8.00-8.07 (m, 2H), 8.20 (dd, 1H,  $J_1=5.4$  Hz,  $J_2=8.2$  Hz), 8.37-8.42 (m, 2H), 9.10 (dd, 2H,  $J_1=0.8$  Hz,  $J_2=8.0$  Hz), 10.33 (d, 1H,  $J=7.8$ ), 16.00 (szer. s, 1H-OH); EI-HR otrzymano 297.08926 [ $\text{M}^+$ ], obliczono 297.0902 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ );  $\lambda_{\text{abs}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ +TFA) 408, 344, 316, 272 nm.

### 5.3. Dane krystalograficzne

Parametry	138	130	67
Wzór sumaryczny	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4$	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4$	$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$
Masa cząsteczkowa	328.41	278.35	454.48
Temperatura pomiaru	296(2)K	100(2)K	100(2)K
Długość fali	$\lambda=1.54178 \text{ \AA}$	$\lambda=0.71073 \text{ \AA}$	$\lambda=0.71073$
Układ krystalograficzny	jednoskośny	jednoskośny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	$P2_1/n$	$P21/c$	$P21/c$
Parametry komórki elementarnej	$a=14.2124(6) \text{ \AA}$ $b=14.6403(6) \text{ \AA}$ $c=15.9418(7) \text{ \AA}$	$a=7.4562(12) \text{ \AA}$ $b=16.273(3) \text{ \AA}$ $c=11.316(2) \text{ \AA}$	$a=7.3170(2)$ $b=10.7960(3)$ $c=15.1900(5)$
	$\beta=92.641(4)^\circ$	$\beta=95.83(10)^\circ$	$\alpha=90.00$ $\beta=116.288(2)$ $\gamma=90.00$
Objętość komórki	$3313.5(2) \text{ \AA}^3$	$1365.9 \text{ \AA}^3$	$1075.83(5) \text{ \AA}^3$
Z, gęstość kryształu	8, $1.317 \text{ g/cm}^3$	4, $1.354 \text{ g/cm}^3$	2, $1.403 \text{ g/cm}^3$
Współczynnik absorpcji	$\mu=0.626 \text{ mm}^{-1}$	$\mu=0.084 \text{ mm}^{-1}$	$\mu=0.097 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	1392	592	476
Wymiary kryształu	$0.80 \times 0.60 \times 0.40 \text{ mm}^3$	$0.40 \times 0.30 \times 0.25 \text{ mm}^3$	$0.50 \times 0.25 \times 0.20$
Zakres pomiaru $\theta$ [°], indeksy	$2\theta_{\text{max}}=100.9^\circ$	$2\theta_{\text{max}}=44.9^\circ$	$2.41-23.26, -8 \leq h \leq 8, -11 \leq k \leq 11, -16 \leq l \leq 16$
Liczba refleksów (wszystkie/niezależne)	7831/3355 [ $R_{\text{int}}=0.0416$ ]	3349/1756 [ $R_{\text{int}}=0.0507$ ]	2924/1528 [ $R_{\text{int}}=0.0186$ ]
dane/węzły/parametry	2128/0/452	955/0/190	1528/0/155
GooF	1.054	0.960	1.062
Wsp. rozbieżności [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1=0.0545$ $wR2=0.1282$	$R1=0.0691$ $wR2=0.1690$	$R1=0.0358$ $wR2=0.0948$

#### **5.4. Uwagi ogólne na temat obliczeń**

Wszystkie obliczenia prezentowane w tej pracy prowadziłam z użyciem pakietu Gaussian 03, E.01<sup>178</sup> lub Gaussian 09, A.02<sup>179</sup>

Optymalizację geometrii prowadziłam na poziomie teorii M05/6-31++g(d,p). Naturę zoptymalizowanych struktur potwierdzałam obliczeniami częstości. Brak częstości urojonych odpowiadał stanom podstawowym. Obliczenia energii wzbudzenia prowadziłam metodą TDDFT na poziomie teorii TDM05/6-31++g(d,p).

