

PRACA
DOKTORSKA



ROZPRAWA DOKTORSKA

***Zastosowanie soli pirydyniowych
w fotochemicznych reakcjach funkcjonalizacji
wiązań wielokrotnych***

mgr inż. Katarzyna Goliszewska

Promotor:

prof. dr hab. Dorota Gryko

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

Org.-B.423/20



80000000341819

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

Warszawa, 2020

A-21-6

k-g-172

k-g-180

k-c-130



B. Org. 423 / 20

Praca doktorska została wykonana w ramach projektów:

*„Enancjoselektywne reakcje indukowane światłem widzialnym – chiralne katalizatory
fotoredoks”*

Realizowanego w ramach programu „Opus” Narodowego Centrum Nauki

Numer grantu: 2016/21/B/ST5/03169

oraz

*„Zastosowanie soli pirydyniowych w fotochemicznych reakcjach funkcjonalizacji wiązań
wielokrotnych”*

Realizowanego w ramach programu „Etiuda 7” Narodowego Centrum Nauki

Numer grantu: 2019/32/T/ST4/00303



STRESZCZENIE

Na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat fotokataliza stała się jedną z najprężniej rozwijających się gałęzi chemii organicznej. Reakcje indukowane światłem widzialnym doskonale wpisują się w trend tzw. „zielonej chemii”, a ponadto umożliwiają szereg istotnych przekształceń chemicznych takich jak reakcje utleniania i redukcji, tworzenie wiązań C-C, C-X czy funkcjonalizację inertych wiązań C-H. Mimo ogromnego postępu w tej dziedzinie, przed naukowcami wciąż stoją jednak liczne wyzwania. Tempo przełomów dokonywanych w katalizie fotoredoks może zostać utrzymane tylko wtedy, gdy opracowywaniu nowych metod syntetycznych towarzyszyć będzie dążenie do głębszego zrozumienia czynników mechanistycznych rządzących reakcjami indukowanymi światłem widzialnym. Nie mniej istotnym aspektem jest nieustanne poszukiwanie nowych sposobów aktywacji inertych grup funkcyjnych lub substratów, których potencjały utleniania lub redukcji nie są dostępne dla znanych fotokatalizatorów.

Celem moich badań było wykorzystanie potencjału soli pirydyniowych w fotochemicznej funkcjonalizacji wiązań wielokrotnych. Przeprowadzone badania obejmowały zarówno poszukiwanie unikatowych transformacji chemicznych indukowanych światłem widzialnym, jak i równie istotne dla postępu w dziedzinie fotochemii, badania mechanistyczne.

W pierwszej części pracy skupiłam się na zbadaniu aktywności katalitycznej porfirynoidów w modelowej reakcji deaminatywnego alkinyłowania solami pirydyniowymi. Udowodniłam, że jest to unikatowy przykład procesu, którego mechanizm dostosowuje się do właściwości elektrochemicznych fotokatalizatora w wyniku czego porfiryny bogate i ubogie w elektrony katalizują reakcję modelową z porównywalną efektywnością. Szczegółowe badania mechanistyczne wykazały wieloaspektową złożoność procesów zachodzących w trakcie reakcji fotoredoks umożliwiając wyjaśnienie różnic w aktywności katalitycznej poszczególnych fotokatalizatorów.

Druga część moich badań dotyczyła wykorzystania soli *N*-aminopirydyniowych w fotochemicznych reakcjach aminowania wiązań podwójnych bogatych w elektrony. Odkryłam, iż generowane z soli *N*-aminopirydyniowych rodniki zlokalizowane na atomie azotu ulegają addycji do cząsteczek enoli dając odpowiednie pochodne α -aminokarbonyłowe. Z powodzeniem wykorzystyłam opracowaną metodę w funkcjonalizacji ketonów, aldehydów, 1,3-diketonów, a nawet α,β -nienasyconych związków karbonylowych otrzymując produkty aminowania z wysoką selektywnością i dobrymi lub doskonałymi wydajnościami.

