

Jan Klajn

Synteza i właściwości fluorescencyjne nowych pochodnych indolizyny

A-21-6
K-c-125
K-c-124
K-g-180

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

Promotor:
Prof. dr hab. Daniel T. Gryko

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.347/13



90000000185731

Warszawa 2013



B. Org. 347/13

Dziękuję Prof. Danielowi T. Gryko za okazaną mi pomoc i cierpliwość

Dziękuję dr Beacie Koszarnej, dr Mariuszowi Tasiorowi, mgr Maciejowi Krzeszewskiemu, mgr Rafałowi Matczakowi i dr Olenie Vakuliuk za wsparcie jakie odebrałem od Nich na końcowym etapie pracy

Dr Joannie Piechowskiej, dr Romanowi Voloshchukowi i dr Jaśkowi Lewtak wdzięczny jestem za niezwykle owocny czas spędzony razem

Dziękuję wszystkim Członkom Zespołu X za obecność i miłą atmosferę pracy

SPIS TREŚCI

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1. Wprowadzenie i cel pracy..... | 1 |
| 2. Część literaturowa..... | 4 |
| 2.1. Indolizyny - słowo wstępne..... | 4 |
| 2.2. Własności indolizyny..... | 6 |
| 2.3. Synteza indolizyn - klasyczne metody..... | 7 |
| 2.3.1. Reakcja Scholtza..... | 7 |
| 2.3.2. Metoda Cziczibabina..... | 9 |
| 2.3.3. Reakcje cyklizacji 3-(2-pirydylo)-1-propanoli i ich pochodnych..... | 12 |
| 2.3.4. Reakcje aromatycznych związków heterocyklicznych z pochodnymi acetyleny i związkami olefinowymi..... | 16 |
| 2.3.5. Synteza indolizyn na drodze 1,3-dipolarnej cykloaddycji..... | 17 |
| 2.3.6. Synteza indolizyn na drodze 1,5-dipolarnej cykloaddycji..... | 25 |
| 2.3.7. Metody syntezy wychodzące z piolu lub indolu..... | 29 |
| 2.4. Synteza indolizyn - nowe metody..... | 33 |
| 2.4.1. Katalizowana solami metali przejściowych metoda syntezy 1,3-dipodstawionych indolizyn..... | 33 |
| 2.4.2. Reakcja Sonogashira między 2-bromopochodnymi pirydyny a N,N-dipodstawioną propargiloaminą i następcza reakcja cykloizomeryzacji..... | 37 |
| 2.4.3. Reakcje cykloizomeryzacji 2-acetylopirydyn..... | 38 |
| 2.4.4. Cykloizomeryzacja alkoholi 1-(2-pirydylo)propargilowych i ich pochodnych..... | 40 |
| 2.4.5. Inne metody..... | 42 |
| 2.5. Reaktywność indolizyn..... | 47 |
| 2.5.1. Tworzenie wiązań węgiel - węgiel..... | 47 |
| 2.5.2. Tworzenie wiązań węgiel - halogen..... | 51 |
| 2.5.3. Tworzenie wiązań węgiel - azot..... | 53 |
| 2.6. Indolizyny - przegląd właściwości optycznych..... | 54 |
| 3. Badania własne..... | 62 |
| 3.1. Indolizyny o π -rozszerzonym chromoforze..... | 62 |
| 3.1.1. Próby syntezy sprzężonych bis-indolizyn..... | 62 |
| 3.1.2. Związki o szkieletie pirano[2,3-b]indolizyn-2-onu..... | 68 |
| 3.2. Synteza związków zawierających szkielet indolizyny połączony wiązaniami pojedynczymi węgiel-węgiel z innymi pierścieniami aromatycznymi..... | 73 |
| 3.2.1. Synteza 1-(imidazol-1-ylo)indolizyn..... | 73 |
| 3.2.2. Synteza arylo-indolizyn metodą bezpośredniego arylowania..... | 77 |
| 3.3. Opis właściwości optycznych otrzymanych związków..... | 87 |
| 3.3.1. Właściwości optyczne 1-(imidazol-1-ylo)-indolizyn..... | 87 |
| 3.3.2. Właściwości optyczne bezpośredniego arylowania pochodnych indolizyny..... | 88 |
| 4. Podsumowanie i wnioski..... | 101 |
| 5. Część eksperymentalna..... | 102 |
| 6. Wykaz materiałów źródłowych..... | 132 |

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W PRACY

| | |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ac | - acetyl |
| acac | - acetyloacetonian |
| AIBN | - azobis(izobutyronitryl) |
| Ar | - podstawnik aromatyczny |
| Boc | - <i>tert</i> -butoksykarbonyl |
| Bn | - benzyl |
| BODIPY | - <i>ang.</i> boron dipyrromethene |
| Bu | - butyl |
| CAN | - azotan cerowo-amonowy |
| DABCO | - 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan |
| DBU | - 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-8-en |
| DCM | - dichlorometan |
| DDQ | - 2,3-dichloro-5,6-dicyjano- <i>p</i> -benzochinon |
| DIEA | - diizopropylloetyloamina |
| DMA | - <i>N,N</i> -dimetyloacetamid |
| DMAD | - ester dimetylowy kwasu acetylenodikarboksylowego |
| DME | - 1,2-dimetoksyetan |
| DMF | - <i>N,N</i> -dimetyloformamid |
| DMF-DMA | - <i>ang.</i> <i>N,N</i> -dimethylformamid dimethyl acetal |
| DMSO | - dimetylosulfotlenek |
| Rh ₂ (S-DOSP) ₄ | - <i>ang.</i> Dirhodium tetrakis((<i>S</i>)- <i>N</i> - (dodecylbenzenesulfonyl) proline) |
| E | - podstawnik elektrofilowy |
| ε | - współczynnik ekstynkcji |
| EI | - metoda jonizacji elektronami |
| ESI | - elektrosprej |
| ESIPT | - <i>ang.</i> Excited State Intramolecular Proton Transfer, wewnętrzcząsteczkowe przeniesienie protonu w stanie wzbudzonym |
| Et | - etyl |

| | |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| EWG | - grupa o charakterze elektronoakceptorowym |
| Φ_f | - wydajność kwantowa fluorescencji |
| HOMO | - <i>ang.</i> Highest Occupied Molecular Orbital, najwyższy obsadzony orbital molekularny |
| IBX | - kwas 2-jodoksybenzoesowy |
| LUMO | - <i>ang.</i> Lowest Unoccupied Molecular Orbital, najniższy nieobsadzony orbital molekularny |
| Me | - metyl |
| NMP | - <i>N</i> -metylopirolidon |
| NMR | - spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego |
| PCC | - <i>ang.</i> Pyridinium Chlorochromate, chlorochromian pirydyny |
| Ph | - fenyl |
| 1,10-phen | - 1,10 - fenantrolina |
| py | - pirydyna |
| R | - podstawnik |
| SET | - <i>ang.</i> Single Electron Transfer, transfer pojedynczego elektronu |
| TEA | - trietyloamina |
| Tf | - triflan |
| THF | - tetrahydrofuran |
| TLC | - <i>ang.</i> Thin Layer Chromatography, chromatografia cieńkowarstwowa |
| TMEDA | - <i>N,N,N,N</i> -tetrametyloetylenodiamina |
| TMS | - trimetylsilyl |
| Tol | - tollil |
| X | - halogen |

1. WPROWADZENIE I CEL PRACY

Aromatyczne związki fluorescencyjne budzą zainteresowanie ludzi od wielu lat. Spośród wielu cząsteczek heterocyklicznych, które mogą być wykorzystane w konstrukcji użytecznych substancji fluorescencyjnych moją szczególną uwagę wzbudziła indolizyna. Indolizyna będąca izomerem indolu nie jest zbyt popularnym celem badawczym. Warto jednak zauważyć, że niepodstawiona indolizyna bardzo intensywnie emituje światło fioletowe i niebieskie. Dla wielu prostych pochodnych indolizyny wydajność kwantowa fluorescencji przekracza 50%. Wiele pochodnych indolizyny jest nietrwałych ze względu na wysoką gęstość elektronową, szczególnie w pierścieniu pięciocłonowym. Ulegają one łatwo utlenieniu w obecności światła i tlenu. Aby skutecznie pełnić rolę znacznika fluorescencyjnego związek organiczny powinien posiadać kombinację następujących cech: silna absorpcja światła, wysoka wydajność kwantowa fluorescencji (Φ_f), duże przesunięcie Stokesa (różnica pomiędzy pasmem absorpcji o najniższej energii i pasmem emisji o najwyższej energii) oraz wysoka trwałość. Pomimo ogromnego rozwoju tej dziedziny wciąż poszukuje się nowych, lepszych fluorescencyjnych barwników funkcjonalnych. Słabo zbadana pod kątem właściwości optycznych, a jednocześnie bardzo reaktywna indolizyna, wydawała mi się idealną platformą wyjściową. Nieliczne publikacje dotyczące tego tematu potwierdzały moją tezę, opisując pochodne indolizyny, których emisja pokrywała znaczną część zakresu promieniowania widzialnego.

Z fotofizycznego punktu widzenia celem mojej pracy było otrzymanie pochodnych o wysokiej wydajności kwantowej fluorescencji i/lub dużym przesunięciu Stokesa. Duża wartość tego ostatniego jest bardzo korzystna z punktu widzenia większości zastosowań ponieważ minimalizuje tzw. reabsorpcję promieniowania. Zdawałem sobie przy tym sprawę z tego, że te dwa parametry rzadko idą w parze. Wysoka wydajność kwantowa fluorescencji najczęściej wiąże się ze sztywnością cząsteczki (co prowadzi do minimalnego przesunięcia Stokesa). Z drugiej strony, wiadomo jest, że ze względu na różną geometrię stanu podstawowego i wzbudzonego wysokie przesunięcie Stokesa występuje dla związków biarylowych, w których możliwa jest wolna rotacja

wokół wiązania pojedynczego węgiel-węgiel. Jest to jedna z najbardziej efektywnych metod uzyskania dużego przesunięcia Stokesa, w związku z tym synteza arylo-indolizyn była jednym z moich najważniejszych celów badawczych. Opierając się na danych literowych dotyczących innych fluoroforów, miałem podstawy sadzić, że modyfikacje struktury podstawników aromatycznych w pozycjach 1 i 3 będą w stanie modulować położenie pasm emisji.

Z syntetycznego punktu widzenia postawiłem następującą hipotezę roboczą: kombinacja najnowszych metod syntetycznych powinna umożliwić syntezę pochodnych i analogów indolizyny wcześniej nieosiągalnych. Jednocześnie chciałem by związki te dzięki obecności podstawników elektronoakceptorowych posiadały zwiększoną trwałość. W tym kontekście kluczowym było zastosowanie reakcji bezpośredniego arylowania. Warunki bezpośredniego arylowania zostały opracowane głównie dla bogatych w elektrony układów aromatycznych. Pozostawało niepewne czy procedury te będą równie skuteczne w sytuacji gdy w pierścieniu heterocyklicznym pojawi się kilka podstawników elektronoakceptorowych efektywnie obniżających gęstość elektronową. Jednym z celów było także zbadanie możliwości arylowania indolizyn w pozycji 5. Reakcja Cziczibabina, która pozostaje wciąż najbardziej popularną metodą syntezy indolizyn, nie zachodzi w przypadku pochodnych pikoliny posiadających dodatkowo podstawnik aryłowy w pozycji 6. Czyni to 5-aryloindolizyny związkami praktycznie nieosiągalnymi. Chciałem również rozbudować chromofor indolizyny poprzez sprzężenie z dodatkowymi pierścieniami aromatycznymi.

Miałem więc nadzieję, że poprzez modyfikacje polegające na sprzężaniu cząsteczek indolizyny, umieszczeniu w różnych pozycjach grup elektronoakceptorowych, dodatkowych pierścieni heterocyklicznych i podstawników fenylowych jest możliwe otrzymanie pochodnych trwałych w obecności światła i tlenu a jednocześnie posiadających wysoką wydajność kwantową fluorescencji i/lub duże przesunięcie Stokesa.

Reasumując, wyznaczyłem kilka celów badawczych mojej pracy doktorskiej:

- a) synteza analogów indolizyny o π -rozszerzonym chromoforze a w szczególności sprzężonych bis-indolizyn oraz pochodnych będących analogami kumaryn;
- b) rozwinięcie metodologiczne reakcji bezpośredniego arylowania ubogich w elektrony pochodnych indolizyny;
- c) otrzymanie biblioteki multi-podstawionych pochodnych indolizyny;
- d) zbadanie możliwości otrzymania 1-(imidazol-1-yl)indolizyn;
- e) zbadanie ich właściwości optycznych (widma absorpcyjne i emisyjne).

Stworzenie pokażnej biblioteki związków oraz dokładne przebadanie ich właściwości optycznych powinno zaowocować określeniem pewnych zależności pomiędzy strukturą a właściwościami.

2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

2.1. INDOLIZYNY - SŁOWO WSTĘPNE

George Mallory¹ (1886 - 1924), brytyjski himalaista, jest powszechnie uważany za autora słynnej odpowiedzi na pytanie o powody, dla których chciał zdobyć Mount Everest - "bo jest". Wypowiedź ta, licząca sobie już ponad osiemdziesiąt pięć lat, niezależnie od tego czy jest to jej autentyczne brzmienie czy pozostaje jedynie parafrazą słów Mallory'ego, rzuca światło na motywację będącą dla niego impulsem do podejmowania ryzyka wspinaczki.

Podobny, tak bardzo ludzki, rodzaj ciekawości i pragnienie poznania dla samego poznania stoją za wieloma odkryciami poczynionymi na niwie chemii organicznej, szczególnie tymi, które zostały dokonane przez chemików, będących równieśnikami Mallory'ego. Wydaje się jednak, że im bliżej naszym czasom, tym silniej daje się odczuć wzrost tendencji utylitarystycznych, towarzyszących poszukiwaniom i syntezie nowych związków organicznych. Trend ów, będący sam w sobie bardzo ciekawym problemem filozoficznym i poniekąd "znakiem czasów", widoczny jest również, w trakcie analizy współczesnych prac poświęconych indolizynom.

Indolizyny, będące jedną z wielu klas aromatycznych związków heterocyklicznych zawierających mostkujący atom azotu, cieszą się wciąż rosnącym zainteresowaniem chemików, zarówno w zakresie syntezy jak i zastosowań. Pierwszą substancją zawierającą rdzeń indolizyny, odkrył w 1890 roku Angeli² a samą indolizynę otrzymał 22 lata później Scholtz.³



indolizyna 1

Rysunek 1

Indolizynę znajdujemy jako fragment cząsteczek otrzymywanych i badanych ze względu na ich właściwości antybakteryjne⁴, inhibujące względem enzymów⁵, działające jako blokery kanałów transportujących jony przez błony

¹ http://en.wikipedia.org/wiki/George_Mallory

² A. Angeli, *Gazz. Chim. Ital.* **1890**, 26, 1793

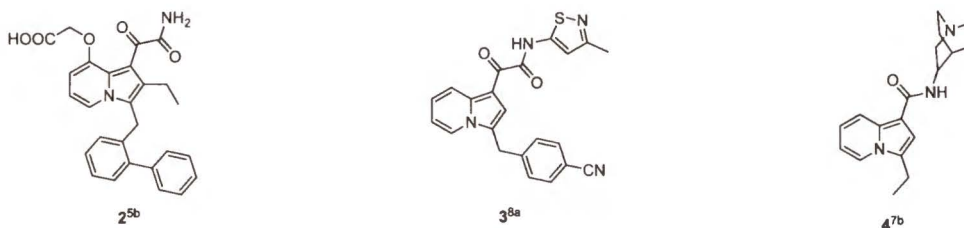
³ M. Scholtz, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1912**, 45, 734

⁴ a) L.-L. Gundersen, C. Charnock, A.H. Negussie, F. Rise, S. Teklu, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2007**, 30, 26; b) A. Hazra, S. Mondal, A. Maity, S. Naskar, P. Saha, R. Paira, K.B. Sahu, P. Paira, S. Ghosh, C. Sinha, A. Samanta, S. Banerjee, N.B. Mondal, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 2132

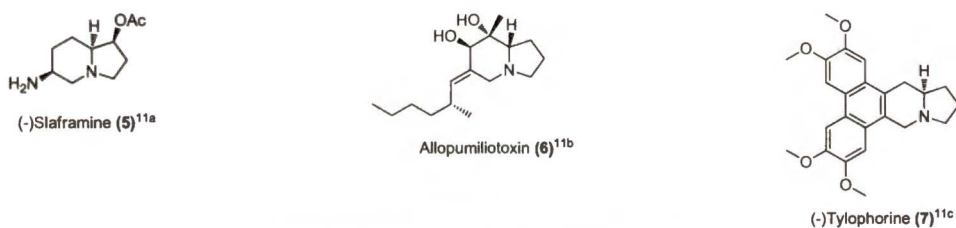
⁵ a) H. Zhou, D.P. Danger, S.T. Dock, L. Hawley, S.G. Roller, C.D. Smith, A.L. Handlon, *Med. Chem. Lett.* **2010**, 1, 19; b) S. Hagishita, M. Yamada, K. Shirahase, T. Okada, Y. Murakami, Y. Ito, T. Matsuura, M. Wada, T. Kato, M. Ueno, Y. Chikazawa, K. Yamada, T. Ono, I. Teshirogi, M. Ohtani, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3636; c) R.C. Oslund, N. Cermak, M.H. Gelb, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4708; d) G.V.

komórkowe⁶, antagonistycznie wobec receptorów⁷, wreszcie o działaniu antynowotworowym⁸, by wymienić jedynie kilka spośród wielu⁹.

Niezmiernie liczne są związki pochodzenia naturalnego, które zawierają w sobie częściowo lub całkowicie wyredukowany szkielet indolizyny,¹⁰ jakkolwiek nie odkryto jak dotąd substancji syntezowanych przez organizmy żywe, częścią których jest indolizyna.



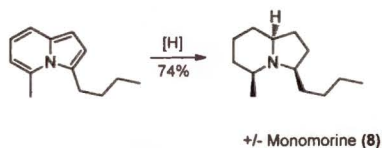
Związki czynne biologicznie, zawierające rdzeń indolizyny
Rysunek 2



Alkaloidy zawierające zredukowany rdzeń indolizyny¹¹
Rysunek 3

Niektóre indolizyny mogą być użyte jako związki wyjściowe do syntezy produktów naturalnych, przykładem których niech będzie alkaloid monomorina, otrzymywana w wyniku całkowitej redukcji 3-butylo-5-metyloindolizyny (Schemat 1).¹²

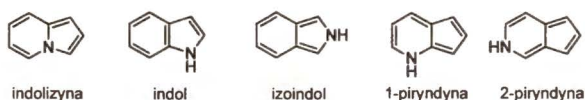
- Crichlow, M. Nukaga, V.R. Doppalapudi, J.D. Buynak, J.R. Knox, *Biochemistry* **2001**, *40*, 6233; e) L.-L. Gundersen, K.E. Malterud, A.H. Negussie, F. Rise, S. Teklu, O.B. Østby, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5409; f) T. Weide, L. Arve, H. Prinz, H. Waldmann, H. Kessler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 59; g) S. Teklu, L.-L. Gundersen, T. Larsen, K.E. Malterud, F. Rise, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3127
- ⁶ a) J. Gubin, J. Lucchetti, J. Mahaux, D. Nisato, G. Rosseels, M. Clinet, P. Polster, P. Chatelain, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 981; b) J. Gubin, H. de Vogelaer, H. Inion, C. Houben, J. Lucchetti, J. Mahaux, G. Rosseels, M. Peiren, M. Clinet, P. Polster, P. Chatelain, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1425; c) S.P. Gupta, A.N. Mathur, A.N. Nagappa, D. Kumar, S. Kumaran, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 867
- ⁷ a) W. Chai, J.G. Breitenbucher, A. Kwok, X. Li, V. Wong, N.I. Carruthers, T.W. Lovenberg, C. Mazur, S.J. Wilson, F.U. Axe, T.K. Jones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1767; b) J. Bermudez, C.S. Fake, G.F. Joiner, K.A. Joiner, F.D. King, W.D. Miner, G.J. Sanger, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1924
- ⁸ a) H. Li, Z. Xia, S. Chen, K. Koya, M. Ono, L. Sun, *Organic Process Research & Development* **2007**, *11*, 246; b) D.A. James, K. Koya, H. Li, G. Liang, Z. Xia, W. Ying, Y. Wu, L. Sun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1784; c) Y.-M. Shen, P.-C. Lv, W. Chen, P.-G. Liu, M.-Z. Zhang, H.-L. Zhu, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3184
- ⁹ a) G.S. Singh, E.E. Mmatli, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5237; b) A.I. Nasir, L.-L. Gundersen, F. Rise, Ø. Antonsen, T. Kristensen, B. Langhelle, A. Bast, I. Custers, G.R.M.M. Haenen, H. Wikström, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1829
- ¹⁰ a) J.P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 571; b) J.P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 675; c) J.P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 625; d) J.P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 191
- ¹¹ a) D.W. Knight, A.W. Sibley, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6607; b) S. Aoyagi, T.-C. Wang, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11393; c) F. Abe, Y. Iwase, T. Yamauchi, K. Honda, N. Hayashi, *Phytochemistry* **1995**, *39*, 695
- ¹² A.V. Kel'in, A.W. Sromek, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2074



Schemat 1

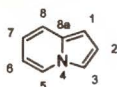
2.2. WŁASNOŚCI INDOLIZYNY

Indolizyna, znana dawniej w literaturze angielskojęzycznej pod nazwami 'pyrrodine', 'pyrindole', 'pyrrocoline' czy wreszcie 'pyrrolo[1,2-a]pyridine', jest jednym z aromatycznych izomerów indolu.



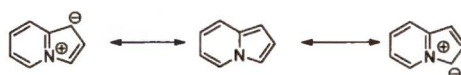
Rysunek 4

Atom azotu położony jest w położeniu mostkowym pomiędzy dwoma pierścieniami i właśnie takie umiejscowienie pozwala patrzeć na indolizynę jako związek zawierający jednocześnie pierścień pirydyny oraz pirolu. Wzór strukturalny indolizyny i numerację atomów przedstawia Rys. 5.



Rysunek 5

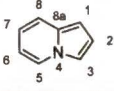
Indolizyna jest cząsteczką aromatyczną w myśl definicji Hückla i posiada 10 elektronów π , zdelokalizowanych na oba pierścienie związku (Schemat 2). Osiem elektronów π pochodzi z wiązań podwójnych między atomami węgla a dwa pozostałe od atomu azotu.



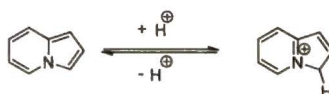
Schemat 2

Przesunięcia sygnałów na widmie ^1H NMR dla indolizyny jest typowe dla związków aromatycznych. Położenie sygnałów na widmach ^1H i ^{13}C NMR dla indolizyny przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1

| Przesunięcia chemiczne sygnałów na widmach ^1H NMR i ^{13}C NMR dla indolizyny | | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| |  | | | | | | | |
| Atom wodoru | H ¹ | H ² | H ³ | H ⁵ | H ⁶ | H ⁷ | H ⁸ | - |
| Przesunięcie chemiczne (δ) | 6,38 | 6,73 | 7,16 | 7,70 | 6,29 | 6,52 | 7,28 | - |
| Atom węgla | C ¹ | C ² | C ³ | C ⁵ | C ⁶ | C ⁷ | C ⁸ | C ^{8a} |
| Przesunięcie chemiczne (δ) | 99,44 | 114,07 | 113,01 | 125,61 | 110,44 | 117,16 | 119,56 | 133,35 |

Indolizyna jest słabą zasadą o pK_a wynoszącym 3,94. Protonowanie cząsteczki indolizyny zachodzi w pozycji 3 (Schemat 3).



Schemat 3

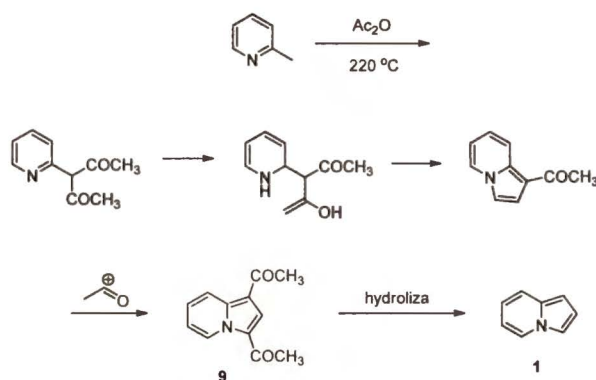
Trwałość indolizyn zależy w dużej mierze od rodzaju i położenia podstawników. Znaczący wpływ na trwałość indolizyn ma podstawienie pierścienia pięciocłonowego. Obecność grup elektronoakceptorowych zmniejsza reaktywność, zubażając pierścień z gęstości elektronowej i czyniąc go mniej podatnym na reakcje, w których indolizyna jest partnerem nukleofilowym. Obecność funkcji elektrodonorowych działa odwrotnie na cząsteczkę indolizyny, ułatwiając reakcje elektrofilowe, które zachodzą przede wszystkim w pozycjach 3 i 1, co obniża trwałość cząsteczki.

2.3. SYNTEZA INDOLIZYN – KLASYCZNE METODY

2.3.1. REAKCJA SCHOLTZA

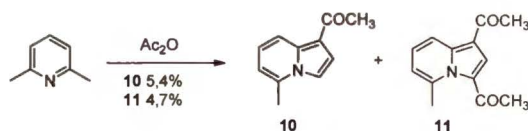
Pierwsza udokumentowana synteza indolizyny³ pochodzi z 1912 roku, mimo że jej autorowi nie udało się w pełni zidentyfikować produktu końcowego. W opisaney przez Scholtza reakcji pomiędzy 2-metylopirydyną a bezwodnikiem octowym, prowadzonej w szczelnie zamkniętym naczyniu w temperaturze 200-

220°C, powstała 1,3-diacetyloindolizyna, która w wyniku hydrolizy została przekształcona w indolizynę. Mechanizm tej reakcji został zaproponowany przez Cziczibabina i Stepanowa:¹³



Schemat 4

Reakcja Scholtza pozwoliła Boekelheide¹⁴ w latach 60-tych ubiegłego wieku na otrzymanie 1-acetylo-5-metylo- oraz 1,3-diacetylo-5-metyloindolizyny wychodząc z 2,6-dimetylopirydyny. Wydajności, z jakimi otrzymano oba związki, nie były wysokie i wynosiły odpowiednio 5,4 i 4,7%.



Schemat 5

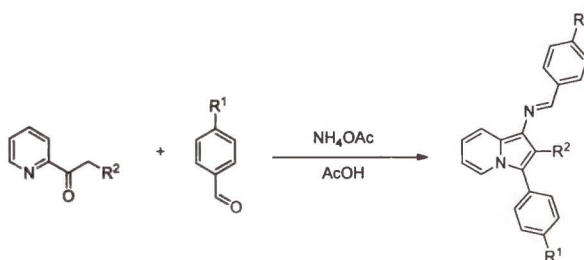
Powyższa reakcja egzemplifikuje niskie wydajności, jakie osiągnęte są w procesie opisanym przez Scholtza. Na korzyść tej reakcji przemawiają jednak niskie koszty wyjściowych związków. Reakcja Scholtza pozwala na syntezę acetyloindolizyn, co otwiera drzwi do otrzymywania indolizyn niepodstawionych w pierścieniu pięcioczołowym.

Reakcja Scholtza daje również pozytywne rezultaty, kiedy użyć w niej bezwodnika propionowego, lecz inne bezwodniki nie dają oczekiwanych produktów. Interesujące rozwinięcie procesu Scholtza obejmuje reakcję 2-acetylopirydyny z podstawionymi bezaldehydami w obecności octanu amonu w

¹³ A.E. Tschitschibabin, E.N. Stepanow, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1929**, 62, 1068

¹⁴ V. Boekelheide, R.J. Windgassen, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 1456

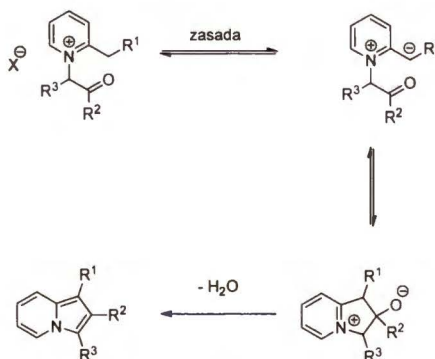
kwasie octowym.¹⁵ W jej efekcie, z umiarkowanymi wydajnościami, powstają 1-benzylidenoamino-3-fenylindolizyny (Schemat 6).



Schemat 6

2.3.2. METODA CZICZIBABINA

Metoda Cziczibabina,¹⁶ odkryta w 1927 roku, stanowi wygodną strategię syntetyczną, na drodze której możliwe jest otrzymanie indolizyn posiadających w pierścieniu pięcioczołowym - zwłaszcza w pozycji 2 - podstawników arylowych lub alkilowych. W oryginalnej wersji reakcja ta biegnie w dwóch etapach: w pierwszym otrzymuje się czwartorzędową sól pyrydyniową z α -halogenku karbonylowego, a w drugim pod wpływem zasady następuje zamknięcie pierścienia indolizyny w pozycjach 1 i 2, z eliminacją cząsteczki wody.



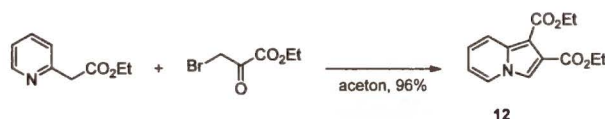
Schemat 7

Drugi etap biegnie na ogół z dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami, w protycznym rozpuszczalniku (H_2O , EtOH, MeOH) w obecności słabych zasad ($NaHCO_3$, K_2CO_3 lub TEA) choć użycie mocniejszej zasady jak NaOH lub KOH również daje pozytywne rezultaty. W przypadku pochodnych pikolin, w których

¹⁵ F.W. Kröck, F. Kröhnke, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1629

¹⁶ A.E. Tschitschibabin, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1927**, *60*, 1607

proton α jest dostatecznie kwaśny, dodatkowy ekwiwalent samej pikoliny wystarcza by reakcja tworzenia indolizyny zakończyła się pomyślnie (Schemat 8).¹⁷ W przypadku, kiedy pochodna pirydyny jest związkiem bardzo cennym, możliwe jest użycie innych zasad.



Schemat 8

Stroną ujemną tej metody jest brak możliwości otrzymania indolizyn bez podstawników w pierścieniu pięciocłonowym. Nie udaje się przeprowadzić reakcji zamykania pierścienia gdy czynnikiem alkilującym jest chloro- lub bromoacetaldehyd.

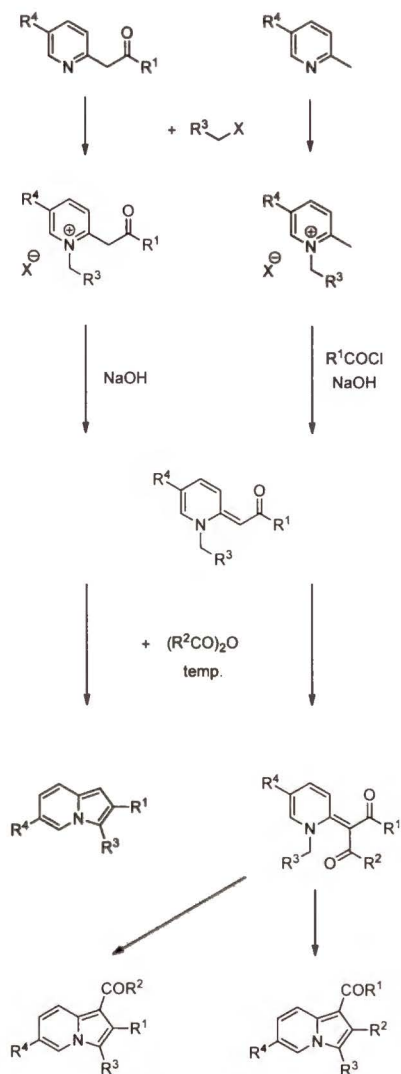
Synteza Cziczibabina doczekała się wielu modyfikacji. Jedną z nich jest otrzymywanie indolizyn w wyniku reakcji wewnątrzcząsteczkowej kondensacji aldolowej α,β -nienasyconych ketonów pod działaniem bezwodnika octowego.¹⁸ Zamknięcie pierścienia zachodzi w tym przypadku między pozycjami 2 i 3 szkieletu indolizyny. Substrat do tej reakcji można uzyskać przez *N*-alkilowanie odpowiednio podstawionej 2-pikoliny oraz następujące acylowanie grupy metylowej lub metylenowej i eliminacja cząsteczki halogenowodoru. Inna droga syntetyczna prowadzi przez *N*-alkilowanie związku α -(2-pirydylo)karbonylowego połączone z eliminacją cząsteczki halogenowodoru pod działaniem zasady (Schemat 9).

Inny wariant¹⁹ metody Cziczibabina, zbliżony do wyżej opisanej cyklizacji, polega na reakcji *N*-benzylowej soli 2-metylopirydyny z bezwodnikiem kwasowym w obecności trietyloaminy (Schemat 10).

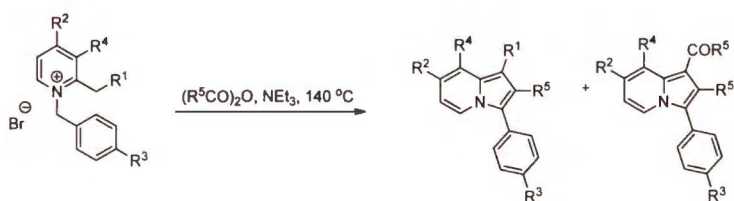
¹⁷ D.R. Bragg, D.G. Wibberley, *J. Chem. Soc.* **1962**, 2627

¹⁸ a) T. Melton, D.G. Wibberley, *J. Chem. Soc. [C]* **1967**, 983; b) F.W. Kröck, F. Kröhnke, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 669

¹⁹ F.W. Kröck, F. Kröhnke, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 659



Schemat 9

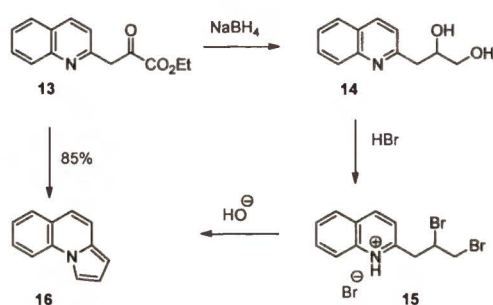


Schemat 10

Powyższe reakcje cyklizacji nie zachodzą dla soli *N*-metylowych pirydyn, ze względu na niską reaktywność grup metylowych.^{18b}

2.3.3. REAKCJE CYKLIZACJI 3-(2-PIRYDYLO)-1-PROPANOLI I ICH POCHODNYCH

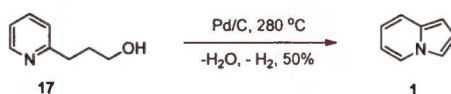
Odrębną grupą reakcji prowadzących do uzyskania szkieletu indolizyny są cyklizacje 3-(2-pirydylo)-1-propanoli i ich pochodnych. Pierwsze opisane tą metodą syntezy indolizyn datowane są na połowę lat 50-tych ubiegłego wieku. W pracy z 1955 roku Boekelheide²⁰ i współpracownicy przedstawili metodę syntezy benzo[e]indolizyny przedstawionej na Schemacie 11.



Schemat 11

2-Okso-3-(2-chinolino)-propionian etylu poddano redukcji borowodorkiem sodu do 3-(2-chinolino)-1,2-propanodiolu, który przekształcono w dibromopochdną działaniem kwasu bromowodorowego. Kończącym etapem była destylacja z parą wodną z zasadowego roztworu a wydajność całego procesu wynosiła 85%.

Dalsze badania prowadzone przez Boekelheide,¹⁴ doprowadziły do opracowania syntezy niepodstawionej indolizyny. Reakcja ta, dla której jedynym substratem był 3-(2-pirydylo)-1-propanol, biegła w wysokiej temperaturze w obecności katalizatora palladowego osadzonego na węglu, lecz mimo to jej wydajność była dobra (Schemat 12).

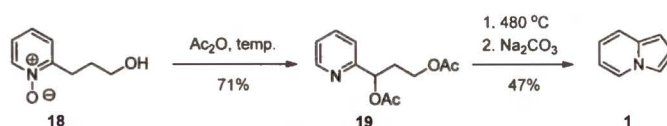


Schemat 12

Metoda ta poprawiała wydajność dwuetapowej syntezy indolizyny wychodzącej z *N*-tlenku 2-(3-hydroksypropylo)-pirydyny, opisanej przez

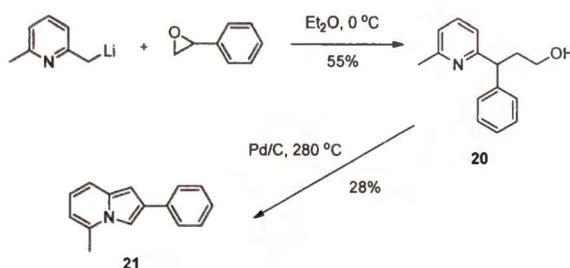
²⁰ E.M. Roberts, M. Gates, V. Boekelheide, *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1443

Boekelheide²¹ dwa lata wcześniej. Związek ten w pierwszym etapie poddawano diacetylowaniu działaniem bezwodnika octowego, a następująca w drugim etapie piroliza eliminowała dwie grupy acetylowe prowadząc do zamknięcia pierścienia pięciocłonowego połączonego z aromatyzacją całego układu (Schemat 13). Wydajność procesu wynosiła 35% i była pierwszą metodą syntetyczną pozwalającą otrzymać niepodstawioną indolizynę z tak dobrą wydajnością (w porównaniu do opublikowanych wcześniej innych dróg syntezy tego związku).^{3,22}



Schemat 13

Ta strategia syntetyczna rozpoczynająca się od 3-(2-pirydyli)-1-propanoli może znaleźć zastosowanie do otrzymywania indolizyn podstawionych w obu pierścieniach, co zostało zresztą zademonstrowane przez jej odkrywców.¹⁴ Poddając litopochodną 2,6-lutydyny reakcji z fenylooksiiranem uzyskano 2-fenyl-3-(6'-metylo-2-pirydylo)-1-propanol, który poddano pirolizie w obecności palladu, otrzymując 2-fenyl-5-metyloindolizynę z wydajnością 28% (Schemat 14).



Schemat 14

Analogiczny rodzaj cyklizacji zastosowano w syntezie indolizyn z pochodnych 4-(2-pirydylo)-butan-2-onów.²³ Poddając 3-karboksymetylo-4-(2-pirydylo)-butan-2-on działaniu bezwodnika octowego w wysokiej temperaturze

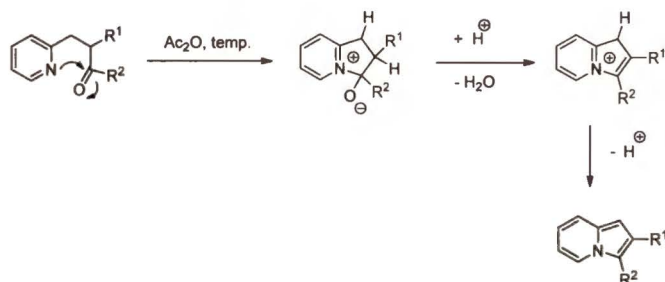
²¹ V. Boekelheide, W. Feely, *J. Org. Chem.* **1959**, 22, 589

²² a) E.T. Borrows, D.O. Holland, *J. Chem. Soc.* **1947**, 672; b) O. Diels, K. Alder, W. Friedrichsen, H. Klare, H. Winker, H. Schrum, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1933**, 505, 133; c) C.L. Wilson, *J. Chem. Soc.* **1945**, 63; d) P. Krumholtz, *Sel. Chim.* **1949**, 8, 3; e) K. Brand, K. Reuter, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1939**, 72, 1669

²³ J. Hurst, T. Melton, D.G. Wibbertley, *J. Chem. Soc.* **1965**, 2948

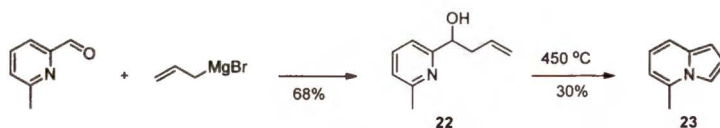


uzyskano produkt cyklizacji, który po dehydratacji i deprotonacji przekształcił się w 2,3-dipodstawioną indolizynę. Reakcja ta pozwoliła na otrzymanie szeregu 2,3-podstawionych pochodnych indolizyny. Opisana strategia syntetyczna przedstawiona jest na Schemacie 15.



Schemat 15

Innym osiągnięciem Boekelheide i współpracowników jest opracowanie syntezy indolizyny z 1-(6-metylo-2-pirydylo)-prop-2-en-1-olu. Zaprezentowana przez niego¹⁴ droga syntezy wychodzi z aldehydu 6-metylopirydylo-2-karboksyłowego, który w wyniku reakcji z bromkiem allilomagnezowym daje 1-(6-metylo-2-pirydylo)-prop-2-en-1-ol. Piroliza acetylopochovej w 450 °C prowadzi do 5-metyloindolizyny (Schemat 16).

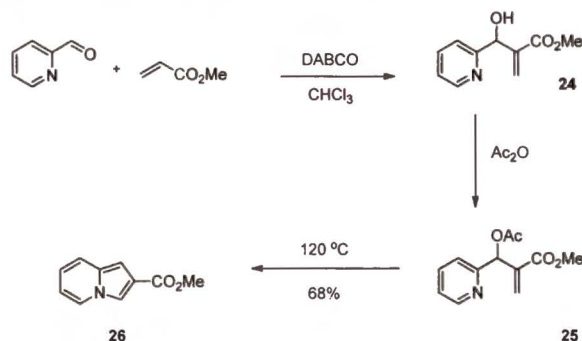


Schemat 16

Podobna metodologia została wykorzystana przez Kaye i Bode²⁴ do syntezy indolizyn posiadających podstawniki elektronoakceptorowe w pozycji 2. Reakcja Baylisa-Hillmana pomiędzy aldehydem pirydylo-2-karboksyłowym a akrylanem metylu prowadziła do hydroksyestru, który poddano acetylacji mając na uwadze kolejny etap (Schemat 17). Funkcja octanowa jest bowiem lepszą grupą odchodzącą w reakcji termolizy. Warte podkreślenia jest zastosowanie przez autorów pracy o wiele niższej temperatury (120°C) niż Boekelheide. Reakcja Baylisa-Hillmana, na drodze której otrzymano hydroksyester, pozwala również na użycie innych niż akrylan metylu związków jak: akrylonitryl, keton

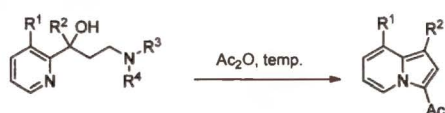
²⁴ M.L. Bode, P.T. Kaye, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1990, 2612

metylowowinylowy, 2-metylakrylan metylu, akrylan propylu lub etylu. Podobna metodologia zastosowana została w pracy Rao.²⁵



Schemat 17

Również 3-hydroksy-3-(2-pirydylo)-*N,N*-dipodstawione propyloaminy mogą być dobrymi substratami do otrzymywania indolizyn. Zaprezentowana w 1957²⁶ i eksploatowana później²⁷ metoda zakładała acetylowanie grupy hydroksylowej odpowiedniej 3-hydroksy-3-(2-pirydylo)-propyloaminy, po której następowała cyklizacja otrzymanego produktu, prowadząc w efekcie do indolizyny. Funkcja aminowa okazała się być dobrą grupą odchodzącą podczas nukleofilowego ataku pirydynowego atomu azotu, prowadzącego do syntezy indolizyny. Metoda ta pozwala otrzymać indolizyny rozmaicie podstawione w pierścieniu pięcioczłonowym (Schemat 18).



Schemat 18

Z powyższych reakcji cyklizacji 1-(2-pirydylo)-propanoli lub ich pochodnych, najbardziej obiecujące są te, wychodzące z pochodnych alkoholi winylowych. Ich nieskomplikowana synteza w połączeniu z łagodnymi warunkami otrzymywania samych indolizyn, stanowi zaletę tej metody.

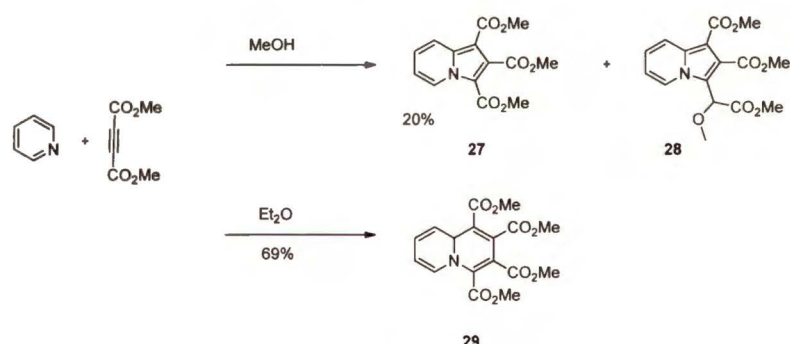
²⁵ D. Basavaiah, A.J. Rao, *Chem. Commun.* **2003**, 604

²⁶ D.W. Adamson, P.A. Barrett, J.W. Billingham, T.S.G. Jones, *J. Chem. Soc.* **1957**, 2315

²⁷ a) D.W. Adamson, P.A. Barrett, J.W. Billingham, T.S.G. Jones, *J. Chem. Soc.* **1958**, 312; b) P.A. Barrett *J. Chem. Soc.* **1958**, 326

2.3.4. REAKCJE AROMATYCZNYCH ZWIĄZKÓW HETEROCYKLICZNYCH Z POCHODNYMI ACETYLENU I ZWIĄZKAMI OLEFINOWYMI

Diels²⁸ ze współpracownikami odkrył reaktywność pirydyny, jaką wykazuje ona wobec diestrów kwasu acetylenodikarboksylowego, prowadząc - w zależności od rozpuszczalnika, w jakim prowadzona jest reakcja - do pochodnych indolizyny lub chinolizyny. Procesy biegnące w metanolu owocowały powstaniem indolizyn; te, które zachodziły w eterze dietylowym - chinolizyny. Reakcji można poddać podstawione w pozycjach 3 i 4 pirydyny oraz różne di- oraz monoestry kwasu acetylenodikarboksylowego, co czyni z tej reakcji wygodne narzędzie do syntezy multisfunkcjonalizowanych indolizyn, zwłaszcza w pierścieniu pięcioczłonowym. W jej rezultacie również analogi pirydyny, takie jak izochinoliny, fenantrydyny czy piridazyny reagują w analogiczny sposób. Reakcję przedstawia Schemat 19.