## 6. Literatura cytowana

- <sup>1</sup> (a) Weller, A. *Z. Electrochem.* **1956**, *60*, 1144  
(b) Weller, A. *Prog. React. Kinet.* **1961**, *1*, 188  
(c) Sengupta, P. T.; Kasha, M. *Chem. Phys. Lett.* **1979**, *68*, 382  
(d) Fischer, M.; Wan, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4555.
- <sup>2</sup> Terenin, A. S.; Kariakin, A. *Nature* **1947**, *159*, 881.
- <sup>3</sup> Park, S.; Kwon, O. H.; Kim, S.; Park, S.; Choi, M. G.; Cha, M.; Park, S. Y.; Jang, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10070.
- <sup>4</sup> Park, S.; Kwon, J. E.; Kim, S. H.; Seo, J.; Chung, K.; Park, S. Y.; Jang, D. J.; Medina, B. M.; Gierschner, J.; Park, S. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14043.
- <sup>5</sup> Kanda, T.; Momotake, A.; Shinohara, Y.; Sato, T.; Nishimura, Y.; Arai, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 118.
- <sup>6</sup> Roshal, A. D.; Grigorovich, A. V.; Doroshenko, A. O.; Pivovarenko, V. G. *J. Phys. Chem., A.* **1998**, *102*, 5907.
- <sup>7</sup> Kim, S.; Seo, J.; Jung, H. K.; Kim, J. J.; Park, S. Y. *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 2077.
- <sup>8</sup> Schenkel-Rudin, H.; Schenkel-Rudin, M. *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1456.
- <sup>9</sup> Martinez, M. L.; Cooper, W. C.; Chou, P. T. *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *193*, 151.
- <sup>10</sup> Chou, P. T.; Wei, C. Y. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 17059.
- <sup>11</sup> Chen, K-Y; Hsieh, C-C; Cheng, Y-M; Lai, C-H; Chou, P-T *Chem. Commun.* **2006**, 4395.
- <sup>12</sup> Dick, A. R.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300.
- <sup>13</sup> Yoneyama, T.; Crabtree, R. H. *J. Mol. Catal. A* **1996**, *108*, 35.
- <sup>14</sup> Desai, L. V.; Stowers, K. J.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13285.
- <sup>15</sup> Stowers, K. J.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4584.
- <sup>16</sup> Dick, A. R.; Kampf, J. W.; Sanford, M. S. *Organometallics* **2005**, *24*, 482.
- <sup>17</sup> Dick, A. R.; Kampf, J. W.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12790.
- <sup>18</sup> (a) Dick, A. R.; Kampf, J. W.; Sanford, M. S. *Organometallics* **2005**, *24*, 482.  
(b) Procelewska, J.; Zahl, A.; Liehr, G.; Van Eldik, R.; Smythe, N. A.; Williams, B. S.; Goldberg, K. I. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 7732.
- <sup>19</sup> Byers, P. K.; Canty, A. J.; Crespo, M.; Puddephatt, R. J.; Scott, J. D. *Organometallics* **1988**, *7*, 1363.
- <sup>20</sup> Fu, Y.; Li, Z.; Liang, S.; Guo, Q. X.; Lui, L. *Organometallics* **2008**, *27*, 3736.
- <sup>21</sup> Racowski, J. A.; Dick, A. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10974.
- <sup>22</sup> Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
- <sup>23</sup> Powers, D. C.; Ritter, T. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 302.
- <sup>24</sup> Deprez, N. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11234.