ABSTRACT

In recent years, the renaissance of photochemistry has made it one of the most dynamically growing branches of organic chemistry. The visible-light-induced reactions closely adheres to the tenants of green and sustainable chemistry, and also enable a large number of organic transformations including oxidations, reductions, formation of C-C, C-X bonds or functionalization of inactivated C-H bonds. Despite enormous progress in this field, scientists still face numerous challenges. The pace of breakthroughs in photoredox catalysis can only be sustained if deepening the mechanistic understanding of light driven reactions accompanies the development of new synthetic methods. No less important aspect is the constant search for new ways to activate inert functional groups or substrates with oxidation or reduction potentials not available for known photocatalysts.

The aim of this work was to explore the potential of pyridinium salts in the photochemical functionalization of multiple bonds. My research included developing unique chemical transformations induced by visible light and mechanistic studies, which are equally important for the progress in the field of photochemistry.

In the first part of my work, I focused on investigating the catalytic activity of porphyrinoids in a model reaction of deaminative alkylation with pyridinium salts. The analysis revealed an interplay between two parallel mechanisms which adjust to the electronic properties of a catalyst and allow electron-rich and electron-deficient photocatalysts to drive the same reaction to completion with comparable efficiency. Detailed mechanistic studies have shown the multifaceted complexity of the processes taking place during the photoredox reaction, making it possible to explain the differences in the catalytic activity of each porphyrinoid.

In the second part of my research I presented the utility of *N*-aminopyridinium salts in photochemical amination of electron-rich double bonds. I discovered that nitrogen-centered radicals generated by means of photoredox catalysis from *N*-aminopyridinium salts can be trapped by enol equivalents to give α -amino carbonyl compounds. The broad synthetic utility of this method was demonstrated by functionalization of ketones, aldehydes, 1,3-diketones and α,β -unsaturated carbonyl compounds leading to aminated products with high selectivity and good to excellent yields.

Część wyników przedstawionych w niniejszej pracy została opublikowana w artykułach:

- Katarzyna Goliszewska, Katarzyna Rybicka-Jasińska, Jakub Szurmak, Dorota Gryko
Visible-Light-Mediated Amination of π -Nucleophiles with N-Aminopyridinium Salts.
J. Org. Chem. **2019**, *84*, 15834–15844.
- Katarzyna Goliszewska, Katarzyna Rybicka-Jasińska, John A. Clark, Valentine I. Vullev, Dorota Gryko
Photoredox Catalysis: The Reaction Mechanism Can Adjust to Electronic Properties of a Catalyst.
ACS Catal. **2020**, *10*, 5920–5927.

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy były prezentowane na konferencjach naukowych:

- **International Symposium on Synthesis and Catalysis, wrzesień 2019, Évora, Portugalia**
„Pyridinium salts in visible-light driven functionalizations of multiple bonds” – plakat naukowy
- **5th Symposium on Asymmetric Synthesis, wrzesień 2019, Warszawa, Polska**
„Pyridinium salts in visible-light driven functionalizations of multiple bonds” – plakat naukowy

Monografie nie będące przedmiotem rozprawy doktorskiej:

- Katarzyna Goliszewska, Katarzyna Orłowska, Dorota Gryko
Chapter 4: Sulfur Heterocycles, rozdział w książce *Photoorganocatalysis in Organic Synthesis*, **2019**, wydawnictwo *World Scientific*, ISBN-978-1-78634-9.

Chciałabym bardzo serdecznie podziękować wszystkim osobom, które na którymkolwiek z etapów przyczyniły się do powstania tej pracy:

***prof. Dorocie Gryko** za możliwość pracy w zespole XV, wiarę w moje możliwości, troskę i cierpliwość oraz radość z każdego wyniku*

***dr Katarzynie Rybickiej-Jasińskiej** za wprowadzenie w świat fotokatalizy, ogromną pomoc merytoryczną i wiedzę, którą mi przekazała oraz nieoceniony wkład w realizację prowadzonych wspólnie projektów*

***prof. Valentine'owi Vullev'owi** za bezcenne konsultacje z zakresu fotofizyki, krytyczne podejście do otrzymywanych rezultatów i dbałość o każdy szczegół*

Całemu zespołowi XV w jego obecnym składzie i wszystkim osobom, z którymi miałam przyjemność współpracować (i nie tylko) w okresie studiów doktoranckich

***Robertowi** za to, że zawsze był przy mnie w najtrudniejszych chwilach, nigdy we mnie nie zwątpił i cierpliwie czekał na lepsze jutro*