Schemat 19

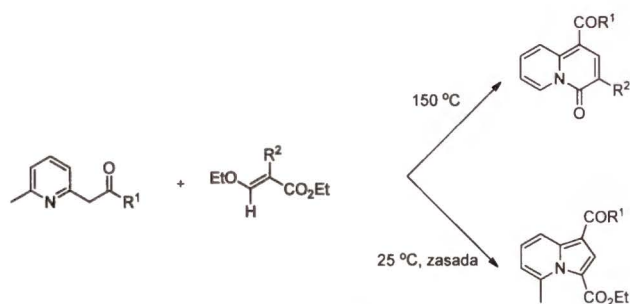
Ketony, położone w pozycji β w stosunku do pirydyny, reagują z akrylanami²⁹ prowadząc do pochodnych indolizyny lub chinolizonów, co - jak w poniższym przypadku - jest funkcją warunków reakcji oraz podstawników. Obecność grupy nitrowej w pozycji 2 estru akrylowego i niska temperatura procesu promują powstawanie pochodnych indolizyny.

Analogiczne estry kwasu 2-(2-pirydylo)octowego, reagują z chinonami (Schemat 21) lub naftochinonami we wrzącym kwasie octowym, dając w rezultacie odpowiednio podstawione benzoindolizyny lub naftoindolizyny.³⁰

²⁸ O. Diels, K. Adler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, 498, 16; **1933**, 505, 103; **1934**, 510, 87

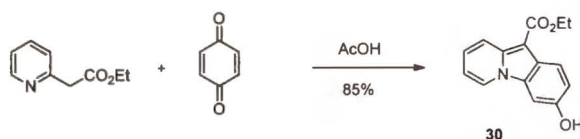
²⁹ B.S. Thayagarajan, P.V. Gopalakrishnan, *Tetrahedron* **1965**, 21, 3305

³⁰ L.K. Dalton, T. Teitel, *Aust. J. Chem.* **1969**, 22, 1525



Schemat 20

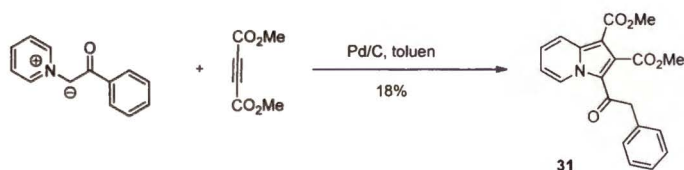
Wydajności dla opisanych procesów są wysokie jedynie dla niepodstawionego *p*-benzochinonu - dla 2-metylochiononu i naftochinonu nie przekraczają 5%.



Schemat 21

2.3.5. SYNTEZA INDOLIZYN NA DRODZE 1,3-DIPOLARNEJ CYKLOADDYCJI

Pierwsze doniesienia literaturowe³¹ o użyciu 1,3-dipolarnej cykloaddykcji do syntezy indolizyn pochodzą z 1961 roku z grupy Boekelheide. Schemat 22 przedstawia opracowaną wtedy strategię syntetyczną.



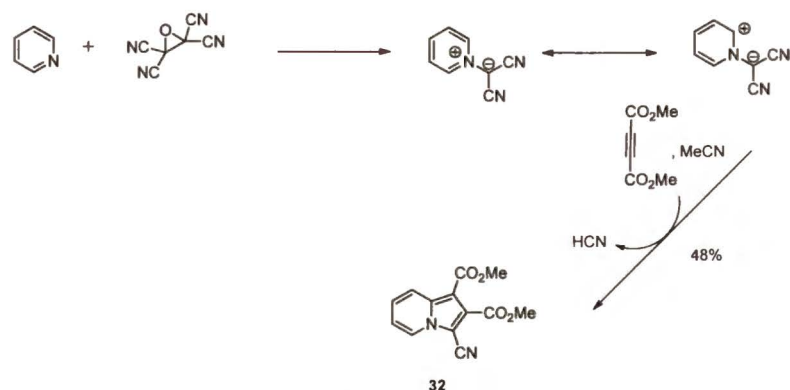
Schemat 22

Niedługo potem pojawiły się kolejne prace,³² opisujące syntezy indolizyn wychodzące ze stabilizowanych ylidów. Stabilizowany ylid pirydyniowy, który otrzymano w wyniku reakcji pirydyny z tetracyjanooksiranem, w połączeniu z

³¹ V. Boekelheide, K. Fahrenholtz, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 458

³² a) R. Huisgen, R. Grashey, E. Steingruber, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1441; b) W.J. Linn, O.W. Webster, R.E. Benson, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3651

diestrem metylowym kwasu acetylenodikarboksylowego uległ przekształceniu do 1,2-bis(karboksymetylo)-3-cyjanoidolizyny (Schemat 23).



Schemat 23

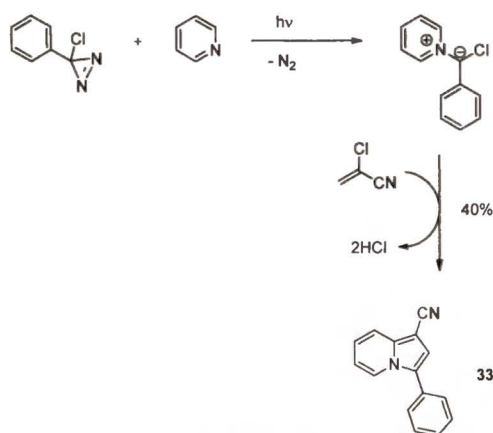
Struktura rezonansowa ylidu pirydyniowego pokazuje, że może on odgrywać rolę 1,3-dipola. Funkcjami stabilizującymi ładunek ujemny są estry, nityle, podstawniki fenylowe, ketony.

Synteza indolizyn drogą 1,3-dipolarnej cykloaddycji otwiera szerokie spektrum funkcjonalizacji otrzymywanych związków. Procedury są na ogół proste a syntezy są jedno- lub dwuetapowe. Podstawniki w pozycjach 5-8 są wprowadzane przez użycie do syntezy odpowiednio sfunkcjonalizowanych pirydyn. Podstawnik z pozycji 3 jest (poza pewnymi wyjątkami) grupą mającą udział w stabilizacji wyjściowego ylidu natomiast pozycje 1 i 2 zajęte są przez grupy pochodzące od dipolarofila. Biorąc pod uwagę uwarunkowania elektronowe dipolarofili i ylidów, podstawniki z pozycji 1, 2 i 3 indolizyn są na ogół grupami elektronoakceptorowymi o niewielkich rozmiarach.

Dipolarofilami³³ w syntezie indolizyn są mono- lub disfunkcjonalizowane pochodne acetyleny jak estry, nityle ale w tej roli stosowane są również diestry i inne pochodne kwasu fumarowego, akrylonityle i inne olefiny (*vide infra*). Użycie monopochodnych acetyleny prowadzi do otrzymania mieszaniny izomerów, co stanowi ujemną stronę tej metody.

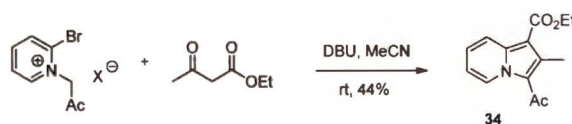
³³ a) C.A. Henrick, E. Ritchie, W.C. Taylor, *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2467; b) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, Y. Sekine, T. Kutsuma, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 1118; c) T. Kutsuma, Y. Sekine, K. Fujiyama, Y. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 2701; d) N. Basketter, A.O. Plunkett, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1578; e) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakchi, G. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1973**, 2089; f) T. Sasaki, K. Kanematsu, Y. Yukimoto, *J. Chem. Soc. [C]* **1970**, 481; g) T. Sasaki, Y. Yoshioka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 803

Źródłem *N*-ylidów, będących substratami w 1,3-dipolarnej cykloaddycji, może być również reakcja pirydyny z karbenami. W opracowanej³⁴ pod koniec lat 80-tych XX wieku metodzie, karbeny generowane są przez fotolizę 1-chloro-1-fenyloindazyryny, by przyłączyć się do heterocyklicznego atomu azotu, dając *N*-ylid. Addycja 2-chloroakrylonitrylu skutkuje powstaniem 1-cyjano-3-fenyloindolizyny z wydajnością 40% (Schemat 24).



Schemat 24

Indolizyny można uzyskać również w wyniku reakcji soli 2-halopirydyniowych z β -oksoestrkami lub β -diketonami.³⁵ Reakcja biegnie w obecności DBU z umiarkowanie dobrymi wydajnościami. Użycie innych zasad, jak DIEA, TEA, NaOH czy K_2CO_3 daje dużo gorsze wydajności. Przykładem takiej reakcji jest synteza 1-karboksyetylo-2-metylo-3-acetyloindolizyny z soli *N*-acetylo-metyleno-2-bromopirydyniowej i acetylooctanu etylu (Schemat 25).



Schemat 25

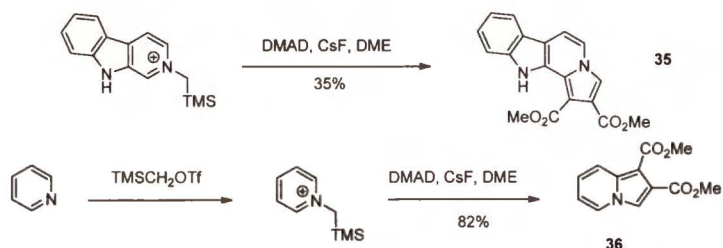
1,2-Dipodstawione indolizyny powstają również w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji pochodnych acetylenu do *N*-ylidów pirydyniowych,³⁶ generowanych przez desylylację soli α -trimetylosililowych. Pirydyna reagując z

³⁴ a) R. Bonneau, M.T.H. Liu, R. Lapouyade, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1989**, 1547; b) J.E. Jackson, N. Soundararajan, M.S. Platz, M.T.H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5595; c) A.F. Khlebnikov, R.R. Kostikov, *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1987**, 856; d) A. Padwa, D.J. Austin, L. Precado, L. Zhi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1144

³⁵ a) H. Pauls, F. Kröhnke, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1294; b) R.A. Nugent, M. Murphy, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2206

³⁶ a) O. Tsuge, S. Kanemasa, S. Karaoka, S. Takenaka, *Chem. Lett.* **1984**, 279; b) Y. Miki, H. Hachiken, S. Takemura, M. Ikeda *Heterocycles* **1994**, *22*, 701

triflanem (trimetylosilylo)metyleniu daje *N*-pochodną, której desililacja w obecności dipolarofila prowadzi do indolizyny. Funkcja silylowa usuwana jest przez fluorek cezu bądź fluorek tetrabutylamoniowy (Schemat 26).

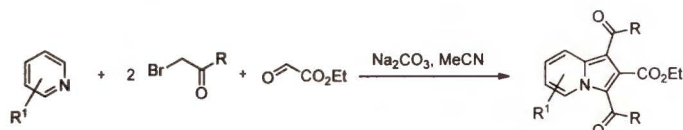


Schemat 26

Reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji jest w dalszym ciągu wykorzystywana w syntezie indolizyn. W literaturze przedmiotu obejmującej ostatnie dwa dziesięciolecia odnaleźć można szeroki wachlarz olefin i pochodnych acetylenowych będących substratami w syntezie indolizyn tą metodą.³⁷ Warto przyrzeć się bliżej kilku przykładom.

Interesująca synteza prowadząca do 1,2,3-tripodstawionych indolizyn, w której zastosowanie znajduje 1,3-dipolarna cykloaddycja, została opublikowana przez grupę Lin³⁸ z Chin.

Substratami w tym przypadku są pirydyna (względnie: chinolina lub izochinolina), podstawione bromki fenacylu i - w jednej z metod - glioksalan etylu. Ścieżka syntetyczna, w której obecny jest glioksalan etylu wiedzie do 1,2,3-tripodstawionych indolizyn, gdzie w pozycji 2 obecna jest funkcja etylokarboksylowa a pozycje 1 i 3 zajęte są przez dwie identyczne grupy ketonowe. Wydajności reakcji są umiarkowane lub dobre a wszystkie etapy przebiegają bez zmiany warunków reakcji.

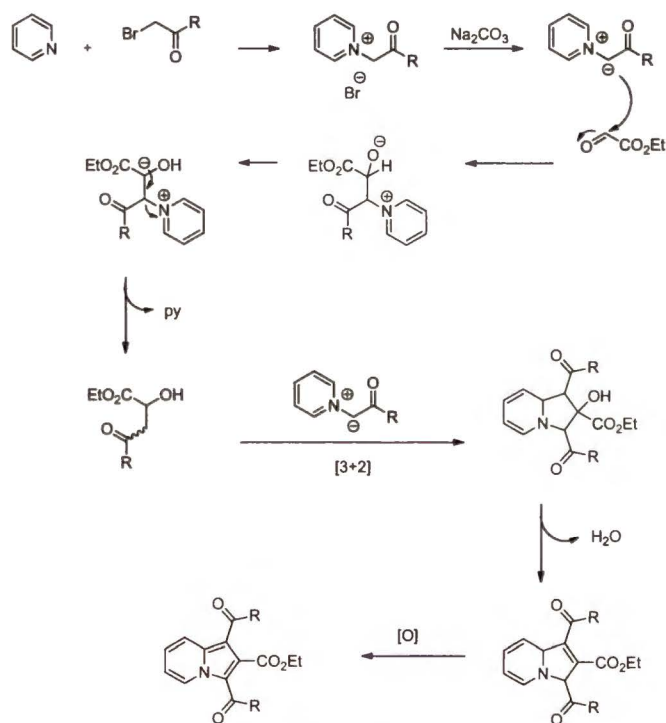


Schemat 27

³⁷ a) J. Agejas, A.M. Cuadro, M. Pastor, J.J. Vaquero, J.L. Garcia-Navio, J. Alvarez-Builla, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12425; b) I.I. Druta, M.A. Andrei, C.I. Ganj, P.S. Aburel, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13063; c) F. Liang, J. Hu, L. Zhang, Y. Hu, H. Hu, *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, *38*, 853; d) U. Bora, A. Saikia, R.C. Boruah, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 435; e) F. Delattre, P. Woisel, G. Surpateanu, F. Cazier, P. Blach, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3939; f) K. Sarkunam, M. Nallu, *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, *42*, 5; g) A.V. Rotaru, I.D. Druta, T. Oeser, T.J.J. Müller, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1798; h) B.-X. Wang, W.-W. Liu, T. He, H.-W. Hu, *Chin. J. Chem.* **2006**, *26*, 279; i) B. Furudi, R. Dinica, I.I. Druta, M. Demeunynck, *Synthesis* **2006**, *16*, 2640

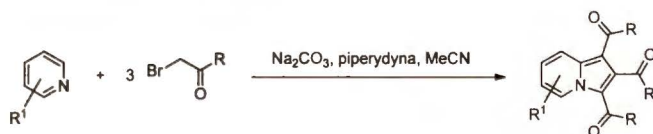
³⁸ Z. Mao, X. Li, X. Lin, P. Lu, Y. Wang, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 85

Autorzy pracy zaproponowali mechanizm opisanej przez siebie reakcji. Sól, utworzona z pirydyny (względnie z chinoliny lub izochinoliny) i bromku fenacylu, jest deprotonowana, dając ylid. Kolejnym etapem jest addycja ylidu do grupy aldehydowej gliksalanu etylu, która kończy się utworzeniem podstawionego alkoholu winylowego, czemu towarzyszy eliminacja cząsteczki pirydyny. Następnie alkohol wchodzi w reakcję 1,3-dipolarnej cykloaddycji z *N*-ylidem a ostatnim etapem jest utlenianie produktu pośredniego, prowadzące do aromatyzacji cząsteczki.



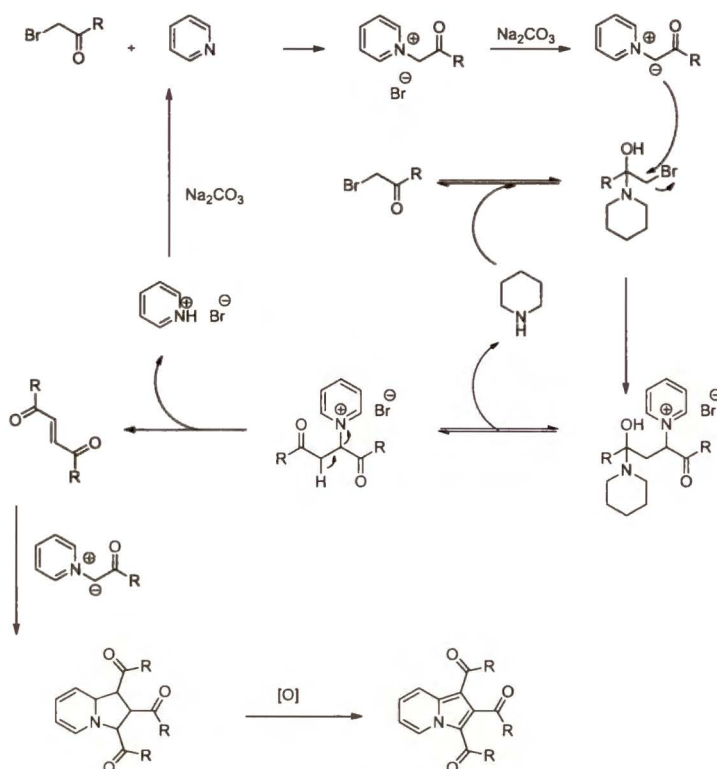
Schemat 28

W czasie eksperymentów prowadzonych w celu poznania i wyjaśnienia mechanizmu reakcji, odkryto, że podczas nieobecności w mieszaninie reakcyjnej gliksalanu etylu, dodatek piperydyny skutkuje powstaniem 1,2,3-tris(benzoilo)indolizyny (Schemat 29). Wydajności reakcji dla podstawionych bromków fenacylu są umiarkowane.



Schemat 29

Zaproponowany przez autorów mechanizm, jest podobny do mechanizmu reakcji źródłowej (Schemat 30).



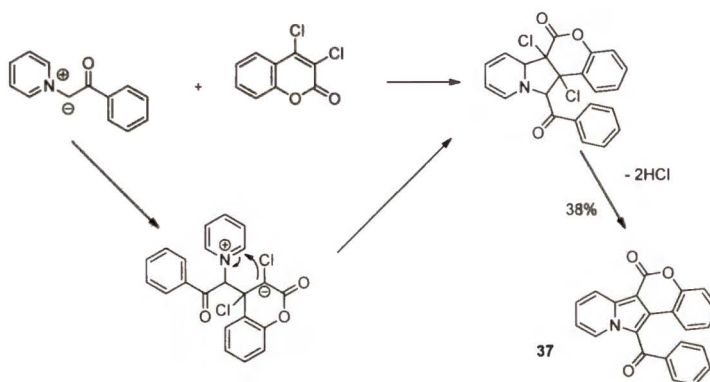
Schemat 30

Ylid, powstały tak jak w poprzednim przypadku wchodzi w reakcję substytucyjnej nukleofilowej z 2-bromo-1-fenyl-1-piperidynoetanolem, a z powstałego produktu przejściowego eliminowana jest cząsteczka piperidyny i bromowodoru pirydyniowego, co prowadzi do *trans*-olefiny. Kolejnym etapem jest 1,3-dipolarna cykloaddycja z *N*-ylidem a reakcję kończy utlenianie tlenem atmosferycznym, prowadzącym do aromatyzacji cząsteczki.

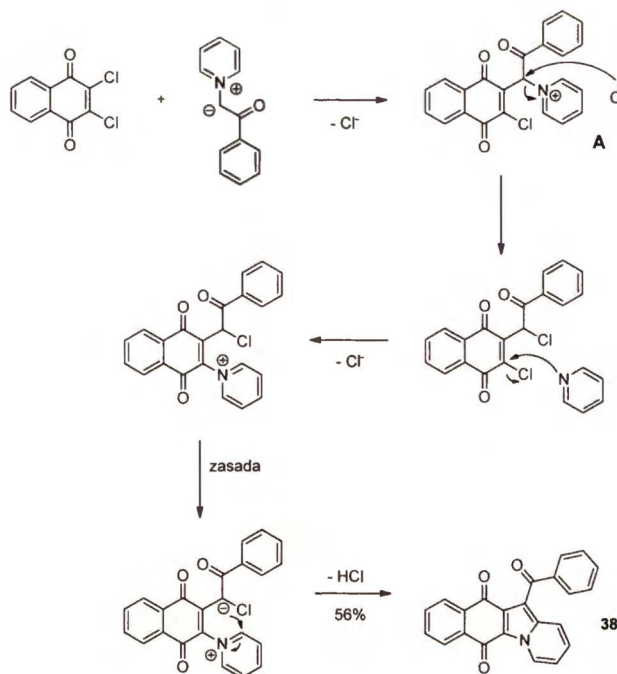
Ciekawymi substratami olefinowymi,³⁹ użytecznymi w syntezie indolizyn na drodze 1,3-dipolarnego cykloaddycji, są chinony, cykliczne bezwodniki kwasowe, 3,4-dipodstawione kumaryny, 2,3-dipodstawione indenony czy wreszcie imidy kwasu maleinowego prowadzące do wielopierścieniowych związków, zawierających w strukturze fragment indolizynowy.

³⁹ a) E. Bacu, D. Samson-Belei, G. Nowogrocki, A. Couture, P. Grandclaoudon, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2377; b) Y. Liu, H.-Y. Hu, Q.-J. Liu, H.-W. Hu, J.-H. Xu, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2024; c) H. Hu, K. Shi, R. Hou, Z. Zhang, Y. Zhu, J. Zhou, *Synthesis* **2010**, *23*, 4007; d) Y. Liu, Y. Zhang, Y.-M. Shen, H.-W. Hu, J.-H. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2449

Pracą poświęconą eksploracji tego zagadnienia jest artykuł Liu^{39b} opisujący reakcję *N*-ylidów z nietrywialnymi olefinowymi dipolarofilami. Część z opisanych cyklizacji *N*-ylidów z olefinami: 2,3-dichloroindenonem, 3,4-dichlorokumaryną i 4a,6,7,8a-tetrachloro-1,4-metanonaftaleno-5,8-dionem biegła przez 1,3-dipolarną cykloaddycję albo przez addycję Michaela *N*-ylidu do olefiny, po którym następowała cyklizacja „zwitterjonowego” produktu przejściowego. Produkty otrzymywano z dobrymi lub umiarkowanymi wydajnościami, często tylko jeden regioizomer. Mechanizm reakcji przedstawiono na Schemacie 31.



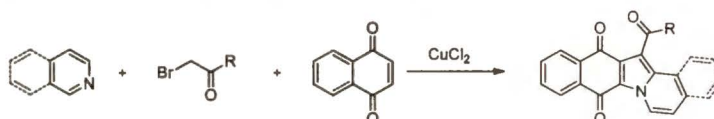
Schemat 31



Schemat 32

Do pochodnych indolizyny wiodą również reakcje *N*-ylidów z 2,3-dichloro-1,4-naftochinonem, jednakże mechanizm tego procesu jest odmienny niż w wyżej opisanych przypadkach. Postulowany przez autorów mechanizm (Schemat 32) zakłada substytucję aktywnego atomu chloru w cząsteczce chinonu ylidowym atomem węgla, co skutkuje uwolnieniem jonu chlorkowego. Następnie ten jon dokonuje podstawienia nukleofilowego cząsteczki pirydyny w produkcie pośrednim (Schemat 32, **A**). Kolejną sekwencją jest podstawienie pozostałego atomu chloru przez cząsteczkę pirydyny, deprotonację atomu węgla α wobec grupy karbonylowej i cyklizację. Końcowym etapem jest aromatyzacja nowo powstałego fragmentu indolizynowego z eliminacją cząsteczki chlorowodoru.

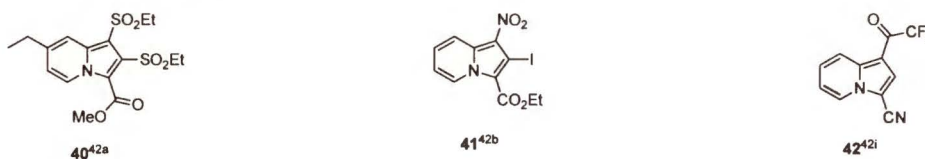
Odkrycie to doczekało się kontynuacji, owocem czego jest praca⁴⁰ opisująca katalizowaną miedzią trójkomponentową reakcję między pirydyną (lub izochinoliną), 1,4-naftochinonem i bromkami acylowymi, produktami której są wielopierścieniowe pochodne indolizyny (Schemat 33).



Schemat 33

Proponowany przez autorów mechanizm nie jest jednakowy z mechanizmem opublikowanym kilka lat wcześniej (Schemat 34).

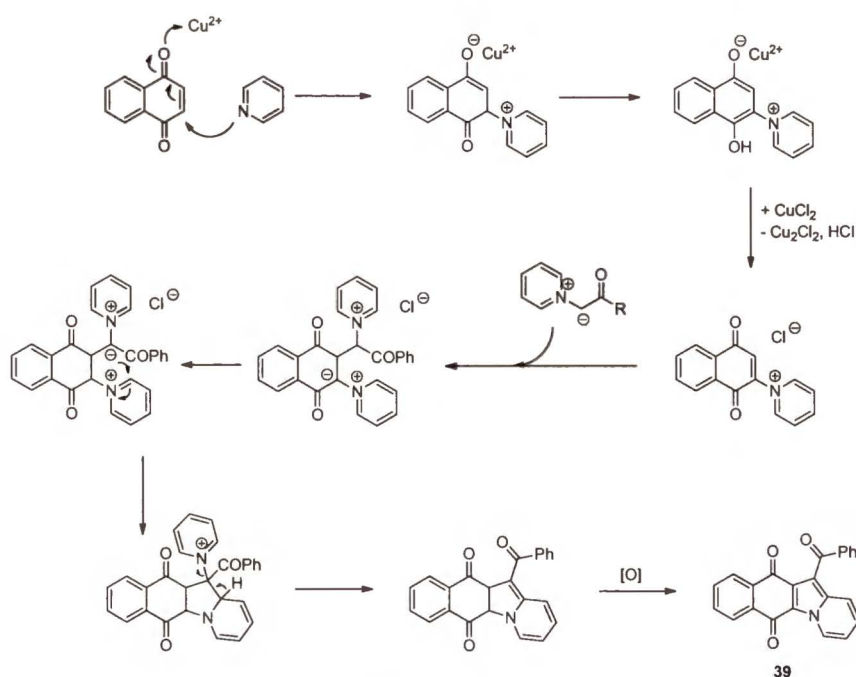
Reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji, czyni możliwym wprowadzanie w jednym lub dwóch etapach rozmaitych funkcji,⁴¹ takich jak: sulfonylowej, nitrowej, halogenu, trifluorometylowej. W tym celu prowadzi się reakcję *N*-ylidu z odpowiednią olefiną.



Rysunek 6

⁴⁰ Y. Liu, J.-W. Sun, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1191

⁴¹ a) N.E. Dontsova, V.N. Nesterov, A.M. Shestopalov, V.P. Litvinov, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 1239; b) E. Boulfadakis, B. Chung, M.R.J. Elsegood, G.W. Weaver, *Synlett* **2002**, *9*, 1547; c) M. Kucukdisli, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4555; d) X. Fang, Y.-M. Wu, J. Deng, S.-W. Wang, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5487; e) H. Togo, S. Iida, *Synthesis* **2006**, *14*, 2159; f) L. El Kaim, M. Gizolme, L. Grimaud, *Synthesis* **2007**, *2*, 227 g) R.E. Banks, S.M. Hitchen, J. Thomson, *J. Fluorine Chem.* **1982**, *20*, 127; h) R.E. Banks, S.N. Mohialdin, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *34*, 275; i) S. Zhu, C. Qin, Y.-L. Wang, Q. Chu, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 183; j) X. Fang, Y.-M. Wu, J. Deng, S.-W. Wang, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5487; k) Y. Yang, C. Huang, H. Jin, Q. Yang, *Synthesis* **2011**, *21*, 3447; l) K. Wu, K.-Y. Chen, *Synthesis*, **2003**, *1*, 35; m) X. Zhang, W. Huang, *Synthesis* **1999**, *1*, 51; n) K. Wu, Q.-Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *122*, 171



Schemat 34

2.3.6. SYNTEZA INDOLIZYN NA DRODZE 1,5-DIPOLARNEJ CYKLOADDYCJI

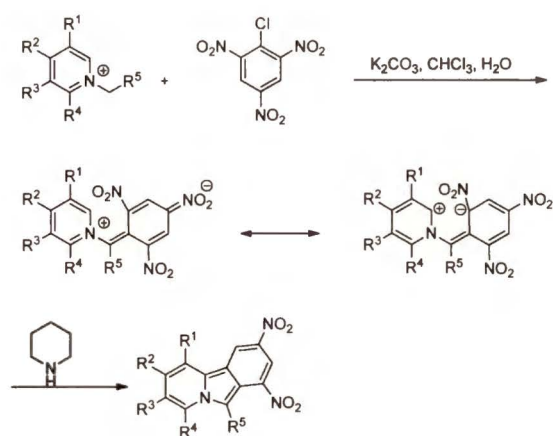
Reakcja elektrocyklicznej 1,5-dipolarnej cyklizacji znajduje szerokie zastosowanie w syntezie związków heterocyklicznych. Nie dziwi zatem fakt opracowania metod otrzymywania indolizyn opierających się o tę właśnie reakcję, z których pierwsze pochodzą z lat 60-tych ubiegłego wieku.

Jedną z pierwszych metod⁴² prowadziła przez działanie zasadą na ylid *N*-pikrylometylenocykloiminiowy co owocowało powstaniem benzo[*a*]indolizyny. Jednakże metoda ta okazała się być przydatną jedynie do konstrukcji szkieletu benzoindolizyny bądź naftoindolizyny.

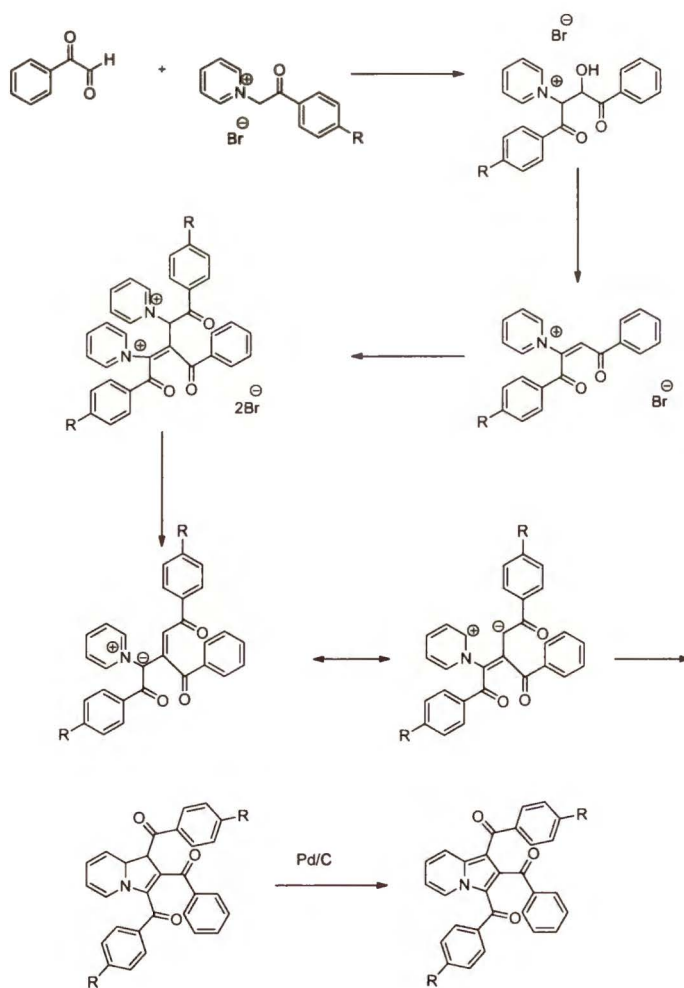
W 1972 roku Kröhnke⁴³ przedstawił reakcję pomiędzy solą powstałą z pirydyny i bromku fenacylu a okso(fenyl)acetaldehydem, której produktem była 1,2,3-tris(benzoilo)-1,8a-dihydroindolizyna, która ulegała pełnej aromatyzacji pod działaniem palladu na węglu (Schemat 36).

⁴² W. Augstein, F. Kröhnke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 697, 158

⁴³ D.I. Schütze, F. Kröhnke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 765, 20



Schemat 35



Schemat 36

Alternatywna metoda uzyskiwania 1,5-dipoli, które w wyniku cyklizacji prowadziły do uzyskania indolizyn, została opracowana niezależnie od siebie

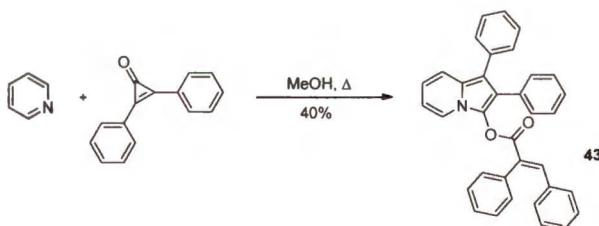
przez Sasaki⁴⁴ i Tamura.⁴⁵ 1,5-Dipole otrzymywano w reakcji pirydyny z bromkami allilowymi a następnie przekształcano w *N*-ylidy, które cyklizując ulegały przekształceniu w indolizyny. Wykorzystanie bromków allilowych podstawionych grupą estrową, acylową lub arylową umożliwiło syntezę odpowiednio podstawionych indolizyn.



Schemat 37

Jakkolwiek 1,5-dipolarna cykloaddycja jest wygodną drogą prowadzącą do indolizyn, literaturze przedmiotu znane są wypadki zachodzenia 1,3-dipolarnej wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji dla ylidów *N*-allilopirydylowych.^{44,46}

Podobny jest też mechanizm reakcji pirydyn i ich pochodnych z difenylocyklopropenonami. Schemat takiego procesu, opisanego po raz pierwszy w 1971 roku,⁴⁷ przedstawiono poniżej.



Schemat 38

Inną metodą,⁴⁸ użyteczną zwłaszcza do uzyskiwania 1,2-dipodstawionych indolizyn, jest reakcja między bromkami 2-acetylo- lub 2-(benzoilo)pirydyniowymi a hydrazyną. Mechanizm reakcji postuluje utworzenie 1,5-dirodnikowego stanu pośredniego, który cyklizuje dając szkielet indolizyny, z ekstruzją cząsteczki azotu. Wydajności tych reakcji są na ogół lepsze niż reakcji Cziczibabina, w których otrzymuje się 1,2-dipodstawione indolizyny.

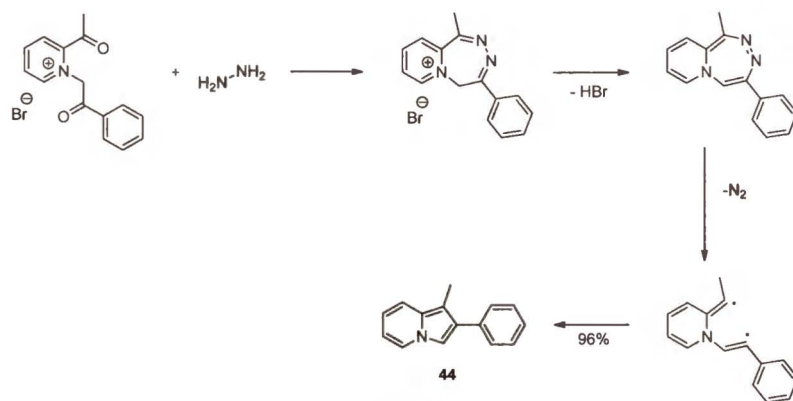
⁴⁴ T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, G. Ito, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4947

⁴⁵ Z. Tamura, N. Tsujimoto, Z. Sumida, M. Ikeda, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 21

⁴⁶ a) Y. Tamura, Y. Sumida, M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 1058; b) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, G. Ito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 2089; c) Y. Tamura, Y. Sumida, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 2091

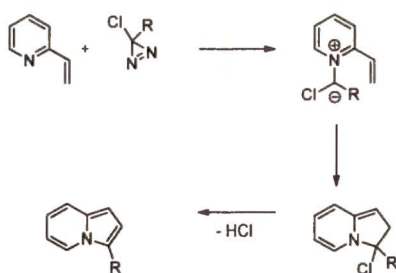
⁴⁷ J.W. Lown, K. Matsumoto, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 1165

⁴⁸ F. Kröhnke, W. Weis, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, *679*, 136



Schemat 39

Oryginalną metodą⁴⁹ otrzymywania indolizyn podstawionych w pozycji 3 na drodze 1,5-dipolarnej cykloaddycji, jest cyklizacja *N*-ylidów 2-winylopirydylowych, otrzymanych z karbenów. Karben, indukowany działaniem promieniowania podczerwonego, ultradźwięków lub fotochemicznego, z podstawionej 1-chlorodiazyryny, przyłącza się do atomu azotu dając ylid. Zamknięcie pierścienia, połączone z eliminacją cząsteczki chlorowodoru, owocuje powstaniem indolizyny podstawionej w pozycji 3.



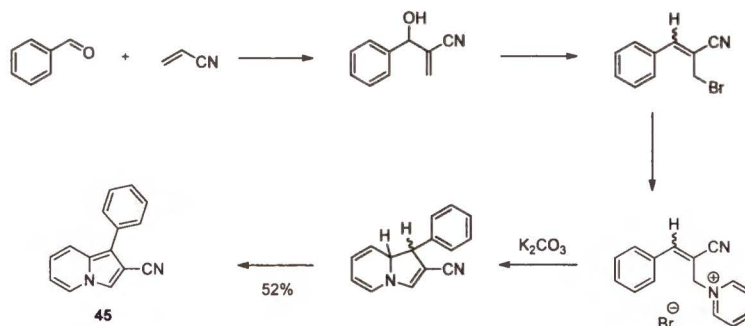
R = Ph, 4-Tol, Bn

Schemat 40

1,5-Dipolarna elektrocyklizacja została z powodzeniem wykorzystana⁵⁰ w syntezie indolizyn z soli pirydyniowych lub chinoliniowych, utworzonych z bromkami 2-cyano-1-fenylolilowymi. Ilustracja zastosowanej strategii syntetycznej przedstawia Schemat 41.

⁴⁹ R. Bonneau, Y.N. Ramoshin, M.T.H. Liu, S.E. MacPherson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 509

⁵⁰ D. Basavaiah, B. Devendar, D.V. Lenin, T. Satyanarayana, *Synlett* **2009**, 3, 411



Schemat 41

Rozpoczynając od reakcji Baylisa-Hillmana między podstawionymi benzaldehydami a akrylonitrylami, przekształcając otrzymany alkohol allilowy działaniem HBr w podstawiony bromek allilowy i reagując ten ostatni z pirydyną (lub chinoliną/izochinoliną) uzyskiwano sól, która w wyniku 1,5-elektrocyklizacji tworzyła odpowiednią indolizynę z podstawnikiem arylowym w pozycji 1. Jest to z pewnością interesująca metoda uzyskiwania 1-aryloindolizyn w bardzo łagodnych warunkach, mimo umiarkowanych wydajności reakcji.

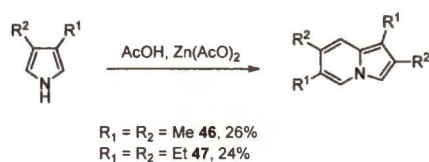
2.3.7. METODY SYNTEZY WYCHODZĄCE Z PIROLU LUB INDOLU

Omawiając metody syntezy indolizyn, nie można pominąć tych, w których substratem są pirole lub indole. W porównaniu do strategii syntetycznych, wychodzących z pirydyny i jej pochodnych, metody te pozostają marginalne i mało popularne, czego dowodzi niewielka liczba publikacji im poświęconych. W literaturze odnaleźć można kilka sposobów uzyskiwania szkieletu indolizyny rozpoczynających się od pirolu, lecz są one raczej jednostkowymi i stochastycznymi przykładami, które nie doczekały się rozwinięcia w szerzej stosowaną metodę.

Pierwsze doniesienia literaturowe⁵¹ prezentujące wykorzystanie pirolu w syntezie indolizyn pochodzą sprzed ponad czterdziestu lat. Odkryto, że 3,4-dietylo- i 3,4-dimetylopirol ulegają autokondensacji podczas ogrzewania w kwasie octowym w obecności katalitycznych ilości octanu cynku, dając 1,2,5,8-

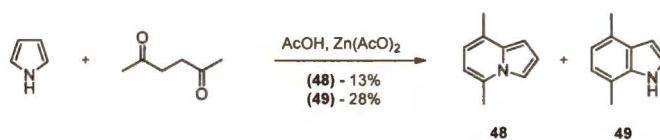
⁵¹ a) L.K. Dalton, T. Teitei, *Aust. J. Chem.* **1968**, 21, 2053; b) C.O. Bender, R. Bonnet, *J. Chem. Soc. [C]* **1968**, 3036; c) R. Bonnet, I.A.D. Gale, G.F. Stephenson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 1519

tetraetylo- bądź 1,2,5,8-tetrameyloindolizynę z niewielkimi wydajnościami, sięgającymi 25% (Schemat 42).



Schemat 42

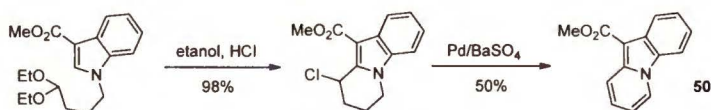
W analogicznych warunkach dochodzi również do reakcji pirolu z 2,5-heksanodionem, owocując powstaniem 4,7-dimetyloindolu jako głównego produktu wraz z 5,8-dimetyloindolizyną, jako produktem ubocznym (Schemat 43). Reakcja ta biegnie również dla innych diketonów i dla pirolu zabezpieczonych grupami trialkilosilylowymi w połączeniu z użyciem kwasu *para*-toluenosulfonowego jako katalizatora.⁵²



Schemat 43

Wielopodstawiona indolizyna powstaje jako jedyny produkt, gdy w reakcji użyć 3,4-dipodstawionego pirolu - w przypadku 3,4-dietylopirolu otrzymuje się 1,2-dietylo-5,8-dimetyloindolizynę z wydajnością 79%.

Benzo[*b*]indolizyna powstaje⁵³ w dwuetapowej reakcji cyklizacji 1-(4,4-dietoksybutylo)-3-metoksykarbonyloindolu katalizowanej kwasem solnym do 9-chloro-10-metoksykarbonylo-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[*b*]indolizyny, która po utlenieniu w obecności palladu przekształca się w 10-(metoksykarbonylo)benzo[*b*]indolizynę z wydajnością 98%.