- <sup>25</sup> Kalyani, D.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4149.
- <sup>26</sup> Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
- <sup>27</sup> (a) Sonoda, M.; Kakiuchi, F.; Chatani, N.; Murai, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 3117.  
(b) Oi, S.; Fukita, S.; Hirata, N.; Watanuki, N.; Miyano, S.; Inoue, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2579.
- <sup>28</sup> Desai, L. V.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542.
- <sup>29</sup> (a) Dunina, V. V.; Zalevskaya, O. A.; Potapov, V. M. *Russ. Chem. Rev.* **1988**, *57*, 250.  
(b) Constable, A. G.; McDonald, W. S.; Sawkins, L. C.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, 1992.  
(c) Johnson, J. A.; Li, N.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6900.  
(d) Dangel, B. D.; Godula, K.; Youn, S. W.; Sezen, B.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11856.  
(e) Bore, L.; Honda, T.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6278.  
(f) Carr, K.; Saxton, H. M.; Sutherland, J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1599.  
(g) Baldwin, J. E.; Jones, R. H.; Najera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 699.
- <sup>30</sup> Wang, D. H.; Hao, X. S.; Wu, D. F.; Yu, J. Q. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3387.
- <sup>31</sup> Courtneidge, J. L.; Luszyk, J.; Page, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1003.
- <sup>32</sup> Giri, R.; Liang, J.; Lei, J. Q.; Li, J. J.; Wang, D. H.; Chen, X.; Naggar, I. C.; Guo, C.; Foxman, B. M.; Yu, J. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7420.
- <sup>33</sup> Desai, L. V.; Malik, H. A.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1141.
- <sup>34</sup> Steinhoff, B. A.; Fix, S. R.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 766.
- <sup>35</sup> Wang, G. W.; Yuan, T. T.; Wu, X. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4717.
- <sup>36</sup> (a) Tremont, S. J.; Rahman, H. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5759.  
(b) Wang, Z.; Zhang, Z.; Lu, X. *Organometallics* **2000**, *19*, 775.  
(c) Boele, M. D. K.; van Strijdonck, G. P. F.; de Vries, A. H. M.; Kamer, P. C. J.; de Vries, J. G.; Leeuwen, P. W. N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586.  
(d) Lee, G. T.; Jiang, X.; Prasad, K.; Repić, O.; Blacklock, T. J.; *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1921.  
(e) Zaitsev, V. G.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4156.  
(f) Yang, S.; Li, B.; Wan, X.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6066.  
(g) Shi, Z.; Li, B.; Wan, X.; Cheng, J.; Fang, Z.; Cao, B.; Qin, C.; Wang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5554.  
(h) Li, B.; Tian, S.; Fang, Z.; Shi, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1115.  
(i) Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7720.
- <sup>37</sup> Tsang, W. C. P.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14560.

- <sup>38</sup> Wan, X.; Ma, Z.; Li, B.; Zhang, K.; Cao, S.; Zhang, S.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7416.
- <sup>39</sup> Kim, S. H.; Lee, H. S.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5863.
- <sup>40</sup> Reddy, B. V. S.; Reddy, L. R.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3391.
- <sup>41</sup> Shabashov, D.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3657.
- <sup>42</sup> Zhang, J.; Khaskin, E.; Anderson, N. P.; Zavalij, P. Y.; Vedernikov, A. N. *Chem. Commun.* **2008**, 3625.
- <sup>43</sup> (a) Jeon, S. L.; Loveless, D. M.; Yount, W. C.; Craig, S. L. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 11060.  
(b) Manen, H.-J.; Nakashima, K.; Shinkai, S.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Veggel, F. C. J. M.; Reinhoudt, D. N. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 2533.  
(c) Yagyu, T.; Iwatsuki, S.; Aizawa, S.; Funahashi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1857.
- <sup>44</sup> (a) Ackerman, L. J.; Sadighi, J. P.; Kurtz, D. M.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Organometallics* **2003**, *22*, 3884.  
(b) Ryabov, A. D.; Sakodinskaya, I. K.; Yatsimirsky, A. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 2629.  
(c) Martin-Matute, B.; Mateo, C.; Cardenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2341.  
(d) Marsella, A.; Agapakis, S.; Pinna, F.; Strukul, G. *Organometallics* **1992**, *11*, 3578.
- <sup>45</sup> (a) Ryabov, A. D. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 403  
(b) Mossi, W.; Klaus, A. J.; Rys, P. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2531.  
(c) Thummel, R. P.; Jahng, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 73.
- <sup>46</sup> (a) Marcoux, J.-F.; Doye, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10539.  
(b) Zanon, J.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2890.  
(c) Jerphagnon, T.; van Klink, G. P. M.; de Vries, J. G.; van Koten, G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5241.
- <sup>47</sup> Eames, J.; Watkinson, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3567.
- <sup>48</sup> Li, Z.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 56.
- <sup>49</sup> Chen, X.; Hao, X. S.; Goodhue, C. E.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6790.
- <sup>50</sup> Wang, W.; Luo, F.; Zhang, S.; Cheng, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2415.
- <sup>51</sup> Ye, Z.; Wang, W.; Luo, F.; Zhang, S.; Cheng, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3974.
- <sup>52</sup> Dangel, B. D.; Johnson, J. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8149.
- <sup>53</sup> Wang, X.; Lu, Y.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12203.
- <sup>54</sup> Tsang, W. C. P.; Munday, R. H.; Brasche, G.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7603.
- <sup>55</sup> Yamamoto, M.; Matsubara, S. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 172.