***Całej mojej rodzinie i przyjaciółom, rodzicom, rodzinie Roberta, Pawłowi, Mateuszowi, Oli** bez których wsparcia, wiary że dam radę i nieustannych prób poprawiania mi nastroju mogłabym nie wytrwać do szczęśliwego zakończenia*

Wykaz stosowanych skrótów:

4-Fppy	2-fenylo-4-fluoropirydyna
Ac	grupa acylowa
Ar¹, Ar²	grupy arylowe
ATRA	addycja rodnikowa z przeniesieniem atomu
Boc	grupa <i>tert</i> -butyloksykarbonylowa
bpy	2,2'-bipirydyna
Bz	grupa benzoilowa
Cbz	grupa karboksybenzylowa
CT	przeniesienie ładunku
Cy	grupa cykloheksylowa
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
dap	2,9-bis(4-metoksyfenylo)-1,10-fenantrolina
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undekan-1-en
DCE	1,2-dichloroetan
DCM	dichlorometan
dF(CF₃)ppy	2-(2,4-difluorofenylo)-5-(trifluorometylo)pirydyna
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropylloetyloamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetyloacetamid
DMAP	4-dimetyloaminopirydyna
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMPO	<i>N</i> -tlenek 5,5-dimetylopirolidyny
DMSO	dimetylosulfotlenek
dtbbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butylo-2,2'-dipirydyna
EDA	kompleks donorowo-akceptorowy
EDG	grupa elektronodonorowa
EI	jonizacja elektronowa
EPR	elektronowy rezonans paramagnetyczny
ESI	jonizacja metodą elektrosprej
ET	przeniesienie elektronu

EWG	grupa elektronoakceptorowa
EY	eozyna Y
FID	detektor płomieniowo-jonizacyjny
HAT	przeniesienie atomu wodoru
HOMO	najwyższy obsadzony orbital molekularny
HRMS	wysokorozdzielcza spektrometria mas
HT	przeniesienie dziury elektronowej
hν	światło
IChO PAN	Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
Int	<i>ang. intermediate</i> – formy aktywne, stany przejściowe lub produkty pośrednie biorące udział w reakcji
LED	dioda elektroluminescencyjna
LRMS	niskorozdzielcza spektrometria mas
LUMO	najniższy nieobsadzony orbital molekularny
Ms	grupa metylosulfonowa
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy
Nu	nukleofil
Ox	utleniacz
PC	fotokatalizator
PCT	fotoindukowane przeniesienie ładunku
PET	fotoindukowane przeniesienie elektronu
PG	grupa zabezpieczająca
PHT	fotoindukowane przeniesienie dziury elektronowej
Phth	grupa ftaloilowa
pin	grupa pinakolowa
ppy	2-fenylopirydyna
PTFE	poli(tetrafluoroetylen)
Py⁺	kation pirydyniowy
R¹, R², R³	grupy alkilowe
Red	reduktor
SCE	standardowa elektroda kalomelowa

SET	przeniesienie pojedynczego elektronu
S_N1	jednocząsteczkowe podstawienie nukleofilowe
S_N2	dwucząsteczkowe podstawienie nukleofilowe
SOMO	pojedynczo obsadzony orbital molekularny
SV	eksperyment Sterna-Volmera
TBDMS	grupa <i>tert</i> -butyldimetylosililowa
TCSPC	metoda skorelowanego w czasie zliczania pojedynczych fotonów
TEA	trietyloamina
TEMPO	2,2,6,6-tetrametylopiperydyno-1-oksyl
Tf	grupa trifluorometylosulfonowa
TFA	kwasy trifluorooctowe
TFAA	bezwodnik trifluorooctowy
THF	tetrahydrofuran
TIPS	grupa triizopropylosililowa
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
TMS	grupa trimetylosililowa
Ts	grupa 4-toluenosulfonowa
UV	promieniowanie w zakresie ultrafioletowym
Vis	promieniowanie w zakresie widzialnym

“You will come to know that what appears today to be a sacrifice will prove instead to be the greatest investment that you will ever make.”