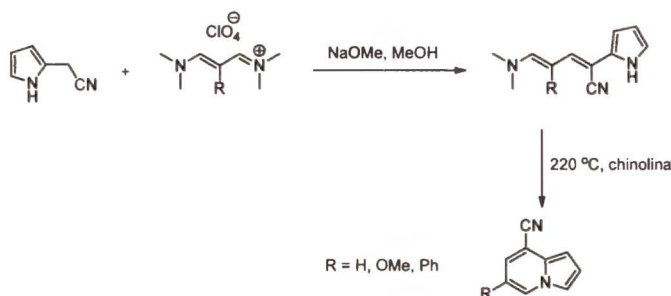


Schemat 44

⁵² J.O. Smith, B.K. Mandal, *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 1441

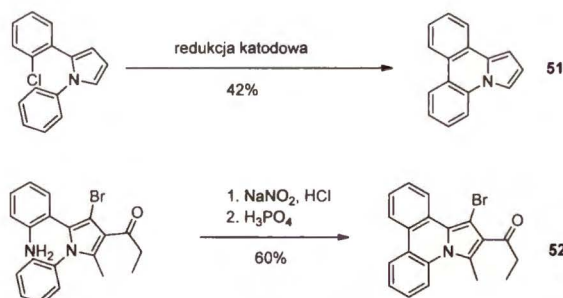
⁵³ L.K. Dalton, T. Teitei, *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 997

4-(2-Pirol)-4-cyjano- pochodne *N,N*-dimetylobutadienoaminy przekształcają się w 6,8-dipodstawione indolizyny w wyniku sekwencji przemian: [1,5] sigmatropowego przegrupowania wodoru, 1,6-elektrocyclizacji i termolizy z eliminacją dimetyloaminy (Schemat 45).⁵⁴



Schemat 45

Dibenzo[*e,g*]indolizyna powstaje w wyniku katodowej redukcji 2-(2-chlorofenylo)-1-fenylopirolu.⁵⁵ 2-(2-Aminofenylo)-1-fenylopirol również prowadzi do analogicznego produktu w rezultacie reakcji diazowania i cyklizacji pod wpływem kwaśnych warunków.⁵⁶



Schemat 46

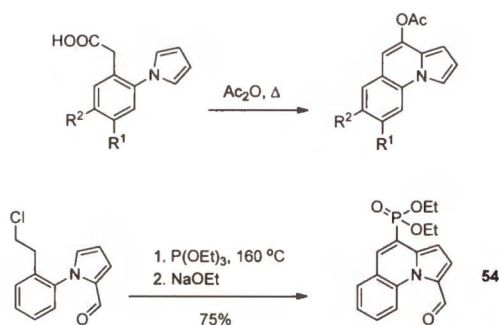
W przypadku podstawionych 1-fenylopirolu, możliwa jest reakcja cyklizacji prowadząca do utworzenia pierścienia sześciocząłowego, i następująca w dalszej kolejności aromatyzacja układu. W rezultacie uzyskuje się podstawione benzo[*e*]indolizyny.⁵⁷

⁵⁴ C. Jutz, R.M. Wagner, H.-G. Löbering, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 737

⁵⁵ J. Grimshaw, S.A. Hewitt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2995

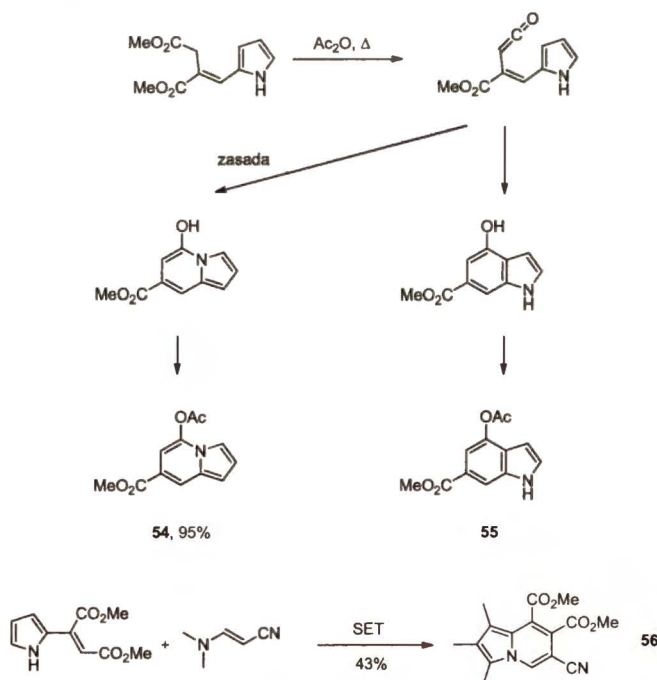
⁵⁶ G. Dattolo, G. Cirrincione, A.M. Almerico, E. Aiello, I. D'Asdia, *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 1371

⁵⁷ a) G.W.H. Cheeseman, S.A. Eccleshall, T. Thornton, *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, *22*, 809; b) L. Bouyazza, J.-C. Lancelot, S. Rault, M. Robba, *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 77



Schemat 47

Indolizyny można otrzymać poddając reakcji podstawione 2-winylopirole.⁵⁸ Proces może być reakcją elektrochemiczną lub biec w warunkach "klasycznych". W pierwszym przypadku substrat pirolowy musi zawierać podstawniki we wszystkich pozycjach, by zapobiec polikondensacji. Jeżeli reakcja nie jest procesem elektrochemicznym, stosowanie podobnych zabezpieczeń nie jest konieczne. Znane z literatury metody pozwalają na syntezę 5,7-di- lub 6,7,8-tripodstawionych indolizyn. (*vide infra*)

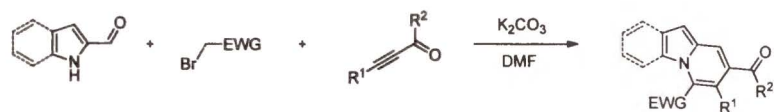


Schemat 48

Eksploracja strategii syntetycznych prowadzących do indolizyny a wychodzących z pirolu (lub z indolu) nie jest zamknięta. W 2011 roku ukazała

⁵⁸ a) T. Peglow, S. Blechert, E. Steckhan, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 107; b) M. Kim, E. Vedjes, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6945

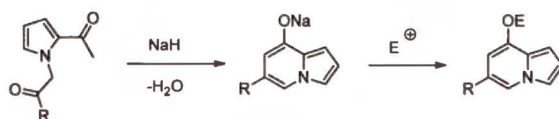
się publikacja⁵⁹ opisująca trójkomponentową reakcję syntezy indolizyn z 2-karbonyloindolu lub 2-karbonylopirolu (Schemat 49).



Schemat 49

Produktami były 5,7-di- lub 5,6,7-tripodstawione indolizyny z umiarkowanymi i dobrymi wydajnościami.

W grupie Kim⁶⁰ opracowano syntezę indolizyn wychodzącą z 1-metylenokarboksylo-2-acetylopirolu. Prosta procedura, polegająca na działaniu silną zasadą na acetylowy proton o charakterze kwasowym, inicjowała cyklizację. W rezultacie uzyskiwano indolizyny podstawione w pozycjach 6 i 8. Reakcja biegnie z dobrymi wydajnościami w niedługim czasie. Uzyskane pochodne heterocykliczne są dobrymi substratami w reakcjach sprzęgania, ze względu na podstawienie w pozycji 8 dobrą - dla tych reakcji - grupą odchodzącą.



Schemat 50

2.4. SYNTEZA INDOLIZYN – NOWE METODY

2.4.1. KATALIZOWANA SOLAMI METALI PRZEJŚCIOWYCH METODA SYNTEZY 1,3-DIPODSTAWIONYCH INDOLIZYN

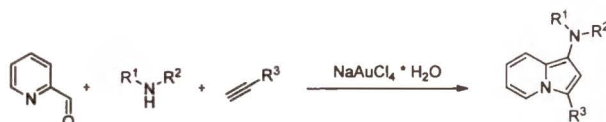
Do osobnej grupy należą trójkomponentowe reakcje katalizowane solami metali przejściowych prowadzące do 1,3-dipodstawionych indolizyn. Substratami w tych syntezach są aldehyd pirydyno-2-karboksylowy,

⁵⁹ H. Zhu, J. Stöckigt, Y. Yu, H. Zhou, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2792

⁶⁰ J. Ho Lee, I. Kim, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1283

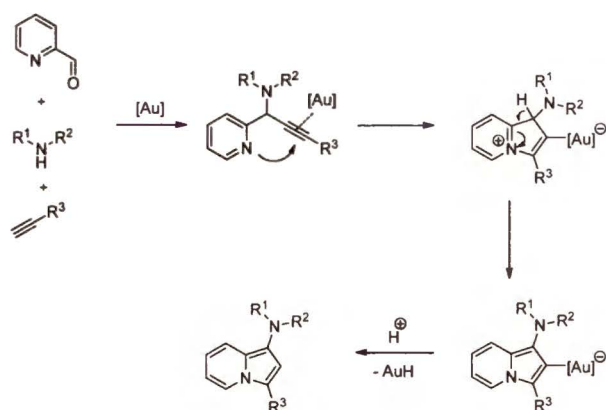
drugorzędowa amina i alkin. Katalizatorami są sole złota, srebra, żelaza i miedzi.

Pierwszym przykładem syntezy indolizyn według tej metodologii jest publikacja Liu i współpracowników (Schemat 51).⁶¹



Schemat 51

Poszukiwania najlepszego katalizatora tej reakcji wśród różnych soli złota lub miedzi pokazały, że największe wydajności autorzy uzyskiwali dla tetrachlorozłotanu sodu. Kolejnymi zmiennymi parametrami reakcji, jakie badano były substraty. Z jednym wyjątkiem - aldehydem chinolino-2-karboksylowym - jako pochodną pirydyny użyto aldehydu pirydyno-2-karboksylowego. Więcej możliwości manewru dawał dobór drugorzędowej aminy i alkinu. W pierwszym przypadku, największe wydajności uzyskano dla amin cyklicznych lub dialkiloamin, gorsze natomiast dla amin z jednym podstawnikiem aromatycznym a drugim alifatycznym. Wachlarz alkinów obejmował fenyloacetyleny, dla których wydajności syntez były najwyższe, oraz terminalne alkiny alifatyczne, które okazały się gorszymi substratami. Niewątpliwą zaletą tej metody, jest bardzo ciekawy układ podstawników, trudny do uzyskania w inny sposób.

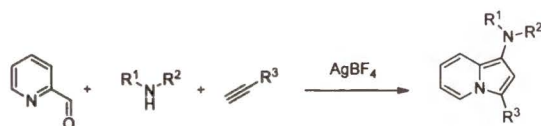


Schemat 52

⁶¹ B. Yan, Y. Liu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4323

Według autorów, mechanizm reakcji obejmuje w pierwszym etapie trójkomponentową reakcję sprzężania, prowadzącą do *N,N*-dipodstawionych amin propargilowych. Koordynacja wiązania potrójnego do soli złota zwiększa elektrofilowość acetylenowych atomów węgla i czyni je bardziej podatnymi na nukleofilowy atak, który następuje ze strony wolnej pary elektronowej pirydynowego atomu azotu. Powstały kation ulega demetalacji i deprotonacji, prowadząc do otrzymania indolizyny.

Kontynuacją badań nad tą reakcją była publikacja Liu i współpracowników.⁶² Praca ta pokazała, że użycie soli srebra w tym typie syntezy indolizyn również wiedzie do pozytywnych wyników (Schemat 52). W porównaniu z oryginalną pracą, nowością było też zastosowanie rozpuszczalnika oraz alkinów z grupą trimetylosilylową na terminalnym atomie węgla.

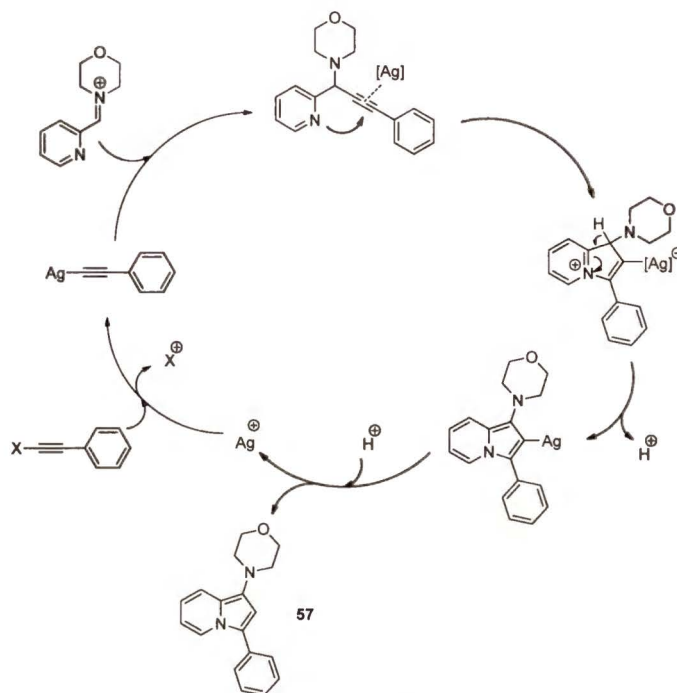


Schemat 53

Wśród aldehydów, jakie stosowano w reakcji, oprócz dwóch znanych z wcześniejszej publikacji, użyto również aldehyd 6-metylopirydylo-2-karboksylowy. Również spektrum amin nie zostało znacznie zdywersyfikowane - poza użyciem dibenzylaminy w jednym przypadku. Bardzo szeroki był zbiór użytych alkinów. Zastosowano rozmaicie podstawione fenyloacetyleny, pirydylo- i chinolinoacetyleny oraz kilka innych przykładów. Wydajności były przeważnie dobre lub umiarkowane.

Mechanizm reakcji, zaproponowany przez autorów, jest analogiczny do oryginalnego, dla reakcji katalizowanej solami złota. Nowością, w stosunku do pracy z 2007 roku, jest postulat tworzenia acetylenku srebra, jako produktu pośredniego, wchodzącego w reakcję z solą iminiową. Mechanizm reakcji przedstawia Schemat 54.

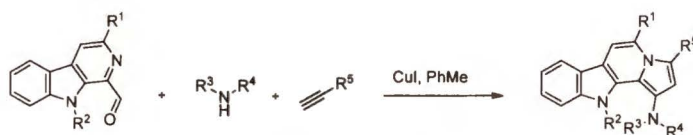
⁶² Y. Bai, J. Zeng, J. Ma, B. Kishan Gorityala, X.-W. Liu, *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 696



Schemat 54

W 2011 roku ukazała się praca,⁶³ stanowiąca modyfikację warunków reakcji. Nowością względem poprzednich prac była zmiana układu katalitycznego i rozpuszczalnika. Zastosowanie $\text{Fe}(\text{acac})_3$ i wodorotlenku tetrabutylamoniowego oraz DMSO jako rozpuszczalnika okazało się skuteczne dla większości z szeregu stosowanych w tej reakcji substratów, by osiągnąć umiarkowane i dobre wydajności.

Metoda ta powróciła w niedawno wydanej publikacji⁶⁴ dotyczącej syntezy indolizyno[8,7-*b*]indoli. Użycie w tym przypadku jodku miedzi (I) pozwoliło na syntezę biblioteki związków. Autorzy poddali bogatą grupę substratów uzyskując czterdzieści nowych związków, na ogół z bardzo dobrymi wydajnościami.



Schemat 55

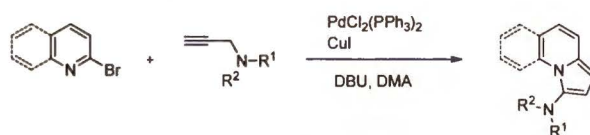
⁶³ S.S. Patil, S.V. Patil, V.D. Bobade, *Synlett* **2001**, 16, 2379

⁶⁴ S.U. Dighe, S. Hutait, S. Batra, *Comb. Sci.* **2012**, 14, 665

Sekwencja czterech publikacji poświęconych tej strategii syntetycznej pokazuje, że jest to metoda pozwalająca na uzyskanie - na ogół z dobrymi wydajnościami - indolizyn podstawionych w pozycji 1 drugorzędową aminą a w pozycji 3 podstawnikiem aromatycznym, heteroaromatycznym lub alifatycznym. Metoda ta pozwala również na syntezę indolizyn wbudowanych w rozszerzony system skondensowanych pierścieni aromatycznych, niosących ze sobą inne podstawniki. Relatywnie niedługie czasy reakcji, umiarkowanie wysokie temperatury procesów i zastosowanie prostych soli/kompleksów metali przejściowych - w dwóch ostatnich przypadkach, będących niedrogimi pierwiastkami - pozostaje kolejnymi zaletami tej syntezy.

2.4.2. REAKCJA SONOGASHIRA MIĘDZY 2-BROMOPOCHODNYMI PIRYDINY A *N,N*-DIPODSTAWIONĄ PROPARGILOAMINĄ I NASTĘPCZA REAKCJA CYKLOIZOMERYZACJI

Podobny sposób syntezy indolizyn prowadzi przez dwuetapowy proces, obejmujący sobą katalizowaną $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ reakcję Sonogashira między 2-bromopochodną pirydyny lub chinoliny a *N,N*-dipodstawioną propargiloaminą oraz następujący w dalszej kolejności etap cykloizomeryzacji katalizowany solami miedzi. Metodologia ta, opublikowana w 2007 roku,⁶⁵ umożliwia syntezę bogatej biblioteki 3-aminoindolizyn z wydajnościami co najmniej umiarkowanymi (>45%). Duża liczba przykładów jest funkcją mnogości propargiloamin używanych jako substraty. Obejmuje ona *N,N*-dialkilo-, *N,N*-diarylo-, *N,N*-alkiloarylopropargiloaminy jak również amidy propargilowe. Ogólne równanie reakcji przedstawia Schemat 56.



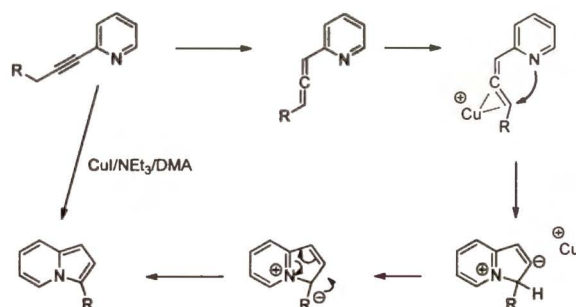
Schemat 56

⁶⁵ Y. Liu, Z. Song, B. Yan, *Org. Lett.* 2007, 9, 409

2.4.3. REAKCJE CYKLOIZOMERYZACJI 2-ACETYLENOPIRYDYN

W pierwszej dekadzie bieżącego wieku odkryto metodę syntezy indolizyn opierającą się o katalizowaną związkami miedzi lub platyny reakcję cykloizomeryzacji 2-acetylenopirydyn. Reakcji tej po raz pierwszy użyto do otrzymania indolizyn w 2001 roku,¹² bazując na skuteczności tej metody w syntezie piroli z acyklicznych alifatycznych imin propargilowych. Stosując katalizator, którym był chlorek miedzi (I), w ilości sięgającej 50mol%, autorzy osiągnęli dobre lub bardzo dobre wydajności reakcji dla niewielkiej grupy 2-pirydyloacetylenów jak również pochodnych chinoliny i izochinoliny. Uzyskane indolizyny były podstawione w pozycji 3 funkcją propylową natomiast większy pierścień indolizyny zawierał podstawnik metylowy, trifluorometylowy bądź był skondensowany z pierścieniem fenylovym.

Autorzy zaproponowali mechanizm reakcji, zastrzegając jednak, że jest to jedynie hipoteza robocza.

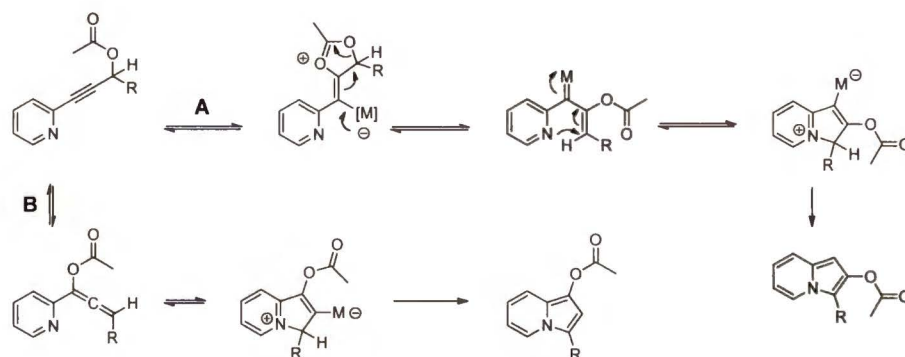


Schemat 57

W pierwszej kolejności, pod wpływem zasady następuje izomeryzacja wiązania potrójnego do połączenia allenowego, czemu towarzyszy migracja jonu wodorkowego. Następnie koordynacja miedzi do wiązania podwójnego czyni je bardziej podatnym na atak ze strony wolnej pary elektronowej z atomu azotu, po zajęciu którego powstaje zwitterion. Demetalacja, przeniesienie jonu wodorkowego i aromatyzacja układu kończy reakcję.

Kolejna praca przyniosła ze sobą zastosowanie CuCl i zwiększenie wydajności tego typu procesów. Uzyskano bibliotekę indolizyn z funkcją P(OR)₃ w pozycji 1 podczas gdy pozycję 3 zajmują proste podstawniki alifatyczne lub aromatyczno-alifatyczne.

Badania⁶⁶ reakcji cykloizomeryzacji pokazało, że wpływ na mechanizm reakcji i podstawienie produktu, mają charakter elektronowy podstawnika acylowego, obecnego w pozycji propargilowej. Zaobserwowano, że cykloizomeryzacja estrów propargilowych kwasu piwaloilowego prowadzi do dwóch, różnie podstawionych indolizyn - w pozycjach 2,3 lub w 1,3 - i zaproponowano dwa różne mechanizmy reakcji.



Schemat 58

Ścieżka A prowadzi do 5-*exo-dig* cyklizacji, w efekcie której powstaje 2,3-dipodstawiona indolizyna. Podstawniki z pozycji propargilowej o charakterze elektronodonorowym, stabilizujące kationowy stan przejściowy, promują zachodzenie reakcji zgodnie z tym mechanizmem. Z kolei te, które wykazują charakter elektronodonorowy, sprzyjają zachodzeniu reakcji zgodnie ze ścieżką B, prowadzącą do 6-*endo-dig* cyklizacji i w rezultacie do 1,3-dipodstawionych indolizyn. Reakcja zachodzi wobec PtI₂ jako katalizatora i P(C₆F₅) jako liganda.

Metoda syntezy indolizyn opierająca się na cykloizomeryzacji propargilowych pochodnych pirydyn, jest wciąż otwartym polem badawczym. Opracowane dotąd metodologie zakładają użycie soli miedzi, platyny lub związków miedziorganicznych.⁶⁷ Metoda ta pozwala na syntezę indolizyn zawierających w pozycjach 1 i 3 podstawniki alkilowe lub aryłowe. Wychodząc z estrów propargilowych kwasu piwaloilowego możliwe jest, przez dobór podstawników w substracie, otrzymywanie różnie podstawionych indolizyn. Możliwość

⁶⁶ A.R. Hardin, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4547

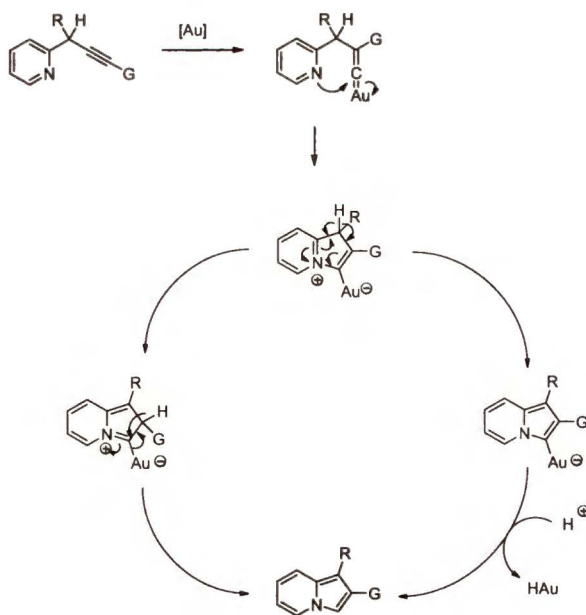
⁶⁷ D. Chernyak, S.B. Gadamsetty, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2307

uzyskiwania jednoczesnego podstawienia w pozycjach 2 i 3 z zachowaniem wolnej pozycji 1 wydaje się być największą zaletą tej metody.

2.4.4. CYKLOIZOMERYZACJA ALKOHOLI 1-(2-PIRYDYLO)PROPARGILOWYCH I ICH POCHODNYCH

W ciągu ostatnich kilku lat opracowano protokoły syntetyczne oparte o reakcje cykloizomeryzacji alkoholi 1-pirydylopropargilowych i ich O-pochodnych. Odkryte i przebadane reakcje pozwalają na uzyskanie indolizyn w różnych wariantach podstawień pierścienia pięciocłonowego: 1,3- 1,2- i wreszcie 1,2,3-podstawione indolizyny.

Syntezę 1,2-dipodstawionych indolizyn umożliwia reakcja cykloizomeryzacji katalizowana bromkiem złota (III), opublikowana w 2006 roku przez Gevorgyana.⁶⁸ Wychodząc z terminalnie podstawionych alkoholi 1-pirydylopropargilowych zabezpieczonych grupą tributylosilylową otrzymano z dobrymi lub umiarkowanymi wydajnościami 1,2-podstawione indolizyny. Grupami terminującymi wiązanie potrójne były trimetylsilyl, trimetylgermanyl i tributylstannył. W przypadku obecności atomu wodoru na acetylenowym atomie węgla, uzyskiwano 1-podstawioną indolizynę.

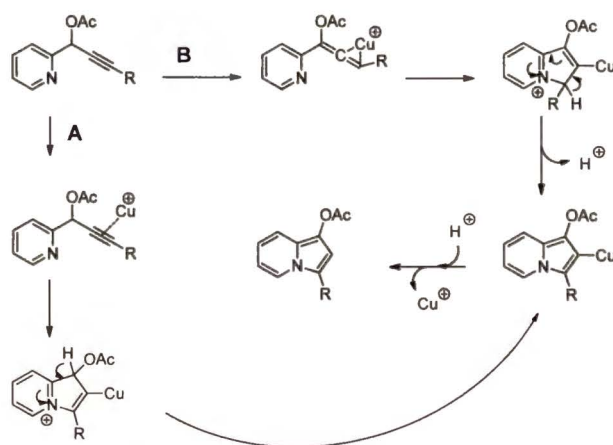


Schemat 59

⁶⁸ a) Y. Xia, A.S. Dudunik, Y. Li, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5538; b) I.V. Seregin, V. Gevorgyan *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050

Mechanizm reakcji obejmuje izomeryzację alkinu do winylidenu kompleksu złota połączonej z migracją grupy G i nukleofilowy atak pary elektronowej atomu azotu na winylidenu atom węgla z utworzeniem zwitterjonu. Ostateczny produkt powstaje po migracji atomu wodoru lub deprotonacji/protonacji stanu przejściowego.

Komplementarne wobec powyższej metody pozostają strategie syntetyczne pozwalające na uzyskanie 1,3-dipodstawionych indolizyn.⁶⁹ Obejmują one reakcje cykloizomeryzacji katalizowane takimi solami jak: AgBF_4 , CuI bądź $\text{PtCl}_2/\text{Ligand}$. W przypadku każdej z opisanych reakcji autorzy prac postulują analogiczny mechanizm, który jest przedstawiony na Schemacie 60.

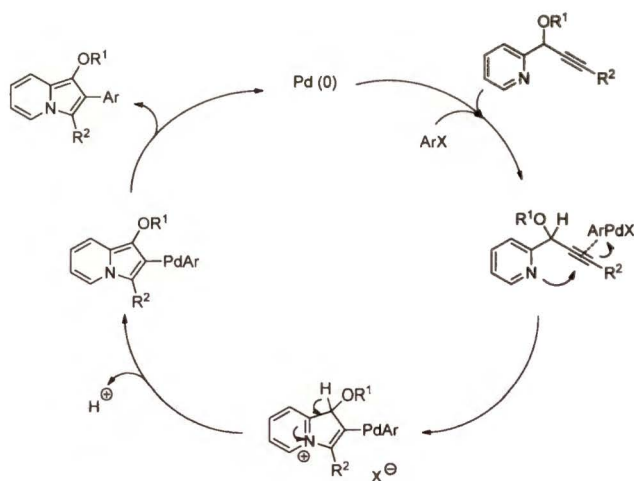


Schemat 60

Metoda ta pozwala na otrzymanie indolizyn z szerokim wachlarzem podstawników w pozycji 3, takimi jak: cykliczne i acykliczne funkcje alkilowe o każdym stopniu nasycenia i aromatyczne. Warto dodać, że pozycja 3 nie musi być sfunkcjonalizowana (tj. może zawierać jedynie atom wodoru). Pozycja 1 zajęta jest przez grupę alkoholową zabezpieczoną funkcją acylową, piwaloilową lub inną. Wydajności reakcji są dobre lub bardzo dobre a czasy ich trwania są relatywnie krótkie.

⁶⁹ a) I.V. Seregin, A.W. Schammel, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3433; b) C.R. Smith, E.M. Bunelle, A.J. Rhodes, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1169; c) B. Yan, Y. Zhou, H. Zhang, J. Chen, Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7783

Rozwinięciem i uzupełnieniem tych metodologii są prace⁷⁰ Gevorgyana przedstawiające syntezę 1,2,3-trójpodstawionych indolizyn jak również wbudowanych w system skondensowanych pierścieni heterocyklicznych.⁷¹ Wychodząc z zabezpieczonych 1-pirydyloalkoholi propargilowych, prowadząc katalizowaną $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ reakcję z jodobenzenami w obecności zasady, uzyskiwano indolizyny, podstawione w pozycji 2 funkcją aryłową, w pozycji 3 podstawnikiem alkilowym lub aryłowym natomiast pozycja 1 zajmowana była przez zabezpieczoną grupę hydroksylową. Postulowany przez Gevorgyana mechanizm zakłada koordynację wiązania potrójnego do kompleksu soli palladu z jodoarenem, co ułatwia 5-*endo*-trig cyklizację przez nukleofilowy atak pary elektronowej pirydynowego atomu azotu. Utworzony zwitterjon podlega deprotonowaniu/tautomeryzacji i po reduktywnej eliminacji palladu powstaje oczekiwany produkt.



Schemat 61

Wydajności tych reakcji są co najmniej dobre (>65%) a czasy trwania relatywnie krótkie.

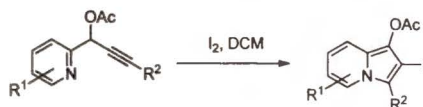
2.4.5. INNE METODY

Grupa Kima opracowała kilka sposobów otrzymywania indolizyn na drodze cyklizacji pochodnych alkoholi 1-pirydylopropargilowych. Wszystkie z opracowanych reakcji katalizowane są jodem.

⁷⁰ D. Chernyak, C. Skontos, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3242

⁷¹ D. Chernyak, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5558

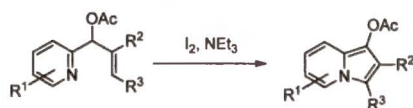
W 2007 roku ukazała się pierwsza⁷² z kilku, poświęconych temu zagadnieniu publikacji. Opisano w niej reakcję 5-*endo*-dig cyklizacji octanów alkoholi 1-(2-pirydylo)propargilowych.



Schemat 62

Produktami były indolizyny podstawione jodem w pozycji 2, grupą aryłową lub alkilową w pozycji 3 - co uzależnione było od terminalnego podstawnika w substracie acetylenowym - i octanową w pozycji 1. Eliminacja atomu jodu z powstałych indolizyn była możliwa pod wpływem AIBN i wodoru tributylocynowego, co otworzyło kolejną drogę syntezy 1,3-dipodstawionych indolizyn. Na uwagę zasługują bardzo wysokie wydajności reakcji, które biegły w łagodnych warunkach.

Kontynuacją tej linii badawczej była kolejna publikacja,⁷³ tematem której była reakcja 5-*endo*-trig cyklizacji octanów alkoholi 1-(2-pirydylo)-allilowych.



Schemat 63

Powstałe z umiarkowanymi lub dobrymi wydajnościami indolizyny były sfunkcjonalizowane w pozycjach 1 i 3, jak w wyżej wspomnianej publikacji. W pozycji 2 był na ogół atom wodoru lub podstawnik aromatyczny. W pracy opisano również reakcję, dla której substratem był octan 1-(2-pirydylo)-2-metyloallilowy, a powstałym produktem indolizyna z wolną pozycją 3.

Dwie kolejne publikacje⁷⁴ poświęcone były reakcjom cyklizacji estry etylowe kwasu 2-(2-pirydylo)-pent-4-ynowego.

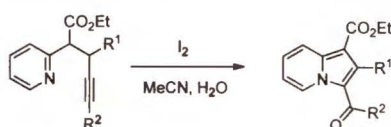
Proces ten, prowadzony w obecności wody, owocował powstaniem indolizyn podstawionych w pozycji 3 funkcją benzoilową lub alkilokarbonyłową w

⁷² I. Kim, J. Choi, H. Kyoung Won, G. Hyeoung Lee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6836

⁷³ I. Kim, H. Kyoung Won, J. Choi, G. Hyeoung Lee, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12954

⁷⁴ a) I. Kim, S. Gi Kim, J. Young Kim, G. Hyeoung Lee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8976; b) Y. Jung, I. Kim, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8198

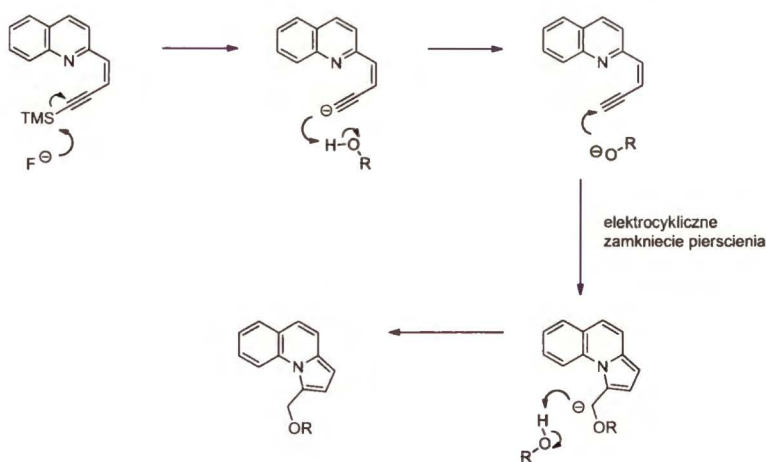
zależności od terminalnego podstawnika wyjściowego substratu. Wydajności tych reakcji były na ogół umiarkowane.



Schemat 64

Ostatnie lata przyniosły również opracowanie kilku protokołów syntetycznych, które jeszcze nie doczekały się publikacyjnej kontynuacji a jednocześnie nie wpisują się w dotychczasowe kierunki eksploracyjne, sprawiając na ich tle wrażenie pewnej przypadkowości.

Opublikowana w 2005 roku praca⁷⁵ przedstawia syntezę idolizyn z 4-pirydylo-1-trimetylsilylobut-Z-3-en-1-ynu lub z analogu 4-chinolinowego (Schemat 65). Desilylacja pod wpływem jonów fluorkowych, sprzężona 1,6-addycja Michaela jonu alkoksylowego do wiązania potrójnego i następująca w dalszej kolejności elektrocyklizacja prowadzi do uzyskania szkieletu indolizyny.



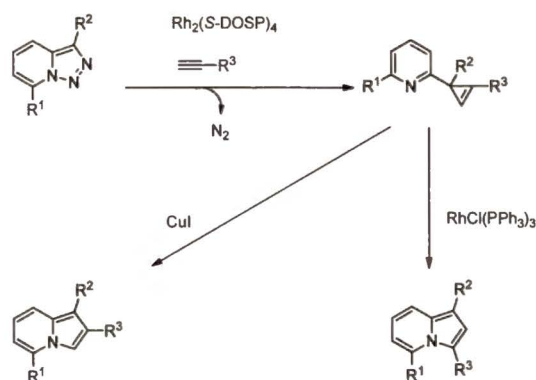
Schemat 65

Uzyskane cząsteczki podstawione są w pozycji 3 funkcją hydroksymetylową "zabezpieczoną" podstawnikiem arylowym lub alkilowym, tak cyklicznym jak i alifatycznym, o różnym stopniu nasycenia. Tematyka ta podjęta została kilka lat

⁷⁵ J. Kaloko, Jr., A. Hayford, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4305

później w pracy opisującej analogiczną syntezę dla 4-pirydylo-3-metylobut-E-3-en-1-ynów.⁷⁶

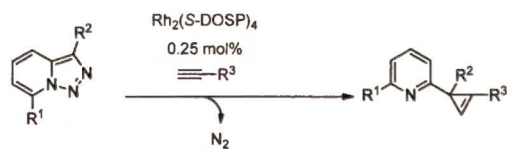
Ciekawą metodą syntezy indolizyn jest opracowana przez Gevorgyana reakcja przegrupowania 3-(2-pirydylo)-cyklopropenów.⁷⁷



Schemat 66

Ciekawym i użytecznym aspektem tej strategii syntetycznej jest chemoselektywność reakcji w zależności od zastosowanego katalizatora. Kompleksy typu $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ prowadzą do otrzymania 1,3-dipodstawionych indolizyn, podczas gdy zastosowanie jodku miedzi CuI pozwala na uzyskanie 1,2-sfunkcjonalizowanych indolizyn.

Podstawione 3-(2-pirydylo)-cyklopropeny zostały zsyntezowane z benzotriazoli niosących podstawniki o charakterze elektronoakceptorowym jak i elektronodonorowym.



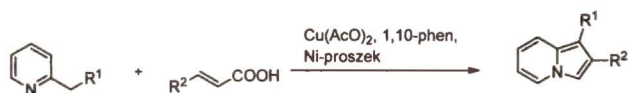
Schemat 67

Bogactwo otrzymanych struktur i uzyskiwane dobre i bardzo dobre wydajności świadczą o użyteczności tej metody, jakkolwiek wątpliwość budzi łatwość uzyskania wyjściowych substratów do syntezy cyklopropenów.

⁷⁶ I.R. Lahoz, C. Sicre, A. Navarro-Vazquez, C. Silva Lopez, M.-M. Cid, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4802

⁷⁷ S. Chuprakov, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4463

Ciekawą metodę otrzymywania 1,2-podstawionych indolizyn opublikowano w 2012 roku.⁷⁸ Mimo, że praca nie wyjaśniała dokładnie mechanizmu opisywanej reakcji, otrzymane w jej rezultacie liczne związki świadczą o jej użyteczności.



Schemat 68

Substratami w omawianej reakcji są α -pikoliny podstawione na metylowym atomie węgla oraz sfunkcjonalizowane kwasy cynamonowe. Reakcja jest katalizowana octanem miedzi (II), któremu towarzyszy dodatek liganda - 1,10-fenantroliny, metalicznego niklu i octan litu. Reakcja biegnie z umiarkowanymi wydajnościami i dobrze toleruje obecność różnych grup funkcyjnych.

Liczne strategie syntetyczne opracowane w ciągu ostatnich dziesięcioleci dają duże pole manewru przy projektowaniu i syntezie indolizyn. W obliczu utylitarystycznych tendencji obecnych w chemii dnia dzisiejszego synteza indolizyn staje się problemem wtórnym wobec zagadnienia projektowania związków o konkretnym zastosowaniu. Kwestia ta z pewnością postawi przed chemikami nowe cele syntetyczne, których osiągnięcie wymusi opracowanie nowych metod syntezy i funkcjonalizacji indolizyn.

⁷⁸ Y. Yang, C. Xie, Y. Xie, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 957

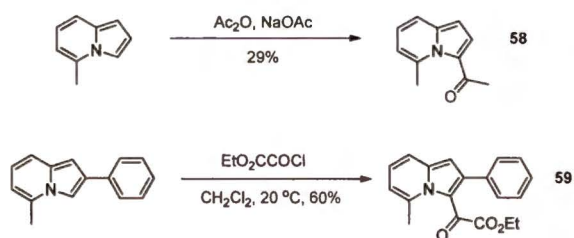
2.5. REAKTYWNOŚĆ INDOLIZYN

Reaktywność cząsteczki indolizyny jest w dużej mierze funkcją rozkładu gęstości elektronowej w heteroaromatycznym szkielecie, na który składają się skondensowane ze sobą pierścienie pirolowy i pirydynowy. Pierścień pirolowy, o dużej gęstości elektronów, cechuje wysoka reaktywność w reakcjach, gdzie występuje on jako partner elektrofilowy. Podjenostka pirydynowa, uboższa w elektrony, jest bardziej podatna na atak nukleofilowy. Do indolizyn można dołączać podstawniki z utworzeniem wiązań C-C, C-N, C-S.

2.5.1. TWORZENIE WIĄZAŃ WĘGIEL - WĘGIEL

Tworzenie wiązań C-C zachodzić może na kilka sposobów. Przez reakcję elektrofilowego podstawienia aromatycznego z chlorkami kwasowymi lub reakcją Vilsmeiera wprowadza się grupę karbonylową do pierścienia pirolowego.

Opracowane metody obejmują użycie bezwodników kwasowych lub chlorków kwasowych w obecności zasad. Podstawienie grupą karbonylową zachodzi najpierw w pozycji 3 - a w przypadku, gdy jest ona zablokowana - w pozycji 1.⁷⁹

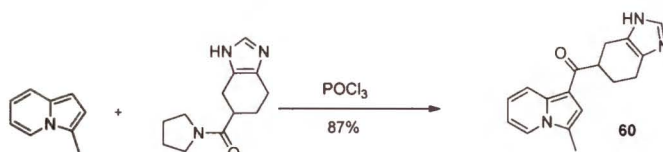


Schemat 69

Podobną regioselekcję spotyka się w przypadku reakcji Vilsmeiera. Wprowadzenie funkcji aldehydowej dla 8-hydroksyacetyloindolizyny zachodzi w pozycji 3 z wydajnością 81%.⁸⁰ Dzięki tej reakcji możliwe jest podstawienie indolizyny również funkcją ketonową. Przykład takiego procesu, gdzie zablokowana pozycja 3 kieruje reakcję w pozycję 1 przedstawia Schemat 70.

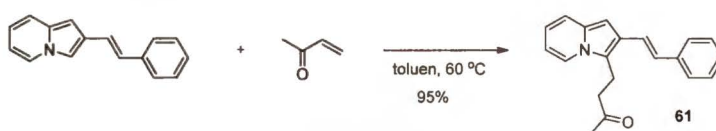
⁷⁹ a) S.I. Bobrovskii, E.V. Babaev, Y.G. Bundel, *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1990**, 758; b) J.W. Dick, W.K. Gibson, D. Leaver, J.E. Roff, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 3150

⁸⁰ D. Blondeau, H. Sliwa, *J. Chem. Res., Synop.* **1981**, 366



Schemat 70

Pierścień pirolowy w indolizynie może odgrywać rolę donora Michaela. Przykład takiej reakcji przedstawia Schemat 71.⁸¹ Akceptor Michaela, keton metylo-winylowy, reagując z 2-(2-styrylo)-indolizyną tworząc produkt addycji Michaela z wydajnością 95%.



Schemat 71

Reaktywność pierścienia pięciocłonowego, w przypadku jego aktywacji podstawnikiem alkilowym, wzrasta do tego stopnia, że możliwa staje się dalsza alkilowanie przy użyciu jedynie jodku metylu i wodorotlenku sodu.

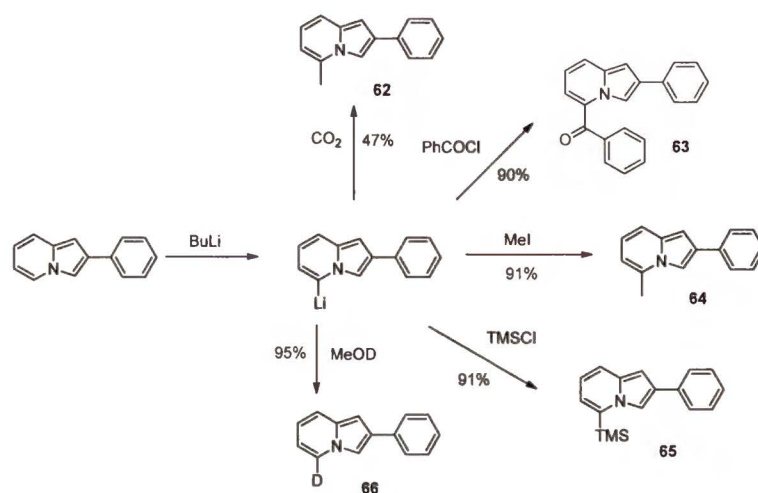
Utworzenie wiązania C-C między atomem węgla z pierścienia pirydynowego może być osiągnięte na dwuetapowej drodze. Działaniem mocnej zasady (BuLi) dokonuje się wymiany najbardziej kwaśnego protonu z pozycji 5 na lit, który w wyniku dalszego podstawienia może prowadzić do otrzymania podstawnika alkilowego, grupy karbonylowej, karboksylowej bądź trimetylosilylowej.⁸²

Istnieje kilka ścieżek syntetycznych prowadzących to powstania wiązania C-C między indolizyną a aromatycznym atomem węgla. Jedną z nich jest oksydatywne sprzężanie dwóch cząsteczek indolizyny, owocujące powstaniem 3,3-bisindolizyny.^{19,83} Jednoelektronowymi utleniaczami stosowanymi w tej reakcji są heksacyjanożelazian (III) potasu lub tlen w obecności soli żelaza (III). Wydajności uzyskane w tego typu reakcjach wahały się między bardzo dobrymi a umiarkowanymi wartościami.

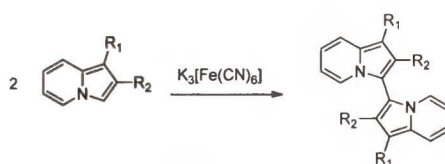
⁸¹ F. Siberdt, J. Nasielski, *Bull. Chem. Soc. Belg.* **1997**, 106, 29

⁸² M. Renard, J. Gubin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4433

⁸³ a) R. Andruzzi, L. Cardellini, L. Greci, P. Stipa, M. Poloni, A. Trazza, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 3067; S. Hünig, F. Linhart, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1273



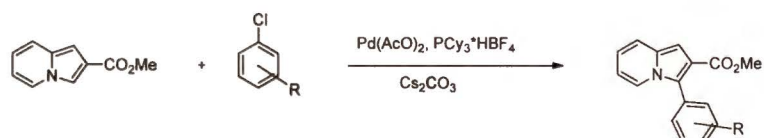
Schemat 72



Schemat 73

Temat syntezy analogicznych związków został podjęty w publikacji⁸⁴ autorstwa You i współpracowników z 2009 roku. Uzyskali oni szereg, rozmaicie podstawionych 3,3-bisindolizyn, powstałych na drodze oksydatywnego sprzęgania katalizowanych solami palladu (II) w warunkach zasadowych, w obecności soli miedzi (II) w roli utleniacza.

3-Aryloindolizyny powstają w reakcjach bezpośredniego arylowania pomiędzy cząsteczką indolizyny a bromo- lub chloroarenem.⁸⁵ Reakcje katalizowane są solami lub kompleksami palladu w obecności zasady i biegną w łagodnych warunkach z dobrymi lub umiarkowanymi wydajnościami.