- <sup>56</sup> Jordon-Hore, J. A.; Johansson, C. C. C.; Gulia, M.; Beck, E. M.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16184.
- <sup>57</sup> Inamoto, K.; Saito, T.; Katsuno, M.; Sakamoto, T.; Hiroya, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2931.
- <sup>58</sup> Inamoto, K.; Saito, T.; Hiroyo, K.; Doi, T. *Synlett* **2008**, 3157.
- <sup>59</sup> Mei, T. S.; Wang, X.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10806.
- <sup>60</sup> (a) Kaspi, A. W.; Yahav-Levi, A.; Goldberg, I.; Vigalok, A. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 5.  
(b) Furuya, T.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10060.  
(c) Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wang, X.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1478.
- <sup>61</sup> Li, J. J.; Mei, T. S.; Yu, J. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6452.
- <sup>62</sup> Neumann, J. J.; Rakshit, S.; Dröge, T.; Glorius, F.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6892.
- <sup>63</sup> Wasa, M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14058.
- <sup>64</sup> Yoo, E. J.; Ma, S.; Mei, T.-S.; Chan, K. S. L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7652.
- <sup>65</sup> Thu, H. Y.; Yu, W. Y.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9048.
- <sup>66</sup> Ng, K.-H.; Chan, A. S. C.; Yu, W.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12862.
- <sup>67</sup> Xiao, B.; Gong, T.-J.; Xu, J.; Liu, Z.-J.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1466.
- <sup>68</sup> (a) Terao, Y.; Kametani, Y.; Wakui, H.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5967.  
(b) Gürbüz, N.; Özdemir, I.; Çetinkaya, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2273.
- <sup>69</sup> Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147
- <sup>70</sup> Brasche, G.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1932.
- <sup>71</sup> Uemura, T.; Imoto, S.; Chatani, N. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 842.
- <sup>72</sup> Shuai, Q.; Deng, G.; Chua, Z.; Bohle, D. S.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 632.
- <sup>73</sup> Inamoto, K.; Arai, Y.; Hiroya, K.; Doi, T. *Chem. Commun.* **2008**, 5529.
- <sup>74</sup> Inamoto, K.; Hasegawa, C.; Hiroya, K.; Doi, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5147.
- <sup>75</sup> Joyce, L. L.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2792.
- <sup>76</sup> Zhao, X.; Dimitrijevic, E.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3466.
- <sup>77</sup> Kalyani, D.; Dick, A. R.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11483.
- <sup>78</sup> Patent: Kodama, H.; Katsuhira, T.; Nishida, T.; Hino, T.; Tsubata, K. *Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 344284.
- <sup>79</sup> Kalyani, D.; Dick, A. R.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2523.
- <sup>80</sup> Whitfield, S. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15142.
- <sup>81</sup> (a) Giri, R.; Chen, X.; Yu, J. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112.  
(b) Giri, R.; Chen, X.; Hao, X. S.; Li, J. J.; Liang, J.; Fan, Z. P.; Yu, J. Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3502.
- <sup>82</sup> Mei, T. S.; Giri, R.; Mangel, N.; Yu, J. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5215.