Gordon B. Hinckley

Spis treści

1. Założenia i cel pracy	16
2. Część literaturowa: Zastosowanie soli pirydyniowych w reakcjach fotokatalitycznych	20
2.1. Wprowadzenie	20
2.2. Sole pirydyniowe jako źródło rodników alkilowych	20
2.2.1. Funkcjonalizacja związków heterocyklicznych	23
2.2.2. Funkcjonalizacja wiązań wielokrotnych	25
2.2.3. Funkcjonalizacja heteroatomów	31
2.2.4. Funkcjonalizacja amin	33
2.3. Sole pirydyniowe jako źródło rodników zlokalizowanych na atomie azotu	35
2.4. Sole pirydyniowe jako źródło rodników zlokalizowanych na atomie tlenu	41
2.4.1. Rodniki alkoksylowe	42
2.4.2. Rodniki karboksylanowe	47
2.5. Sole pirydyniowe jako reagenty bifunkcyjne	52
2.5.1. 1,2-Difunkcjonalizacja alkenów	52
2.5.2. Funkcjonalizacja pirydyn	56
2.5.3. Funkcjonalizacje przebiegające z migracją grupy pirydylowej	59
2.6. Inne zastosowania soli pirydyniowych	63
2.6.1. Reakcje trifluorometylowania	63
2.6.2. Reakcje z udziałem kationorodnika pirydylowego	65
2.6.3. Podwójne układy katalityczne	67
2.7. Podsumowanie	63
3. Badania własne	72
3.1. Aktywność katalityczna porfirynoidów w reakcji deaminatywnego alkinylowania – badania mechanistyczne	72
3.1.1. Wprowadzenie	72
3.1.2. Koncepcja badań	74
3.1.3. Aktywność katalityczna porfirynoidów w modelowej reakcji deaminatywnego alkinylowania	76
3.1.4. Właściwości elektrochemiczne i fotofizyczne porfirynoidów	79
3.1.5. Badania mechanistyczne	83
3.2. Zastosowanie soli N-aminopirydyniowych w fotochemicznych reakcjach aminowania wiązań podwójnych bogatych w elektrony	94
3.2.1. Wprowadzenie	94
3.2.2. Koncepcja badań	95

3.2.3. Badania modelowe	96
3.2.4. Optymalizacja	97
3.2.5. Zakres stosowalności i ograniczenia metody	104
3.2.6. Badania mechanistyczne	111
3.2.7. Aminowanie enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych	114
4. Podsumowanie i wnioski	120
5. Część eksperymentalna	122
5.1. Uwagi ogólne	122
5.2. Aktywność katalityczna porfirynoidów w reakcji deaminatywnego alkinylowania – wyniki badań mechanistycznych	123
5.2.1. Synteza reagentów	123
5.2.2. Procedura deaminatywnego alkinylowania solami pirydyniowymi	123
5.2.3. Pomiarы voltamperometrii cyklicznej	124
5.2.4. Pomiarы spektroskopowe	130
5.2.5. Eksperymenty wygaszania fluorescencji Sterna-Volmera	136
5.3. Zastosowanie soli <i>N</i> -aminopirydyniowych w fotochemicznych reakcjach aminowania wiązań podwójnych bogatych w elektrony – opisy syntez i charakterystyka nowych związków	140
5.3.1. Synteza i charakterystyka π -nukleofili	140
5.3.2. Synteza i charakterystyka soli <i>N</i> -aminopirydyniowych	143
5.3.3. Procedura fotokatalitycznej reakcji aminowania π -nukleofili solami pirydyniowymi	146
5.3.4. Charakterystyka produktów fotokatalitycznej reakcji aminowania π -nukleofili solami pirydyniowymi	146
5.3.5. Synteza adrenalonu	165
5.3.6. Pomiarы voltamperometrii cyklicznej	166
5.3.7. Badania mechanistyczne	170
5.3.8. Aminowanie enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych – synteza i charakterystyka π -nukleofili	175
5.3.9. Procedura fotokatalitycznej reakcji aminowania enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych	177
5.3.10. Charakterystyka produktów fotokatalitycznej reakcji aminowania enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych	178
5.3.11. Aminowanie enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych – widma ^1H NMR i ^{13}C NMR	183
6. Spis cytowanej literatury	198

1. Założenia i cel pracy

Słońce, jako naturalne i niewyczerpane źródło energii, już wśród ludów pierwotnych uważane było za Boga, który daje życie. Wraz z rozwojem nauki odkryto, iż istotnie pełni ono kluczową rolę nie tylko w procesie fotosyntezy zapewniającym niezbędny do życia na Ziemi tlen, reguluje prawidłowe funkcjonowanie organizmów żywych, ale również może być wykorzystywane w procesach przemysłowych (systemy fotowoltaiczne, kolektory słoneczne). Pierwsze próby zastosowania energii słonecznej w syntezie organicznej podjął już w 1912 roku Giacomo Ciamician, pionier w dziedzinie fotochemii.¹ Jednak prawdziwy rozkwit tej tematyki przypada na początek XXI wieku.