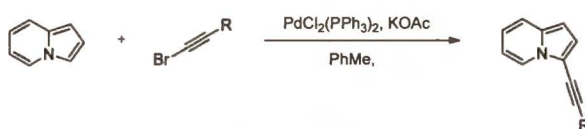
Schemat 74

⁸⁴ J.-B. Xia, X.-Q. Wang, S.-L. You, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 456

⁸⁵ a) C.-H. Park, V. Ryabova, I.V. Seregin, A.W. Sromek, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159; b) B. Liu, Z. Wang, N. Wu, M. Li, J. You, J. Lan, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1599

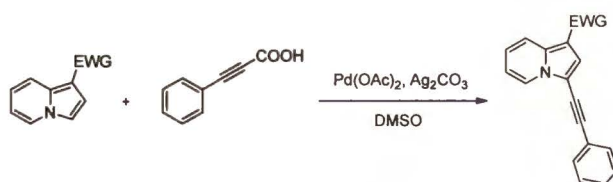
Jako substraty w reakcji sprzęgania z indolizynami znajdują zastosowanie również arylotrifluoroborany potasowe.⁸⁶ Przykład użycia tych związków opublikowano w 2012 roku. Użyte indolizyny zawierały w pozycji 1 funkcję silnie elektronoakceptorową a podstawienie przebiegało wyłącznie w pozycji 3 z dobrymi lub umiarkowanymi wydajnościami.

Dzięki reakcjom sprzęgania katalizowanym związkami palladu uzyskano również indolizyny podstawione w pozycji 3 funkcją alkynylową. W pierwszej,⁸⁷ z dwóch opublikowanych dotąd prac, zastosowano bromoalkiny. Katalizowana kompleksem palladu reakcja biegnie z dobrymi lub doskonałymi wydajnościami. Po drugiej stronie wiązania potrójnego znaleźć można bogactwo grup, do których należą podstawniki aryłowe, alkilowe, cykloalkilowe, estry lub trimetylosilylowe.



Schemat 75

Drugim przykładem⁸⁶ syntezy 3-alkynylindolizyn jest praca opisująca reakcję kwasów propargilowych z indolizynami podstawionymi w pozycji 1 funkcją elektronoakceptorową. Katalizatorem reakcji jest octan palladu natomiast utleniaczem węglan srebra (I).



Schemat 76

Znany jest również przykład⁸⁸ reakcji bezpośredniego aryłowania cząsteczki indolizyny prowadzącej do podstawienia w pozycji 5. Stosując *tert*-butanolan potasu i 4-cyjanofenolbenzen uzyskano 5-(4-cyjanofenyl)indolizynę ze słabą wydajnością.

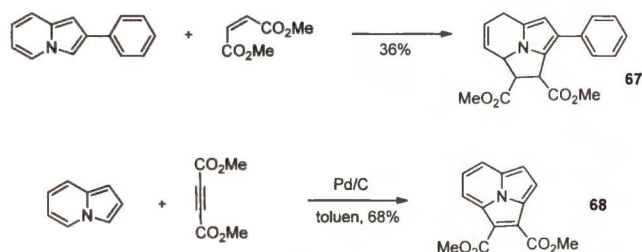
⁸⁶ B. Zhao, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7108

⁸⁷ I.V. Seregin, V. Ryabova, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7742

⁸⁸ O. Vakuliuk, B. Koszarna, D.T. Gryko, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 925

Indolizyny ulegają reakcji cykloaddycji. Struktura substratów - tak indolizyn jak i dienów - są krytyczne dla rodzaju cykloaddycji.

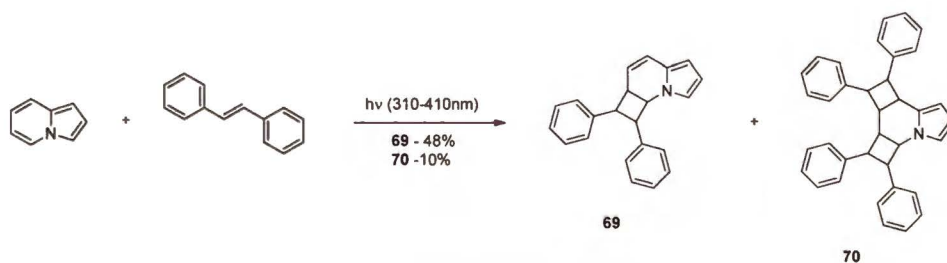
Indolizyny odgrywają rolę dienofilu i reagują z dienami na drodze cykloaddycji [8+2] tworząc cykl[3.2.2]azyny. Jako dieny z powodzeniem stosowane są diestry kwasu acetylenodikarboksylowego lub maleinowego.⁸⁹



Schemat 77

Analogiczne produkty powstają również w wyniku podstawienia 1,2,3-tris-(izopropylotio)indolizyny w pozycji 3 i następującej w dalszej kolejności reakcji annulacji.⁹⁰

Trans-stilben ulega z indolizyną reakcji cykloaddycji [2+2]. Indolizyna reaguje w pozycjach 5,6 tworząc monoaddukt lub w pozycjach 5,6 i 7,8 tworząc bisaddukt.⁹¹



Schemat 78

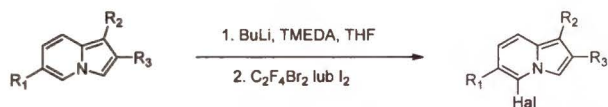
2.5.2. TWORZENIE WIĄZAŃ WĘGIEL - HALOGEN

W 2008 roku Babaev⁹² ze współpracownikami opisał prostą metodę bromowania i jodowania indolizyn w pozycji 5.

⁸⁹ a) J.C. Godfrey, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 581; b) A. Galbraith, T. Small, R.A. Barnes, V. Boekelheide, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 582; c) A. Galbraith, T. Small, R.A. Barnes, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 453; d) V. Boekelheide, A. Miller, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 431; e) V. Boekelheide, S.S. Kertelj, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3212; f) T. Uchida, K. Matsumoto, *Chem. Lett.* **1980**, 149; g) S. Ikeda, S. Kajigaeshi, S. Kanemasa, *Chem. Lett.* **1976**, 367

⁹⁰ H. Kojima, Y. Kinoshita, N. Matsumura, H. Inoue, *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 2059

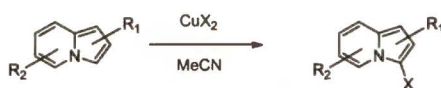
⁹¹ G. Kaupp, E. Rieger, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6155



Schemat 79

Substratami były 2-*tert*-butyloindolizyna, 2-*tert*-butylo-6-metyloindolizyna lub 2-fenylindolizyna. Osiągane wydajności halogenowania były w najgorszym wypadku dobre (76%), aczkolwiek autorzy nie zamieścili choćby wzmianki na temat trwałości uzyskiwanych halogenopochodnych. 5-Halogenoindolizyny poddano następnie reakcji Suzuki z wachlarzem aromatycznych kwasów boronowych, która prowadziła do powstania 5-arylopo pochodnych z bardzo dobrymi wydajnościami dla 5-jodoindolizyn i umiarkowanymi do bardzo dobrych wydajnościami dla 5-bromoindolizyn.

W 2009 roku ukazała się publikacja⁹³ przedstawiająca prostą metodę halogenowania (chlorowanie, bromowanie) w pozycji 3 działaniem chlorku lub bromku miedzi (II).



Schemat 80

Wachlarz substratów zawierał indolizyny podstawione w pozycji 1 funkcją elektronoakceptorową (ester, keton, nityl, amid). W większości przypadków uzyskiwano bardzo dobre wydajności. Otrzymane 3-chloroindolizyny poddano następnie reakcji Suzuki-Miyaura uzyskując 3-fenylindolizyny z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami.

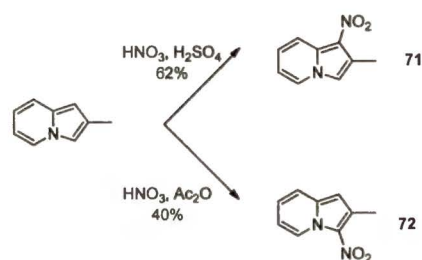
Przedstawione w literaturze metody halogenowania indolizyn wzbogacają spektrum możliwości tworzenia wiązań C-C, opisanych wyżej. Reakcje sprzęgania, katalizowane kompleksami palladu, pozwalają na wysokowydajną syntezę aryloindolizyn, wychodząc z ich 3- lub 5-halogenopochodnych.

⁹² A.G. Kuznetsov, A.A. Bush, E.V. Babaev, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 749

⁹³ J.-B. Xia, S.-L. You, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1187

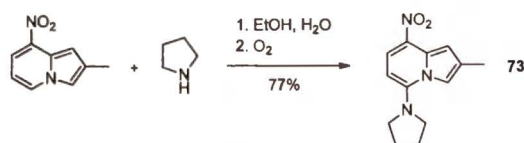
2.5.3. TWORZENIE WIĄZAŃ WĘGIEL - AZOT

Regioselekcja w reakcji nitrowania zależna jest od warunków prowadzenia procesu. Przykładowo, stosując klasyczną metodę nitrowania wykorzystującą mieszaninę stężonych kwasów azotowego i siarkowego (VI) uzyskuje się dla 2-metyloindolizyny, produkt podstawienia w pozycji 1 z umiarkowaną wydajnością.⁹⁴ Tymczasem ścieżka syntetyczna, w której wykorzystuje się łagodniejsze warunki (HNO_3 , Ac_2O) prowadzi do uzyskania 2-metylo-3-nitroindolizyny.⁹⁵ Obserwowana regioselektywność wyjaśniana jest⁹⁶ przez fakt sprotonowania pozycji 3, przy zastosowaniu silnie kwaśnych warunków reakcji, co kieruje podstawienie w pozycję 1. W warunkach mniej kwaśnych powstają odpowiednie 3-nitroindolizyny.



Schemat 81

Obecność grupy nitrowej w pozycji 6 lub 8 czyni możliwym zajście reakcji nukleofilowego podstawienia w pozycji 5.⁹⁷ Przykładem takiej reakcji jest synteza 2-metylo-8-nitro-5-pirolidynoindolizyny.



Schemat 82

Nitrozowanie indolizyny zachodzi w pozycji 3 w obecności azotanu (III) sodu w warunkach kwaśnych.⁹⁸ W przypadku zablokowania pozycji 3 reakcja zachodzi w pozycji 1.¹⁹

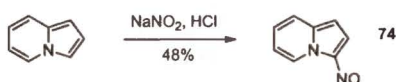
⁹⁴ E.T. Borrows, D.O. Holland, J. Kenyon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 1077

⁹⁵ J.A. Hickman, D.G. Wibberley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 2954

⁹⁶ L. Greci, J.H. Ridd, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 313

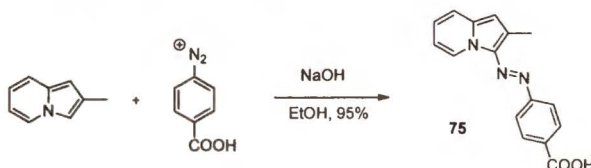
⁹⁷ A.N. Kost, R.S. Sagitullin, S.P. Gromov, *Heterocycles* **1977**, 7, 977

⁹⁸ O. Fuentes, W.H. Paudler, *J. Heterocyclic Chem.* **1975**, 12, 379



Schemat 83

Wiązanie C-N powstaje również w reakcji diazowania. Jako elektrofilowa substytucja aromatyczna, dla indolizyn reakcja ta zachodzi w pozycji 3 lub, w przypadku jej zablokowania, w pozycji 1.⁹⁹



Schemat 84

2.6. INDOLIZYNY - PRZEGLĄD WŁAŚCIWOŚCI OPTYCZNYCH

W ciągu kilku ostatnich dekad badaniami właściwości optycznych objęto również indolizynę i jej pochodne. Zagadnienie to w przypadku indolizyn nie podlega tak intensywnej eksploracji w porównaniu do innych grup związków atrakcyjnych z punktu widzenia spektroskopii, jak na przykład porfirynoidy, pochodne kumaryn, BODIPY i inne. Fakt ów przekłada się na relatywnie niewielką liczbę publikacji opisujących własności optyczne tych związków.

Jednakże, w ciągu kilku ostatnich lat pojawiła się pewna liczba prac świadczących o zwiększającym się zainteresowaniu indolizynami w kontekście ich parametrów emisyjnych. Najlepszym przykładem mogą być publikacje opisujące zaprojektowanie *de novo* i syntezę struktury, zawierającej indolizynę, dającej podstawę do otrzymania biblioteki związków o fluorescencji pokrywającej niemal cały zakres promieniowania widzialnego. Będzie o nich mowa w dalszej części. Prace te dowodzą, że poszukiwania nowych struktur zawierających indolizynę i wykazujących interesujące cechy optyczne są jak najbardziej uzasadnione.

Pierwsza praca poświęcona właściwościom optycznym indolizyny i jej azaanalogów ukazała się w 1972 roku.¹⁰⁰ Autorzy prezentowali widmo absorpcyjne i emisyjne indolizyny mierzone w 297 K w *n*-heksanie. Pasma absorpcji znajdowały się w zakresie długości fal 260 - 300 nm i 330 - 370 nm. Z kolei

⁹⁹ a) H. Kondo, K. Hamamoto, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1936**, 56, 2; b) D.O. Holland, J.H.C. Naylor, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1504

¹⁰⁰ D.A. Lerner, E.M. Evleth, *Chem. Phys. Lett.* **1972**, 15, 260

maksyma emisji położone były w zakresie 380 - 450 nm długości fal. Odkryto również wyjątkowo wysoką wydajność kwantową fluorescencji (Φ_f) dla indolizyny (0,84 w *n*-heksanie bądź 0,72 w metanolu) w temperaturze pokojowej połączonej z długim czasem życia fluorescencji ($T_f > 41$ ns). Dodatkowo, Φ_f nie wykazywała zmian w zależności od temperatury. Podobny zakres badań opublikowano także kilka lat później.¹⁰¹

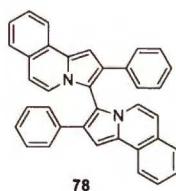
Pomiarami optycznymi objęto również pochodne indolizyn ze skondensowanymi pierścieniami aromatycznymi i innymi. Pierwsza publikacja traktująca na ten temat ukazała się w 1988 roku.¹⁰² Badaniom poddano 1,5,7-trifenylobenzo[*b*]indolizynę oraz 1,5-difenylo-7-(4'-dimetyloaminofenilo)benzo[*b*]indolizynę.



Rysunek 7

W stosunku do niepodstawionej indolizyny, badane związki wykazywały bathochromowe przesunięcie widma fluorescencji z maksimum przy 590 nm. Związki wykazywały absorpcję w zakresie widzialnym (450 nm). Obie substancje cechowało również duże przesunięcie Stokesa, wartości którego wynosiły 138 i 134 nm i wskazywały na znaczące różnice strukturalne między stanem podstawowym a wzbudzonym cząsteczek.

3,3'-Bis-(2-fenylobenzo[*g*]indolizyna) była jedną z kilku bisindolizyn poddanych badaniom optycznym opisanych w pracy z 2000 roku.¹⁰³



Rysunek 8

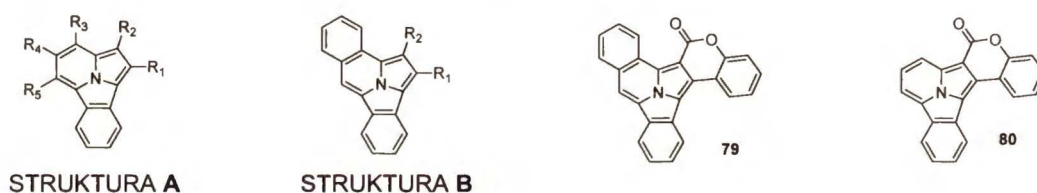
¹⁰¹ D.A. Lerner, P.M. Horowitz, E.M. Evleth, *J. Phys. Chem.* **1977**, *81*, 12

¹⁰² F.D. Saeva, H.R. Luss, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1804

¹⁰³ H. Sonnenschein, G. Hennrich, U. Resch-Genger, B. Schulz, *Dyes and Pigments*, **2000**, *46*, 23

Tematem przewodnim pracy były badania spektroskopowe bisindolizyn. Badany związek cechował się absorpcją (332 nm) i emisją (448 nm) w zakresie widzialnym oraz wyjątkowo wysoką wydajnością kwantową fluorescencji wynoszącą 0,87. Autorzy przypisali tak wysoki wynik Φ_f obecności rozszerzonego układu wiązań π pochodzącego z dodatkowych, skondensowanych pierścieni benzenowych. Koniugacja wiązań π nie zachodziła natomiast między dwiema połączonymi ze sobą cząsteczkami indolizyn, ze względu na kąt torsyjny między dwiema podjednostkami indolizynowymi.

Własności optyczne indolizyn skondensowanych z pierścieniem benzenowym w pozycjach 3 i 5 stały się przedmiotem badań w grupie Xu.¹⁰⁴ Badane związki przedstawia Rysunek 9.



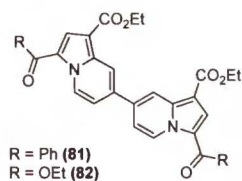
Rysunek 9

Wszystkie badane struktury wykazują absorpcję w zakresie widzialnym (405 - 513 nm). Fluorescencję w zakresie niebieskim promieniowania widzialnego wykazują struktury **A** i **79**, natomiast **B** i **80** cechują się fluorescencją w zakresie zielonym. W przypadku dwóch ostatnich szkieletów rozbudowanie chromoforu o dodatkowy skondensowany pierścień benzenowy powoduje batochromowe przesunięcie pasm emisji. Na zasadzie kontrastu, dwa pierwsze szkielety, u których chromofor jest uboższy, nie wykazują takiego przesunięcia pasm fluorescencji. Wszystkie struktury wykazują niewielkie przesunięcie Stokesa i niemal lustrzane podobieństwo widm absorpcyjnych i emisyjnych. Wskazuje to na sztywną strukturę cząsteczek, podlegających jedynie niewielkim zmianom w wyniku wzbudzenia. Szkielet **A** cechuje ponadto obecność wysokich wydajności kwantowych fluorescencji sięgających 0,77.

Eksperymentami spektroskopowymi objęto również kilka bisindolizyn. Pierwsza publikacja prezentująca wyniki takich badań ukazała się w 1999

¹⁰⁴ Y.-M. Shen, G. Grampp, N. Leesakul, H.-W. Hu, J.-H. Xu, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3718

roku.¹⁰⁵ Dwoma z opisanych tam związków były indolizynami połączonymi w pozycjach 7 przedstawione na Rysunku 10.



Rysunek 10

Pomiary dla obu związków wykonano w kilku rozpuszczalnikach, w których wykazują one absorpcję w zakresie widzialnym z maksimami wypadającymi przy około 415 nm dla związku **81** i 400 nm dla związku **82**. Maksima fluorescencji dla obu bisindolizyn mieszczą się - w zależności od rozpuszczalnika - w zakresie od 430 do 460 nm długości fal. Oba związki wykazują również fluorescencję w cieple stałym z maksimami przesuniętymi batochromowo w stosunku do widm dla roztworów, i położonych przy 571 nm dla związku **81** i 555 nm dla związku **82**.

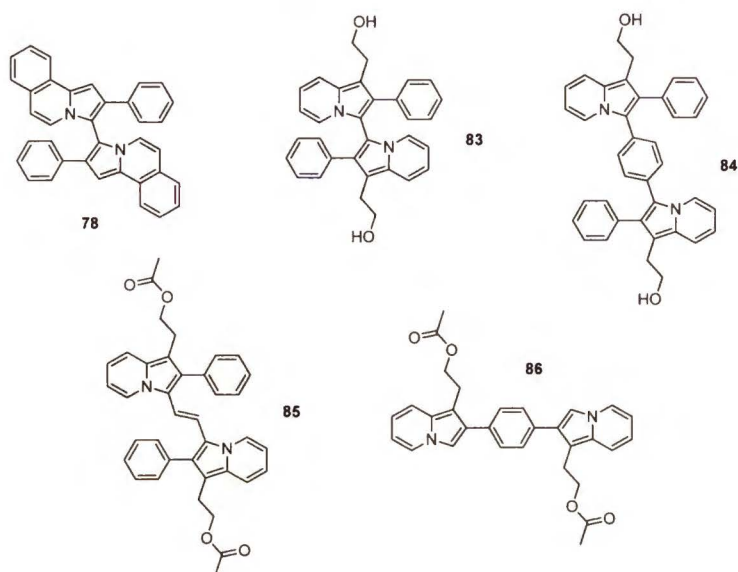
Kształt linii absorpcyjnych i emisyjnych bisindolizyn, o wyraźnie zaznaczonej wibracyjnej strukturze, sugeruje niemal planarne struktury cząsteczek. Z kolei silne batochromowe przesunięcie pasm fluorescencji w cieple stałym wskazuje na gęste upakowanie cząsteczek w strukturach krystalograficznych badanych związków.

W kolejnym roku opublikowano rezultaty badań nad szerszym spektrum bisindolizyn.¹⁰³ Przebadane związki przedstawia Rysunek 11.

Spośród uzyskanych bisindolizyn największą wydajność kwantową wykazywał związek **78**. Jak wspomniano wyżej, autorzy przypisali ten stan rzeczy rozbudowanemu układowi wiązań π dzięki obecności skondensowanego pierścienia benzenowego. W pozostałych trzech przypadkach wydajności kwantowe fluorescencji nie przekroczyły 0,20 i w każdym przypadku były niższe niż analogiczne wielkości dla monomerycznych indolizyn. Takie wyniki wskazują na brak sztywności struktur cząsteczek. Połączenie indolizyn mostkiem winylenowym nie powoduje usztywnienia i planaryzacji całej cząsteczki, co wykazała analiza krystalograficzna pokazująca skręcenie części

¹⁰⁵ A. Vlahovici, I. Druta, M. Andrei, M. Cottlet, R. Dinica, *J. Luminescence*, **1999**, *82*, 155

indolizynowych względem łączącego je łącznika. Również pierścienie fenylowe z pozycji 2 indolizyn nie są koplanarne z heterocyklicznym szkieletem.



Rysunek 11

Wszystkie badane struktury - poza związkami **78** i **83** - wykazują absorpcję w zakresie długości fal 280 - 360 nm i fluorescencję w zakresie 440 - 450 nm. Wyjątkiem jest związek **78** cechujący się batochromowym przesunięciem pasm absorpcji i emisji uwidaczniających zachodzenie sprzężeń wiązań π między indolizynami a mostkiem winylenowym. Również związek **83** wykazuje silnie batochromowo przesunięte pasma emisji w porównaniu do monomerycznej indolizyny.

Dwie 7,7'-bisindolizyny znalazły się w grupie pochodnych indolizyn, których spektroskopową charakterystykę przedstawiono w 2005 roku.^{37g} Oba związki wykazują absorpcję w zakresie widzialnym, przy 432 i 434 nm. Z kolei maksima pasm absorpcji położone są przy 460 nm.

W latach 1999 - 2006 ukazały się kolejne publikacje^{37g,106} opisujące syntezę i badania optyczne pochodnych indolizyn. Sumaryczna liczba związków składających się na spektrum badanych związków wyniosła 20. Mimo, iż wyniki pochodziły z kilku grup badawczych, można poczynić uogólnione wnioski dotyczące powyższych związków.

¹⁰⁶ a) Y. Cheng, B. Ma, F. Wudl, *J. Mater. Chem.* **1999**, 9, 2183; b) A. Vlahovici, M. Andrei, I. Druta, *J. Luminescence* **2002**, 96, 279; c) M. Vasilescu, R. Bandula, F. Dumitrascu, H. Lemmetyinen, *J. Fluorescence* **2006**, 16, 631

Wszystkie indolizyny zawierały przynajmniej jedną grupę karbonylową w pierścieniu pirolowym, wiele z nich dwie. Były to fragmenty ugrupowania estrowego bądź keton aromatyczny. Trzeci podstawnik pierścienia pirolowego, o ile był obecny, stanowił grupę alkilową, pierścień fenyłowy lub funkcję estrową. Pierścień pirydynowy indolizyn był w niektórych przypadkach podstawiony dodatkową jednostką pirydynową w pozycjach 5 lub 7.

Maksima absorpcji wszystkich związków z tej grupy położone są w zakresie 340 - 390 nm długości fal. Z kolei widma fluorescencyjne cechują się większym zróżnicowaniem. Położenia maksimów pasm emisji obejmuje szerszy zakres, rozciągając się od 370 nm do 550 nm. Biorąc pod uwagę rodzaj podstawników, batochromowe przesunięcie pasm emisji obserwowane jest dla struktur z rozbudowanym (w stosunku do niepodstawionej indolizyny) układem wiązań π . Najsilniejsze hipsochromowe przesunięcie maksimum fluorescencji zaobserwowano dla triestru kwasu 1,2,3-indolizynotrikarboksylowego, podstawionego grupami alkilowymi. Tymczasem, wprowadzenie w pozycji 7 tego związku podstawnika pirydynowego, rozszerza chromofor wiązań π , co owocuje przesunięciem pasm emisji w kierunku fal długich. Z kolei najsilniejsze przesunięcie batochromowe pasm fluorescencji odnotowano dla indolizyny podstawionej pirydyną w pozycji 5, podstawnikiem benzoilowym w pozycji 3 i jedną lub dwiema funkcjami estrowymi w pozycjach 1 i 2.

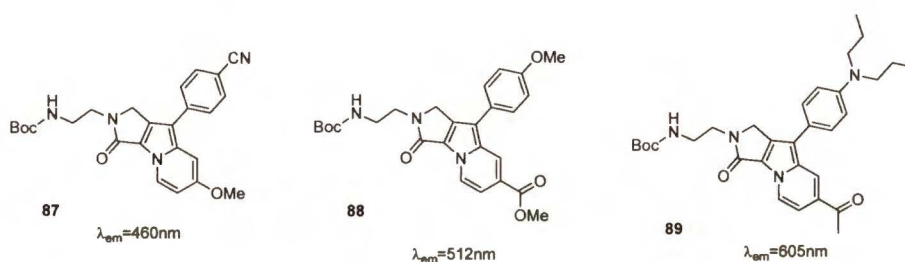
Badanie syntetyczne i spektroskopowe nad indolizynami obejmują również poszukiwania związków, których emisja pokrywałaby cały lub dużą część zakresu widzialnego. Eksploracja ta przyniosła jak dotąd - dosłownie i w przenośni - widzialne rezultaty, opublikowane w trzech pracach. W jednej z nich^{85b} owocem reakcji sprzęgania między 2-karboksymetyloindolizyną a podstawionymi chlorobenzenami, stała się biblioteka związków, których emisja w cieple stałym pokrywała zakres promieniowania widzialnego od 424 do 615 nm. W dalszej kolejności, użycie indolizyn zawierających skondensowane pierścienie benzenowe, kumarynowe oraz inne podstawniki - jako substratów w reakcji z 4-chlorotoluenem pozwoliło na syntezę kolejnych fluoroforów, z których widmo fluorescencyjne kilku rozszerzyło pokrywanie zakresu promieniowania widzialnego.

Innym, bardzo ciekawym, przykładem fluoroforem zaprojektowanym *de novo* a następnie zsyntezowanym, jest tzw. Seoul-Fluor.¹⁰⁷



Rysunek 12

Dla dwóch pokrewnych struktur uzyskano bibliotekę związków różniących się podstawnikami R_1 i R_2 . Szereg produktów wykazywał fluorescencję w zakresie widzialnym z maksimami pasm położonymi między 420 a 613 nm.



Rysunek 13

Uzyskany fluorofor, w porównaniu do fluoresceiny, cechował się słabszą podatnością na "photobleaching" a jego absorpcja i emisja były niezależne od pH. Duże przesunięcie Stokesa i wysoka wydajność kwantowa fluorescencji owocowały intensywnymi pasmami na widmie emisyjnym w połączeniu z minimalnym sygnałem tła.

Badania właściwości optycznych indolizyn trwające kilkadziesiąt lat nabierają pewnego ukierunkowania. Azymut tych poszukiwań jest bardzo wyraźny - syntezuje się związki, emisja których pokrywa jak największy obszar światła widzialnego oraz cechujące się przynajmniej porównywalną lub lepszą trwałością w stosunku do związków już znanych. W świetle opublikowanych dotąd odkryć poszerzanie wiedzy o właściwościach optycznych pochodnych indolizyn jest jak najbardziej uzasadnione.

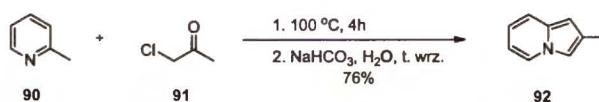
¹⁰⁷ a) E. Kim, M. Koh, J. Ryu, S.B. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12206; b) E. Kim, M. Koh, B. J. Lim, S.B. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6642

3. BADANIA WŁASNE

3.1. INDOLIZYNY O π -ROZSZERZONYM CHROMOFORZE

3.1.1. PRÓBY SYNTEZY SPRZĘŻONYCH BIS-INDOLIZYN

Pomimo tego, że chemia indolizyn rozwija się od długiego czasu wiele jej sprzężonych analogów nie zostało nigdy zsyntetyzowanych. Doszedłem do wniosku, że ich otrzymanie jest niezmiernie interesującym wyzwaniem syntetycznym. Przy tym spodziewałem się, że będą one miały bardzo ciekawe właściwości fotofizyczne. Najważniejszym celem syntetycznym w tym obszarze była bis-indolizyna **96** sprzężona w pozycjach 3 i 5 (Tabela 3, str.65). Analiza retrosyntetyczna tego związku doprowadziła mnie do kilku możliwych strategii syntetycznych. Najbardziej obiecującą wydawała mi się koncepcja polegająca na utleniającym sprzężeniu dwóch cząsteczek indolizyny w pozycjach 3, a następnie próba kolejnego sprzęgnięcia w pozycjach 5. Warto w tym miejscu nadmienić, że niepodstawiona indolizyna jest trudno dostępna (patrz rozdział 2.3). Z tego względu zdecydowałem się na zastosowanie 2-metyloindolizyny (**92**) jako związku modelowego. 2-Metyloindolizyna (**92**) jest łatwa do otrzymania w reakcji Cziczibabina (patrz rozdział 3.2) z odpowiedniej 2-metylopirydyny (**90**) i chloroacetonu (**91**)¹⁰⁸ (Schemat 85). Pierwszy etap polega na czwartorzędowaniu 2-metylopirydyny, a następnie zamknięciu pierścienia pięcioczłonowego w obecności wodorowęglanu sodu. Tę drugą reakcję prowadziłem w dużej objętości wrzącej wody. Dzięki temu w miarę powstawania produktu **92** następuje jego oddestylowanie z parą wodną.



Schemat 85

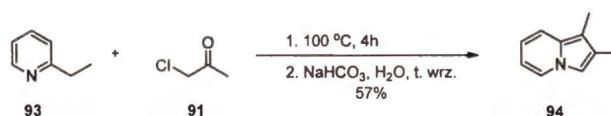
Jest to bardzo ważne ponieważ indolizyny posiadające elektrono-donorowe grupy metylowe mają wysoką gęstość elektronową i tym samym są nietrwałe.

¹⁰⁸ V. Batroff, W. Flitsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 621

Ich chromatograficzne oczyszczanie zawsze prowadzi do otrzymania trudno krzepliwych ciemnych olei. Dzięki zastosowaniu destylacji z parą wodną otrzymałem bezbarwne kryształy o analitycznej czystości.

2-Metyloindolizyna jest ciekawym blokiem budulcowym, jednak pozycja 1 (również bogata w elektrony) jest w tym związku niepodstawiona. Wydawało mi się, że może to stanowić problem w planowanych reakcjach utleniania i sprzęgania. Dlatego też otrzymałem w podobny sposób 1,2-dimetyloindolizynę (**94**)¹⁰⁹ (Schemat 86).

W momencie kiedy prowadziłem te badania (2009) opublikowane były dwie metody utleniającego sprzęgania indolizyn w pozycjach 3. Pierwsza z nich opisana przez Andruzzi i współpracowników wykorzystywała jako utleniacz FeCl_3 w MeCN.^{83a} Druga opierała się na użyciu palladu na węglu.¹¹⁰ Stosując tą pierwszą metodę otrzymałem bis-indolizynę **95** z wydajnością 20% (Tabela 2, str. 64, przykład 1). Efektywność tej metody wydała mi niezadowolająca, postanowiłem więc spróbować podwyższyć wydajność, wykorzystując różne odczynniki stosowane w utleniającym sprzęganiu związków aromatycznych.



Schemat 86

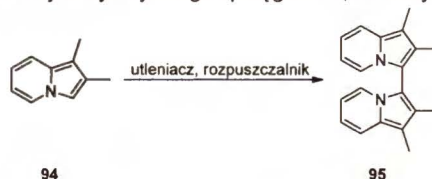
Użycie heksacyjanożelazianu(III) potasu (często używanego w sprzęganiu fenoli)¹¹¹ doprowadziło do powstania związku **95** z wydajnością 37% (Tabela 2, str. 64, przykład 3). Zamiana utleniacza na PIFA doprowadziła do rozkładu substratów. Z kolei ogrzewanie substratów w atmosferze tlenu nie doprowadziło do żadnej przemiany. Najlepsze wyniki uzyskałem w obecności układu $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Związek **95** udało mi się otrzymać z wydajnością 50%.

¹⁰⁹ E.D. Rossiter, J.E. Saxton *J. Chem. Soc.* **1953**, 3654

¹¹⁰ H. Sonnenschein, H. Kosslick, F. Tittelbach, *Synthesis* **1998**, 1596

¹¹¹ Oxidation of phenols in *The Chemistry of Phenols (Chemistry of Functional Groups)*, (Ed: Z. Rappoport), Wiley-Interscience, Chichester, **2003**, 234-345

Tabela 2.
Rezultaty reakcji oksydacyjnego sprzęgania 1,2-dimetyloindolizyny.

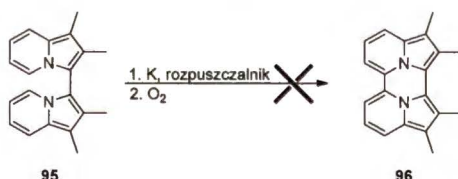


| L.p. | Utleniacz | Rozpuszczalnik | Czas (h) | Temperatura (°C) | Wydajność (%) | Odnosiłnik literaturowy |
|------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------|------------------|---------------|-------------------------|
| 1 | FeCl ₃ , O ₂ | MeCN | 3 | 26 | 20 | 83a |
| 2 | FeCl ₃ · 6H ₂ O | H ₂ O, EtOH | 12 | 50 | 0 | - |
| 3 | K ₃ [Fe(CN) ₆] | MeCN, H ₂ O | 4 | 20 | 37 | 83a |
| 4 | CuCl ₂ , <i>t</i> -butylamina | MeOH | 24 | 20 | 0 | - |
| 5 | Peroksydaza chrzanowa, H ₂ O ₂ | H ₂ O, EtOH | 24 | 20 | 0 | - |
| 6 | PhI(OAc) ₂ | MeCN | 24 | 20 | 6 | - |
| 7 | FeSO ₄ , K ₂ S ₂ O ₈ | THF, H ₂ O | 12 | 60 | ślady | - |
| 8 | O ₂ | CH ₂ Cl ₂ | 6 | 20 | 0 | - |
| 9 | O ₂ | toluen | 8 | 115 | 0 | - |
| 10 | <i>p</i> -chloranil | DCM | 24 | 20 | 0 | - |
| 11 | DDQ | DCM | 8 | 20 | 0 | - |
| 12 | VOCl ₃ | DCM | 5 | 20 | 0 | - |
| 13 | Pd(OAc) ₂ /Cu(OAc) ₂ | DMF | 12 | 60 | 50 | 84 |

Dysponując niewielką ilością bis-indolizyny **95** przystąpiłem do prób wykonania drugiej reakcji sprzęgania. Jak wiadomo sześcioczłonowy pierścień indolizyny jest dosyć ubogi w elektrony. Dlatego też próby przeforsowania drugiej reakcji oksydacyjnego sprzęgania w przetestowanych w Tabeli 2 warunkach nie miały moim zdaniem szans powodzenia. Mocnym argumentem potwierdzającym tę tezę był fakt, że w żadnym przypadku w mieszaninach reakcyjnych nie stwierdziłem obecności w pełni utlenionego produktu. Z tego względu zdecydowałem się zastosować stosunkowo mało znane sprzęganie aniono-rodników (*ang.* anion radical coupling). Metoda ta pozwala na sprzęganie ubogich w elektrony lub obojętnych związków aromatycznych, ale

jest dosyć kapryśna.¹¹² Jest ona stosowana np. do otrzymywania 4,4'-bipirydyli z pirydyny. Niska gęstość elektronowa pierścieni pirydynowych pozwala na stabilizację tworzących się aniono-rodników co umożliwia ich reakcję między sobą z utworzeniem pojedynczego wiązania C-C. Metoda ta została ostatnio zastosowana w naszym zespole do przekształcenia 1-(naftalen-1-ylo)-izochinoliny w 1-azaperylen.¹¹³ Zdecydowałem się więc na próbę przeprowadzenia wewnątrzcząsteczkowego sprzęgania bis-indolizyny **95** w obecności potasu w różnych rozpuszczalnikach aprotycznych (Tabela 3). Okazało się, że niezależnie od stosowanego rozpuszczalnika (THF, DME i toluen) reakcja ta jest raczej powolna. Po dodaniu metalicznego potasu do roztworów związku **95** nie następowało charakterystyczne dla tej reakcji pogłębianie barwy mieszaniny reakcyjnej (wywołane tworzeniem się aniono-rodników). Podwyższenie temperatury reakcji nie pozwoliło mi na zmianę tego niekorzystnego wyniku.

Tabela 3.
Wyniki reakcji sprzęgania bis-indolizyny (**95**) w różnych warunkach.



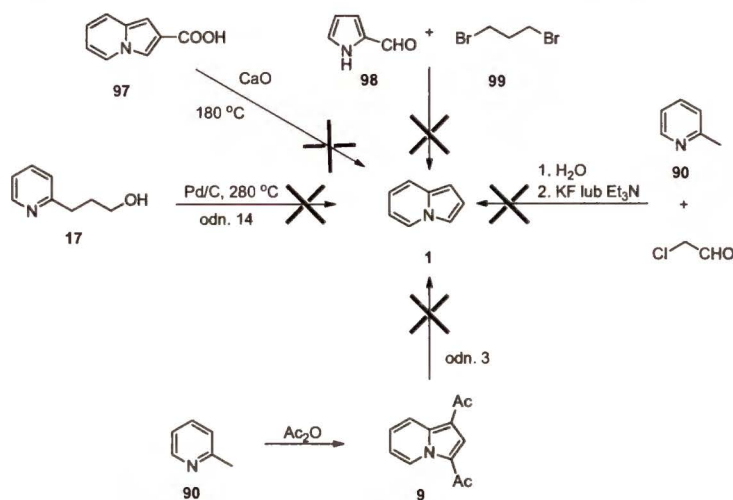
| L.p. | Reagent | Rozpuszczalnik | Temp. (°C) | Wydajność (%) |
|------|---------|----------------|------------|---------------|
| 1 | K | DME | 80 | 0 |
| 2 | K | THF | 20 | 0 |
| 3 | K | DME | 20 | 0 |
| 4 | K | toluen | 20 | 0 |

Doszedłem do wniosku, że być może powodem moich niepowodzeń na ostatnim etapie była zawada steryczna wywołana przez obecność grup metylowych w pozycji 2. Chcąc sprawdzić tą hipotezę postanowiłem otrzymać niepodstawioną indolizynę i przeprowadzić z nią ten sam ciąg reakcji. Synteza niepodstawionej indolizyny początkowo nie wydawała mi się wielkim problemem. Wiadomo było, że związku tego nie udało się jak dotąd otrzymać w

¹¹² M. Rickhaus, A. P. Belanger, H. A. Wegner, L. T. Scott, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7358

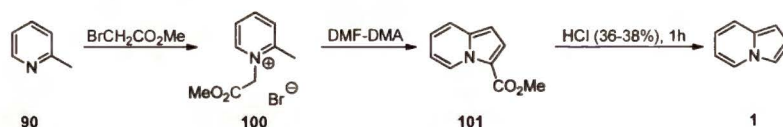
¹¹³ D.T. Gryko, J. Piechowska, M. Gałęzowski, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1297

reakcji Cziczibabina (tzn. z 2-metylopirydyny i z aldehydu chlorooctowego) jednak opublikowanych było kilka innych sposobów jego syntezy.^{13,14} Postanowiłem po kolei wypróbować kilka z nich (Schemat 87).



Schemat 87

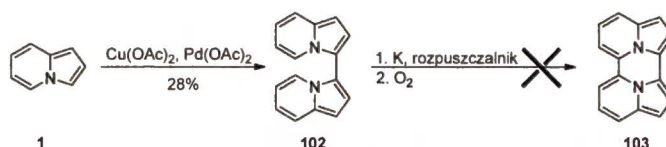
W toku eksperymentów okazało się, że powtórzenie tych reakcji jest praktycznie niemożliwe. Pomimo wielokrotnych prób nie udało mi się otrzymać niepodstawionej indolizyny żadną z wyżej przedstawionych literaturowych metod. Postanowiłem więc spróbować metody Cziczibabina zmieniając zasadę i temperaturę reakcji (Schemat 87). Niestety i tym razem nie udało mi się otrzymać nawet śladów pożądanego produktu. W tej sytuacji zwróciłem uwagę na kilkietapową metodę syntezy opublikowaną w 1999 roku przez Stanovnika i współpracowników (Schemat 88).¹¹⁴ 2-Metylopirydyna (**90**) poddana została reakcji z bromooctanem metylu a następnie DMF-DMA. Hydroliza i dekarboksylacja powstałego estru **101** pozwoliła mi otrzymać niepodstawioną indolizynę z całkowitą wydajnością 49%.



Schemat 88

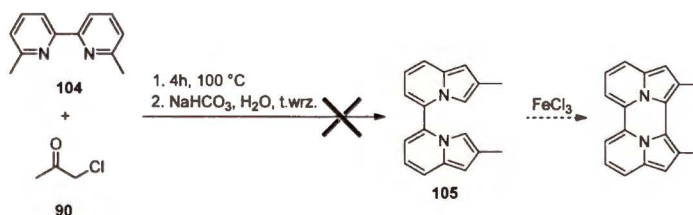
¹¹⁴ L. Jukič, A. Čopar, M. Malečić, A. Krbačić, J. Svete, B. Stanovnik, *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 1147

Indolizynę (1) poddałem utlenieniu w warunkach opublikowanych w międzyczasie przez You i współpracowników¹¹⁵ otrzymując 3,3'-bisindolizynę **102**¹¹⁶ z wydajnością 28% (Schemat 89). Niestety podobnie jak w przypadku związku **95** próby otrzymania sprzężonej bisindolizyny **103** nie zakończyły się sukcesem.



Schemat 89

Niezrażony tymi niepowodzeniami postanowiłem zmienić strategię syntetyczną i wykonać podwójną reakcję Cziczibabina na odpowiednio dobranym substracie - 6,6'-dimetylo-2,2'-dipirydylu (**104**) (Schemat 90). Liczyłem na to, że gdyby reakcja ta zaszła na obu ugrupowaniach 2-metylopirydynowych utworzona bis-indolizyna **105** posiadałaby już wiązanie C-C łączące pozycje 5 i 5'. Jednocześnie bogate w elektrony pozycje 3 i 3' pozostałyby wolne, i prawdopodobnie uległyby utleniającemu sprzężeniu w obecności FeCl_3 . Niestety podwójna reakcja Cziczibabina nie powiodła się. Pomimo zmiany temperatury i stosowanych zasad nie udało mi się otrzymać nawet produktu pojedynczej reakcji Cziczibabina. Prawdopodobnie powodem tego niepowodzenia jest zawada steryczna, którą powoduje podstawnik w pozycji 6 obu jednostek pirydynowych.



Schemat 90

Podsumowując ten fragment moich badań chciałem podkreślić, że obecność zawady sterycznej na różnych etapach planowanych przeze mnie syntez oraz niekorzystna gęstość elektronowa przyczyniły się do braku sukcesu w syntezie

¹¹⁵ J.-B. Xia, X.-Q. Wang, S.-L. You, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 456

¹¹⁶ T. Kreher, H. Sonnenschein, L. Schmidt, S. Hünig, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, *12*, 1173

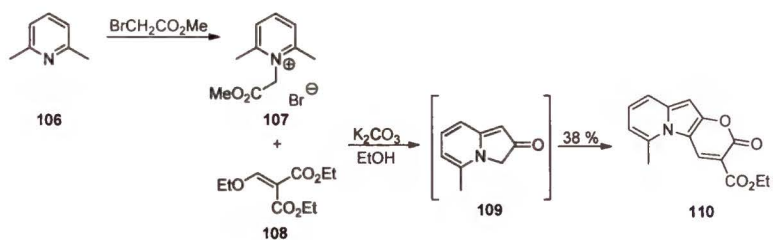
π -sprzężonych bis-indolizyn. O skali trudności tego zagadnienia świadczy fakt, że związki zawierające te rdzenie heterocykliczne nie zostały do tej pory otrzymane przez innych autorów.

3.1.2. ZWIĄZKI O SZKIELECIE PIRANO[2,3-*b*]INDOLIZYN-2-ONU

W 1980 roku grupa Watanabe opublikowała pojedynczy artykuł dotyczący syntezy nowego typu chromoforu zawierającego szkielet pirano[2,3-*b*]indolizyn-2-onu (Schemat 93).¹¹⁷ 6-Metylo-2-okso-pirano[2,3-*b*]indolizyno-3-karboksylationu etylu (**110**) został otrzymany w dwuetapowej syntezie. W pierwszym etapie 2,6-dimetylopirydyna (2,6-lutydyna, **106**) została poddana reakcji z bromooctanem metylu, a następnie tak otrzymana sól czwartorzędowa została poddana reakcji w warunkach zasadowych w obecności (etoksymetyleno)malonianu dietylu (**108**). W pierwszym etapie następuje wewnątrzcząsteczkowa reakcja aldolowa z wytworzeniem nietrwałego **109**, który reaguje natychmiast z cząsteczką **108**, w wyniku czego tworzy się pierścień 2-piranonu (Schemat 91). Otrzymany ester **110** wykazuje według autorów bardzo intensywną fluorescencję z zakresie światła żółtego oraz duże przesunięcie Stokesa. Związek ten wydawał się więc idealnym punktem wyjściowym w mojej dalszej pracy nad syntezą nowych indolizyn o π -rozszerzonym chromoforze. Swoją pracę rozpocząłem od powtórzenia syntezy estru **110** według oryginalnego przepisu. Ku mojemu zaskoczeniu udało mi się wyodrębnić związek **110** z wydajności zaledwie 7% (według Watanabe wydajność wynosi 38%). W tej sytuacji przystąpiłem do prób optymalizacji syntezy estru **110** (Tabela 4, str. 69). Jak się okazało sól **107** powstaje w acetonie z wydajnością zaledwie 22%. Zamiana rozpuszczalnika na metanol¹¹⁸ pozwoliła mi podwyższyć wydajność do 50% (Schemat 91). Postanowiłem modyfikować parametry drugiego etapu, takie jak czas reakcji, temperaturę, zasadę. Niestety nie doprowadziło to do żadnej poprawy (Tabela 4, str. 69, wydajności).