- <sup>83</sup> Hull, K. L.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7134.
- <sup>84</sup> Wang, X.; Mei, T. S.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7520.
- <sup>85</sup> T. Furuya, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10060.
- <sup>86</sup> N. D. Ball, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3796.
- <sup>87</sup> Vilsmeier, A.; Haack, A. *Ber.* **1927**, *60*, 119.
- <sup>88</sup> Casiraghi, G.; Casnati, G.; Puglia, G.; Sartori, G.; Terenghi, G. *J. C. S. Perkin I* **1980**, 1862.
- <sup>89</sup> Hofsløkken, N. U.; Skattebø L. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 258.
- <sup>90</sup> Patel, V. K.; Vasanwala, A. M.; Jejurkar, C. R. *Indian J. Chem., A* **1989**, *28*, 719.
- <sup>91</sup> (a) Duff, J. C.; Bills, E. J. *J. Chem. Soc.* **1932**, 1987.  
(b) Duff, J. C.; Bills, E. J. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1305.  
(c) Duff, J. C.; Bills, E. J. *J. Chem. Soc.* **1941**, 547.  
(d) Duff, J. C.; Bills, E. J. *J. Chem. Soc.* **1945**, 276.  
(e) Ferguson, L. N. *Chem. Rev.* **1946**, *38*, 227.
- <sup>92</sup> Smith, W. E. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3972.
- <sup>93</sup> Anderson, A. A.; Goetzen, T.; Shackelford, S. A.; Tsank, S. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3227.
- <sup>94</sup> Jiao, W.; Lash, T. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3896.
- <sup>95</sup> Gupta, R.; Mukherjee, S.; Mukherjee, R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 4025.
- <sup>96</sup> Barltrop, J. A.; MacPhee, K. E.; *J. Chem. Soc.* **1952**, 638.
- <sup>97</sup> Aramoto, H.; Obora, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 628.
- <sup>98</sup> Ogólny odnośnik do ich pełnych prac lub przeglądu
- <sup>99</sup> Song, Z.; Mertzman, M.; Hughes, D. L. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 17.
- <sup>100</sup> Hutchinson, I.; McCarroll, A. J.; Heald, R. A.; Stevens, M. F. G. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 220.
- <sup>101</sup> Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- <sup>102</sup> Hundertmark, T.; Littke, A. F.; Buchwald, S. L.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2000**, *12*, 1729.
- <sup>103</sup> Skraup, Z. H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, *13*, 2086.
- <sup>104</sup> Combes, A. *Bull. Chim. Soc. France* **1888**, *49*, 89.
- <sup>105</sup> Stevens, A. C.; Frutos, R.; Harvey, D. F.; Brian A. A. *Bioconjugate Chem.* **1993**, *4*, 19.
- <sup>106</sup> Tipson, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 507.
- <sup>107</sup> Eynde, J. J. V.; Pascal, L.; Haverbeke, Y. V.; Dubois, P. *Synthetic Commun.* **2001**, *31*, 3167.
- <sup>108</sup> Beverina, L.; Abbotto, A.; Landenna, M.; Cerminara, M.; Tubino, R.; Meinardi, F.; Bradamante, S.; Pagani G. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4257.
- <sup>109</sup> Campbell, K. N.; Schaffner, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 86.
- <sup>110</sup> Vagg, R. S.; Garas, A. M. S. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 151.
- <sup>111</sup> Gryko, D. T.; Gałczowski, M.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5942.