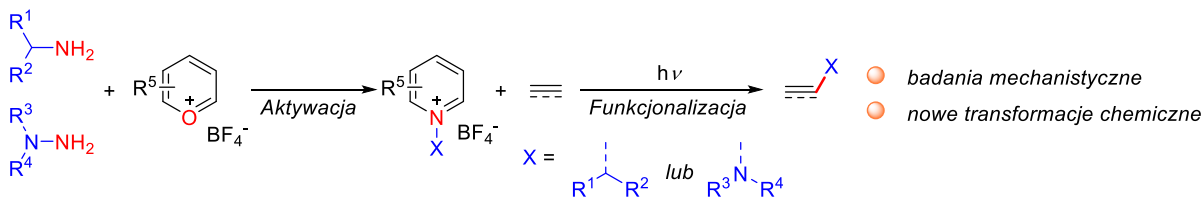
Obserwowany w ostatniej dekadzie renesans fotochemii sprawił, iż stała się ona jedną z najprężniej rozwijających się gałęzi chemii organicznej. Podstawową przyczyną tak intensywnego wzrostu jest dążenie do zastępowania klasycznych metod katalitycznych procesami bardziej przyjaznymi środowisku. Fotokataliza umożliwia bowiem wykorzystanie odnawialnego źródła energii, zmniejszenie ilości stosowanych drogich i toksycznych metali, zastosowanie łagodniejszych warunków reakcji, co w konsekwencji często również obniża koszty procesów chemicznych. Co jednak najistotniejsze, aktywacja cząsteczek organicznych światłem widzialnym pozwala na wydajne i selektywne prowadzenie szeregu istotnych przekształceń takich jak reakcje utleniania²⁻⁴ i redukcji,⁵ tworzenie wiązań węgiel-węgiel⁶⁻⁸ czy węgiel-heteroatom,^{9,10} a także funkcjonalizację inertnych wiązań C-H.^{11,12} Jest to doskonała platforma do poszukiwania nowych transformacji chemicznych niemożliwych do przeprowadzenia na innej drodze, a także metodologia umożliwiająca pożądaną, przede wszystkim w przemyśle farmaceutycznym, funkcjonalizację związków o złożonej strukturze (ang. *late stage functionalization*).

Mimo ogromnego postępu w tej dziedzinie, przed naukowcami wciąż stoją liczne wyzwania. Początkowo rozwój metod fotokatalitycznych był rezultatem przypadkowych odkryć,¹³ jednak wraz z rozwojem wiedzy fotochemia wkracza w bardziej dojrzałą fazę, w której projektowanie procesów fotoredoks opiera się na zrozumieniu właściwości fotofizycznych katalizatorów, a także świadomej aktywacji grup funkcyjnych. Tempo dokonywanych przełomów może zostać utrzymane jednak tylko wtedy, gdy opracowywaniu nowych metod syntetycznych towarzyszyć będzie głębsze zrozumienie aspektów

mechanistycznych rządzących tymi procesami. *Podkreślana przez czołowe ośrodki badawcze konieczność wypełnienia rosnącej luki między wynikami eksperymentalnymi, a badaniami mechanistycznymi jest jednym z podstawowych czynników kierujących dalszym rozwojem fotochemii.*¹³⁻¹⁵

Nie mniej istotnym wyzwaniem jest nieustanne poszukiwanie nowych sposobów aktywacji inertnych substratów. W tym kontekście fotochemiczne generowanie rodników na drodze usunięcia uprzednio zaktywowanych grup funkcyjnych (np. grupy aminowej¹⁶ czy karboksylowej¹⁷) jest podejściem najbardziej praktycznym i uniwersalnym. Szczególnie atrakcyjnymi metodami są te umożliwiające przekształcenie tanich i łatwo dostępnych handlowo związków w reagenty aktywne w reakcjach fotokatalitycznych. Doskonały przykład stanowią szeroko rozpowszechnione w naturze aminy alifatyczne, których wykorzystanie w reakcjach rodnikowych, jak dotychczas, jest bardzo ograniczone. *Aktywacja amin i hydrazyn poprzez przekształcenie ich w odpowiednie sole pirydyniowe jest jednym z najefektywniejszych sposobów wprowadzania tych substratów w reakcje fotoredoks, a zakres ich stosowalności, w chwili rozpoczynania przeze mnie pracy badawczej, wciąż nie był w pełni poznany.*