¹¹⁷ A. Kakehi, S. Ito, K. Watanabe, M. Kitagawa, S. Takeuchi, T. Hashimoto, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5100

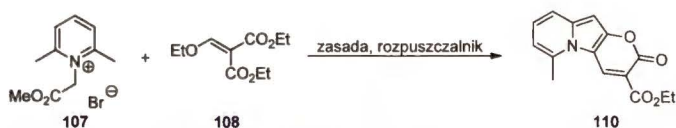
¹¹⁸ Z. Chen, S. Zhang, X. Qi, S. Liu, Q. Zhang, Y. Deng, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 8979



Schemat 91

Tabela 4.

Wyniki prób optymalizacji syntezy estru 113.

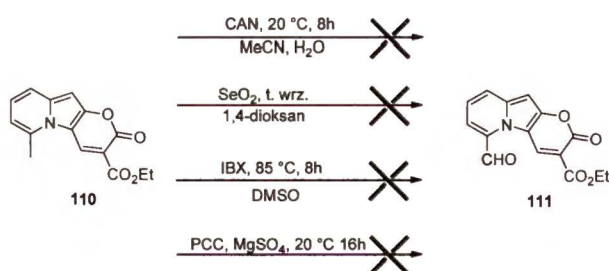


| L.p. | Zasada | Rozpuszczalnik | Temp. (°C) | Czas | Wydajność (%) |
|------|----------------------------------------|---------------------|------------|-------|---------------|
| 1 | K_2CO_3 | EtOH | 20 | 7 dni | 7 |
| 2 | K_2CO_3 | EtOH | 20 | 2 dni | 0 |
| 3 | K_2CO_3 , aliquote 336 | toluen | 20 | 24 h | 0 |
| 4 | K_2CO_3 | toluen | 20 | 24 h | 12 |
| 5 | K_2CO_3 | DMF | 20 | 24 h | 24 |
| 6 | K_2CO_3 | THF | 20 | 24 h | 0 |
| 7 | NaHCO_3 | EtOH | 20 | 7 dni | 0 |
| 8 | NaOAc | aceton | 65 | 2 dni | 0 |
| 9 | NaOAc | EtOH | 20 | 2 dni | 0 |
| 10 | Et_3N | Aceton/EtOH | 65 | 2 dni | 0 |
| 11 | $(\text{C}_6\text{H}_{13})_2\text{NH}$ | Aceton/EtOH | 65 | 2 dni | ślady |
| 12 | piperdydna | Bez rozpuszczalnika | 20 | 2 dni | ślady |

Z moich obserwacji wynikało, że tworzący się początkowo produkt 109 ulega rozkładowi (prawdopodobnie otwarciu pierścienia kumaryny) w obecności zasady. Dlatego próbowałem skrócić czas reakcji oraz zmienić rodzaj użytej zasady, a także zastosować „kwasowy” przerób reakcji. Mimo tego, przygniatająca większość prób zmiany warunków reakcji zakończyła się bezowocnie. Najwyższą wydajność (24%) uzyskałem dla reakcji prowadzonej w DMF wobec węgla potasu w temperaturze pokojowej. Mimo to była ona dużo niższa od opisanej przez Watanabe i współpracowników. W tej sytuacji postanowiłem zastosować odmienną strategię polegającą na wydzieleniu

produktu wewnątrzcząsteczkowej reakcji aldolowej tzn. 2-hydroksy-5-metyloindolizyny (**109**) i przeprowadzeniu reakcji z estrem **108** jako oddzielnego procesu. Nie uzyskałem jednak związku w czystej formie gdyż okazał się on być bardzo nietrwały (co najprawdopodobniej wynika z obecności silnie donorowej grupy hydroksylowej w pierścieniu pięciocłonowym).

Dla zsyntezowanego związku **110** przeprowadziłem kilka prób funkcjonalizacji. Jedną z najbardziej uniwersalnych grup funkcyjnych umożliwiającą modyfikację strukturalną chromoforów jest grupa formylowa. Wydawało mi się, że najprostszą strategią umożliwiającą wzbogacenie układu pirano[2,3-*b*]indolizyn-2-onu o grupę CHO jest utlenienie obecnej w cząsteczce grupy metylowej. Biorąc pod uwagę, że gęstość elektronowa na tym podstawniku nie była łatwa do przewidzenia dla związku o tak złożonej strukturze, postanowiłem zastosować utleniacze znane z przeprowadzenia pochodnych toluenu zawierających zarówno podstawniki elektrono-donorowe jak i elektrono-akceptorowe, w pochodne benzaldehydu. W próbach tych zastosowałem kilka utleniaczy takich jak azotan cerowo-amonowy,¹¹⁹ dwutlenek selenu, IBX i PCC, jednak w żadnym wypadku nie uzyskałem produktu utlenienia w tej pozycji (Schemat 92). Ester **110** ulegał rozpadowi lub też (w przypadku IBX) udało mi się go ilościowo odzyskać.

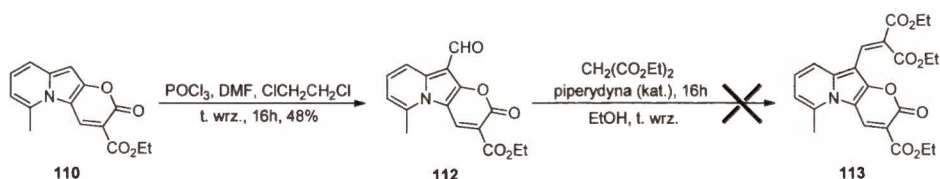


Schemat 92

Biorąc pod uwagę wysoką gęstość elektronową w wolnej pozycji pierścienia pięciocłonowego, w dalszej kolejności przeprowadziłem reakcję formylowania w tej pozycji metodą Vilsmeiera i uzyskałem aldehyd **112** z wydajnością 48% (Schemat 93). By sprawdzić reaktywność tej pochodnej poddałem ją reakcji z malonianem dimetylu, jednak spodziewany produkt addycji nie został uzyskany.

¹¹⁹ a) T. Thyran, D.A. Lightner, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4345; b) D.T. Gryko, M. Gałęzowski, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1749

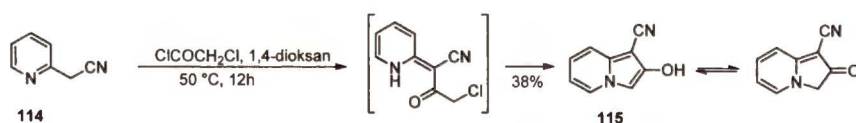
Próby wykonania reakcji Knoevenagla z innymi C-H kwasami również nie doprowadziły do sukcesu. Czynnikiem odpowiedzialnym za te niepowodzenia syntetyczne może być dezaktywujący wpływ jaki wywiera na związek **112** obecność pierścienia kumarynowego i pirolowego.



Schemat 93

Niepowodzeniem zakończyła się też próba bromowania¹²⁰ w pozycji 10 pod działaniem bromu w chlorku metylenu (rozpad estru **110**).

Niezależnie od prób funkcjonalizacji estru **110**, w celu uzyskania docelowego związku podstawionego w pozycji 10 reaktywną grupą cyjanową, otrzymałem 1-cyjano-2-hydroksyindolizynę (**115**) (Schemat 94). Zabieg ten miał również na celu zwiększenie trwałości powstającej indolizyny **115** przez wprowadzenie podstawnika o charakterze silnie elektronoakceptorowym. Reakcję przeprowadziłem w oparciu o przepis literaturowy.¹²¹

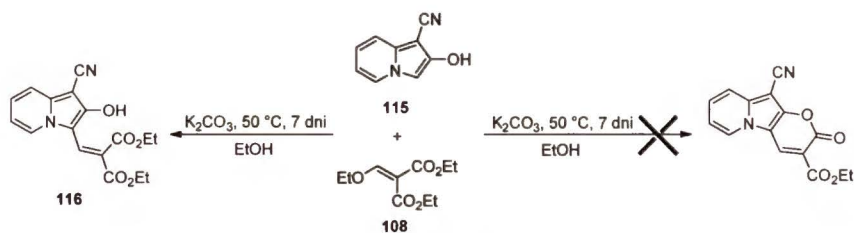


Schemat 94

Związek **115** poddałem reakcji z 2-(etoksymetyleno)malonianu dietylu (**108**) według standardowej procedury i w rezultacie wydzieliłem zamiast spodziewanej pochodnej pirano[2,3-*b*]indolizyn-2-onu, produkt **116** nie zawierający pierścienia laktonowego (Schemat 95). Produkt **116** poddałem reakcji zamknięcia pierścienia laktonowego w warunkach zasadowych i kwaśnych, lecz obie próby zakończyły się negatywnie.

¹²⁰ T. Mitsumori, M. Bendikov, O. Dautel, F. Wudl, T. Shioya, H. Sato, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16793

¹²¹ A.S. Degtyarenko, A.A. Tolmachev, Y.M. Volovenko *J. Heterocyclic Chem.* **2011**, 48, 1149



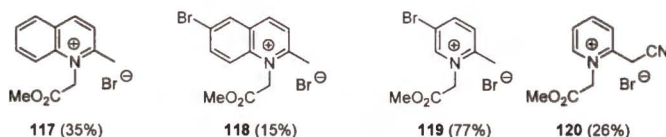
Schemat 95

W sytuacji gdy próby funkcjonalizacji wytworzonego wcześniej układu pirano[2,3-*b*]indolizyn-2-onu nie powiodły się postanowiłem zmienić strategię i zbadać zakres stosowania reakcji opracowanej przez Watanabe i współpracowników. W tym celu spróbowałem otrzymać czwartorzędowe sole z różnych analogów 2,6-lutydyny, aby następnie przeprowadzić z nimi reakcje cyklizacji. Substraty dobrałem tak aby zawierały dodatkowe pierścienie umożliwiające potencjalnie otrzymanie barwników o π -rozszerzonym chromoforze lub dodatkowe łatwo funkcjonalizowalne podstawniki. Jak się okazało otrzymanie tych soli nie było zagadnieniem banalnym.

Pochodne chinoliny i 2,3-dimetylochinoxalina zostały użyte przeze mnie celem uzyskania analogów estru **110** z π -rozszerzonym chromoforem, rozbudowanym bardziej niż w przypadku pirydyn. Rozpoczęcie syntezy od bromopirydyn i bromochinoliny otwierało furtkę do dalszej funkcjonalizacji oczekiwanych produktów, którą miałem nadzieję zrealizować w kolejnych etapach. Podobna motywacja towarzyszyła wykorzystaniu 2-cyjanometylopirydyny i 2-pirydylooctanu etylu. Oczekiwałem, że w docelowym związku grupa cyjanowa i estrowa znajdą się w pozycji 1 i będą stanowić dogodny punkt wyjścia do wprowadzenia dalszych modyfikacji, dodatkowo zwiększając trwałość związków.

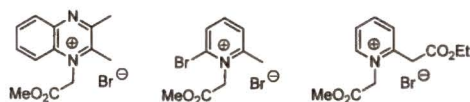
Wszystkie reakcje prowadziłem ogrzewając bromooctan metylu z odpowiednim analogiem lutydyny w acetonie, w podwyższonej temperaturze, przez 24h. Rysunek 13 zawiera wzory soli, które udało mi się otrzymać, a Rysunek 14 sole, których otrzymanie było niemożliwe.

Niestety tak otrzymanych soli czwartorzędowych nie udało mi się przeprowadzić za pomocą reakcji z estrem **108** (w zoptymalizowanych warunkach, Tabela 4, str. 69) w docelowe produkty zawierające szkielet pirano[2,3-*b*]indolizyn-2-onu.



Rysunek 13.

Otrzymane czwartorzędowe sole pirydyniowe i chinoliniowe.



Rysunek 14.

Wzory soli czwartorzędowych, których nie udało się otrzymać.

Analiza surowych mieszanin reakcyjnych za pomocą TLC oraz spektrometrii mas (metoda ESI) wykazała, że niezależnie od stosowanych warunków w większości przypadków następował rozpad substratów i powstawała skomplikowana mieszanina.

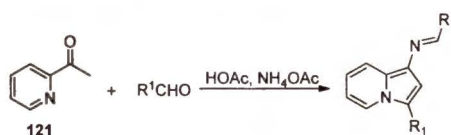
W obliczu tych niepowodzeń syntetycznych, w połączeniu z umiarkowaną jak się okazało trwałością estru **110**, zdecydowałem się nie kontynuować prac syntetycznych w tym kierunku.

3.2. SYNTEZA ZWIĄZKÓW ZAWIERAJĄCYCH SZKIELET INDOLIZYNY POŁĄCZONY WIĄZANIAM POJEDYNCZYMI WĘGIEL-WĘGIEL Z INNYMI PIERŚCIENIAMI AROMATYCZNYMI

3.2.1. SYNTEZA 1-(IMIDAZOL-1-YLO)-INDOLIZYN

Jednym z najbardziej znanych sposobów zwiększenia przesunięcia pomiędzy absorpcją a emisją (czyli przesunięcia Stokesa) jest utworzenie chromoforów opartych na układach biarylowych. Cząsteczki tego typu w formie podstawowej mają budowę niepłaską, podczas gdy w stanie wzbudzonym następuje wypłaszczenie w wyniku czego emisja następuje ze stanu wzbudzonego o niższej energii. Zmniejszona różnica energetyczna pomiędzy orbitalami HOMO i LUMO oznacza batochromowe przesunięcie fluorescencji. Do cząsteczki indolizyny można na różny sposób dołączyć inne ugrupowanie aryłowe. Moją uwagę wzbudziła możliwość połączenia dwóch reakcji w celu

uzyskania unikalnych strukturalnie 1-(imidazol-1-ylo)-indolizyn. W 1971 roku Kröhnke i współpracownicy opublikowali reakcję tworzenia się zasad Schiffa w wyniku reakcji 2-acetylopirydyny (**121**) z aldehydami aromatycznymi, w obecności octanu amonu we wrzącym kwasie octowym (Schemat 96).¹⁵



Schemat 96

Wytworzone w ten sposób pochodne indolizyny są trudne do uzyskania w inny sposób ze względu na całkowitą nietrwałość 1-aminoindolizyn (które musiałyby być substratami w bardziej bezpośredniej syntezie). Iminy są z kolei substratami w odkrytej jeszcze w XIX wieku reakcji syntezy imidazoli metodą Debusa-Radziszewskiego (Schemat 99).¹²² Hipotetycznie, uzyskane zasady Schiffa powinny, po dodaniu 1,2-diketonu, ulec następczej reakcji Debusa-Radziszewskiego z wytworzeniem związków o ogólnym wzorze przedstawionym na Schemacie 97. Szanse na sukces dodatkowo zwiększał fakt przebiegu obu reakcji w identycznych warunkach (tzn. we wrzącym kwasie octowym zawierającym octan amonu). Warto dodać w tym miejscu, że związki o takiej budowie nie były do tej pory znane i trudno było wyobrazić sobie ich syntezę jakąkolwiek inną metodą.



Schemat 97.

Metoda Debusa-Radziszewskiego syntezy imidazoli.

Byłem ciekaw, czy tak zaplanowana synteza doprowadzi do powstania oczekiwanych produktów. Fotofizyczną przesłanką, by zaryzykować projekt ukierunkowany na otrzymanie tego rodzaju cząsteczek, były liczne prace poświęcone badaniom właściwości optycznych 2,4,5-triaryloimidazoli i 1,2,4,5-tetraaryloimidazoli.¹²³ Jakkolwiek w ostatnich latach w przewadze są to

¹²² a) H. Debus, *Liebigs Ann. Chem.* **1858**, 107, 199; b) B. Radziszewski, *Ber.*, **1882**, 15, 1493

¹²³ a) Y. Sakaino, H. Kakisawa, T. Kusumi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 2361; b) J. G. Lombardino, E.H. Wiseman, *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 1182; c) Y. Ito, T. Matsuura, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 41

publikacje poświęcone badaniu zjawiska ESIPT¹²⁴ zachodzącego w 2-(2-hydroksyfenylo)-imidazolach, jednak można również znaleźć prace opisujące spektroskopię klasycznych 1,2,4,5-tetraarylo-imidazoli.¹²⁵ Cząsteczki te mają budowę zbliżoną do płaskiej, absorbują w zakresie 260-300 nm, a emitują w zakresie 360-420 nm.¹²⁶ Byłem zainteresowany odpowiedzią na pytanie jak połączenie tych dwóch chromoforów w jednej cząsteczce wpłynie na właściwości fotofizyczne produktów.

Zaprojektowałem dwuetapową syntezę interesujących mnie związków. Pierwszy etap obejmował reakcję między 2-acetylopirydyną a dwoma ekwiwalentami aldehydu aromatycznego w obecności octanu amonu w kwasie octowym. W jego rezultacie powstawała indolizyna podstawiona w pozycji 1 funkcją iminową, a w pozycji 3 podstawnikiem aromatycznym. Procedura dla tego etapu została zaczerpnięta z literatury.¹⁵ Po zgrubnym oczyszczeniu, produkt poddawałem klasycznej reakcji otrzymywania pierścienia imidazolowego, obejmującą syntezę z udziałem benzilu i octanu amonu. Wyniki reakcji dla poszczególnych aldehydów i 1,2-diketonów aromatycznych przedstawia Schemat 98.

W grupie użytych aldehydów znajdowały się głównie benzaldehydy posiadające w pozycji 4 podstawniki o zróżnicowanym charakterze elektronowym takie jak 4-*N,N*-dimetyloaminobenzaldehyd (**125**) oraz 4-cyjanobenzaldehyd (**126**). Użyłem również aldehydu tiofeno-2-karboksyłowego (**129**). Jako 1,2-diarylo-1,2-diketony zastosowałem zarówno niepodstawiony benzil (**130**), jak i 1,2-bis(4-metylofenylo)etan-1,2-dion (**131**) oraz fenantren-9,10-dion (**132**).

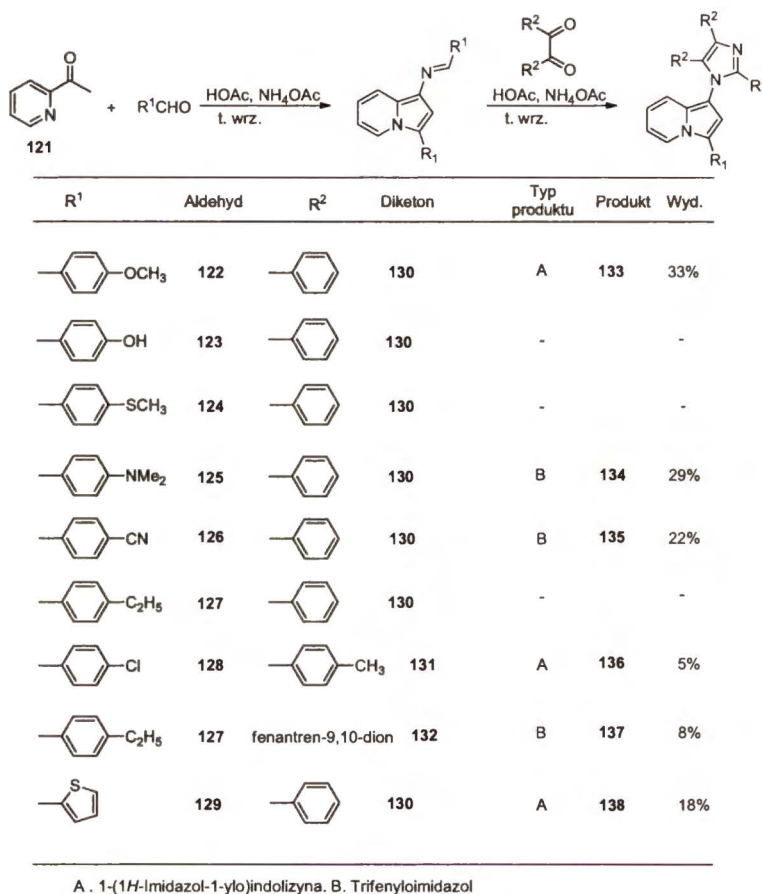
Reakcję prowadziłem w dwojaki sposób. Pierwszy obejmował zgrubne oczyszczanie zasady Schiffa i użycie jej do drugiego etapu (reakcje benzilu z aldehydami **123**, **124**, **125**, **127** i **129**). Reakcje otrzymywania produktów **137** i **135** prowadzone były bez wstępnego oczyszczania zasady Schiffa, zamiast którego do mieszaniny reakcyjnej dodawałem 1,2-diketon. W przypadku

¹²⁴ a) S. Park, J.E. Kwon, S.Y. Park, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 8878; b) S. Park, O.-H. Kwon, S. Kim, S. Park, M.-G. Choi, M. Cha, S.-Y. Park, D.-J. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10070; c) S. Park, J.E. Kwon, S.H. Kim, J. Seo, K. Chung, S.-Y. Park, D.-J. Jang, B.M. Medina, J. Gierschner, S.Y. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14043

¹²⁵ a) Y. Yuan, D. Li, X. Zhang, X. Zhao, Y. Liu, J. Zhang, Y. Wang, *New J. Chem.* **2011**, *35*, 1534; b) J. Nagy, Z. Madarasz, R. Rapp, A. Szöllösy, J. Nyitrai, D. Döpp, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 281; c) J. Jayabharathi, V. Thanikachalam, N. Srinivasan, K. Jayamorthy, M.V. Perumal, *J. Fluorescence* **2011**, *21*, 1813

¹²⁶ K. Buttke, H. Baumgärtel, H.-J. Niclas, M. Schneider, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 721

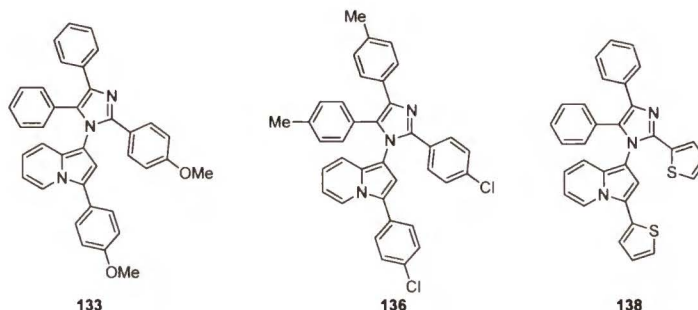
otrzymywania produktu 133 reakcję prowadziłem oboma sposobami, lecz uzyskane wydajności końcowego związku były zbliżone: 24% i 28%. Tak w pierwszym, jak i w drugim etapie powstawała wielokomponentowa mieszanina produktów, o zbliżonych współczynnikach R_f , której oczyszczanie chromatograficzne kosztowało sporo wysiłku.



Schemat 98

Jak się okazało wynik reakcji jest w dużym stopniu zależny od rodzaju użytego aldehydu. W przypadku aldehydów **123**, **124** i **127** ze złożonej mieszaniny reakcyjnej nie udało mi się wyodrębnić żadnego produktu. Dla kilku w aldehydów w tym ubogiego w elektrony 4-cyjanobenzaldehydu (**126**) oraz bardzo bogatego w elektrony aldehydu **125** jedynym produktem powstającym w rozsądnej ilości był triaryloimidazol (Schemat 98). Oczekiwany związek o szkieletcie 1-(imidazol-1-yl)-indolizyny udało mi się otrzymać tylko w trzech przypadkach, a tylko w przypadku reakcji aldehydu 4-metoksybenzoesowego

(122) wydajność produktu 133 była na rozsądnym poziomie (Schemat 98). Wzory tych 1-(imidazol-1-yl)indolizyn przedstawiłem na Rysunku 15.



Rysunek 15

Po podsumowaniu rezultatów syntetycznych zorientowałem się, że trudno doszukać się jakiejś korelacji pomiędzy charakterem elektronowym aldehydu a wynikiem reakcji tandemowej. Wydaje się, że tylko aldehydy zawierające grupy umiarkowanie elektrono-donujące są dobrymi substratami w tej reakcji. Biorąc to pod uwagę a także po analizie badań własności optycznych (*vide infra*) zdecydowałem się nie kontynuować prac w tym kierunku. Niskie wydajności docelowych związków, powstawanie konkurencyjnych produktów, które były *de facto* głównymi i ujemnie rokujące wyniki badań spektroskopowych uznałem za dostateczne argumenty by zaniechać tego kierunku badań.

3.2.2. SYNTEZA ARYLO-INDOLIZYN METODĄ BEZPOŚREDNIEGO ARYLOWANIA

Jak już wspomniałem w poprzednim rozdziale zwiększenie przesunięcia Stokesa można osiągnąć poprzez zaprojektowanie chromoforów zawierających jedno lub więcej połączeń biarylowych. W przypadku indolizyny, podobnie jak dla innych aromatycznych związków heterocyklicznych, można zastosować w tym celu reakcje typu Suzuki, Stille czy Negishi. Metody te wymagają jednak aktywacji obu reagentów co wydłuża syntezę, a w niektórych przypadkach jest bardzo trudne np. ze względu na nietrwałość odpowiednich halogenoarenów i/lub kwasów boronowych. Kilkanaście lat temu odkryta została nowa metoda tzw. bezpośredniego arylowania, która polega na reakcji halogenoarenu ze

związkami aromatycznymi.¹²⁷ Rezultatem intensywnej pracy chemików w ciągu ostatniej dekady jest zoptymalizowanie tej metody oraz poszerzenie zakresu jej stosowania.¹²⁸ Wiele spośród związków aromatycznych zarówno bogatych jak i ubogich w elektrony zostało przekształconych w mono- i diarylo pochodne za pomocą tej metodologii.¹²⁹ Najczęściej stosowanymi katalizatorami są sole i kompleksy palladu.

Opierając się na ograniczonych informacjach o właściwościach chemicznych i optycznych arylo-indolizyn doszedłem do wniosku, że związki takie mają bardzo interesujące cechy fotofizyczne, ale ich trwałość jest ograniczona, ze względu na wysoką gęstość elektronową jednostki indolizynowej. W momencie rozpoczynania przeze mnie badań w tym kierunku istniała jedna praca dotycząca bezpośredniego arylowania indolizyn za pomocą bromków arylowych opublikowana przez Gevorgyana i współpracowników.^{85a} Jednak w publikacji tej poddano arylowaniu głównie niepodstawioną indolizynę oraz jej metylowe pochodne. Pojedynczy przykład arylowania indolizyny został też opublikowany przez Fagnou i współpracowników.¹³⁰ Z syntetycznego punktu widzenia bardzo interesujące było zbadanie czy warunki opracowane dla bogatych w elektrony aromatycznych związków heterocyklicznych będą umożliwiały otrzymanie związków posiadających także jedną czy też dwie grupy o charakterze elektrono-akceptorowym (osłabiające ich reaktywność). Biorąc pod uwagę reaktywność indolizyny i trwałość jako funkcję podstawienia, zasadnym było użycie indolizyn zawierających co najmniej jedną grupę obniżającą gęstość elektronową na pierścieniu pięciocłonowym. Chciałem również zbadać czy możliwe jest, poprzez bezpośrednie arylowanie, wprowadzenie dwóch grup arylowych oraz czy istnieje szansa na połączenie dwóch jednostek indolizynowych łącznikiem wywodzącym się z dibromoarenu.

Mając na względzie powyższe wytyczne, podczas syntezy nowych fluoroforów na bazie indolizyny, jako substraty indolizynowe wykorzystałem 1,2-bis(etoksykarbonylo)indolizynę (**12**),¹⁷ 1,2,3-tris(metoksykarbonylo)indolizynę

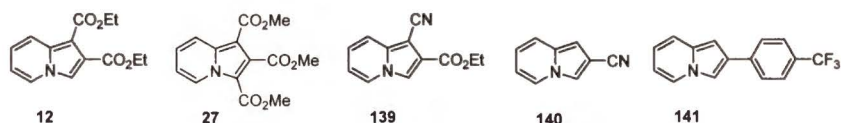
¹²⁷ a) F. Bellina, R. Rossi, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1223; b) J.M. Joo, B.B. Toure, D. Sames, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4911; c) M. Poirier, S. Goudreau, J. Poulin, J. Savoie, P. L. Beaulieu, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2334; d) O. Rene, K. Fagnou, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 2116; e) J. Pschierer, H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6224; f) J.C. Lewis, A.M. Berman, R.G. Bergman, J.A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2493

¹²⁸ D. Alberico, M.E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174

¹²⁹ a) L. Ackermann, *Modern Arylation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; b) J. Roger, A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *ChemCatChem* **2010**, 2, 20

¹³⁰ D. Liegault, L. Lapointe, A. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1826

(27),¹³¹ 1-cyano-2-etoksykarbonyloindolizynę (139),¹³² 2-cyanoindolizynę (140),¹³³ oraz 2-(4-trifluorometylofenylo)indolizynę (141)¹³⁴ (Rysunek 16).



Rysunek 16

Wybór tych właśnie substratów wynikał dodatkowo z chęci zbadania regioselektywności podstawienia w obecności grup cyjanowych i estrowych obecnych w różnych pozycjach pierścienia pięcioczłonowego. Położenie podstawników pozostawiło jedną (3) lub dwie (3 i 1) pozycje wolne w tym pierścieniu, będące jednocześnie najbardziej reaktywnymi w rdzeniu indolizyny. Do bezpośredniego arylowania pochodnych indolizyny postanowiłem wykorzystać trzy opracowane w ostatnich latach protokoły syntetyczne. Pierwszym z nich była procedura opublikowana przez Gevorgyana w 2004 roku.^{85a} W pracy opisano katalizowaną octanem palladu (II) reakcję bezpośredniego arylowania w pozycji 3 różnie podstawionych indolizyn (Schemat 99).



Schemat 99

Reakcje zachodziły pomiędzy indolizynami a bromkami aromatycznymi, z dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami i tolerowały obecność grupy estrowej i cyjanowej w pierścieniu pięcioczłonowym.

Druga z procedur syntetycznych wykorzystana przez mnie, została zaczerpnięta z prac Doucet'a i współpracowników.¹³⁵ W odróżnieniu od pracy Gevorgyana, ta procedura została opracowana dla piroli oraz podstawionych piroli (Schemat 100).

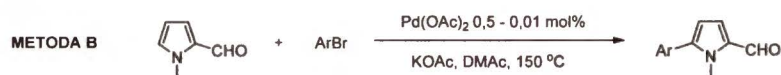
¹³¹ Wykonano wg procedury zaczerpniętej z: R.M. Acheson, J. McK. Woollard, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 3296

¹³² R.J. Hodgkiss, R.W. Middleton, J. Parrick, H.K. Rami, P. Wardman, G.D. Wilson, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1920

¹³³ L. Moira, L. Bode, T. Kaye, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1809

¹³⁴ „The synthesis of Arylated Indolizine Derivatives”, Jan T. Nowicki, Warszawa **2012**, Praca Magisterska wykonana na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej pod kierunkiem Prof. Daniela T. Gryko

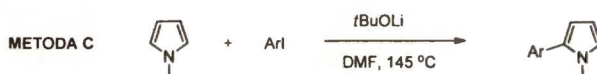
¹³⁵ J. Roger, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1977



Schemat 100

Przykładowo, katalizowana octanem palladu (obecnym w bardzo niskim stężeniu) reakcja, pomiędzy aldehydem *N*-metylo-pirolu-2-karboksylowym a bromkiem aromatycznym, prowadziła do podstawienia pozycji 5. Dostrzegając strukturalne analogie pomiędzy pirolem a indolizyną, uznałem za zasadne wykorzystanie tego protokołu syntetycznego do bezpośredniego arylowania pochodnych tego związku.

Ostatni z wykorzystanych przez mnie przepisów literaturowych pochodzi z dorobku naszego zespołu i został opublikowany w 2011 roku.⁸⁸ W pracy tej opisano bezpośrednie arylowanie *N*-podstawionych pirolu w pozycji 2 jodkami aryłowymi, w warunkach silnie zasadowych, z uzyskaniem umiarkowanych wydajności (Schemat 101).



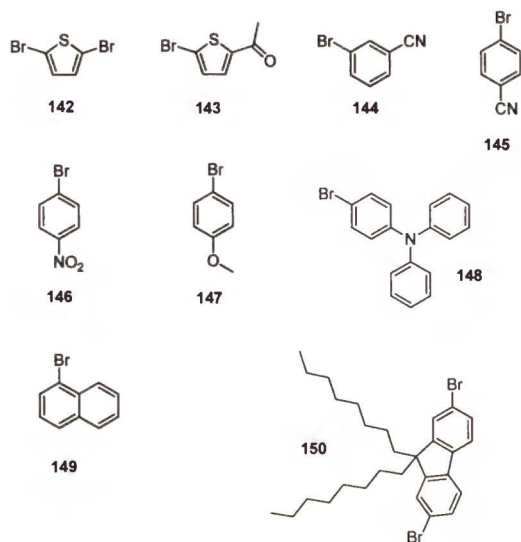
Schemat 101

Co ciekawe, procedura opisana dla niepodstawionej indolizyny (1) prowadziła do powstania, z wydajnością 17%, produktu podstawienia w pozycji 5 - a nie w pozycji 3, co wydawało się najbardziej oczekiwane. Ten wynik, dawał mi podstawę do przypuszczenia, że użycie tego protokołu syntetycznego pozwoli na otrzymanie indolizyn sfunkcjonalizowanych w pozycji 5, w kontraście do podstawienia w pozycji 3 lub 1, którego oczekiwałem po zastosowaniu procedur Gevorgyana bądź Doucet'a.

W reakcjach użyłem dziewięciu bromków aryłowych przedstawionych na Rysunku 17.

Ze względu na cel syntetyczny mojej pracy, a także cel fotofizyczny znalazły się wśród nich związki aromatyczne z podstawnikami elektronoakceptorowymi (4-nitro, 4-cyjano, 3-cyjano, 5-acetylotiofen), umiarkowanie elektronodonorowymi (4-metoksy, tiofen, 9,9-dioctafluoren), silnie elektronodonorowymi (*N,N*-difenilo) i bez podstawników (1-bromonaftalen). Ze względu na wspomnianą powyżej chęć otrzymania bis(indolizynylo)-arenów,

zastosowałem też dwa dibromoareny: 2,5-dibromotiofen (**142**) oraz 2,7-dibromo-9,9-dimetylo-fluoren (**150**).



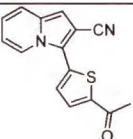
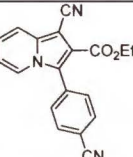
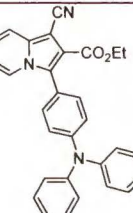
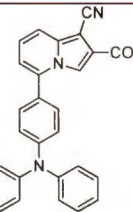
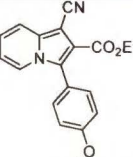
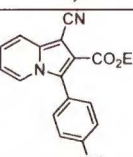
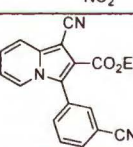
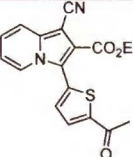
Rysunek 17

Wyniki reakcji przedstawia Tabela 5.

TABELA 5.
Wyniki reakcji bezpośredniego arylowania pochodnych indolizyny.

| indolizyna | ArBr | Nr produktu | Wzór produktu | Wydajność (%) – METODA A | Wydajność (%) – METODA B |
|------------|------|-------------|---------------|--------------------------|--------------------------|
| 12 | 145 | 151 | | 67 ^a | 67 |
| 12 | 146 | 152 | | 94 ^a | 88 |
| 12 | 149 | 153 | | 24 ^a | 64 |
| 12 | 143 | 154 | | 48 ^a | 50 |

| | | | | | |
|-----|-----|-----|--|----|----|
| 141 | 145 | 155 | | 56 | 91 |
| 141 | 148 | 156 | | 53 | 75 |
| 141 | 147 | 157 | | 50 | 43 |
| 141 | 146 | 158 | | 71 | 96 |
| 141 | 144 | 159 | | 83 | 94 |
| 141 | 143 | 160 | | 95 | 92 |
| 140 | 145 | 161 | | 85 | 88 |
| 140 | 148 | 162 | | 64 | 73 |
| 140 | 147 | 163 | | 80 | 76 |
| 140 | 146 | 164 | | 95 | 96 |
| 140 | 144 | 165 | | 82 | 83 |
| 140 | 149 | 166 | | 80 | - |

| | | | | | |
|-----|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| 140 | 143 | 167 |  | 70 | 82 |
| 139 | 145 | 168 |  | 68 | - |
| 139 | 148 | 169 |  | 58 | 38 |
| 139 | 148 | 170 |  | 3 | 4 |
| 139 | 147 | 171 |  | 26 | 31 |
| 139 | 146 | 172 |  | 81 | 73 |
| 139 | 144 | 173 |  | 60 | 70 |
| 139 | 143 | 174 |  | 40 | 55 |

a) Jako katalizatora użyłem Pd(PPh₃)₄

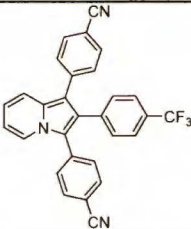
Praktycznie we wszystkich przypadkach reakcje bezpośredniego arylowania metodami zarówno Doucet'a (B) jak i Gevorgyana (A) doprowadziły do powstania oczekiwanych produktów z umiarkowanymi, dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami. Zgodnie z moimi oczekiwaniami obecność podstawników elektrono-akceptorowych działała stabilizująco na uzyskiwane

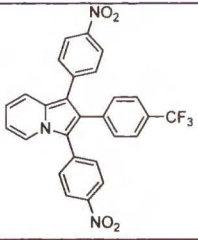
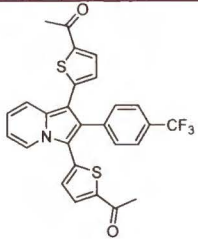
produkty. Na podstawie zebranych danych, można poczynić pewne uogólnienia i spostrzeżenia.

W większości przypadków procedura Doucet'a (B) prowadziła do uzyskania wyższych wydajności dla bromków arylowych zawierających podstawnik elektronoakceptorowy, choć nie mogę mówić o generalnej prawidłowości w tym wypadku. Dla bromków o charakterze elektronodonorowym, sytuacja przedstawia się odwrotnie - metoda Gevorgyana (A) wiodła na ogół do wyższych wydajności niż protokół Doucet'a. Stroną ujemną procedury Gevorgyana stawała się, w przytłaczającej większości wypadków, konieczność żmudnego i czasochłonnego rozdzielania wielokomponentowych mieszanin produktów. Z drugiej strony, protokół Doucet'a, pomimo mniejszej liczby produktów w mieszaninie poreakcyjnej, zakładał użycie półtorakrotnego nadmiaru molowego indolizyny w stosunku do bromku arylowego. Nadmiar ten skutkował koniecznością oddzielenia go od produktu, co dokonywałem na drodze długotrwałego oczyszczania, na ogół na drodze wielokrotnej chromatografii kolumnowej.

Niezwykle interesujące jest otrzymanie produktów bis-podstawienia, do którego prowadziła metoda Gevorgyana. Produkty bis-arylowania obserwowałem w kilku przypadkach reakcji arylowania indolizyny **141**, jednak tylko w trzech wypadkach okazywały się na tyle trwałe, że możliwe było ich oczyszczenie i charakteryzacja. Podjąłem próby optymalizacji tych reakcji a najlepsze wydajności jakie udało mi się uzyskać zamieszczone są w tabeli 6. W przypadku metody Doucet'a dla indolizyny **141** produkty bis-arylowania nie powstawały.

TABELA 6.
Wyniki bis-arylowania indolizyny (**141**)

| indolizyna | ArBr | Nr produktu | Wzór produktu | Wydajność (%) – METODA A |
|------------|------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 141 | 145 | 175 |  | 62 |

| | | | | |
|-----|-----|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 141 | 146 | 176 |  | 56 |
| 141 | 143 | 177 |  | 22 |

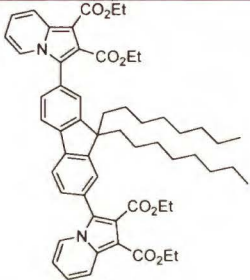
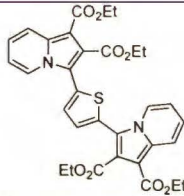
Dla 2-(4-trifluorometylofenylo)indolizyny (**141**) bis-produkt powstawał też w przypadku reakcji z 4-bromoanizolem, lecz na skutek obecności dwóch grup metoksylowych był bardzo nietrwały i nie udało mi się go oczyścić. W przypadku reakcji indolizyny **141** z 3-bromobenzonitrylem oraz 4-(*N,N*-difenilo)bromobenzenem produkty bis-arylowania powstawały w śladowych ilościach. W przypadku 2-cyanoindolizyny sytuacja wyglądała podobnie. Produkt podstawienia obu wolnych pozycji pierścienia pięciocłonowego powstawał w śladowych ilościach dla 2-acetylo-5-bromotiofenu, 4-bromo-*N,N*-difeniloaniliny, 4-bromobenzonitrylu, 3-bromobenzonitrylu i 1-bromonaftalenu, jednak nie oczyszczałem

ich. Dla 4-nitrobromobenzenu i 4-bromoanizolu analiza powstałego produktu ubocznego pozwoliła wykluczyć powstanie produktu bis-podstawienia.

W przypadku reakcji indolizyny **12** z dibromoarenami **142** i **150** udało mi się otrzymać unikalne strukturalnie bis-indolizyny **178** i **179** (Tabela 7). Dla indolizyny **12** z zablokowanymi pozycjami 1 i 2 uzyskałem trzy produkty połączone z łącznikiem w pozycjach 3. W dwóch przypadkach łącznikiem był tiofen, a w jednym - fluoren.

Wyjątkową reaktywność zaobserwowałem dla 1-cyano-2-(etoksykarbonylo)indolizyny wobec 4-bromo-*N,N*-difeniloaniliny. W przypadku zastosowania obu procedur, obok powstającego w przewodzie produktu podstawienia pozycji 3, z bardzo niską wydajnością otrzymałem produkt podstawienia pozycji 5. Związek ten wykazuje się jednak wyjątkową nietrwałością, skutkiem czego nie uzyskałem go w czystej postaci. Analogicznej reaktywności nie zaobserwowałem w żadnym innym wypadku.

TABELA 7.
Wyniki reakcji dibromoarenów z pochodnymi indolizyny.

| indolizyna | ArBr | Nr produktu | Wzór produktu | Wydajność (%) – METODA A | Wydajność (%) – METODA B |
|------------|------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 12 | 150 | 178 |  | 24 ^a | 58 |
| 12 | 142 | 179 |  | 36 ^a | 47 |

a) Jako katalizatora użyłem Pd(PPh₃)₄

Płonnymi okazały się nadzieje związane z zastosowaniem trzeciej, wspomnianej wyżej metody (metoda C), do syntezy indolizyn podstawionych w pozycji 5. Testowanie tej procedury rozpocząłem od reakcji, w których substratem była 1,2,3-tris(metoksykarbonylo)-indolizyna (**27**). Zajęcie przez funkcje estrowe wszystkich pozycji pierścienia pięciocząłowego pozwalało mi żywić nadzieję, że reakcja bezpośredniego aryłowania zajdzie w pozycji 5. Związek **27** poddałem reakcjom aryłowania według metod A, B i C, jednakże w żadnym przypadku nie wydzieliłem oczekiwanego produktu. Niezmiernie niskie konwersje w połączeniu z wieloskładnikowymi mieszaninami produktów pogrzebały moje nadzieje na uzyskanie nowego związku. Analiza widm ¹H NMR oraz widm MS zebranych frakcji z oczyszczania reakcji prowadzonej według metody Doucet'a (metoda B), pozwala mi stwierdzić, że w jej trakcie następuje podwójna dekarboksylacja z pozycji 1 i 3 substratu oraz zachodzi podstawienie w pozycji 5 przez bromek aryłowy. Jednakże, jak w przypadku innych zbieranych frakcji, obecność innych związków o niemal identycznym R_f i minimalna ilość produktu, czyni oczyszczenie finalnego związku nieosiągalne tą drogą.

3.3. OPIS WŁAŚCIWOŚCI OPTYCZNYCH OTRZYMANYCH ZWIĄZKÓW

Zgodnie z wytyczonym wcześniej planem po otrzymaniu kilku serii pochodnych indolizyny przystąpiłem do zbadania ich właściwości optycznych za pomocą spektrofotometru i spektrofluorymetru. W szczególności interesowały mnie następujące parametry: położenie pasm absorpcji i emisji, wydajność kwantowa fluorescencji (Φ_f) oraz przesunięcie Stokesa.