- <sup>112</sup> Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowski, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 1520.
- <sup>113</sup> Kerry, M. A.; Boyd, G. W.; Mackay, S. P.; Meth-Cohn, O.; Platt, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 16, 2315.
- <sup>114</sup> Kidwai, M.; Sapra, P.; Dave, B. *Synthetic Commun.* **2000**, 30, 4479.
- <sup>115</sup> Gryko, D. T.; Piechota, K. E. *J. Porph. Phthalo.* **2002**, 6, 81.
- <sup>116</sup> Buchman, E. R.; Howton, D. R. *J. Org. Chem.* **1945**, 14, 895.
- <sup>117</sup> Tanaka, S.; Yasuda, M.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 800.
- <sup>118</sup> Rao, A. V. R.; Reddy, K. L.; Reddy, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5039.
- <sup>119</sup> Huang, H.; Jiang, H.; Chen, K.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5476.
- <sup>120</sup> Wróbel, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 521.
- <sup>121</sup> (a) Bernthsen, A.; *Ann.* **1878**, 192, 1.  
(b) Bernthsen, A.; *Ann.* **1884**, 224, 1.
- <sup>122</sup> Buu-Hoï, Ng. Ph. *J. Chem. Soc.* **1949**, 670.
- <sup>123</sup> Senier, A.; Austin, P. C. *J. Chem. Soc. (Transactions)* **1906**, 89, 1387.
- <sup>124</sup> Berliner, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2894.
- <sup>125</sup> Flowers, W. T.; komunikat ustny
- <sup>126</sup> Adamson, A. J.; Banks, R. E.; Tipping, A. E. *J. Fluorine Chem.* **1993**, 64, 5.
- <sup>127</sup> Wróbel, Z. *Synlett* **2004**, 1929.
- <sup>128</sup> Simeon, S.; Rios, J. L.; Villar, A. *Pharmazie* **1989**, 44, 593.
- <sup>129</sup> Clement, B.; Weide, M.; Wolschendorf, U.; Kock, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 635.
- <sup>130</sup> Candito, D. A.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6713.
- <sup>131</sup> Vidal, J.; Damestoy, S.; Guy, L.; Hannachi, J. Ch.; Aubry, A.; Collet, A. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1691.
- <sup>132</sup> (a) Werner, T. C.; Chang, J.; Hercules, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 92, 5560.  
(b) Rathore, R.; Kumar, A. S.; Lindeman, S. V.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5847.  
(c) Shkrob, I. A. *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 4976.
- <sup>133</sup> Kosuge, T.; Zenda, H.; Nukaya, H.; Terada, A.; Okamoto, T.; Shudo, K.; Yamaguchi, K.; Iitaka, Y.; Sugimura, T.; Nagao, M.; Wakabayashi, K.; Kosugi, A.; Saito, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 1535.
- <sup>134</sup> Berlman, I. B. Handbook of fluorescence spectra of aromatic molecules, *Academic Press* **1965**.
- <sup>135</sup> Hünig, S.; Wehner, I. *Synthesis* **1989**, 552.
- <sup>136</sup> (a) Solodovnikov, S. P.; Zaks, Y. B.; Ioffe, S. T.; Kabachnik, M. I. *Radiospektrosk. Kvantovokhim. Metody Strukt. Issled.* **1967**, 106; *Chem. Abstr.* **1969**, 70:28235.

(b) Solodovnikov, S. P.; Ioffe, S. T.; Zaks, Y. B.; Kabachnik, M. I. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1968**, 442; *Chem. Abstr.* **1968** 69:76168; English translation *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1968**, 442.

<sup>137</sup> Pedersen, J. R. *Acta Chem. Scand.* **1972**, 26, 929.

<sup>138</sup> Bischler, A.; Napieralski, B. *Chem. Ber.* **1893**, 26, 1903.

<sup>139</sup> Liang, B.; Jiang, C.; Chen, Z.; Zhang, X.; Shi, H.; Cao, Y. *J. Mater. Chem.* **2006**, 16, 1281.

<sup>140</sup> Billingsley, K.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3358.

<sup>141</sup> Han, W.; Liu, C.; Jin, Z.-L. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4005.

<sup>142</sup> Scholl, R.; Mansfeld, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 1734.

<sup>143</sup> Kovacic, P. M. B. *Chem. Rev.* **1987**, 87, 357.

<sup>144</sup> a) Badger, G. M.; Sasse, W. H. F. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1963**, 2, 179.

(b) Summers, L. A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1984**, 35, 281.

(c) Gilman, H.; Brannen, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 657.

<sup>145</sup> Schlichting, P.; Rohr, U.; Müllen, K. *J. Mater. Chem.* **1998**, 8, 2651.

<sup>146</sup> Avlasevich, Y.; Müllen, K. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10243.

<sup>147</sup> Avlasevich, Y.; Kohl, C.; Müllen, K. *J. Mater. Chem.* **2006**, 16, 1053.

<sup>148</sup> Rickhaus, M.; Belanger, A. P.; Hermann A. Wegner, H. A.; Scott, L. T. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7358.

<sup>149</sup> Taylor, C. A.; El-Bayoumi, M. A.; Kasha, M. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1969**, 63, 253.

<sup>150</sup> Völker, S.; van der Waals, J. H. *Mol. Phys.* **1976**, 32, 1703.

<sup>151</sup> Bulska, H. *Chem. Phys. Lett.* **1983**, 98, 398.

<sup>152</sup> (a) Bulska, H.; Grabowska, A.; Grabowski, Z. R. *J. Lumin.* **1986**, 35, 189.