Głównym celem moich badań było wykorzystanie potencjału soli pirydyniowych w fotochemicznej funkcjonalizacji wiązań wielokrotnych (Schemat 1.1). Cel ten realizowałam poprzez planowanie unikatowych transformacji chemicznych indukowanych światłem widzialnym, a także równie istotne dla postępu w dziedzinie fotochemii, badania mechanistyczne.



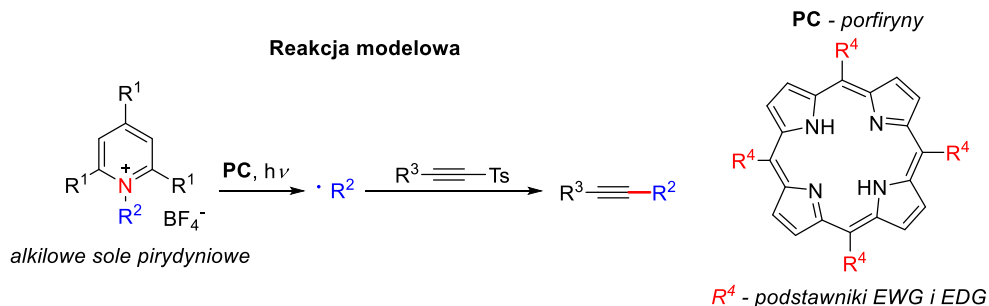
Schemat 1.1. Cel badań – zastosowanie soli pirydyniowych w fotochemicznej funkcjonalizacji wiązań wielokrotnych.

W pierwszej części pracy skupiłam się na zbadaniu aktywności katalitycznej porfirynoidów w reakcji deaminatywnego alkinyłowania solami pirydyniowymi (Schemat 1.2.).

W momencie rozpoczynania mojej pracy badawczej, wpływ modyfikacji strukturalnych fotokatalizatorów (**PC**) na mechanizmy reakcji indukowanych światłem widzialnym nie był zbadany. Wiedza o tym, które parametry fotofizyczne mają decydujący wpływ na aktywność katalityczną fotokatalizatora i cykl katalityczny procesu fotoredoks była bardzo ograniczona, najczęściej porównywano tylko potencjały utleniania i redukcji. Rosnąca potrzeba wypełnienia tej luki w badaniach mechanistycznych skłoniła mnie do przeprowadzenia dogłębnej analizy zależności pomiędzy strukturą **PC**, a przebiegiem i mechanizmem reakcji fotokatalitycznej.

Bezpośrednią inspiracją do moich badań była opracowana w naszym zespole reakcja deaminatywnego alkinylowania,¹⁸ którą postanowiłam wykorzystać jako reakcję modelową. Jako grupę testowanych katalizatorów wybrałam porfirynoidy, nową grupę fotokatalizatorów^{19,20} charakteryzującą się łatwością wprowadzania modyfikacji strukturalnych. Założyłam, że przeprowadzone w ten sposób badania mechanistyczne pozwolą mi uzyskać szereg istotnych wniosków, które przyczynią się do rozwoju fotochemii.

Cel badań - kompleksowe zbadanie wpływu struktury i właściwości fotofizycznych katalizatora na mechanizm reakcji fotoredoks



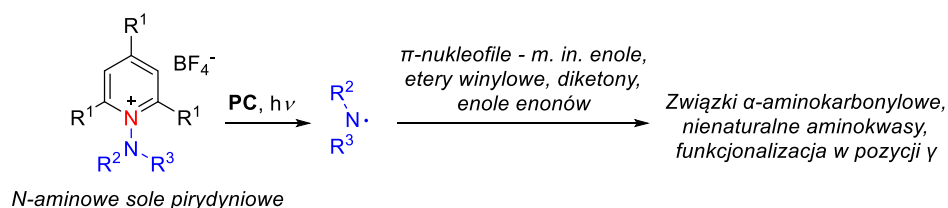
Schemat 1.2. Koncepcja badań mechanistycznych dotyczących aktywności katalitycznej porfirynoidów w reakcji deaminatywnego alkinylowania.