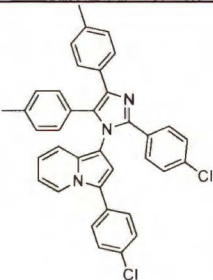
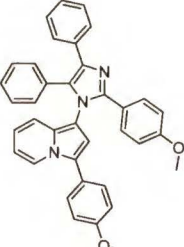
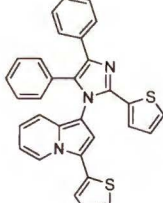
3.3.1. WŁAŚCIWOŚCI OPTYCZNE 1-(IMIDAZOL-1-YLO)-INDOLIZYN

Badaniom właściwości optycznych poddałem trzy otrzymane przeze mnie 1-(imidazol-1-ylo)indolizyny **133**, **136** i **138**. Widma mierzyłem dla roztworów związków w acetonitrylu. Maksima absorpcji znajdują się dla wszystkich trzech pochodnych w zakresie 299-320 nm, lecz szerokie pasma zachodzą również nieznacznie w zakres widzialny widma. Molowe współczynniki absorpcji osiągają niemałe wartości, co jest efektem rozbudowanego układu chromoforowego, w przypadku każdego z badanych związków. Maksima pasm fluorescencji rozrzucone są na niewielkim przedziale długości fal - pomiędzy 450 a 461nm. Warto podkreślić, że związki **133**, **136** i **138** wykazują bardzo duże przesunięcia Stokesa sięgające 9000-12000 cm^{-1} (Tabela 8, str. 88). Wysokie wartości przesunięć Stokesa pozwalają domniemywać o dużych różnicach konformacyjnych pomiędzy geometrią cząsteczek w stanach podstawowym i wzbudzonym. Niestety, wydajność kwantowa fluorescencji żadnej z zsyntezowanych przeze mnie pochodnych nie osiągnęła poziomu wyższego niż 10%.

Uzyskane przez mnie związki wykazują zbliżone właściwości optyczne do parametrów spektralnych, jakie zmierzono dla bardziej typowych 1,2,4,5-tetrafenyloimidazoli.¹²⁶ Istnieją też jednak znaczące różnice: batochromowe przesunięcie pasm absorpcji o około 30 nm i emisji o wielkość rzędu 70 nm a także mniejsze wydajności kwantowe fluorescencji. Z drugiej strony, wartości molowych współczynników ekstynkcji oraz przesunięć Stokesa są porównywalne. Uzyskane przeze mnie wyniki, w porównaniu do już

opublikowanych rezultatów dla 1,2,4,5-tetrafenyloimidazoli, pozwalają stwierdzić, że nowe związki, powstałe przez zamianę podstawnika *N*-fenylowego na *N*-indolizynowy, wykazują nieco inne właściwości optyczne.

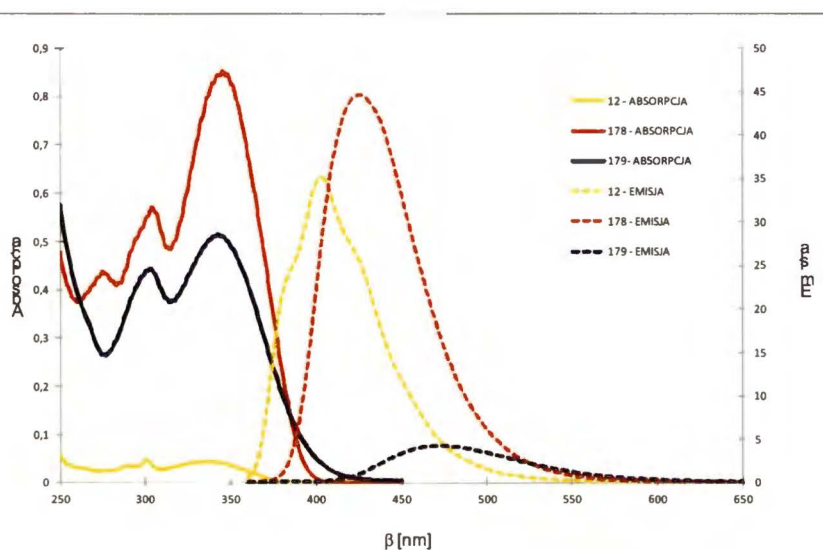
Tabela 8.
Właściwości optyczne imidazolo-indolizyn

| wzór związku | nr | $\lambda_{\max \text{ abs}}$ [nm] | ϵ [M ⁻¹ ·cm ⁻¹] | $\lambda_{\max \text{ em}}$ [nm] | Przesunięcie Stokesa [cm ⁻¹] | Φ_f [%] |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------|--------------|
|  | 136 | 313 | 25500 | 450 | 9730 | 8 |
|  | 133 | 299 | 42100 | 461 | 11700 | 7 |
|  | 138 | 320 | 26500 | 461 | 9550 | 2 |

3.3.2. WŁAŚCIWOŚCI OPTYCZNE PRODUKTÓW BEZPOŚREDNIEGO ARYLOWANIA INDOLIZYNY

Widma wszystkich związków rejestrowałem dla roztworów w acetonitrylu. Właściwości optyczne produktów bezpośredniego arylowania 1,2-bis(etoksykarbonylo)-indolizyny wykazują względem siebie niewielkie rozbieżności. Wszystkie związki absorbują promieniowanie z zakresu bliskiego nadfioletu. Fakt ten jest uwidaczniany obecnością silnego i szerokiego pasma

na widmie absorpcji z maksimami położonymi w zakresie 330 - 351 nm. Najsilniejszą absorpcję wykazują pochodne **178** i **179**, co jest efektem rozbudowanego - w stosunku do pozostałych pochodnych - układu chromoforowego.



Widma absorpcyjne i emisyjne związków **12**, **178**, **179**

Rysunek 18

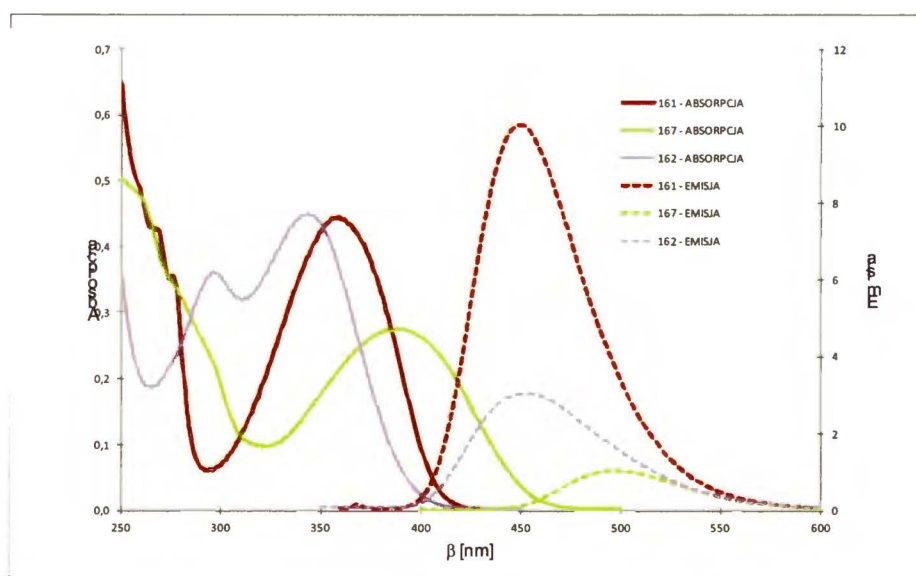
Związki te wykazują również najwyższe wartości molowych współczynników ekstynkcji. Pasma absorpcji na widmie związków **152** i **154** jest najszersze i wchodzi w zakres promieniowania widzialnego - w przypadku **152** bardzo wyraźnie, dla pochodnej **154** nieznacznie. Batochromowe przesunięcie zakresu absorpcji dla tych dwóch pochodnych dobrze uwidacznia silne oddziaływanie jakie mają na cząsteczkę elektroakceptorowe podstawniki: grupa nitrowa i 2-(5-acetylotiofenylowa). Odmienny od nich, słabo elektronodonorowy charakter wykazuje podstawnik 1-naftyłowy. Położenie maksimum absorpcji dla 1,2-bis(etoksykarbonylo)-3-(α -naftylo)-indolizyny (**153**) (330 nm) jest przesunięte w kierunku fal krótkich najdalej spośród wszystkich pochodnych tej indolizyny. Wszystkie związki, z wyłączeniem 1,2-bis(etoksykarbonylo)-3-(4-nitrofenylo)-indolizyny, emitują w przedziale widzialnym promieniowania, w zakresie światła fioletowego i niebieskiego. Zupełny brak fluorescencji w przypadku produktu **152**, nie stanowił dla mnie zaskoczenia, zważywszy na wygaszające

fluorescencją działanie grupy nitrowej.¹³⁶ Najsilniejsze batochromowe przesunięcie pasma emisji wykazywał związek **154**, co spowodowane jest obecnością silnie elektronoakceptorowego podstawnika 2-(5-acetylotiofenowego) w pozycji 3 cząsteczki indolizyny. Dla wszystkich związków wykazujących emisję, zmierzyłem wydajność kwantową fluorescencji. Najwyższą wartością Φ_f (47%) wykazywała pochodna **178** - jest to jednocześnie najwyższa Φ_f dla wszystkich zsyntezowanych przeze mnie związków. Struktura cząsteczki, dzięki obecności w jej centrum rozbudowanego układu wiązań π , dwóch silnie σ -donorowych podstawników *n*-oktylowych i czterech π -akceptorowych funkcji estrowych położonych na jej obrzeżach, cechuje się dużą wewnętrzną polaryzacją. Budowa uwidaczniająca strukturę akceptor - donor - akceptor (A-D-A) cechuje również związki **151** i **154**, wykazujące wysoką wydajność kwantową fluorescencji. Odmiennej charakter budowy (akceptor - donor, A-D) wykazuje związek **153** zawierający elektronoakceptorowe podstawniki estrowe i wykazującą słabe właściwości elektronodonorowe grupę naftyłową. Ów donujący wpływ rdzenia naftalenu odbija się na położeniu maksimum pasma emisji tego produktu, przesuniętego najsilniej w kierunku fal krótkich spośród pochodnych tej indolizyny. Najmniejsze przesunięcie Stokesa zmierzyłem dla związku **178** a największe dla **154**, co - w tym drugim wypadku - świadczy o dużych różnicach między strukturą stanu podstawowego i wzbudzonego tej cząsteczki.

Do wniosków, w dużej mierze zbieżnych z powyższymi, prowadzi analiza wyników badań optycznych pochodnych 2-cyanoindolizyny arylowanych w pozycji 3. Maksima pasm absorpcji tych związków położone są przy długościach fal z zakresu nadfioletu, z wyjątkiem nitropochodnej (403 nm). Pasma absorpcji obejmują częściowo zakres widzialny promieniowania, w przedziale fal krótkich. Najbardziej to zjawisko widoczne jest dla związków zawierających podstawniki elektronoakceptorowe: **164**, **167**, **161**, przy czym obecność grupy nitrowej wpływa najsilniej na batochromowe przesunięcie pasma emisji. W dalszej kolejności, dla opisywanych pochodnych, sytuują się podstawnik 2-(5-acetylotiofenowy) i 1-(4-cyanofenyłowy). Hipsokromowe

¹³⁶ B. Valeur, *Molecular Fluorescence Principles and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, 2002

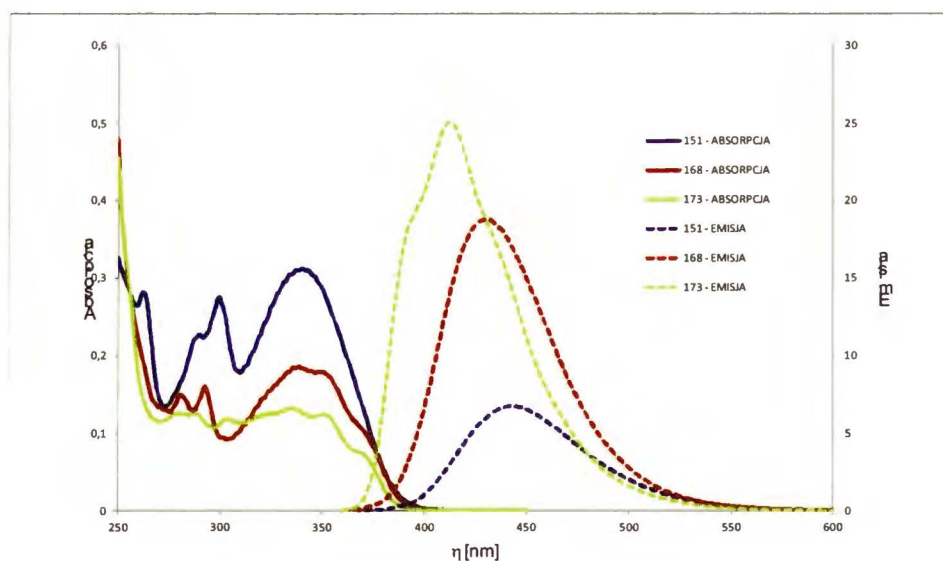
przesunięcie maksimów absorpcji zaobserwowałem dla indolizyn podstawionych w pozycji 3 funkcją elektronodonorową: 4-metoksyfenylową, 4-(*N,N*-difenylamino)fenylową, 1-naftyłową. Do grupy pochodnych o takim położeniu pasma absorpcji należy również 2-cyano-3-(3-cyjanofenyl)indolizyna (**165**), w której elektronoakceptorowy charakter grupy nitrylowej, niwelowany jest przez jej usytuowanie w pozycji *meta* pierścienia fenylowego. Wśród pochodnych 2-cyanoindolizyny im wyższy był molowy współczynnik absorpcji, tym niższą okazywała się wartość przesunięcia Stokesa. Dla omawianej grupy pochodnych wzrost zdolności do absorpcji promieniowania idzie w parze ze zmniejszaniem tendencji do zmieniania konformacji cząsteczek przy przechodzeniu w stan wzbudzony. Emisja występuje u wszystkich omawianych pochodnych poza pochodną zawierającą grupę nitrową, wpływ której wygasza fluorescencję całkowicie. Maksima fluorescencji położone są w zakresie światła fioletowego i niebieskiego, z wyjątkiem 2-cyano-3-(5-acetylo-2-tiofenyl)indolizyny (**167**), której widmo emisyjne przesunięte jest bardziej batochromowo od reszty pochodnych, wchodząc w przedział światła zielonego. Najwyższą wartość wydajności kwantowej fluorescencji wykazuje 2-cyano-3-(4-cyjanofenyl)indolizyna (**161**). Φ_{fl} dla pozostałych 2-cyanoindolizyn są niskie.



Widma absorpcyjne i emisyjne związków **161**, **162**, **167**

Rysunek 19

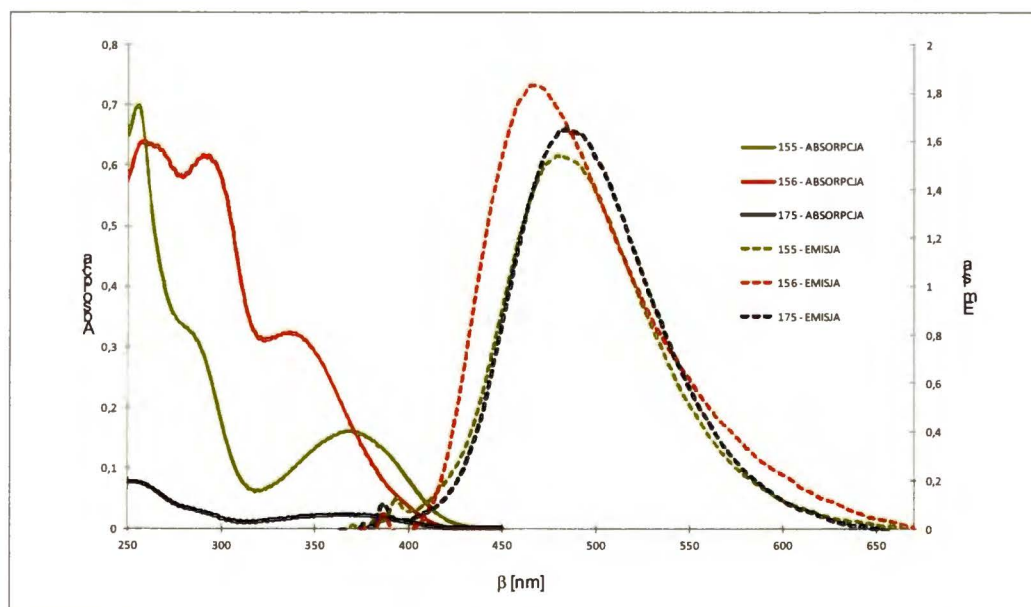
Pochodne arylowania 1-cyjano-2-etoksykarbonyloindolizyny cechują się właściwościami optycznymi, z których trudno o wyciągnięcie spójnych wniosków. Związki te absorbują w bliskim nadfiolecie, z maksimami absorpcji położonymi między falami o długości 328 a 353 nm. Jedynie absorpcja pochodnej zawierającej grupę nitrową położone jest częściowo w zakresie widzialnym promieniowania. Najwyższy molowy współczynnik ekstynkcji cechuje pochodne z podstawnikiem tiofenowym oraz z 4-(*N,N*-difenyloamino)fenylowym zawierającym rozbudowany chromofor w postaci pierścieni fenylowych. Maksima pasm emisji dla tej grupy związków znajdują się w przedziale 412 do 482 nm długości fali. Wyjątkiem, jak w poprzednich grupach związków, jest nitropochodna, która nie wykazuje fluorescencji. Najsilniejszym batochromowym przesunięciem pasma fluorescencji cechuje się 5-acetylotiofenylo pochodna **174**, ze względu na silne własności elektronoakceptorowe tego podstawienia. Jedynie dwa związki - **173**, **168** - wykazują umiarkowaną wydajność kwantową fluorescencji, która również idzie w parze z najniższymi dla tych pochodnych wartościami przesunięcia Stokesa. Pozostałe emitujące pochodne wykazują słabą lub bardzo słabą wydajność kwantową fluorescencji.



Widma absorpcyjne i emisyjne związków **151**, **168**, **173**

Rysunek 18

Produkty arylowania 2-(4-trifluorometylofenylo)-indolizyny wykazują najmniej ciekawe i jednocześnie najmniej zróżnicowane właściwości optyczne spośród wszystkich zsyntezowanych przez mnie indolizyn. Maksima absorpcji tych związków położone są w bliskim nadfiolecie (323 - 369 nm) przechodząc nieznacznie w zakres widzialny promieniowania. Wyjątkami, w przypadku których maksima absorpcji przesunięte są batochromowo w zakres widzialny, są indolizyny z grupami: nitrową (**158**) i 5-acetylotiofenylową (**160**). Podstawienie wyjściowej indolizyny podstawnikiem elektronodonorowym owocuje hipsochromowym przesunięciem maksimum absorpcji. Widoczne jest to dla związków **156** i **157**, chociaż dla tego ostatniego widmo absorpcyjne jest słabo zarysowane. Obserwacje te są zgodne z rejestrowanym na ogół wpływem tych grup na właściwości absorpcyjne. W pozostałych przypadkach, obserwowałem szerokie i wyraźne pasma absorpcji. Na tle innych zsyntezowanych przez mnie związków, pochodne 2-(4-trifluorometylofenylo)-indolizyny cechują się najniższymi molowymi współczynnikami ekstynkcji, który jest rekordowo niski dla **157**. Wyjątkiem jest związek **156**, z rozbudowanym chromoforem tworzonym przez trzy pierścienie fenylowe.



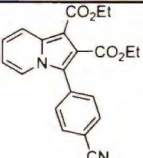
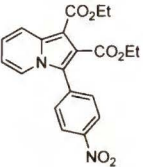
Widma absorpcyjne i emisyjne związków 155, 156, 175

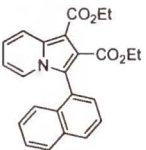
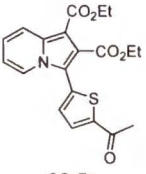
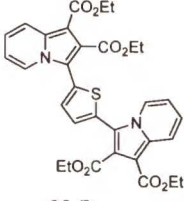
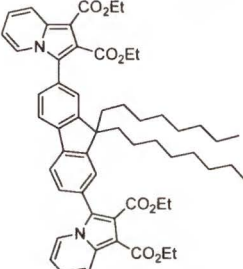
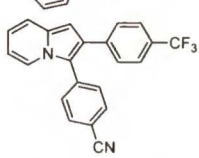
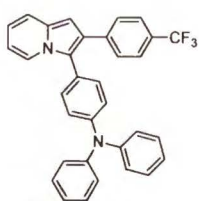
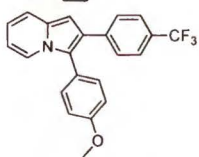
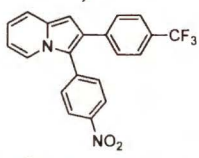
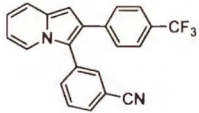
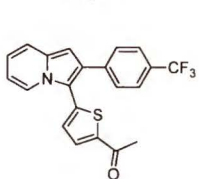
Rysunek 18

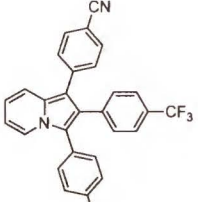
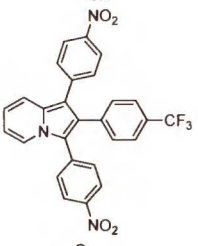
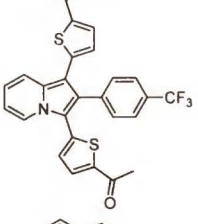
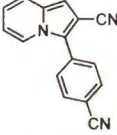
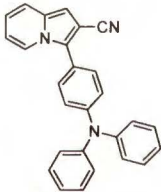
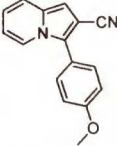
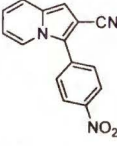
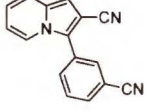
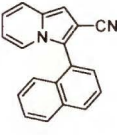
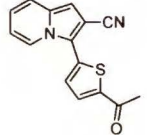
Na tle pochodnych innych indolizyn, położenia pasm emisji przesunięte są relatywnie silnie batochromowo znajdując się między 448 a 484 nm. Emisji nie zaobserwowałem dla pochodnej z grupą nitrową, natomiast dla związku zawierającego podstawnik 5-acetylotiofenylowy fluorescencja była minimalna (co jest prawdopodobnie związane z faktem, że $n \rightarrow \pi^*$ jest przejściem o najniższej energii co zgodnie z równaniem Strictlera-Berga prowadzi do wygaszania fluorescencji).¹³⁶ Przesunięcia Stokesa dla emitujących związków okazały się niewielkie. Również wartości wydajności kwantowej fluorescencji były niskie.

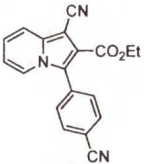
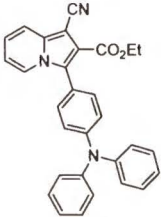
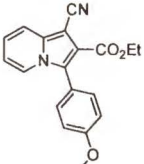
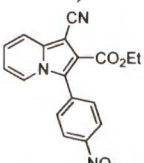
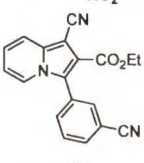
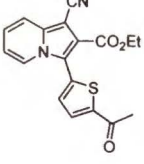
Dla 2-(4-trifluorometylofenylo)-indolizyny otrzymałem również trzy pochodne bis-arylowania i zbadałem ich właściwości optyczne. Wpływ podstawników na położenie pasm absorpcyjnych był analogiczny jak dla monopochodnych arylowania: obecność grupy nitrowej i 5-acetylotiofenowej powodowała batochromowe przesunięcie pasm absorpcji, które dla pochodnych **177** i **176** znajdowały się w zakresie widzialnym. Znacznie rozbudowany chromofor, wynikający z obecności dodatkowych pierścieni fenyłowych i grup funkcyjnych, przekładał się na wyższe wartości molowych współczynników ekstynkcji tych związków. Jedynie związek **175** wykazywał fluorescencję z maksimum emisji położonym w zakresie widzialnym oraz cechował się niewielką wartością wydajności kwantowej fluorescencji.

Tabela 9.
Właściwości optyczne indolizyn - produktów bezpośredniego arylowania

| wzór związku | nr | $\lambda_{\max \text{ abs}}$ [nm] | ϵ [M ⁻¹ •cm ⁻¹] | $\lambda_{\max \text{ em}}$ [nm] | Stokes [cm ⁻¹] | Φ_{fl} [%] |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------|
|  | 151 | 340 | 15600 | 443 | 6930 | 21 |
|  | 152 | 347 | 10400 | - | - | - |

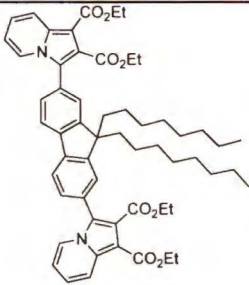
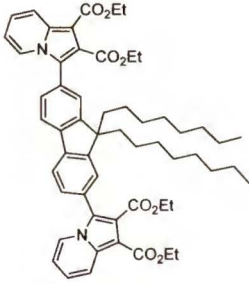
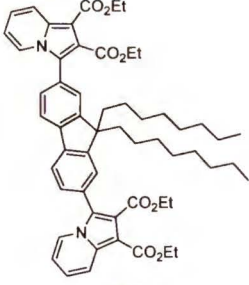
| | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----|-------|-----|------|----|
|  | 153 | 330 | 9200 | 418 | 6290 | 16 |
|  | 154 | 351 | 11800 | 490 | 7920 | 14 |
|  | 179 | 343 | 22800 | 472 | 7880 | 6 |
|  | 178 | 345 | 42500 | 425 | 5370 | 47 |
|  | 155 | 369 | 7700 | 479 | 6900 | 6 |
|  | 156 | 336 | 1580 | 465 | 6270 | 6 |
|  | 157 | 323 | 4300 | 448 | 4350 | 8 |
|  | 158 | 429 | 7100 | - | - | - |
|  | (159) | 345 | 6200 | 484 | 8920 | 2 |
|  | 160 | 390 | 6600 | - | - | - |

| | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----|-------|-----|------|----|
|  | 175 | 364 | 14000 | 483 | 6770 | 8 |
|  | 176 | 423 | 17300 | - | - | - |
|  | 177 | 399 | 14600 | - | - | - |
|  | 161 | 359 | 12400 | 455 | 5950 | 39 |
|  | 162 | 344 | 22200 | 454 | 6960 | 9 |
|  | 163 | 315 | 9300 | 439 | 8970 | 10 |
|  | 164 | 403 | 9600 | - | - | - |
|  | 165 | 335 | 8500 | 437 | 7150 | 15 |
|  | 166 | 336 | 6300 | 443 | 7460 | 17 |
|  | 167 | 383 | 13600 | 497 | 5720 | 9 |

| | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----|-------|-----|------|----|
|  | 168 | 339 | 9200 | 430 | 6070 | 29 |
|  | 169 | 328 | 19000 | 463 | 8710 | 10 |
|  | 171 | 356 | 4800 | 429 | 6540 | 15 |
|  | 172 | 353 | 9300 | - | - | - |
|  | 173 | 336 | 6500 | 412 | 5580 | 21 |
|  | 174 | 350 | 10200 | 482 | 7990 | 5 |

Z zsyntezowanych związków wybrałem jeden, o najwyższej wydajności kwantowej fluorescencji - **178** - i zmierzyłem jego właściwości optyczne dla dwóch innych rozpuszczalników, by zbadać czy zachodzi zjawisko solwatochromizmu. Jako rozpuszczalnik bardziej polarny wybrałem metanol, jako mniej polarny - chlorek metylenu. Otrzymane wartości dla trzech różnych rozpuszczalników były bardzo zbliżone do siebie, wyjąwszy molowy współczynnik ekstynkcji w metanolu, który był znacząco niższy. Poza tym - położenie maksimów pasm absorpcji, emisji, wydajności kwantowe fluorescencji - różniły się minimalnie. Wyniki tych badań wykazują, że dla wybranego związku zjawisko solwatochromizmu nie zachodzi dla użytych do pomiarów rozpuszczalników.

Tabela 10.
Porównanie właściwości optycznych związku (178) w różnych rozpuszczalnikach

| wzór związku | nr | λ_{\max} abs [nm] | ϵ [M ⁻¹ ·cm ⁻¹] | λ_{\max} em [nm] | Stokes [cm ⁻¹] | Φ_f [%] |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------|
|  <p>DCM</p> | 178 | 348 | 44500 | 425 | 5200 | 44 |
|  <p>MeOH</p> | 178 | 339 | 30500 | 424 | 5910 | 42 |
|  <p>MeCN</p> | 178 | 345 | 42500 | 425 | 5370 | 47 |

Porównując uzyskane przeze mnie indolizyny do ich pirolowych analogów, można wyróżnić dwa fakty. Pochodne pirolu: 3-cyjanopiról,¹³⁷ 3-cyano-2-

¹³⁷ C. Wentrup, W.D. Crow, *Tetrahedron* **1970**, 26, 3965

fenylopirol,¹³⁸ kwas pirolo-3,4-dikarboksylowy,¹³⁹ 3,4-bis(metoksykarbonylo)pirol,¹³⁹ 3-etoksykarbonylo-2-fenylopirol,¹⁴⁰ 3-(4-trifluorofenylo)-*N*-metylopirol,¹⁴¹ 2-fenylopirol,^{142,143} 2-(4-chlorofenylo)pirol,¹⁴³ 2-(4-metoksyfenylo)pirol¹⁴³ cechują się o wiele wyższymi wartościami molowych współczynników ekstynkcji. Dodatkowo, ich widma absorpcyjne charakteryzują się hipsochromowym przesunięciem pasm absorpcji w stosunku do zsyntezowanych przeze mnie indolizyn. Jak się okazało w wyniku poszukiwań w literaturze przedmiotu (baza REAXYS), niewiele można powiedzieć o właściwościach emisyjnych tych związków, ze względu na brak publikacji poświęconych temu zagadnieniu.

W stosunku do niepodstawionej indolizyny, położenie pasm emisji i absorpcji otrzymanych przeze mnie związków, nie jest skrajnie odmienne. Zmierzony dla indolizyny molowy współczynnik ekstynkcji pozostaje niższy od analogicznych wartości dla uzyskanych przeze mnie produktów.

Dla 1-cyjano-2-etoksykarboksylindolizyny¹³² i 1,2-bis(etoksykarboksylo)-indolizyny położenie pasm absorpcji i emisji nie różni się zasadniczo od produktów arylowania tych indolizyn. Fakt ten daje podstawę do twierdzenia, że wzajemne oddziaływanie między wiązaniami π rdzenia indolizyny a podstawnika aromatycznego jest słabe. Wyżej wspomniane indolizyny, jak również indolizyna (1) cechują się niemałymi wartościami wydajności kwantowej fluorescencji rzędu 40%. Są to wartości dużo wyższe od analogicznych wielkości jakie obliczyłem dla zsyntezowanych przeze mnie związków, jeżeli nie liczyć kilku wyjątków. Obserwacja ta prowadzi do wniosku, że wprowadzenie do indolizyny w pozycję 3 lub 1 i 3 podstawnika aromatycznego, wywiera ujemny wpływ na właściwości fluorescencyjne indolizyn.

¹³⁸ A. Padwa, A. Smolanoff, A. Tremper, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4682

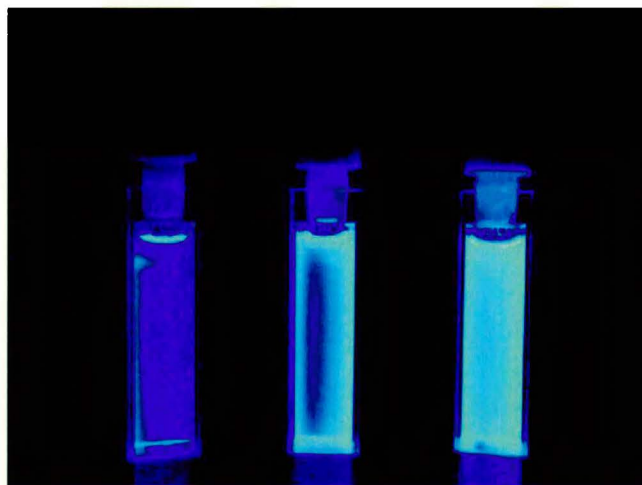
¹³⁹ N.W. Gabel, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 301

¹⁴⁰ H. Berner, G. Schulz, H. Reinshagen, *Monatshefte für Chemie* **1977**, 108, 285

¹⁴¹ M.O. Ogunrombi, S.F. Malan, G.T. Blanche, N. Castagnoli Jr, J.J. Bergh, J.P. Petzer, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 2463

¹⁴² M.M. Murzina, M.I. Naimushina, A.I. Vokin, O.A. Tarasova, A.I. Mikhaleva, V.K. Turchaninov, B.A. Trofimov, *Russian J. General Chem.* **2002**, 72, 116

¹⁴³ N.V. Strashnikova, M.V. Sigalov, S.E. Korostova, A.E. Mikhaleva, B.A. Trofimov, *Russian Chem. Bull.* **1993**, 42, 1013



Emisja związków (od lewej) 178, 168 i 161 w acetonitrylu

Rysunek 18

4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej pracy można stwierdzić, że zarysowane przez mnie na wstępie cele zostały w pewnej mierze osiągnięte.

W pierwszej fazie moich badań usiłowałem zsyntetyzować dwie sprzężone bis-indolizyny. Pomimo stosowania różnych strategii syntetycznych nie udało mi się otrzymać tych związków. Chociaż cel tej części badań nie został osiągnięty, zgromadzona wiedza z pewnością pomoże w osiągnięciu sukcesu następnym badaczom.

Udowodniłem również, że pozornie zachęcający chromofor **110** jest związkiem nietrwałym i niemożliwym do otrzymania z rozsądną wydajnością. Ponadto bardzo trudno poddaje się modyfikacjom syntetycznym.

Z sukcesem zrealizowałem syntezę unikalnych strukturalnie 1-(imidazol-1-yl)-indolizyn poprzez połączenie syntezy indolizyn metodą Kröhnke i imidazoli metodą Debusa-Radziszewskiego. Niestety reakcja ta ma bardzo wąski zakres stosowania.

Udowodniłem, że metodą bezpośredniego arylowania można otrzymać trwałe pochodne indolizyny, posiadające grupy estrowe, cyjanowe i aryłowe w pierścieniu pięciocząłowym. Dowiodłem również, że w przypadku gdy pozycje 1, 2 i 3 są zajęte przez grupy elektrono-akceptorowe bezpośrednie arylowanie w pierścieniu sześciocząłowym nie zachodzi. W tej części badań udało mi się również po raz pierwszy otrzymać produkty 1,3-bis-arylowania pochodnych indolizyny. Nie mniej ważnym osiągnięciem jest uzyskanie kilku związków składających się z dwóch jednostek indolizyny połączonych łącznikiem aromatycznym.

Badania optyczne otrzymanej przeze mnie biblioteki dwudziestu dziewięciu związków pozwoliły na stwierdzenie, że przesunięcie Stokesa dla wielu spośród tych substancji jest duże lub bardzo duże. Otrzymane pochodne indolizyny emitują światło w zakresie 400-500 nm i chociaż wydajności kwantowe fluorescencji nie są zazwyczaj wysokie, są one jednak na tyle znaczące by można było użyć ich jako platform fluorescencyjnych do dalszej modyfikacji.

5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

Wszystkie rozpuszczalniki organiczne stosowane w przedstawionych poniżej procedurach oczyszczałem zgodnie z ogólnie przyjętymi, opisanymi w literaturze metodami.¹⁴⁴

Związki dostępne handlowo używałem bez wcześniejszego oczyszczania.

Reakcje z udziałem związków i odczynników wrażliwych na wilgoć prowadziłem w atmosferze argonu.

Przebieg reakcji kontrolowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, wykonywanej na gotowych płytkach z folii aluminiowej pokrytych żelem krzemionkowym (Silica gel 60 F₂₅₄, Merck) lub tlenkiem glinu (Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ Neutral, Merck). Do detekcji związków na płytkach TLC używałem głównie naświetlania lampą UV.

Do rozdziału substancji metodą chromatografii kolumnowej stosowałem żel krzemionkowy Kieselgel 60 (Merck) lub tlenek glinu (Fluka). Niektóre chromatografie wykonywałem stosując żel krzemionkowy (Silicagel Type D 5F) umieszczony na lejku Schotta (tzw. DCVC – dry column vacuum chromatography).

Temperatury topnienia związków krystalicznych mierzyłem na aparacie EZ-Melt SRS Stanford Research Systems i nie były one korygowane.

Struktura i czystość otrzymanych związków została potwierdzona z zastosowaniem widm ¹H NMR, ¹³C NMR oraz MS. Dla niektórych związków otrzymałem dodatkowo analizę elementarną. Widma NMR zostały zarejestrowane na aparacie Bruker AM 500-MHz, 200-MHz lub Varian 500-MHz z zastosowaniem TMS jako wzorca wewnętrznego. Położenie sygnałów podałam w ppm w skali δ , a stałe sprzężenia J w hercach. W opisie widm ¹H NMR używałam następujących skrótów: *s* - singlet, *d* – dublet, *t* – tryplet, *q* – kwartet, *m* – multiplet, *dd* – dublet dubletów, *ddd* - dublet dubletów dubletów, *dt* - dublet trypletów.

Pomiary widm absorpcji wykonałem na aparacie Perkin - Elmer Lambda 25 UV/VIS.

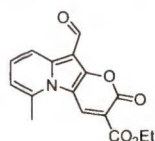
¹⁴⁴ W.L.F. Armarego, D.D. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", 4th edition, Butterworth-Heinemann

Pomiary widm fluorescencji i wydajności kwantowych Φ_f wykonałem na spektrometrze fluorescencyjnym Hitachi F-7000.

Związki dostępne handlowo: **17, 90, 91, 93, 98, 99, 104, 106, 108, 114, 121 - 132, 142 - 150.**

Związek **97**¹³⁰ pobrałem z depozytu odczynników Instytutu Chemii Organicznej PAN.

Związki opisane w literaturze: **1,**¹⁴ **12,**¹⁷ **27,**¹³⁰ **92,**¹⁴⁵ **94,**¹⁰⁹ **95,**^{83a} **97,**³¹ **101,**¹¹⁴ **102,**¹¹⁶ **110,**¹¹⁷ **115,**¹⁴⁶ **139,**¹³¹ **140,**¹³² **141**¹³³



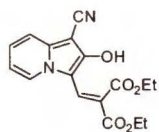
Ester etylowy kwasu 10-formylo-6-metylo-2-oxo-2H-pirano[2,3-b]-indolizyno-3-karboksyłowego (112)

Do suchego DMF (310 μ L, 4 mmole), schłodzonego do temp. 0°C dodano POCl₃ (280 μ L, 3 mmole). Roztwór mieszano przez 30 min. tak, że osiągnął temperaturę pokojową. Następnie wkroplono roztwór indolizyny **110** (250 mg, 0.92 mmol) w suchym 1,2 – dichloroetanie (5 mL). Całość mieszano w temperaturze wrzenia przez 16 godzin. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej dodano wodny roztwór nasycony octanu sodu (3 mL) i ogrzewano przez godzinę w temperaturze wrzenia. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury pokojowej i warstwę organiczną oddzielono. Warstwę wodno-organiczną ekstrahowano CH₂Cl₂. Połączone warstwy organiczne przemyto wodą i suszono Na₂SO₄. Mieszaninę reakcyjną po odsączeniu środka suszącego i odparowaniu chromatografowano (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂, 3:97). Połączone frakcje zawierające produkt odparowano i krystalizowano z układu CHCl₃/heksan. Otrzymano 130 mg produktu (47%).

Temp. topn. 236-237°C R_f 0.41 (SiO₂, CH₂Cl₂). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Et), 2.98 (s, 3H, CH₃), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Et), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H, ind), 7.59 (t, J = 3.8 Hz, 1H, ind), 8.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H, ind), 9.02 (s, 1H, ind), 10.27 (s, 1H, CHO). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 14.4, 22.1, 61.7, 102.3, 103.7, 112.1, 118.0, 118.4, 131.5, 138.9, 139.1, 140.6, 155.8, 156.5, 164.8, 181.7. HRMS (EI) otrzymano 299.0790 [M⁺], obliczono 299.0794 (C₁₆H₁₃NO₅).

¹⁴⁵ A.E. Tschitschibabin, E.N. Stepanow, *Chem. Ber.* **1929**, 62, 1072

¹⁴⁶ F.S. Babichev, Y.M. Volovenko, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1976**, 12, 949

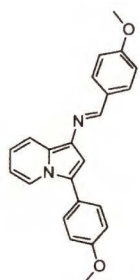


1-cyano-2-hydroksy-3-[2,2-bis(etoksykarbonylo)etylideno]-indolizyna (116)

W temperaturze pokojowej, rozpuszczono 1-cyano-2-hydroksyindolizynę (**109**) (205mg, 1.3 mmol) w 6 mL MeOH i dodano K_2CO_3 (180mg, 1.3mmol). Dodano (etoksymetyleno)malonianu dietylu (**108**) (263 μ L, 1.3mmol). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 3 dni. Pozostałości nieorganiczne oddzielono przesączając mieszaninę przez celit i przemywając etanolem. Roztwór odparowano i chromatografowano na żelu krzemionkowym (SiO_2 , MeOH/ CH_2Cl_2 5:95). Otrzymano 61 mg produktu (19%). Strukturę uzyskanego produktu zweryfikowano przy pomocy spektroskopii 1H NMR a związek użyto do dalszych reakcji. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 1.32 (m, 6H, Et), 4.28 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, Et), 4.38 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, Et), 7.12 (m, 1H, ind.), 7.36 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ind.), 7.45 (m, 1H, ind.), 7.80 (s, 1H, CH), 8.10 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, ind.)

Sole: **117**, **118**, **119**, **120** otrzymałem wg procedury zaczerpniętej z Z. Chen, S. Zhang, X. Qi, S. Liu, Q. Zhang, Y. Deng, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 8979 i po wstępnym oczyszczeniu używałem do dalszych reakcji:

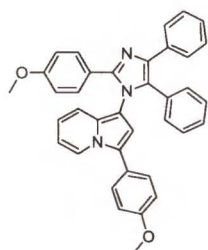
Równomolowe ilości pochodnej pirydyny i bromooctanu metylu ogrzewano w metanolu w temperaturze 60°C przez 5h a następnie w temperaturze 80°C przez 15h. Odparowano metanol pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując stałą pozostałość, którą zawieszono w eterze i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 30minut. Ciało stałe odsączono z gorącej zawiesiny i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem.



1-(N-(4-metoksybenzylideno)amino)-3-(4-metoksyfenylo)indolizyna

Rozpuszczono NH_4OAc (10 g, 130 mmoli) w kwasie octowym (8 mL, 140 mmoli). Do roztworu dodano 2-acetylopirydynę (1.12 mL, 10 mmoli) i 4-metoksybenzaldehyd (2.43 mL, 20 mmoli). Reakcję prowadzono przez 30 minut w temperaturze 100°C. Po ochłodzeniu mieszaniny do ok. 50°C dodano MeOH (10 mL) i całość ogrzewano w 100 °C przez kolejne

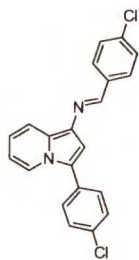
15 min. Mieszaninę pozostawiono na noc w temp. pokojowej. Po upływie tego czasu, wytracony osad odsączono, przemyto niewielką ilością MeOH i wysuszono na powietrzu. Otrzymano 1.78 g surowego produktu (ok. 50%), który bez dodatkowego oczyszczania użyto do kolejnej reakcji.



4,5-difenylo-2-(4-metoksyfenylo)-1-[3-(4-metoksyfenylo)indolizin-1-ylo]-imidazol (133)

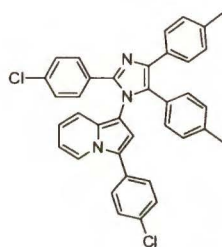
Do roztworu NH_4OAc (5 g, 65 mmoli) w kwasie octowym (4 mL, 70 mmoli) dodano 2-acetylopirydynę (560 μL , 5 mmoli) i *p*-metoksybenzaldehyd (1.22 mL, 10 mmoli). Całość mieszano temperaturze 100°C. Postęp reakcji monitorowana za pomocą TLC (SiO_2 , AcOEt/heksan, 1:4). Po 0.5 godz. dodano benzil (2.10 g, 9.8 mmol) i mieszano w temperaturze 110°C przez noc. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną wylano do wody a wytracony osad odsączono i przemyto wodą. Otrzymany osad rozpuszczono w CH_2Cl_2 i oczyszczano sącząc przez Al_2Cl_3 (5x5cm). Przesącz odparowano i przechromatografowano (DCVC, Al_2Cl_3 , CH_2Cl_2 /heksan, 1:1, następnie CH_2Cl_2) otrzymując 568 mg (33%) produktu w postaci białego osadu.

Temp. topn. 187°C (rozkład) (AcOEt/cykloheksan). R_f 0.33 (SiO_2 , aceton/ CH_2Cl_2 , 1:99). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 6.56 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, ind), 6.68 (m, 1H, ind), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, Ar-H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.17 (m, 1H, ind), 7.26 (m, 6H, Ar-H, 1H, ind), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.45 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 8.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, ind). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 55.0, 55.2, 110.1, 111.6, 113.5, 113.5, 114.5, 115.7, 118.8, 122.3, 122.6, 123.0, 123.1, 123.4, 126.2, 126.3, 128.0, 128.2, 128.5, 128.9, 129.3, 130.6, 130.8, 132.1, 134.7, 136.3, 147.2, 158.7, 159.1. HRMS (EI) otrzymano 547.2260 [M^+], obliczono 547.2260 ($\text{C}_{37}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$). Anal. elem. obliczono dla $\text{C}_{37}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 81.15; H, 5.34; N, 7.67, otrzymano: C, 80.98; H, 5.54; N, 7.56. UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 299 (42,1) nm.