(b) H. Zhang, P. van der Meulen, M. Glasbeek, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 253, 97.

(c) D. Marks, H. Zhang, M. Glasbeek, P. Borowicz, A. Grabowska, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, 275, 370.

(d) P. Toele, H. Zhang, M. Glasbeek, *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 3651.

(e) D. Marks, P. Proposito, H. Zhang, M. Glasbeek, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, 289, 535.

(f) G. De Belder, G. Schweitzer, S. Jordens, M. Lor, S. Mitra, J. Hofkens, S. De Feyter, M. Van der Auweraer, A. Hermann, T. Weil, K. Müllen, F. C. De Schryver, *Chem. Phys. Chem.* **2001**, 2, 49.

<sup>153</sup> Gelabert, R.; Moreno, M.; Lluch, J. M. *Chem. Phys. Chem.* **2004**, 5, 1372.

<sup>154</sup> Amashukeli, X.; Winkler, J. R.; Gray, H. B.; Gruhn, N. E.; Lichtenberger, D. L. *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 7593.

<sup>155</sup> Horner, L.; Dehnert, J. *Chem. Ber.* **1963**, 96, 786

- <sup>156</sup> Dobrinevskii, S. F.; Karypov, A. V.; Maier, G. V.; Tikhomirov, S. A.; Tolstorozhev, G. B. *J. Applied Spect.* **1991**, *55*, 692.
- <sup>157</sup> Domcke, W.; Sobolewski, A. L.; Woywod, C. *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *203*, 220.
- <sup>158</sup> Kloc, K.; Młochowski, J.; Szulc, Z. *J. Prakt. Chem.* **1977**, *319*, 959.
- <sup>159</sup> Braven, J.; Hanson, R. W.; Smith, N. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 1051.
- <sup>160</sup> O'Callaghan C. N. *Synthesis* **1987**, 499.
- <sup>161</sup> Dennis, N.; Katritzky, A. R.; Parton, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin I* **1974**, 750.
- <sup>162</sup> Hinsberg, O; Pollak, J. *Berichte* **1896**, *29*, 784.
- <sup>163</sup> 1,2-diaminonaftalen zsyntezowany według procedury: Kim, J. S.; Yu, C.; Liu, A.; Liu, L. F.; LaVoie, E. J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2818.
- <sup>164</sup> Kim, J. S.; Yu, C.; Liu, A.; Liu, L. F.; LaVoie, E. J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2812.
- <sup>165</sup> Herrera, A.; Martínez-Alvarez, R.; Chioua, M.; Chatt, R.; Chioua, R.; Sánchez, A.; Almy, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2799.
- <sup>166</sup> Sampathkumar, S.; Kumar, V.; Rajendran, S. P. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2019.
- <sup>167</sup> Schenkel-Rudin, H.; Schenkel-Rudin, M. *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1456.
- <sup>168</sup> Dick, A. R.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300.
- <sup>169</sup> Collins, G. E.; Burrell A. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3653.
- <sup>170</sup> Entwistle, I. D.; Jackson, A. E.; Johnstone R. A. W.; Telford, R. P. *J. Chem. Soc., Perkin I* **1977**, 443.
- <sup>171</sup> Chambers, R. D.; Spring, D. J. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 669.
- <sup>172</sup> Shtark, A. A. i współpracownicy *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1982**, *18*, 2321.
- <sup>173</sup> Młochowski, J.; Kloc, K. *Roczniki Chemii Ann. Soc. Chim. Polonorum* **1973**, *47*, 727.
- <sup>174</sup> Liebig J. *Annalen der Chemie* **1838**, *25*, 1.
- <sup>175</sup> Chou, P-T.; Chen, Y-C.; Yu, W-S.; Chou, Y-H.; Wei, C-Y.; Cheng, Y-M. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 1731.
- <sup>176</sup> Valeur, B. *Molecular fluorescence, Principles and Applications* 2002, WILEY-VCH, Weinheim .
- <sup>177</sup> Pedersen, D. S.; Rosenbohm, C. *Synthesis* 2001, 2431.
- <sup>178</sup> Gaussian 03, Revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann,

O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

<sup>179</sup> Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

B. Org. 223/11





Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.329**



1000000070345