(4-chloro-benzylideno)-[3-(4-chloro-fenilo)-indolizyn-1-ylo]-amina lub (1-[(4-chlorobenzylideno)amino]-3-(4-chlorofenilo)indolizyna

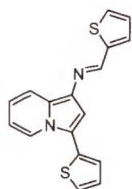
Do roztworu NH_4OAc (5 g, 65 mmoli) w kwasie octowym (4 mL, 70 mmoli) dodano 2-acetylopirydynę (560 μL , 5 mmoli) i *p*-chlorobenzaldehyd (1.22 mL, 10 mmoli). Całość mieszano w temperaturze 100°C przez 0.5 godz. Do mieszaniny reakcyjnej dodano MeOH (ok. 5 mL) i mieszano przez kolejne 15 min. w tej samej temperaturze. Całość mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Otrzymaną zawiesinę przesączono, osad przemyto wodą i suszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 915 mg surowego produktu (50%), który bez dodatkowego oczyszczania i analizy użyto do kolejnego etapu reakcji.



2-(4-chlorofenilo)-1-[3-(4-chlorofenilo)indolizyn-1-ylo]-4,5-di(4-metylofenilo)-imidazol (136)

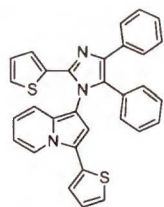
Do roztworu octan amonu (1.93 g, 25 mmoli) w kwasie octowym (1,43 ml, 25 mmol) dodano 4,4'-dimetylobenzil (595 mg, 2.5 mmola) i zasadę Schiffa (Bk-969)(915 mg, 2.5 mmola). Całość mieszano w temp. 120°C przez 20 h. Po tym czasie dodano MeOH (5 mL), mieszano w tej samej temperaturze przez dodatkowe 15 min. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono i wylano do wody. Osad odsączono, przemyto wodą, i wysuszono na powietrzu. Następnie rozpuszczono go w octanie etylu i po odparowaniu z żelem naniesiono na kolumnę chromatograficzną (SiO_2 , AcOEt/heksan, 1:9). Frakcje zawierające produkt połączono i przekrystalizowano z AcOEt otrzymując 76 mg białego osadu (5%). Temp. topn. 247-248°C (AcOEt). R_f 0.5 (SiO_2 , CH_2Cl_2). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.26 (s, 3H, CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3), 6.49 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, ind), 6.64 (m, 2H, ind), 6.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, ind), 7.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar-H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar-H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 8.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, ind). ^{13}C NMR (125 MHz, THF-d_8): δ 21.2, 21.3, 112.2, 112.5, 114.8, 117.1, 120.1, 123.4, 124.1, 127.7, 128.8, 129.2, 129.4, 129.6, 129.8, 129.9, 130.4, 130.9,

131.1, 131.2, 131.5, 133.2, 133.4, 133.9, 134.3, 136.3, 138.4, 138.9, 146.9. HRMS (EI) otrzymano 583.1554 [M⁺], obliczono 583.1582 (C₃₇H₂₇Cl₂N₃). UV-Vis (acetonitryl): λ_{\max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 313 (25,5) nm.



1-(N-(tiofen-2-ylometyleno)amino)-3-(tiofen-2-ylo)indolizyna

W kwasie octowym (4 mL, 70 mmoli) rozpuszczono NH₄OAc (5.01 g, 65 mmoli). Do roztworu dodano 2-acetylopirydynę (0.56 mL, 5 mmoli) oraz 2-tiofenokarboksyaldehydu (0.94 mL, 10 mmoli). Reakcję prowadzono przez 30 min w temperaturze 100 °C. Po ochłodzeniu mieszaniny do ok. 70°C dodano MeOH (5 mL). Następnie całość ogrzewano w 100 °C przez 15 min. Mieszaninę pozostawiono na noc w temp. pokojowej. Po tym czasie rozpuszczalniki odparowano. Pozostały w kolbie olej rozpuszczono w chlorku metylenu, przemyto wodą i suszono nad bezwodnym MgSO₄. Po odsączeniu środka suszącego i oddestylowaniu rozpuszczalnika, otrzymaną pozostałość naniesiono na kolumnę DCVC i chromatografowano (DCVC, SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 3:2). Frakcje zawierające czysty produkt połączono, rozpuszczalniki odparowano. Otrzymano 0.71 g produktu w postaci brązowego oleju (46%).



1-(4,5-difenylo-2-(tiofen-2-ylo)-1H-imidazol-1-ylo)-3-(tiofen-2-ylo)indolizyna (138)

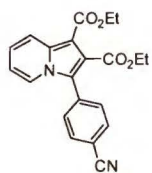
W kolbie umieszczono 1-(N-(tiofen-2-ylometyleno)amino)-3-(tiofen-2-ylo)indolizynę (0.68 g, 2.21 mmola), NH₄OAc (1.70 g, 22.1 mmola) oraz benzil (0.46 g, 2.21 mmola). Następnie dodano 1.30 mL (22.7 mmola) kwasu octowego. Reakcję prowadzono przez 17 h w temperaturze 120°C. Po ochłodzeniu mieszaniny do ok. 70°C dodano MeOH (15 mL) i ogrzewanie w 100°C kontynuowano przez 1 h. Gorącą mieszaninę wylano do zlewki z wodą. Zawiesinę przesączono. Otrzymany osad przemyto wodą, a po wysuszeniu na powietrzu rozpuszczono w metanolu i odparowano z żelem (SiO₂). Całość naniesiono na kolumnę i chromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂ a następnie MeOH/CH₂Cl₂, 2:98). Frakcje zawierające produkt połączono, rozpuszczalniki oddestylowano. Otrzymaną pozostałość przekryształizowano w

układzie AcOEt/cykloheksan. Uzyskano 204 mg brązowo-pomarańczowego osadu (18%).

$R_f = 0.56$ (SiO_2 , CH_2Cl_2). Temp. topn. 230°C (rozkład) AcOEt/cykloheksan. ^1H NMR (500 MHz, THF- d_8): δ 6.63 – 6.66 (1H, m), 6.74 – 6.78 (1H, m), 6.79 – 6.81 (1H, m), 6.95 (1H, dd, $J_1 = 1.0$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz), 7.02 (1H, s), 7.09 – 7.19 (9H, m), 7.27 – 7.29 (2H, m), 7.33 (1H, dd, $J_1 = 1.0$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J_1 = 0.8$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 7.0$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, THF- d_8): δ 111.0, 112.8, 115.6, 117.1, 118.7, 120.3, 124.0, 125.9, 126.1, 126.1, 126.8, 126.9, 127.4, 127.7, 128.4, 128.5, 128.8, 128.9, 131.6, 132.2, 132.9, 133.6, 134.5, 136.0, 138.7, 144.5, 151.4. HRMS (EI) otrzymano 499.1182 [M^+], obliczono 499.1177 ($\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}_2$). UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 279 (26,7) 320 (26,5) nm.

Ogólna procedura arylowania pochodnych indolizyny – Metoda Gevorgyana (Metoda A)

W zaargonowanym Schlencku umieszczono indolizynę (0.85 mmol), bromek arylu (1.02 mmola) i KOAc (166 mg, 1.7 mmola). Dodano NMP (1.7 ml, 0.5 M) i $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (30 mg, 0.0425 mmola). Całość mieszano w atmosferze argonu, w temperaturze 100°C przez 10 minut. Po tym czasie dodano H_2O (30 μL , 1.7 mmola) i mieszano w tej samej temperaturze przez noc. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej, rozcieńczono chlorkiem metylenu i przemyto wodą. Warstwę organiczną zebrano i suszono bezwodnym Na_2SO_4 . Po odsączeniu środka suszącego przesącz odparowano i oczyszczano chromatograficznie. Szczegóły dotyczące oczyszczania produktów lub czasu prowadzenia poszczególnych reakcji podano poniżej.



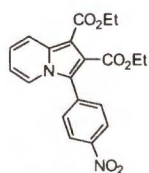
3-(4-cyanofenyl)-1,2-bis(etoksykarbonylo)-indolizyna (151)

Jako katalizatora w tej reakcji użyłem $\text{Pd}(\text{PPh}_4)_3$. Produkt otrzymano z indolizyny **12** (222 mg, 0.85 mmola) i 4-bromobenzonitrylu (186 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i chromatografowano (SiO_2 , CH_2Cl_2). Otrzymano 208 mg produktu (67%).

Temp. topn. $161 - 162^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$). R_f 0,75 (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, Et), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H,

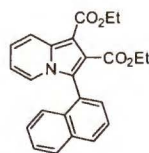
Et), 4.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, Et), 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, Et), 6.79 (m, 1H, ind), 7.17 (ddd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, $J_3 = 1.1$ Hz, 1H, ind), 7.67, 7.79 (AA'BB', $J = 8.6$ Hz, 2x2H, C₆H₄), 8.04 (dt, $J_1 = 7.1$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, 1H, ind), 8.2 (dt, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H, ind). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 14.0, 14.4, 60.1, 61.6, 103.0, 112.5, 114.2, 118.3, 120.7, 122.4, 122.9, 123.5, 124.0, 130.4, 132.8, 133.8, 135.8, 163.5, 165.9. HRMS (EI) otrzymano 362.1258 [M⁺], obliczono 362.1267 (C₂₁H₁₈N₂O₄). Anal. elem. obliczono dla C₂₁H₁₈N₂O₄: C, 69.61; H, 4.97; N, 7.73, otrzymano: C, 69.37; H, 5.08; N, 7.61; UV-Vis (acetonitryl): λ_{\max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 300 (13,7) 340 (15,6) nm.



1,2-bis(etoksykarbonylo)-3-(4-nitrofenylo)-indolizyna (152)

Jako katalizatora w tej reakcji użyłem Pd(PPh₄)₃. Produkt otrzymano z indolizyny **12** (222 mg, 0.85 mmola) i 1-bromo-4-nitrobenzenu (206 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i chromatografowano (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂, 2:98). Otrzymano 307 mg produktu (94%).

Temp. topn. 150 - 151°C (CH₂Cl₂/EtOH). R_f 0.37 (SiO₂, CH₂Cl₂). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Et), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Et), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, Et), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, Et), 6.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, ind), 7.19 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H, ind), 7.74, 8.37 (AA'BB', $J = 8.6$ Hz, 2x2H, C₆H₄), 8.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, ind), 8.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ind). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 14.0, 14.4, 60.2, 61.7, 103.2, 114.3, 120.7, 122.0, 123.0, 123.7, 124.2, 124.3, 130.4, 135.7, 135.9, 147.6, 163.4, 165.8. HRMS (EI) otrzymano 382.1161 [M⁺], obliczono 382.1165 (C₂₀H₁₈N₂O₆). Anal. elem. obliczono dla C₂₀H₁₈N₂O₆: C, 62.83; H, 4.71; N, 7.33, otrzymano: C, 62.66; H, 4.85; N, 7.25; UV-Vis (acetonitryl): λ_{\max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 304 (12,7) 347 (10,4) 382 (7,9) nm.

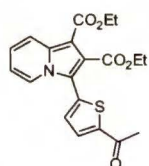


1,2-bis(etoksykarbonylo)-3-(α -naftylo)-indolizyna (153)

Jako katalizatora w tej reakcji użyłem Pd(PPh₄)₃. Produkt otrzymano z indolizyny **12** (222 mg, 0.85 mmola) i 1-bromonaftalenu (211 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i chromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂). Frakcje zawierające produkt połączono, odparowano i

rechromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 3:1). Uzyskany związek przekryształizowano z układu CH₂Cl₂/cykloheksan. Otrzymano 79 mg produktu (24%).

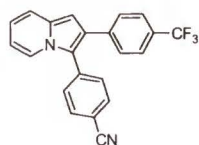
Temp. topn. 108 – 109°C (CH₂Cl₂/EtOH). R_f 0.31 (SiO₂, CH₂Cl₂). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Et), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Et), 4.08 (m, 2H, Et), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, Et), 6.60 (m, 1H, ind), 7.12 (m, 1H, ind), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar), 7.39 (m, 2H, Ar), 7.50 (m, 1H, Ar), 7.57 (m, 1H, Ar), 7.64 (m, 1H, Ar), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar), 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ind), 8.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, ind). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.8, 14.5, 59.9, 60.9, 102.2, 113.2, 120.3, 123.3, 123.4, 123.7, 124.2, 125.3, 125.5, 126.3, 126.4, 127.0, 128.6, 130.1, 130.3, 132.4, 133.7, 135.3, 163.9, 165.8. HRMS (EI) otrzymano 387.1470 [M⁺], obliczono 387.1471 (C₂₄H₂₁NO₄). Anal. elem. obliczono dla C₂₄H₂₁NO₄: C, 74.40; H, 5.46; N, 3.62, otrzymano: C, 74.12; H, 5.50; N, 3.57; UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} (ε × 10⁻³) 292 (11,5) 304 (12,2) 330 (9,2) nm.



**3-(5-acetyltiofen-2-yl)-1,2-bis(etoksykarbonylo)-indolizyna
(154)**

Jako katalizatora w tej reakcji użyłem Pd(PPh₄)₃. Produkt otrzymano z indolizyny **12** (222 mg, 0.85 mmola) i 5-acetylo-2-bromotiofenu (209 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i chromatografowano (SiO₂, toluen, następnie toluen/MeOH, 96:4). Otrzymano 157 mg produktu (48%).

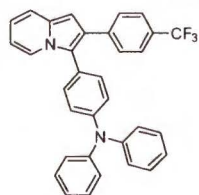
Temp. topn. 128-129°C (CH₂Cl₂/EtOH). R_f 0.7 (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂, 1:99). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, Et), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, Et), 2.60 (s, 3H, Ac), 4.36 (m, 4H, Et), 6.84 (m, 1H, ind), 7.19 (ddd, *J*₁ = 8.6 Hz, *J*₂ = 6.2 Hz, *J*₃ = 1.1 Hz, 1H, ind), 7.31 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, tiofen), 7.74 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, tiofen), 8.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, ind), 8.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, ind). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 14.1, 14.4, 26.8, 60.1, 61.8, 102.9, 114.3, 116.4, 120.5, 123.7, 124.3, 124.7, 129.8, 132.6, 136.2, 137.3, 145.3, 163.3, 165.8, 190.3. HRMS (EI) otrzymano 385.0982 [M⁺], obliczono 385.0984 (C₂₀H₁₉NO₅S); UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} (ε × 10⁻³) 304 (11,1) 351 (11,8) nm.



**3-(4-cyjanofenylo)-2-(4-trifluorometylofenylo)-indolizyna
(155)**

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (222 mg, 0.85 mmola) i 4-bromobenzonitrylu (186 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano z żelom krzemionkowym i chromatografowano (SiO_2 , CH_2Cl_2 /heksan, 1:4, następnie 1:3). Otrzymano 172 mg produktu (56%).

Temp. topn. 169-170°C (AcOEt/heksan). R_f 0.66 (SiO_2 , CH_2Cl_2 /heksan, 3:1). ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 6.66 (m, 1H, ind), 6.85 (s, 1H, ind), 6.87, 6.89 (dd, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz, 1H, ind), 7.44, 7.66 (AA'BB', $J = 8.1$ Hz, 2x2H, C_6H_4), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ind), 7.59, 7.95 (AA'BB', $J = 8.3$ Hz, 2x2H, C_6H_4), 8.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, ind). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 99.2, 100.6, 110.3, 112.0, 118.7, 119.1, 119.2, 119.6, 122.2, 125.3, 125.4, 126.7, 129.1, 131.3, 133.1, 135.4, 139.4. HRMS (EI) otrzymano 362.1023 [M^+], obliczono 362.1031 ($\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2$). Anal. elem. obliczono dla $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2$: C, 72.92; H, 3.62; N, 7.73, otrzymano: C, 72.93; H, 3.48; N, 7.78; UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 369 (7,7) nm.

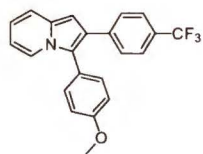


**3-(4-(*N,N*-difenyloamino)fenylo)-2-(4-trifluorometylofenylo)-
indolizyna (156)**

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (222 mg, 0.85 mmola) i 4-bromo-*N,N*-difenyloaniliny (331 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano z żelom krzemionkowym i chromatografowano (SiO_2 , CH_2Cl_2 /heksan, 1:9). Otrzymano 227 mg produktu (53%).

Temp. topn. 183-184°C (rozkład) (AcOEt/heksan). R_f 0.55 (SiO_2 , CH_2Cl_2 /heksan, 1:4). ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 6.60 (m, 1H, ind), 6.78 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 1H, ind), 6.83 (s, 1H, ind), 7.05, 7.26 (AA'BB', $J = 8.6$ Hz, 2x2H, C_6H_4), 7.12 (m, 6H, Ph), 7.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H, Ph), 7.51 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ind), 7.53, 7.65 (AA'BB', $J = 8.2$ Hz, 2x2H, C_6H_4), 7.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, ind). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 92.0, 99.1, 111.2, 118.0, 119.0, 121.3, 122.4, 122.5, 123.6, 124.7, 125.0, 125.1, 125.2, 138.5, 129.6, 131.7, 132.0, 139.9, 146.7, 147.3. HRMS (EI) otrzymano 504.1821 [M^+], obliczono 504.1813 ($\text{C}_{33}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2$). Anal. elem. obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2$: C, 78.56; H, 4.59; N, 5.55,

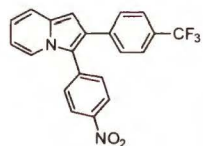
otrzymano: C, 78.58; H, 4.26; N, 5.44; UV-Vis (acetonitryl): λ_{\max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 250 (31,2) 290 (30,0) 336 (15,8) nm.



3-(4-metoksyfenylo)-2-(4-trifluorometylofenylo)-indolizyna (157)

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (222 mg, 0.85 mmola) i 1-bromo-4-metoksybenzenu (128 μ L, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i chromatografowano (SiO_2 , CH_2Cl_2 /heksan, 1:4, następnie 1:3). Otrzymano 156 mg produktu (50%).

Temp. topn. 151-152°C (AcOEt/heksan). R_f 0,62 (SiO_2 , CH_2Cl_2 /heksan 1:3). ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 3.83 (s, 3H, OCH_3), 6.66 (m, 1H, ind), 6.78 (m, 1H, ind), 6.82 (s, 1H, ind), 7.10, 7.31 (AA'BB', $J = 8.7$ Hz, 2x2H, C_6H_4), 7.48, 7.62 (AA'BB', $J = 8.2$ Hz, 2x2H, C_6H_4), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, ind), 7.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, ind). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 55.6, 99.5, 111.7, 115.4, 118.4, 119.5, 121.8, 122.7, 123.1, 125.5, 125.6, 126.7, 126.9, 129.0, 132.5, 132.6, 140.5, 159.7. HRMS (EI) otrzymano 367.1176 [M^+], obliczono 367.1184 ($\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$). Anal. elem. obliczono dla $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$: C, 71.93; H, 4.39; N, 3.81, otrzymano: C, 71.83; H, 4.30; N, 3.78; UV-Vis (acetonitryl): λ_{\max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 267 (33,0) 323 (4,3) 367 (2,5) nm.

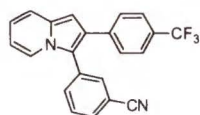


3-(4-nitrofenylo)-2-(4-trifluorometylofenylo)-indolizyna (158)

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (222 mg, 0.85 mmola) i 1-bromo-4-nitrobenzenu (206 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2 , CH_2Cl_2 /heksan, 1:3, następnie 1:1). Otrzymano 230 mg produktu (71%).

Temp. topn. 240-241°C (AcOEt/heksan). R_f 0.62 (SiO_2 , CH_2Cl_2 /heksan, 1:1). ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 6.69 (m, 1H, ind), 6.87 (s, 1H, ind), 6.90, 6.92 (dd, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H, ind), 7.46, 7.67 (AA'BB', $J = 8.0$ Hz, 2x2H, C_6H_4), 7.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, ind), 7.67, 8.32 (AA'BB', $J = 8.8$ Hz, 2x2H, C_6H_4), 8.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, ind). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 82.3, 88.5, 100.7, 112.2, 119.3, 119.4, 122.3, 124.4, 125.4, 129.3, 131.5, 133.5, 137.4. HRMS (EI)

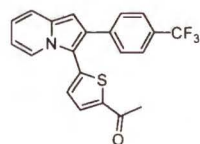
otrzymano 382.0932 [M⁺], obliczono 382.0929 (C₂₁H₁₃F₃N₂O₂); UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} (ε × 10⁻³) 260 (41,3) 429 (7,1) nm.



3-(3-cyjanofenylo)-2-(4-trifluorometylofenylo)-indolizyna (159)

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (222 mg, 0.85 mmola) i 3-bromobenzonitrylu (186 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i chromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 1:2, następnie 1:1). Otrzymano 255 mg produktu (83%).

Temp. topn. 167-168°C (AcOEt/heksan). R_f 0.33 (MeOH/CH₂Cl₂, 1:99). ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 6.64 (m, 1H, ind), 6.86 (m, 2H, ind), 7.44, 7.65 (AA'BB', J = 8.0 Hz, 2x2H, C₆H₄), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H, ind), 7.68 (m, 2H, Ar), 7.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.95 (s, 1H, Ar), 8.01 (d, J = 7.1 Hz, 1H, ind). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 99.9, 111.8, 112.6, 118.4, 118.8, 119.1, 119.2, 122.3, 125.2, 125.3, 126.3, 126.6, 126.9, 128.9, 130.6, 131.9, 132.7, 134.1, 135.8, 139.4. HRMS (EI) otrzymano 362.1033 [M⁺], obliczono 362.1031 (C₂₂H₁₃F₃N₂). Anal. elem. obliczono dla C₂₂H₁₃F₃N₂: C, 72.92; H, 3.62; N, 7.73, otrzymano: C, 72.83; H, 3.57; N, 7.72; UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} (ε × 10⁻³) 345 (6,1) nm.

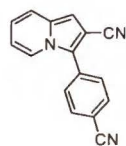


3-(5-acetylotiofen-2-ylo)-2-(4-trifluorometylofenylo)-indolizyna (160)

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (222 mg, 0.85 mmola) i 2-acetylo-5-bromotiofen (209 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano z żelem krzemionkowym i chromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 1:1). Otrzymano 310 mg produktu (95%).

Temp. topn. 138-139°C (AcOEt/heksan). R_f 0.54 (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 3:1). ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 2.57 (s, 3H, Ac), 6.75 (m, 1H, ind), 6.86 (s, 1H, ind), 6.93 (ddd, J₁ = 8.9 Hz, J₂ = 6.5 Hz, J₃ = 0.8 Hz, 1H, ind), 7.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H, tiofen), 7.56, 7.71 (AA'BB', J = 8.1 Hz, 2x2H, C₆H₄), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H, ind), 8.04 (d, J = 3.9 Hz, 1H, tiofen), 8.22 (dd, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 0.8 Hz, 1H, ind). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 26.9, 101.2, 112.9, 113.2, 119.6, 120.1, 123.5, 125.8, 126.0, 127.5, 127.8, 128.8, 129.7, 131.2, 134.2, 135.2, 139.6, 145.3,

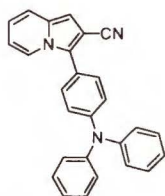
191.1. HRMS (EI) otrzymano 385.0747 [M^+], obliczono 385.0748 ($C_{21}H_{14}F_3NOS$). Anal. elem. obliczono dla $C_{21}H_{14}F_3NOS$: C, 65.44; H, 3.66; N, 3.63; S, 8.32, otrzymano: C, 65.59; H, 3.60; N, 3.52; S, 8.11; UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 261 (34,4) 390 (6,7) nm.



2-cyano-3-(4-cyjanofenilo)-indolizyna (161)

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (120 mg, 0.85 mmola) i 4-bromobenzonitrylu (186 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną oczyszczano chromatograficznie (SiO_2 , AcOEt/heksan, 3:7). Frakcje zawierające produkt połączono i pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowano rozpuszczalniki. Otrzymany osad krystalizowano z EtOH. Uzyskano 176 mg produktu (85%).

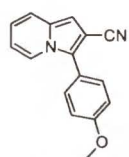
R_f = 0.59 (SiO_2 , CH_2Cl_2). Temp. topn. 205-206 °C (EtOH). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.69-6.72 (m, 1H, ind), 6.87 (s, 1H, ind), 6.88-6.91 (m, 1H, ind), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H, ind), 7.76, 7.85 (AA'BB', J = 8.5 Hz, 2x2H, C_6H_4), 8.12 (dd, J_1 = 7.0 Hz, J_2 = 0.5 Hz, 1H, ind). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 98.2, 104.4, 112.4, 114.1, 116.1, 118.3, 120.4, 120.5, 122.2, 127.4, 129.3, 133.1, 133.1, 133.8. HRMS (EI) otrzymano 243.0799 [M^+], obliczono 243.0796 ($C_{16}H_9N_3$). Anal. elem. obliczono dla $C_{16}H_9N_3$: C, 79.00; H, 3.73; N, 17.27, otrzymano: C, 78.98; H, 3.53; N, 17.10. UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 236 (39,4) 359 (12,4) nm.



2-cyano-3-(4-(*N,N*-difenyloamino)fenilo)-indolizyna (162)

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (120 mg, 0.85 mmola) i 4-bromo-*N,N*-difenyloaniliny (331 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i oczyszczano chromatograficznie (SiO_2 , toluen/heksan, 3:2). Frakcje zawierające czysty produkt połączono, rozpuszczalniki odparowano. Otrzymany osad przekrystalizowano z EtOH, otrzymując 68 mg związku. Pozostałe frakcje, w których obecna była mieszanina produktów mono- i bis-podstawienia połączono, rozpuszczalniki odparowano i rechromatografowano (SEC, toluen), otrzymując dodatkowo 141 mg produktu (64%).

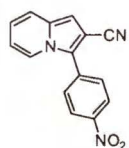
$R_f = 0.46$ (SiO_2 , CH_2Cl_2 /heksan 1:1). Temp. topn. 182-183°C (rozkład). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.59 - 6.56 (m, 1H, ind), 6.79 - 6.76 (m, 2H, ind), 7.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, Ar-H), 7.19 - 7.16 (m, 6H, Ar-H), 7.31 (m, 4H, Ar-H), 7.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, ind), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, ind). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 96.6, 103.0, 112.9, 117.1, 119.2, 120.0, 121.3, 122.5, 122.8, 123.8, 125.3, 129.5, 129.8, 130.4, 132.5, 147.2, 148.6. HRMS (EI) otrzymano 385.1581 [M^+], obliczono 385.1579 ($\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_3$). Anal. elem. obliczono dla $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_3 \times 0.5 \text{H}_2\text{O}$: C, 82.21; H, 5.11; N, 10.65, otrzymano: C, 82.36; H, 5.23; N, 10.64. UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 233 (46,0) 296 (17,8) 344 (22,2) nm.



2-cyjano-3-(4-metoksyfenylo)-indolizyna (163)

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (120 mg, 0.85 mmola) i 1-bromo-4-metoksybenzenu (128 μL , 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i chromatografowano (CH_2Cl_2 /heksan, 1:4). Frakcje zawierające produkt połączone, rozpuszczalniki odparowano a otrzymaną pozostałość rekrystalizowano z EtOH uzyskując 169 mg produktu (80%).

$R_f = 0.63$ (SiO_2 , CH_2Cl_2). Temp. topn. 128-129°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.88 (s, 3H, OCH_3), 6.55 - 6.58 (m, 1H, ind), 6.76 - 6.79 (m, 2H, ind), 7.08, 7.52 (AA'BB', $J = 8.8$ Hz, 2x2H, C_6H_4), 7.38 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ind), 8.02 (dd, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1H, ind). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 55.4, 96.7, 102.8, 112.9, 114.9, 117.0, 119.2, 120.0, 120.8, 122.6, 130.3, 130.6, 132.4, 160.2. HRMS (EI) otrzymano 248.0945 [M^+], obliczono 248.0950 ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$). Anal. elem. obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: C, 77.40; H, 4.87; N, 11.28, otrzymano: C, 77.40; H, 4.94; N, 11.24. UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 229 (39,0) 315 (9,30) nm.

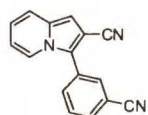


2-cyjano-3-(4-nitrofenylo)-indolizyna (164)

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (120 mg, 0.85 mmola) i 1-bromo-4-nitrobenzenu (206 mg, 1.02 mmola). Reakcję prowadzono przez 1.5h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną odparowano z niewielką ilością żelu (SiO_2) i naniesiono na kolumnę chromatograficzną (SiO_2 , AcOEt/heksan 1:4,

następnie 3:7). Frakcje zawierające produkt połączono i odparowano. Uzyskany osad przekryształowano z układu EtOH/CH₂Cl₂. Otrzymano 212 mg krystalicznego produktu (95%).

R_f 0.45 (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan 4:1). Temp. topn. 236°C (rozkład). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.73 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, ind), 6.89 (s, 1H, ind), 6.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ind), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ind), 7.84, 8.42 (AA'BB', *J* = 8.0 Hz, 2x2H, C₆H₄), 8.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, ind). ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 98.6, 104.7, 114.3, 116.1, 120.4, 120.7, 122.2, 124.8, 127.1, 129.4, 134.0, 135.0, 147.5. HRMS (EI) otrzymano 263.0689 [M⁺], obliczono 263.0695 (C₁₅H₉N₃O₂). Anal. elem. obliczono dla C₁₅H₉N₃O₂ x 0.5 H₂O: C, 66.17; H, 3.70; N, 15.43, otrzymano: C, 65.92; H, 3.49; N, 15.52. UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} (ε × 10⁻³) 227 (34,5) 403 (9,58) nm.

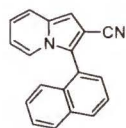


2-cyano-3-(3-cyjanofenylo)-indolizyna (165)

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (120 mg, 0.85 mmola) i 3-bromobenzonitrylu (186 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano z niewielką ilością żelu (SiO₂) i naniesiono na kolumnę chromatograficzną (SiO₂, AcOEt/heksan, 1:4). Frakcje zawierające czysty produkt połączono, rozpuszczalniki odparowano. Otrzymaną pozostałość zawieszono we wrzącym EtOH. Po ostudzeniu mieszaniny osad odsączono i wysuszono, uzyskując 96 mg produktu. Frakcje zawierające zanieczyszczony produkt połączono, odparowano z żelem (SiO₂) i rechromatografowano (DCVC, SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 1:1 następnie 2:1). Frakcje zawierające produkt połączono uzyskując dodatkowo 73 mg osadu (82%).

R_f 0.44 (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan 4:1). Temp. topn. 248°C (rozkład). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 6.81 - 6.83 (m, 1H, ind), 7.00 (dd, *J*₁ = 8.9 Hz, *J*₂ = 6.7 Hz, 1H, ind), 7.09 (s, 1H, ind), 7.62 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, ind), 7.83 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 8.00 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz, 2H, Ar-H), 8.18 (s, 1H, Ar-H), 8.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, ind). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 96.7, 103.5, 112.6, 114.1, 116.3, 118.2, 119.8, 120.7, 123.1, 127.0, 129.3, 130.6, 132.5, 132.6, 133.0, 133.9. HRMS (EI) otrzymano 243.0793 [M⁺], obliczono 243.0796 (C₁₆H₉N₃). Anal. elem. obliczono dla C₁₆H₉N₃ x 0.25 H₂O: C, 77.56; H, 3,86; N, 16.96,

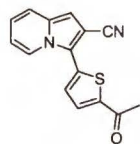
otrzymano: C, 77.52; H, 3.96; N, 17.08. UV-Vis (acetonitryl): λ_{\max} ($\varepsilon \times 10^{-3}$) 231 (49,2) 335 (8,51) nm.



2-cyano-3-(α -naftylo)-indolizyna (166)

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (120 mg, 0.85 mmola) i 1-bromonaftalenu (211 mg, 1.02 mmola). Uzyskaną mieszaninę reakcyjną odparowano i chromatografowano (SiO_2 , AcOEt/heksan, 1:4). Uzyskany osad przekrystalizowano z EtOH. Otrzymano 54 mg drobnokrystalicznego związku. Frakcje, w których produkt był zanieczyszczony połączono i rechromatografowano (SiO_2 , AcOEt/heksan 1:3, następnie 1:1). Otrzymany w wyniku drugiego rozdziału produkt przekrystalizowano z CH_2Cl_2 /heksan. Uzyskano dodatkowo 128 mg związku (80%).

R_f 0.41 (SiO_2 , CH_2Cl_2 /heksan 3:2). Temp. topn. 112-113°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.51 - 6.48 (m, 1H, ind), 6.83 (dd, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 1H, ind), 6.91 (s, 1H, ind), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ind), 7.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, naftalen), 7.46 - 7.43 (m, 1H, naftalen), 7.47 (d, $J = 9.2$, 1H, naftalen), 7.56 - 7.53 (m, 1H, naftalen), 7.65 - 7.62 (m, 2H, naftalen), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, naftalen), 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ind). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 98.7, 102.8, 112.8, 116.5, 119.4, 119.9, 123.5, 124.9, 125.7, 125.8, 126.5, 127.3, 128.8, 128.9, 130.1, 130.4, 131.7, 132.6, 133.9. HRMS (EI) otrzymano 268.1008 [M^+], obliczono 268.1000 ($\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2$). Anal. elem. obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2 \times 0.1$ EtOH: C, 84.50; H, 4,65; N, 10.26, otrzymano: C, 84,46; H, 4,62; N, 10,13. UV-Vis (acetonitryl): λ_{\max} ($\varepsilon \times 10^{-3}$) 222 (84,6) 279 (9,14) 336 (6,31) nm.

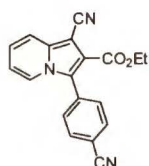


3-(5-acetylotiofen-2-ylo)-2-cyanoindolizyna (167)

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (120 mg, 0.85 mmola) i 2-acetylo-5-bromotiofenu (209 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i przechromatografowano (SiO_2 , AcOEt/heksan, 3:7). W trakcie rozdziału wyodrębniono produkt zanieczyszczony związkiem o bardzo podobnej polarności, którego nie udało się usunąć poprzez krystalizację z EtOH. Uzyskaną mieszaninę ponownie chromatografowano (SiO_2 , AcOEt/toluen, 1:4). Frakcje zawierające czysty produkt połączono, rozpuszczalniki odparowano, a osad przekrystalizowano z EtOH otrzymując 65 mg związku. Frakcje

zawierające zanieczyszczony produkt połączono, odparowano z niewielką ilością Al_2O_3 i naniesiono na kolumnę chromatograficzną (DCVC, Al_2O_3 , AcOEt/toluen, 2:98). Po rekryształizacji z AcOEt otrzymano 94 mg produktu (70%).

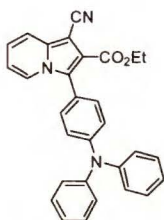
R_f 0.50 (SiO_2 , CH_2Cl_2 /aceton 99:1). Temp. topn. 192-193°C (rozkład). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.62 (s, 3H, Ac), 6.77 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, ind), 6.86 (s, 1H, ind), 6.92 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, 1H, ind), 7.46 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ind), 7.54 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, tiofen), 7.78 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, tiofen), 8.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, ind). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 26.7, 89.2, 99.0, 104.8, 114.4, 116.1, 120.2, 120.7, 123.2, 128.7, 132.9, 134.1, 136.8, 144.3, 190.3. HRMS (EI) otrzymano 266.0523 [M^+], obliczono 266.0514 ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$). UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 224 (36,5) 234 (35,1) 383 (13,6) nm.



1-cyano-3-(4-cyjanofenylo)-2-etoksykarbonyloindolizyna (168)

Produkt otrzymano z indolizyny **139** (182 mg, 0.85 mmola) i 4-bromobenzonitrylu (186 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2 , MeOH/ CH_2Cl_2 , 2:98). Otrzymano 182 mg produktu (68%).

Temp. topn. 180-181°C (EtOH). R_f 0.63 (SiO_2 , MeOH/ CH_2Cl_2 1:99). ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 6.99 (td, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H, ind), 7.37 (ddd, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, $J_3 = 0.9$ Hz, 1H, ind), 7.78 (m, 2H z AA'BB' i 1H z ind), 8.04 (m, 2H z AA'BB' i 1H z ind). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 13.5, 60.7, 82.2, 112.0, 114.9, 115.3, 117.6, 118.1, 118.6, 125.1, 125.6, 127.3, 132.2, 132.5, 133.3, 137.8, 161.7. HRMS (EI) otrzymano 315.1012 [M^+], obliczono 315.1008 ($\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$); UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 293 (7,9), 339 (9,2), 348 (8,9), 351 (8,8) nm.

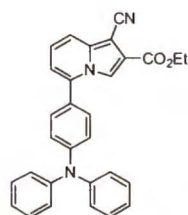


1-cyano-2-(etoksykarbonylo)-3-[4-(*N,N*-difynyloamino)fenylo]-indolizyna (169)

Produkt otrzymano z indolizyny **139** (182 mg, 0.85 mmola) i 4-bromo-*N,N*-difynyloaniliny (331 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę

reakcyjną odparowano i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂, AcOEt/heksan, 1:9). Otrzymano 225 mg produktu (58%).

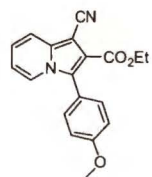
Temp. topn. 185°C R_f 0.4 (SiO₂, CH₂Cl₂). ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 6.99 (m, 1H, ind), 7.06, 7.36 (AA'BB', *J* = 8.7 Hz, 2x2H, C₆H₄), 7.13 (m, 6H, Ph), 7.32 (ddd, *J*₁ = 9.0 Hz, *J*₂ = 6.7 Hz, *J*₃ = 0.9 Hz, 1H, ind), 7.38 (m, 4H, Ph), 7.73 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, ind), 8.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, ind). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 13.6, 60.5, 81.7, 114.9, 115.2, 117.3, 117.6, 121.1, 121.6, 123.8, 124.7, 125.1, 125.2, 129.2, 129.7, 132.0, 137.4, 146.7, 148.2, 162.0. HRMS (EI) otrzymano 457.1786 [M⁺], obliczono 457.1790 (C₃₀H₂₃N₃O₂). UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} (ε × 10⁻³) 300 (23,9), 328 (19,0) nm.



1-cyano-2-(etoksykarbonylo)-5-[4-(*N,N*-difenyloamino)fenylo] -indolizyna (170)

Produkt otrzymano z indolizyny **139** (182 mg, 0.85 mmola) i 4-bromo-*N,N*-difenyloaminy (331 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂, AcOEt/heksan, 1:9). Frakcje zawierające produkt połączone, odparowano i rechromatografowano (SiO₂, AcOEt/heksan, 1:7). Uzyskany produkt był nadal zanieczyszczony dlatego wykonano ponownie chromatografię kolumnową (SiO₂, toluen). Otrzymano 12 mg produktu (3%).

R_f 0.48 (SiO₂, CH₂Cl₂). ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 6.98 (dd, *J*₁ = 6.9 Hz, *J*₂ = 1.0 Hz, 1H, ind), 7.07, 7.58 (AA'BB', *J* = 8.8 Hz, 2x2H, C₆H₄), 7.17 (m, 6H, Ph), 7.39 (m, 4H + 1H, Ph + ind), 7.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, ind), 7.87 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, ind). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 14.1, 60.8, 81.5, 114.8, 115.0, 116.1, 116.2, 120.0, 121.0, 124.3, 124.7, 125.4, 125.7, 129.7, 129.8, 138.6, 139.6, 146.4, 149.0, 161.9. HRMS (EI) otrzymano 457.1786 [M⁺], obliczono 457.1790 (C₃₀H₂₃N₃O₂).

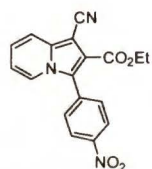


1-cyano-2-(etoksykarbonylo)-3-(4-metoksyfenylo)-indolizyna (171)

Produkt otrzymano z indolizyny **139** (182 mg, 0.85 mmola) i 4-

bromoanizolu (128 μL , 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2 , AcOEt/heksan, 1:4). Otrzymano 71 mg produktu (26%).

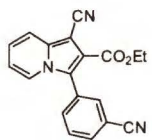
Temp. topn. 149 - 150°C. R_f 0.33 (SiO_2 , CH_2Cl_2). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 3.89 (s, 3H, CH_3), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 6.73 (m, 1H, ind), 7.06, 7.36 (AA'BB', $J = 8.7$ Hz, 2x2H, C_6H_4), 7.12 (m, 1H, ind), 7.71 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ind), 7.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, ind). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 13.9, 55.3, 61.0, 83.2, 114.1, 114.3, 115.6, 118.4, 118.6, 120.4, 123.6, 124.2, 129.7, 132.2, 137.8, 160.5, 162.7. HRMS (EI) otrzymano 320.1171 [M^+], obliczono 320.1161 ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$). UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 356 (4,8) nm.



1-cyano-2-etoksykarbonylo-3-(4-nitrofenylo)-indolizyna (172)

Produkt otrzymano z indolizyny **139** (182 mg, 0.85 mmola) i 1-bromo-4-nitrobenzenu (206 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2 , MeOH/ CH_2Cl_2 , 2:98). Frakcje zawierające produkt połączono, odparowano i krystalizowano z etanolu. Otrzymano 231 mg produktu (81%).

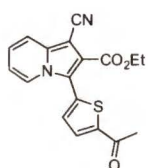
Temp. topn. 182-183°C (EtOH). R_f 0.33 (SiO_2 , CH_2Cl_2). ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 7.01 (m, 1H, ind), 7.38 (m, 1H, ind), 7.79 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ind), 7.88, 8.40 (AA'BB', $J = 8.8$ Hz, 2x2H, C_6H_4), 8.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, ind). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 13.6, 60.7, 82.4, 114.9, 115.4, 117.7, 118.2, 123.6, 125.1, 125.7, 126.8, 132.7, 135.2, 137.9, 147.8, 161.6. HRMS (EI) otrzymano 335.0909 [M^+], obliczono 335.0906 ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$). UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 353 (9,3) nm.



1-cyano-3-(3-cyjanofenylo)-2-etoksykarbonyloindolizyna (173)

Produkt otrzymano z indolizyny **139** (182 mg, 0.85 mmola) i 3-bromobenzonitrylu (186 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2 , MeOH/ CH_2Cl_2 , 2:98). Otrzymano 161 mg produktu (60%).

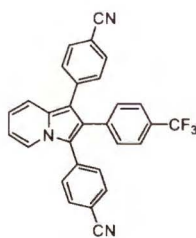
Temp. topn. 207 - 208°C (EtOH). R_f 0.33 (MeOH/CH₂Cl₂, 1:99). ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 6.99 (td, J_1 = 6.9 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H, ind), 7.37 (ddd, J_1 = 9.1 Hz, J_2 = 6.7 Hz, J_3 = 0.8 Hz, 1H, ind), 7.77 (m, 2H, ind), 7.90 (m, 1H, Ar), 8.03 (m, 1H, Ar), 8.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H, ind), 8.10 (m, 1H, Ar). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 13.5, 60.6, 82.0, 111.8, 114.9, 115.3, 117.6, 118.1, 118.4, 125.2, 125.5, 126.9, 129.7, 129.9, 133.1, 135.0, 136.1, 137.7, 161.7. HRMS (EI) otrzymano 315.1014 [M⁺], obliczono 315.1008 (C₁₉H₁₃N₃O₂); UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 336 (6,5), 352 (6,2) nm.



3-(5-acetyltiofen-2-yl)-1-cyano-2-(etoksykarbonylo)-indolizyna (174)

Produkt otrzymano z indolizyny **139** (182 mg, 0.85 mmola) i 2-acetylo-5-bromotiofenu (209 mg, 1.02 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂, 2:98). Otrzymano 115 mg produktu (40%).

Temp. topn. 184-186°C. R_f 0.67 (MeOH/CH₂Cl₂, 1:99). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.62 (s, 3H, CH₃), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 6.86 (m, 1H, ind), 7.22 (ddd, J_1 = 9.0 Hz, J_2 = 6.7 Hz, J_3 = 0.9 Hz, 1H, ind), 7.30 (d, J = 3.9 Hz, 1H, tiofen), 7.76 (dt, J_1 = 9.0 Hz, J_2 = 1.1 Hz, 1H, ind), 7.79 (d, J = 3.8 Hz, 1H, tiofen), 8.03 (dt, J_1 = 7.1 Hz, J_2 = 1.1 Hz, 1H, ind). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.9, 26.9, 61.5, 84.5, 114.7, 115.1, 118.7, 120.1, 121.1, 124.3, 124.6, 132.2, 132.2, 136.0, 138.5, 147.0, 161.9, 190.3. HRMS (EI) otrzymano 338.0727 [M⁺], obliczono 338.0727 (C₁₈H₁₄N₂O₃S). UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) 351 (11,8) nm.

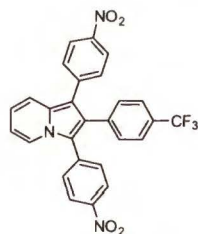


1,3-bis(4-cyjanofenylo)-2-(4-trifluorometylofenylo)-indolizyna (175)

W zaargonowanym Schlencku umieszczono indolizynę **141** (111 mg, 0.425 mmola), 4-bromobenzonitryl (155 mg, 0.85 mmola), KOAc (83 mg, 0,85 mmola). Dodano NMP (0.85 ml) i Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15 mg, 0.02125 mmola). Całość mieszano w atmosferze argonu,

w temperaturze 100°C przez 10 minut. Po tym czasie dodano H₂O (15 µL, 0.85 mmola) i mieszano w tej samej temperaturze przez noc. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej, rozcieńczono chlorkiem metylenu i przemyto wodą. Warstwę organiczną zebrano i suszono bezwodnym Na₂SO₄. Po odsączeniu środka suszącego przesącz odparowano z żelcem i chromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 1:4, następnie 1:3). Otrzymano 123 mg produktu (62%).

Temp. topn. 227-228 °C (AcOEt/heksan). R_f 0.6 (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 3:1). ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 6.80 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, ind), 7.04 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, ind), 7.23, 7.54 (AA'BB', *J* = 7.8 Hz, 2x2H, C₆H₄), 7.35, 7.62 (AA'BB', *J* = 7.9 Hz, 2x2H, C₆H₄), 7.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, ind), 7.78, 7.90 (AA'BB', *J* = 7.9 Hz, 2x2H, C₆H₄), 8.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, ind). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 108.2, 110.4, 111.9, 113.0, 117.2, 118.6, 119.0, 121.4, 121.7, 122.9, 123.1, 125.2, 125.8, 127.2, 127.5, 130.3, 130.9, 131.4, 131.5, 132.3, 132.9, 134.5, 138.0, 138.9. HRMS (EI) otrzymano 463.1306 [M⁺], obliczono 463.1296 (C₂₉H₁₆F₃N₃). UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} (ε × 10⁻³) 367 (14,0) nm.

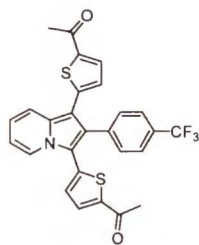


1,3-bis(4-nitrofenylo)-2-(4-trifluorometylofenylo)-indolizyna (176)

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (222 mg, 0.85 mmola) i 1-bromo-4-nitrobenzenu (343 mg, 1.70 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 1:1). Frakcje zawierające produkt połączono, odparowano i ponownie chromatografowano (SiO₂, AcOEt/heksan, 1:4 następnie 1:2). Otrzymano 242 mg produktu (56%).

Temp. topn. 242°C (AcOEt/heksan). R_f 0.46 (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 1:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.71 (7, *J* = 6.7 Hz, 1H, ind), 6.98 (dd, *J*₁ = 8.6 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, 1H, ind), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C₆H₄), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, C₆H₄), 7.47 (m, 2x2H, C₆H₄), 7.66 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, ind), 8.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, ind), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, C₆H₄), 8.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, C₆H₄). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 112.6, 113.1, 117.8, 121.3, 121.5, 122.4, 123.9, 124.4, 125.5, 127.0, 129.3, 129.5, 130.3, 131.1, 131.2, 132.1, 136.9, 137.3, 141.3, 145.8,

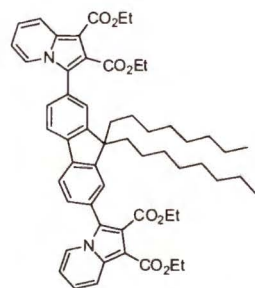
147.0. HRMS (EI) otrzymano 503.1093 [M⁺], obliczono 503.1093 (C₂₇H₁₆F₃N₃O₄). UV-Vis (MeCN): λ_{max} (ε × 10⁻³) 423 (17,3) nm.



1,3-bis(5-acetyltiofen-2-ylo)-2-(4-trifluorometylofenylo)-indolizyna (177)

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (222 mg, 0.85 mmola) i 5-acetylo-2-bromotiofenu (349 mg, 1.70 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano z żelem i chromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 1:1). Frakcje zawierające zanieczyszczony produkt połączono i rechromatografowano (SiO₂, AcOEt/heksan, 2:3). Otrzymano 93 mg produktu (22%).

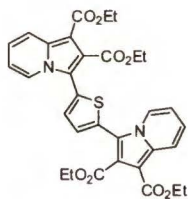
Temp. topn. 177-178 °C (AcOEt/heksan). R_f 0.5 (SiO₂, CH₂Cl₂). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.52 (s, 3H, Ac), 2.55 (s, 3H, Ac), 6.91 (d, J = 3.4 Hz, 1H, tiofen), 6.74 (t, J = 6.5 Hz, 1H, ind), 6.95 (d, J = 3.2 Hz, 1H, tiofen), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H, ind), 7.33, 7.55 (AA'BB', J = 8.2 Hz, 2x2H, C₆H₄), 7.54 (m, 1H, tiofen), 7.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H, tiofen), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H, ind), 8.29 (d, J = 7.1 Hz, 1H, ind). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 26.5, 26.7, 107.1, 113.1, 116.1, 118.3, 121.6, 123.3, 125.3, 126.7, 128.5, 129.6, 129.8, 129.9, 131.2, 132.5, 132.6, 133.1, 137.5, 138.9, 142.2, 144.9, 145.0, 190.3, 190.4. HRMS (EI) otrzymano 509.0727 [M⁺], obliczono 509.0731 (C₂₇H₁₈F₃NO₂S₂). UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} (ε × 10⁻³) 399 (14,6) nm.



2,7-bis[1,2-bis(etoksykarbonylo)-indolizyn-3-ylo]-9,9-dioctylfluoren (178)

Produkt otrzymano z indolizyny **12** (222 mg, 0.85 mmola) i 2,7-dibromo-9,9-dioctylfluorenu (280 mg, 0.51 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i chromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂). Frakcje zawierające produkt połączono i odparowano. Otrzymany osad przemyto 3-krotnie wrzącym EtOH i chromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂). Zebrano, połączono i odparowano frakcje zawierające produkt. Uzyskany w ten sposób osad był lekko zanieczyszczony dlatego ponownie go przechromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 3:1). Otrzymano 93 mg produktu (24%).

Temp. topn. 194 - 195°C (CH₂Cl₂/EtOH). R_f 0,43 (Al₂O₃, AcOEt/heksan 1:4). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.72 (br s, 4H, CH₂), 0.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, CH₃), 1.09 (m, 16H, CH₂), 1.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H, CH₂), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, CH₃), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, CH₃), 2.00 (m, 4H, CH₂), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 6.73 (m, 2H, ind), 7.13 (m, 2H, ind), 7.53 (m, 4H, fluoren), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, fluoren), 8.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, ind), 8.29 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, ind). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 14.0, 14.1, 14.5, 22.5, 24.1, 29.3, 29.4, 30.1, 31.7, 40.2, 55.5, 59.9, 61.2, 102.2, 113.4, 120.5, 122.5, 123.3, 123.4, 124.7, 125.1, 128.0, 128.8, 135.4, 141.0, 151.8, 163.8, 166.3. HRMS (EI) otrzymano 931.4876 [M⁺⁺ Na], obliczono 931.4873 (C₅₇H₆₈N₂O₈Na). Anal. elem. obliczono dla C₅₇H₆₈N₂O₈: C, 75.30; H, 7.54; N, 3.08, otrzymano: C, 75.19; H, 7.49; N, 3.30. UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} (ε × 10⁻³) 304 (28,4), 345 (42,4) nm.



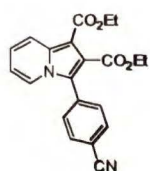
2,5-bis[1,2-bis(etoksykarbonylo)-indolizyn-3-ylo]-tiofen (179)

Produkt otrzymano z indolizyny **12** (222 mg, 0.85 mmola) i 2,5-dibromotiofenu (57 μL, 0.51 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i chromatografowano (SiO₂, toluen, następnie toluen/AcOEt, 95:5). Otrzymano 92 mg produktu (36%).

Temp. topn. 123-124°C (CH₂Cl₂/EtOH). R_f 0.54 (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂, 1:99). ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, Et), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, Et), 4.27 (m, 8H, Et), 7.08 (td, *J*₁ = 6.8 Hz, *J*₂ = 1.1 Hz, 2H, ind), 7.40 (m, 2H, ind), 7.58 (s, 2H, ind), 8.17 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, ind), 8.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, ind). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 13.8, 14.2, 59.7, 61.1, 101.2, 114.6, 116.0, 119.1, 123.6, 124.8, 125.3, 130.1, 130.2, 135.0, 162.5, 165.0. HRMS (EI) otrzymano 602.1716 [M⁺], obliczono 602.1723 (C₃₂H₃₀N₂O₈S). UV-Vis (acetonitryl): λ_{max} (ε × 10⁻³) 303 (19,7), 343 (22,8) nm.

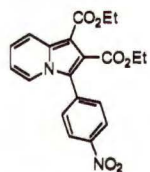
Ogólna procedura arylowania pochodnych indolizyny – Metoda Doucet'a (Metoda B)

W Schlencku, w atmosferze argonu, umieszczono bromek arylu (0.85 mmola), pochodną indolizyny (1.28 mmola), KOAc (167 mg, 1.70 mmola) oraz Pd(OAc)₂ (2.9 mg, 12.8 μmola). Dodano DMAc (2.55 mL) i całość ogrzewano w temperaturze 130°C przez 20 godz. Po zakończeniu reakcji otrzymaną mieszaninę ochłodzono do temp. bliskiej temp. pokojowej, następnie rozcieńczono chlorkiem metylenu i przemyto wodą. Warstwę organiczną wysuszono bezwodnym Na₂SO₄. Po odsączeniu środka suszącego odparowano rozpuszczalniki. Szczegóły dotyczące oczyszczania mieszaniny reakcyjnej podano poniżej.



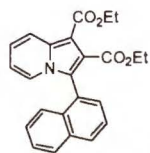
3-(4-cyjanofenilo)-1,2-bis(etoksykarbonylo)-indolizyna (151)

Produkt otrzymano z indolizyny **12** (334 mg, 1.28 mmola) i 4-bromobenzonitrylu (155 mg, 0.85 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i chromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂). Otrzymano 208 mg produktu (67%).



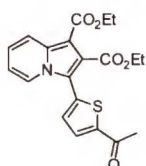
1,2-bis(etoksykarbonylo)-3-(4-nitrofenilo)indolizyna (152)

Produkt otrzymano z indolizyny **12** (334 mg, 1.28 mmola) i 1-bromo-4-nitrobenzenu (172mg, 0.85 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i chromatografowano (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂, 2:98). Otrzymano 285 mg produktu (88%).



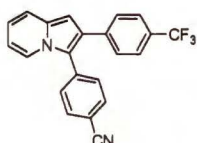
1,2-bis(etoksykarbonylo)-3-(α-naftylo)indolizyna (153)

Produkt otrzymano z indolizyny **12** (334 mg, 1.28 mmola) i 1-bromonaftalenu (176 mg, 0.85 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i chromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂). Frakcje zawierające produkt połączono, odparowano i rechromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 3:1). Otrzymano 210 mg produktu (64%).



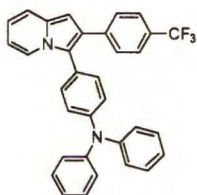
**3-(5-acetyltiofen-2-ylo)-1,2-bis(etoksykarbonylo)indolizyna
(154)**

Produkt otrzymano z indolizyny **12** (334mg, 1.28 mmola) i 2-acetylo-5-bromotiofen (174 mg, 0.85 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i chromatografowano (SiO₂, AcOEt/toluen, 5:95). Otrzymano 164 mg produktu (50%).



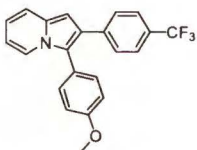
**3-(4-cyjanofenylo)-2-(4-trifluorometylofenylo)indolizyna
(155)**

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (334 mg, 1.28 mmola) i 4-bromobenzonitrylu (155 mg, 0.85 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano z żelem (SiO₂) i chromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 1:2). Otrzymano 279 mg produktu (91%).



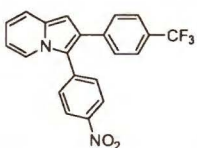
**3-(4-(N,N-difenyloamino)fenylo)-2-(4-trifluorometylofenylo)-
indolizyna (156)**

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (334 mg, 1.28 mmola) i 4-bromo-N,N-difenyloaniliny (275 mg, 0.85 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano z żelem i chromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 1:9). Otrzymano 321 mg produktu (75%).



**3-(4-metoksyfenylo)-2-(4-trifluorometylofenylo)indolizyna
(157)**

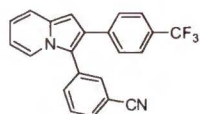
Produkt otrzymano z indolizyny **141** (334 mg, 1.28 mmola) i 1-bromo-4-metoksybenzenu (106 µL, 0.85 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano z żelem (SiO₂) i chromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 1:4, następnie 1:3). Otrzymano 135 mg produktu (43%).



3-(4-nitrofenylo)-2-(4-trifluorometylofenylo)indolizyna (158)

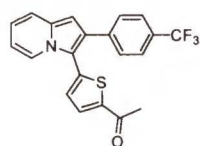
Produkt otrzymano z indolizyny **141** (334mg, 1.28 mmola) i 1-bromo-4-nitrobenzenu (172 mg, 0.85 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano z żelem (SiO₂) i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 1:1). Frakcje zawierające produkt

połączono, odparowano i rechromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 1:2). Otrzymano 313 mg produktu (96%).



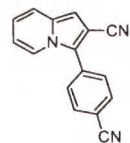
3-(3-cyjanofenylo)-2-(4-trifluorometylofenylo)-indolizyna (159)

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (334 mg, 1.28 mmola) i 3-bromobenzonitrylu (155 mg, 0.85 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano z żelcem (SiO₂) i chromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 1:4, następnie 1:2). Otrzymano 288 mg produktu (94%).



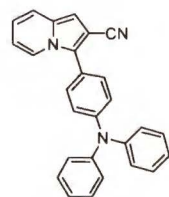
3-(5-acetylotiofen-2-ylo)-2-(4-trifluorometylofenylo)-indolizyna (160)

Produkt otrzymano z indolizyny **141** (334 mg, 1.28 mmola) i 2-acetylo-5-bromotiofen (174 mg, 0.85 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano z żelcem i chromatografowano (SiO₂, CH₂Cl₂/heksan, 1:1). Otrzymano 302 mg produktu (92%).



2-cyano-3-(4-cyjanofenylo)-indolizyna (161)

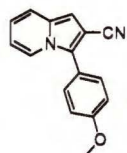
Produkt otrzymano z indolizyny **140** (182 mg, 1.28 mmola) i 4-bromobenzonitrylu (155 mg, 0.85 mmola). Otrzymany osad rozpuszczono w chlorku metylenu i odparowano z niewielką ilością żelcu (SiO₂). Całość naniesiono na kolumnę chromatograficzną (SiO₂, AcOEt/heksan, 1:9). Frakcje zawierające czysty produkt połączono, rozpuszczalniki odparowano. Otrzymaną pozostałość przekryształizowano z EtOH. Uzyskano 181 mg produktu (88%).



2-cyano-3-(4-(N,N-difenyloamino)fenylo)-indolizyna (162)

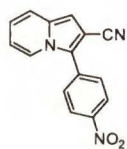
Produkt otrzymano z indolizyny **140** (182 mg, 1.28 mmola) i 4-bromo-*N,N*-difenylolaniliny (275 mg, 0.85 mmola). Otrzymaną mieszaninę oczyszczano chromatograficznie (SiO₂, toluen/heksan, 7:3, następnie 2:3, 1:1). W trakcie rozdzielania nie udało się wyodrębnić czystego produktu. Uzyskaną mieszaninę produktów (złożoną z produktów 1,3-dipodstawienia, 3-monopodstawienia oraz nieprzereagowanej indolizyny)

odparowano do sucha. Następnie rozpuszczono ją w niewielkiej ilości toluenu i chromatografowano (SEC, toluen). Frakcje zawierające czysty produkt połączono i odparowano. Otrzymany osad krystalizowano z układu CH_2Cl_2 /heksan. Otrzymano 239 mg produktu (73%).



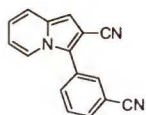
2-cyano-3-(4-metoksyfenylo)-indolizyna (163)

Produkt otrzymano z indolizyny **140** (182 mg, 1.28 mmola) i 1-bromo-4-metoksybenzenu (106 μL , 0.85 mmola). Mieszaninę reakcyjną oczyszczano chromatograficznie (SiO_2 , CH_2Cl_2 /heksan, 1:1, następnie 2:1). Frakcje zawierające produkt połączono, rozpuszczalniki oddestylowano. Otrzymany osad przekrystalizowano z etanolu uzyskując 161 mg produktu (76%).



2-cyano-3-(4-nitrofenylo)-indolizyna (164)

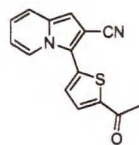
Produkt otrzymano z indolizyny **140** (182 mg, 1.28 mmola) i 1-bromo-4-nitrobenzenu (172 mg, 0.85 mmola). Uzyskany po wstępnym przerobieniu mieszaniny poreakcyjnej osad krystalizowano z EtOH otrzymując w ten sposób 193 mg produktu. Przesącz, który zawierał pewną ilość związku docelowego odparowano z niewielką ilością żelu (SiO_2) i naniesiono na kolumnę chromatograficzną (DCVC, SiO_2 , heksan/ octan etylu 4:1). Frakcje zawierające czysty produkt połączono i rozpuszczalniki odparowano. Uzyskano w ten sposób dodatkowo 22 mg produktu (96%).



2-cyano-3-(3-cyjanofenylo)-indolizyna (165)

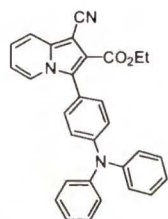
Produkt otrzymano z indolizyny **140** (182 mg, 1.28 mmola) i 3-bromobenzonitrylu (155 mg, 0.85 mmola). Otrzymaną mieszaninę reakcyjną rozpuszczono w chlorku metylenu i odparowano z niewielką ilością żelu (SiO_2). Całość naniesiono na kolumnę chromatograficzną (SiO_2 , AcOEt/heksan, 1:9 następnie 1:4). W trakcie podziału nie udało się uzyskać czystego produktu. Frakcje w których obecny był produkt połączono. Po odparowaniu rozpuszczalników otrzymaną mieszaninę ponownie chromatografowano (SiO_2 , CH_2Cl_2 /heksan, 2:1). Frakcje zawierające czysty

produkt połączono i otrzymany osad krystalizowano z układu CH₂Cl₂/AcOEt uzyskując 171 mg produktu (83%)



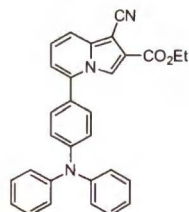
3-(5-acetyltiofen-2-ylo)-2-cyjanoindolizyna (167)

Produkt otrzymano z indolizyny **140** (182 mg, 1.28 mmola) i 2-acetylo-5-bromotiofenu (174 mg, 0.85 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano z niewielką ilością żelu (SiO₂) i naniesiono na kolumnę chromatograficzną (SiO₂, toluen, następnie AcOEt/toluen, 2:98). Z frakcji zawierających produkt oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalniki i pozostałość krystalizowano z etanolu. Otrzymano 184 mg produktu (82%).



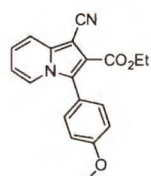
1-cyano-2-(etoksykarbonylo)-3-[4-(*N,N*-difenyloamino)fenylo]-indolizyna (169)

Produkt otrzymano z indolizyny **139** (274 mg, 1.28 mmola) i 4-bromo-*N,N*-difenyloaniliny (275 mg, 0.85 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂, AcOEt/heksan, 1:7). Otrzymano 147 mg produktu (38%).



1-cyano-2-(etoksykarbonylo)-5-[4-(*N,N*-difenyloamino)fenylo]-indolizyna (170)

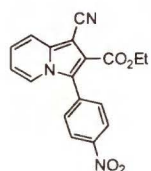
Produkt otrzymano z indolizyny **139** (274 mg, 1.28 mmola) i 4-bromo-*N,N*-difenyloaniliny (275 mg, 0.85 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂, AcOEt/heksan, 1:9). Frakcje zawierające produkt połączono, odparowano i rechromatografowano (SiO₂, AcOEt/heksan, 1:7). Uzyskany produkt był nadal zanieczyszczony dlatego wykonano ponownie chromatografię kolumnową (SiO₂, toluen). Otrzymano 16 mg produktu (4%).



1-cyano-2-(etoksykarbonylo)-3-(4-metoksyfenylo)-indolizyna (171)

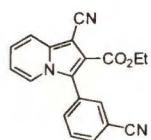
Produkt otrzymano z indolizyny **139** (274 mg, 1.28 mmola) i 1-bromo-4-metoksybenzenu (106 μL, 0.85 mmola). Mieszaninę

reakcyjną odparowano i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2 , AcOEt/heksan, 1:4). Otrzymano 84 mg produktu (31%).



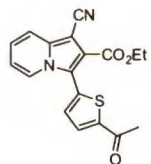
1-cyano-2-etoksykarbonylo-3-(4-nitrofenylo)-indolizyna (172)

Produkt otrzymano z indolizyny **139** (274 mg, 1.28 mmola) i 1-bromo-4-nitrobenzenu (172 mg, 0.85 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2 , AcOEt/heksan, 2:3). Otrzymano 208 mg produktu (73%).



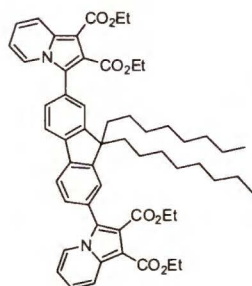
1-cyano-3-(3-cyjanofenylo)-2-(etoksykarbonylo)-indolizyna (173)

Produkt otrzymano z indolizyny **139** (274 mg, 1.28 mmola) i 3-bromobenzonitrylu (155 mg, 0.85 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2 , AcOEt/heksan, 1:2). Otrzymano 187 mg produktu (70%).



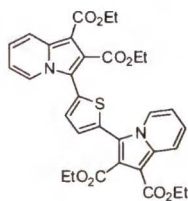
3-(5-acetyltiofen-2-ylo)-1-cyano-2-(etoksykarbonylo)indolizyna (174)

Produkt otrzymano z indolizyny **139** (274 mg, 1.28 mmola) i 2-acetylo-5-bromotiofenu (174 mg, 0.85 mmola). Mieszaninę reakcyjną odparowano i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2 , AcOEt/heksan, 1:2). Frakcje zawierające lekko zanieczyszczony produkt połączono, odparowano i rechromatografowano (SiO_2 , AcOEt/heksan, 1:3). Po krystalizacji z Et_2O otrzymano 158 mg produktu (55%).



2,7-bis[1,2-bis(etoksykarbonylo)-indolizyn-3-ylo]-9,9-dioctylofluoren (178)

Produkt otrzymano z indolizyny **12** (784 mg, 3 mmole) i 2,7-dibromo-9,9-dioctylofluorenu (548 mg, 1 mmol). Mieszaninę reakcyjną odparowano i chromatografowano (SiO_2 , CH_2Cl_2 /heksan 3:2). Frakcje zawierające produkt połączono i odparowano. Otrzymany produkt przekryształizowano trzykrotnie z układu CH_2Cl_2 /etanol uzyskując 527 mg związku (58%).



2,5-bis[1,2-bis(etoksykarbonylo)-indolizyn-3-ylo]-tiofen (179)

Produkt otrzymano z indolizyny **12** (784 mg, 3 mmole) i 2,5-dibromotiofenu (242 mg, 1 mmol). Mieszaninę reakcyjną odparowano i chromatografowano (SiO₂, toluen, następnie toluen/AcOEt, 95:5). Otrzymano 283 mg produktu (47%).

6. Wykaz materiałów źródłowych

1. http://en.wikipedia.org/wiki/George_Mallory
2. A. Angeli, *Gazz. Chim. Ital.* **1890**, *26*, 1793
3. M. Scholtz, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1912**, *45*, 734
4. a) L.-L. Gundersen, C. Charnock, A.H. Negussie, F. Rise, S. Teklu, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2007**, *30*, 26; b) A. Hazra, S. Mondal, A. Maity, S. Naskar, P. Saha, R. Paira, K.B. Sahu, P. Paira, S. Ghosh, C. Sinha, A. Samanta, S. Banerjee, N.B. Mondal, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2132
5. a) H. Zhou, D.P. Danger, S.T. Dock, L. Hawley, S.G. Roller, C.D. Smith, A.L. Handlon, *Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 19; b) S. Hagishita, M. Yamada, K. Shirahase, T. Okada, Y. Murakami, Y. Ito, T. Matsuura, M. Wada, T. Kato, M. Ueno, Y. Chikazawa, K. Yamada, T. Ono, I. Teshirogi, M. Ohtani, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3636; c) R.C. Oslund, N. Cermak, M.H. Gelb, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4708; d) G.V. Crichlow, M. Nukaga, V.R. Doppalapudi, J.D. Buynak, J.R. Knox, *Biochemistry* **2001**, *40*, 6233; e) L.-L. Gundersen, K.E. Malterud, A.H. Negussie, F. Rise, S. Teklu, O.B. Østby, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5409; f) T. Weide, L. Arve, H. Prinz, H. Waldmann, H. Kessler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 59; g) S. Teklu, L.-L. Gundersen, T. Larsen, K.E. Malterud, F. Rise, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3127
6. a) J. Gubin, J. Lucchetti, J. Mahaux, D. Nisato, G. Rosseels, M. Clinet, P. Polster, P. Chatelain, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 981; b) J. Gubin, H. de Vogelaer, H. Inion, C. Houben, J. Lucchetti, J. Mahaux, G. Rosseels, M. Peiren, M. Clinet, P. Polster, P. Chatelain, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1425; c) S.P. Gupta, A.N. Mathur, A.N. Nagappa, D. Kumar, S. Kumaran, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 867
7. a) W. Chai, J.G. Breitenbucher, A. Kwok, X. Li, V. Wong, N.I. Carruthers, T.W. Lovenberg, C. Mazur, S.J. Wilson, F.U. Axe, T.K. Jones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1767; b) J. Bermudez, C.S. Fake, G.F. Joiner, K.A. Joiner, F.D. King, W.D. Miner, G.J. Sanger, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1924
8. a) H. Li, Z. Xia, S. Chen, K. Koya, M. Ono, L. Sun, *Organic Process Research & Development* **2007**, *11*, 246; b) D.A. James, K. Koya, H. Li, G. Liang, Z. Xia, W. Ying, Y. Wu, L. Sun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1784; c) Y.-M. Shen, P.-C. Lv, W. Chen, P.-G. Liu, M.-Z. Zhang, H.-L. Zhu, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3184
9. a) G.S. Singh, E.E. Mmatli, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5237; b) A.I. Nasir, L.-L. Gundersen, F. Rise, Ø. Antonsen, T. Kristensen, B. Langhelle, A. Bast, I. Custers, G.R.M.M. Haenen, H. Wikström, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1829
10. a) J.P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 571; b) J.P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 675; c) J.P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 625; d) J.P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 191
11. a) D.W. Knight, A.W. Sibley, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6607; b) S. Aoyagi, T.-C. Wang, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11393; c) F. Abe, Y. Iwase, T. Yamauchi, K. Honda, N. Hayashi, *Phytochemistry* **1995**, *39*, 695
12. A.V. Kel'in, A.W. Sromek, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2074
13. A.E. Tschitschibabin, E.N. Stepanow, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1929**, *62*, 1068
14. V. Boekelheide, R.J. Windgassen, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1456
15. F.W. Kröck, F. Kröhnke, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1629

16. A.E. Tschitschibabin, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1927**, 60, 1607
17. D.R. Bragg, D.G. Wibberley, *J. Chem. Soc.* **1962**, 2627
18. a) T. Melton, D.G. Wibberley, *J. Chem. Soc. [C]* **1967**, 983; b) F.W. Kröck, F. Kröhnke, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 669
19. F.W. Kröck, F. Kröhnke, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 659
20. E.M. Roberts, M. Gates, V. Boekelheide, *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 1443
21. V. Boekelheide, W. Feely, *J. Org. Chem.* **1959**, 22, 589
22. a) E.T. Borrows, D.O. Holland, *J. Chem. Soc.* **1947**, 672; b) O. Diels, K. Alder, W. Friedrichsen, H. Klare, H. Winker, H. Schrum, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1933**, 505, 133; c) C.L. Wilson, *J. Chem. Soc.* **1945**, 63; d) P. Krumholtz, *Sel. Chim.* **1949**, 8, 3; e) K. Brand, K. Reuter, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1939**, 72, 1669
23. J. Hurst, T. Melton, D.G. Wibberley, *J. Chem. Soc.* **1965**, 2948
24. M.L. Bode, P.T. Kaye, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2612
25. D. Basavaiah, A.J. Rao, *Chem. Commun.* **2003**, 604
26. D.W. Adamson, P.A. Barrett, J.W. Billingham, T.S.G. Jones, *J. Chem. Soc.* **1957**, 2315
27. a) D.W. Adamson, P.A. Barrett, J.W. Billingham, T.S.G. Jones, *J. Chem. Soc.* **1958**, 312; b) P.A. Barrett *J. Chem. Soc.* **1958**, 326
28. O. Diels, K. Adler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, 498, 16; **1933**, 505, 103; **1934**, 510, 87
29. B.S. Thayagarajan, P.V. Gopalakrishnan, *Tetrahedron* **1965**, 21, 3305
30. L.K. Dalton, T. Teitel, *Aust. J. Chem.* **1969**, 22, 1525
31. V. Boekelheide, K. Fahrenholtz, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 458
32. a) R. Huisgen, R. Grashey, E. Steingruber, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1441; b) W.J. Linn, O.W. Webster, R.E. Benson, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3651
33. a) C.A. Henrick, E. Ritchie, W.C. Taylor, *Aust. J. Chem.* **1967**, 20, 2467; b) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, Y. Sekine, T. Kutsuma, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, 21, 1118; c) T. Kutsuma, Y. Sekine, K. Fujiyama, Y. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, 20, 2701; d) N. Basketter, A.O. Plunkett, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1578; e) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakchi, G. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1973**, 2089; f) T. Sasaki, K. Kanematsu, Y. Yukimoto, *J. Chem. Soc. [C]* **1970**, 481; g) T. Sasaki, Y. Yoshioka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 803
34. a) R. Bonneau, M.T.H. Liu, R. Lapouyade, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1989**, 1547; b) J.E. Jackson, N. Soundararajan, M.S. Platz, M.T.H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5595; c) A.F. Khlebnikov, R.R. Kostikov, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1987**, 856; d) A. Padwa, D.J. Austin, L. Precedo, L. Zhi, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1144
35. a) H. Pauls, F. Kröhnke, *Chem. Ber.* **1977**, 110, 1294; b) R.A. Nugent, M. Murphy, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2206
36. a) O. Tsuge, S. Kanemasa, S. Karaoka, S. Takenaka, *Chem. Lett.* **1984**, 279; b) Y. Miki, H. Hachiken, S. Takemura, M. Ikeda *Heterocycles* **1994**, 22, 701
37. a) J. Agejas, A.M. Cuadro, M. Pastor, J.J. Vaquero, J.L. Garcia-Navio, J. Alvarez-Builla, *Tetrahedron* **1995**, 51, 12425; b) I.I. Druta, M.A. Andrei, C.I. Ganj, P.S. Aburel, *Tetrahedron* **1999**, 55, 13063; c) F. Liang, J. Hu, L. Zhang, Y. Hu, H. Hu, *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, 38, 853; d) U. Bora, A. Saikia, R.C. Boruah, *Org. Lett.* **2003**, 5, 435; e) F. Delattre, P. Woisel, G. Surpateanu, F. Cazier, P. Blach, *Tetrahedron* **2005**, 61, 3939; f) K. Sarkunam, M. Nallu, *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, 42, 5; g) A.V. Rotaru, I.D. Druta, T. Oeser, T.J.J. Müller, *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1798; h) B.-X. Wang, W.-W. Liu, T. He, H.-W. Hu, *Chin. J. Chem.* **2006**, 26, 279; i) B. Furudi, R. Dinica, I.I. Druta, M. Demeunynck, *Synthesis* **2006**, 16, 2640
38. Z. Mao, X. Li, X. Lin, P. Lu, Y. Wang, *Tetrahedron* **2012**, 68, 85
39. a) E. Bacu, D. Samson-Belei, G. Nowogrocki, A. Couture, P. Grandclaoudon, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2377; b) Y. Liu, H.-Y. Hu, Q.-J. Liu, H.-W. Hu, J.-H. Xu,

- Tetrahedron* **2007**, *63*, 2024; c) H. Hu, K. Shi, R. Hou, Z. Zhang, Y. Zhu, J. Zhou, *Synthesis* **2010**, *23*, 4007; d) Y. Liu, Y. Zhang, Y.-M. Shen, H.-W. Hu, J.-H. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2449
40. Y. Liu, J.-W. Sun, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1191
41. a) N.E. Dontsova, V.N. Nesterov, A.M. Shestopalov, V.P. Litvinov, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 1239; b) E. Bouladakis, B. Chung, M.R.J. Elsegood, G.W. Weaver, *Synlett* **2002**, *9*, 1547; c) M. Kucukdisli, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4555; d) X. Fang, Y.-M. Wu, J. Deng, S.-W. Wang, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5487; e) H. Togo, S. Iida, *Synthesis* **2006**, *14*, 2159; f) L. El Kaim, M. Gizolme, L. Grimaud, *Synthesis* **2007**, *2*, 227 g) R.E. Banks, S.M. Hitchen, J. Thomson, *J. Fluorine Chem.* **1982**, *20*, 127; h) R.E. Banks, S.N. Mohialdin, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *34*, 275; i) S. Zhu, C. Qin, Y.-L. Wang, Q. Chu, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 183; j) X. Fang, Y.-M. Wu, J. Deng, S.-W. Wang, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5487; k) Y. Yang, C. Huang, H. Jin, Q. Yang, *Synthesis* **2011**, *21*, 3447; l) K. Wu, K.-Y. Chen, *Synthesis*, **2003**, *1*, 35; m) X. Zhang, W. Huang, *Synthesis* **1999**, *1*, 51; n) K. Wu, Q.-Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **2003**, 122, 171
42. W. Augstein, F. Kröhnke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 697, 158
43. D.I. Schütze, F. Kröhnke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 765, 20
44. T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, G. Ito, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4947
45. Z. Tamura, N. Tsujimoto, Z. Sumida, M. Ikeda, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 21
46. a) Y. Tamura, Y. Sumida, M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 1058; b) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, G. Ito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 2089; c) Y. Tamura, Y. Sumida, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 2091
47. J.W. Lown, K. Matsumoto, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 1165
48. F. Kröhnke, W. Weis, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, 679, 136
49. R. Bonneau, Y.N. Ramoshin, M.T.H. Liu, S.E. MacPherson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 509
50. D. Basavaiah, B. Devendar, D.V. Lenin, T. Satyanarayana, *Synlett* **2009**, *3*, 411
51. a) L.K. Dalton, T. Teitei, *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 2053; b) C.O. Bender, R. Bonnet, *J. Chem. Soc. [C]* **1968**, 3036; c) R. Bonnet, I.A.D. Gale, G.F. Stephenson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 1519
52. J.O. Smith, B.K. Mandal, *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 1441
53. L.K. Dalton, T. Teitei, *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 997
54. C. Jutz, R.M. Wagner, H.-G. Löbering, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 737
55. J. Grimshaw, S.A. Hewitt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2995
56. G. Dattolo, G. Cirrincione, A.M. Almerico, E. Aiello, I. D'Asdia, *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 1371
57. a) G.W.H. Cheeseman, S.A. Eccleshall, T. Thornton, *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, *22*, 809; b) L. Bouyazza, J.-C. Lancelot, S. Rault, M. Robba, *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 77
58. a) T. Peglow, S. Blechert, E. Steckhan, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 107; b) M. Kim, E. Vedjes, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6945
59. H. Zhu, J. Stöckigt, Y. Yu, H. Zhou, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2792
60. J. Ho Lee, I. Kim, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1283
61. B. Yan, Y. Liu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4323
62. Y. Bai, J. Zeng, J. Ma, B. Kishan Gorityala, X.-W. Liu, *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 696
63. S.S. Patil, S.V. Patil, V.D. Bobade, *Synlett* **2001**, *16*, 2379
64. S.U. Dighe, S. Hutait, S. Batra, *Comb. Sci.* **2012**, *14*, 665
65. Y. Liu, Z. Song, B. Yan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 409
66. A.R. Hardin, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4547
67. D. Chernyak, S.B. Gadamsetty, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2307

68. a) Y. Xia, A.S. Dudunik, Y. Li, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5538; b) I.V. Seregin, V. Gevorgyan *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050
69. a) I.V. Seregin, A.W. Schammel, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3433; b) C.R. Smith, E.M. Bunelle, A.J. Rhodes, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1169; c) B. Yan, Y. Zhou, H. Zhang, J. Chen, Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7783
70. D. Chernyak, C. Skontos, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3242
71. D. Chernyak, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5558
72. I. Kim, J. Choi, H. Kyoung Won, G. Hyeoung Lee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6836
73. I. Kim, H. Kyoung Won, J. Choi, G. Hyeoung Lee, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12954
74. a) I. Kim, S. Gi Kim, J. Young Kim, G. Hyeoung Lee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8976; b) Y. Jung, I. Kim, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8198
75. J. Kaloko, Jr., A. Hayford, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4305
76. I.R. Lahoz, C. Sicre, A. Navarro-Vazquez, C. Silva Lopez, M.-M. Cid, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4802
77. S. Chuprakov, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4463
78. Y. Yang, C. Xie, Y. Xie, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 957
79. a) S.I. Bobrovskii, E.V. Babaev, Y.G. Bundel, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1990**, 758; b) J.W. Dick, W.K. Gibson, D. Leaver, J.E. Roff, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 3150
80. D. Blondeau, H. Sliwa, *J. Chem. Res., Synop.* **1981**, 366
81. F. Siberdt, J. Nasielski, *Bull. Chem. Soc. Belg.* **1997**, *106*, 29
82. M. Renard, J. Gubin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4433
83. a) R. Andruzzi, L. Cardellini, L. Greci, P. Stipa, M. Poloni, A. Trazza, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 3067; b) S. Hünig, F. Linhart, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1273
84. J.-B. Xia, X.-Q. Wang, S.-L. You, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 456
85. a) C.-H. Park, V. Ryabova, I.V. Seregin, A.W. Sromek, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159; b) B. Liu, Z. Wang, N. Wu, M. Li, J. You, J. Lan, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1599
86. B. Zhao, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7108
87. I.V. Seregin, V. Ryabova, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7742
88. O. Vakuliuk, B. Koszarna, D.T. Gryko, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 925
89. a) J.C. Godfrey, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 581; b) A. Galbraith, T. Small, R.A. Barnes, V. Boekelheide, *J. Org. Chem.* **1959**, *81*, 582; c) A. Galbraith, T. Small, R.A. Barnes, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 453; d) V. Boekelheide, A. Miller, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 431; e) V. Boekelheide, S.S. Kertelj, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3212; f) T. Uchida, K. Matsumoto, *Chem. Lett.* **1980**, 149; g) S. Ikeda, S. Kajigaeshi, S. Kanemasa, *Chem. Lett.* **1976**, 367
90. H. Kojima, Y. Kinoshita, N. Matsumura, H. Inoue, *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 2059
91. G. Kaupp, E. Rieger, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6155
92. A.G. Kuznetsov, A.A. Bush, E.V. Babaev, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 749
93. J.-B. Xia, S.-L. You, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1187
94. E.T. Borrows, D.O. Holland, J. Kenyon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 1077
95. J.A. Hickman, D.G. Wibberley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 2954
96. L. Greci, J.H. Ridd, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 313
97. A.N. Kost, R.S. Sagitullin, S.P. Gromov, *Heterocycles* **1977**, *7*, 977
98. O. Fuentes, W.H. Paudler, *J. Heterocyclic Chem.* **1975**, *12*, 379
99. a) H. Kondo, K. Hamamoto, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1936**, *56*, 2; b) D.O. Holland, J.H.C. Naylor, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1504
100. D.A. Lerner, E.M. Evleth, *Chem. Phys. Lett.* **1972**, *15*, 260
101. D.A. Lerner, P.M. Horowitz, E.M. Evleth, *J. Phys. Chem.* **1977**, *81*, 12
102. F.D. Saeva, H.R. Luss, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1804

103. H. Sonnenschein, G. Hennrich, U. Resch-Genger, B. Schulz, *Dyes and Pigments*, **2000**, 46, 23
104. Y.-M. Shen, G. Grampp, N. Leesakul, H.-W. Hu, J.-H. Xu, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3718
105. A. Vlahovici, I. Druta, M. Andrei, M. Cotlet, R. Dinica, *J. Luminescence*, **1999**, 82, 155
106. a) Y. Cheng, B. Ma, F. Wudl, *J. Mater. Chem.* **1999**, 9, 2183; b) A. Vlahovici, M. Andrei, I. Druta, *J. Luminescence* **2002**, 96, 279; c) M. Vasilescu, R. Bandula, F. Dumitrascu, H. Lemmetyinen, *J. Fluorescence* **2006**, 16, 631
107. a) E. Kim, M. Koh, J. Ryu, S.B. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12206; b) E. Kim, M. Koh, B. J. Lim, S.B. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6642
108. V. Batroff, W. Flitsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 621
109. S. Rossiter, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3654
110. H. Sonnenschein, H. Kosslick, F. Tittelbach, *Synthesis* **1998**, 1596
111. Oxidation of phenols in *The Chemistry of Phenols (Chemistry of Functional Groups)*, (Ed: Z. Rappoport), Wiley-Interscience, Chichester, **2003**, 234-345
112. M. Rickhaus, A. P. Belanger, H. A. Wegner, L. T. Scott, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7358
113. D.T. Gryko, J. Piechowska, M. Gałęzowski, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1297
114. L. Jukič, A. Čopar, M. Malecič, A. Krbačić, J. Svete, B. Stanovnik, *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, 36, 1147
115. J.-B. Xia, X.-Q. Wang, S.-L. You, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 456
116. T. Kreher, H. Sonnenschein, L. Schmidt, S. Hünig, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 12, 1173
117. A. Kakehi, S. Ito, K. Watanabe, M. Kitagawa, S. Takeuchi, T. Hashimoto, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5100
118. Z. Chen, S. Zhang, X. Qi, S. Liu, Q. Zhang, Y. Deng, *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 8979
119. a) T. Thyran, D.A. Lightner, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4345 b) D.T. Gryko, M. Gałęzowski, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1749
120. T. Mitsumori, M. Bendikov, O. Dautel, F. Wudl, T. Shioya, H. Sato, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16793
121. A.S. Degtyarenko, A.A. Tolmachev, Y.M. Volovenko *J. Heterocyclic Chem.* **2011**, 48, 1149
122. a) H. Debus, *Liebigs Ann. Chem.* **1858**, 107, 199; b) B. Radziszewski, *Ber.*, **1882**, 15, 1493
123. a) Y. Sakaino, H. Kakisawa, T. Kusumi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 2361; b) J. G. Lombardino, E.H. Wiseman, *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 1182; c) Y. Ito, T. Matsuura, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 41
124. a) S. Park, J.E. Kwon, S.Y. Park, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, 14, 8878; b) S. Park, O.-H. Kwon, S. Kim, S. Park, M.-G. Choi, M. Cha, S.-Y. Park, D.-J. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10070; c) S. Park, J.E. Kwon, S.H. Kim, J. Seo, K. Chung, S.-Y. Park, D.-J. Jang, B.M. Medina, J. Gierschner, S.Y. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14043
125. a) Y. Yuan, D. Li, X. Zhang, X. Zhao, Y. Liu, J. Zhang, Y. Wang, *New J. Chem.* **2011**, 35, 1534; b) J. Nagy, Z. Madarasz, R. Rapp, A. Szöllösy, J. Nyitrai, D. Döpp, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 281; c) J. Jayabharathi, V. Thanikachalam, N. Srinivasan, K. Jayamorthy, M.V. Perumal, *J. Fluorescence* **2011**, 21, 1813
126. K. Buttke, H. Baumgärtel, H.-J. Niclas, M. Schneider, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 721

127. a) F. Bellina, R. Rossi, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1223; b) J.M. Joo, B.B. Toure, D. Sames, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4911; c) M. Poirier, S. Goudreau, J. Poulin, J. Savoie, P. L. Beaulieu, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2334; d) O. Rene, K. Fagnou, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 2116; e) J. Pschierer, H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6224; f) J.C. Lewis, A.M. Berman, R.G. Bergman, J.A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2493
128. D. Alberico, M.E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174
129. a) L. Ackermann, *Modern Arylation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; b) J. Roger, A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *ChemCatChem* **2010**, 2, 20
130. D. Liegault, L. Lapointe, A. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1826
131. Wykonano wg procedury zaczerpniętej z: R.M. Acheson, J. McK. Woollard, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 3296
132. R.J. Hodgkiss, R.W. Middleton, J. Parrick, H.K. Rami, P. Wardman, G.D. Wilson, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1920
133. L. Moira, L. Bode, T. Kaye, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1809
134. „The synthesis of Arylated Indolizine Derivatives”, Jan T. Nowicki, Warszawa **2012**, Praca Magisterska wykonana na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej pod kierunkiem Prof. Daniela T. Gryko
135. J. Roger, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1977
136. B. Valeur, *Molecular Fluorescence Principles and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**
137. C. Wentrup, W.D. Crow, *Tetrahedron* **1970**, 26, 3965
138. A. Padwa, A. Smolanoff, A. Tremper, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4682
139. N.W. Gabel, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 301
140. H. Berner, G. Schulz, H. Reinshagen, *Monatshefte für Chemie* **1977**, 108, 285
141. M.O. Ogunrombi, S.F. Malan, G.T. Blanche, N. Castagnoli Jr, J.J. Bergh, J.P. Petzer, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 2463
142. M.M. Murzina, M.I. Naimushina, A.I. Vokin, O.A. Tarasova, A.I. Mikhaleva, V.K. Turchaninov, B.A. Trofimov, *Russian J. General Chem.* **2002**, 72, 116
143. N.V. Strashnikova, M.V. Sigalov, S.E. Korostova, A.E. Mikhaleva, B.A. Trofimov, *Russian Chem. Bull.* **1993**, 42, 1013
144. W.L.F. Armarego, D.D. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", 4th edition, Butterworth-Heinemann
145. A.E. Tschitschibabin, E.N. Stepanow, *Chem. Ber.* **1929**, 62, 1072
146. F.S. Babichev, Y.M. Volovenko, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1976**, 12, 949

B. Org. 347/13



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.347/13



90000000185731