Druga część moich badań dotyczyła wykorzystania soli *N*-aminopirydyniowych w fotochemicznych reakcjach aminowania wiązań podwójnych bogatych w elektrony (Schemat 1.3.).

W 2015 roku zespół Studera opracował nową metodę generowania reaktywnych rodników azotowych z soli *N*-aminopirydyniowych i z powodzeniem zastosował je w aminowaniu związków heterocyklicznych.²¹ W momencie rozpoczynania badań, sole *N*-aminopirydyniowe były także wykorzystane w funkcjonalizacji pochodnych styrenu –

w reakcjach aminohydroksylowania²² oraz tworzenia pochodnych imidazolin i oksazolidyn.²³ Na tej podstawie wysunęłam hipotezę, iż sole *N*-aminopirydyniowe mogą być użyteczne w funkcjonalizacji wiązań podwójnych bogatych w elektrony, np. w cząsteczkach enoli czy eterów winylowych. Tego typu reaktywność stanowiłaby zupełnie nowe podejście do aminowania związków karbonylowych i istotne poszerzenie dostępnych metod syntezy α -aminoketonów, aldehydów, nienaturalnych aminokwasów, a więc związków mających ogromne znaczenie w przemyśle farmaceutycznym. Ponadto założyłam, że podobną reaktywność powinny wykazywać także enole związków α,β -nienasyconych, co umożliwiłoby ich funkcjonalizację w pozycji γ .

Cel badań - opracowanie nowej, fotokatalitycznej metody aminowania wiązań podwójnych bogatych w elektrony



Schemat 1.3. Koncepcja badań prowadzących do opracowania nowej, fotokatalitycznej metody aminowania wiązań podwójnych bogatych w elektrony.

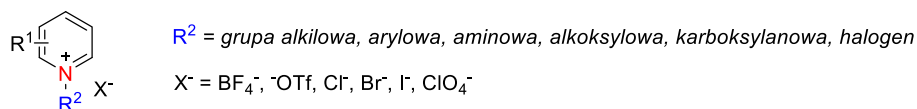
2. Część literaturowa

Zastosowanie soli pirydyniowych w reakcjach fotokatalitycznych

2.1. Wprowadzenie

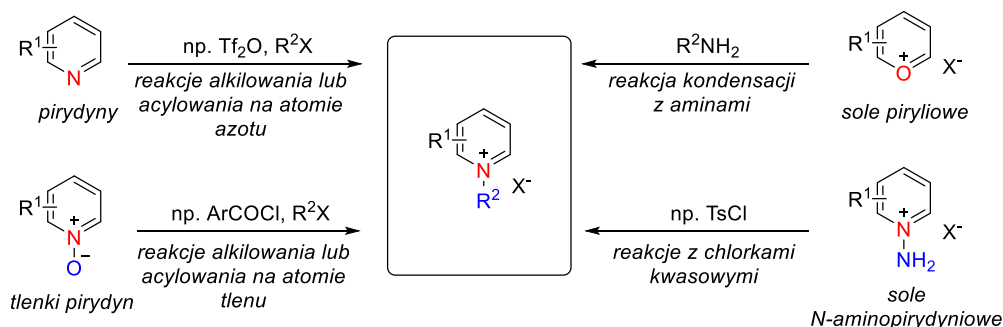
Pirydyny i ich pochodne są szeroko rozpowszechnioną w naturze klasą związków organicznych o istotnym znaczeniu biologicznym i syntetycznym. Pierścień pirydynowy występuje w wielu związkach naturalnych, koenzymach, metabolitach, alkaloidach, lekach czy barwnikach. Jego wysoka użyteczność wynika przede wszystkim z właściwości charakterystycznych zarówno dla heterocykli, jak i amin trzeciorzędowych.

Funkcjonalizacja wolnej pary elektronowej na atomie azotu w pochodnych pirydyny prowadzi do szczególnej grupy związków – czwartorzędowych soli pirydyniowych (Rysunek 2.1.).



Rysunek 2.1. Ogólna struktura soli pirydyniowych.

W zależności od właściwości podstawnika R^2 związki te różnią się pod względem sposobu ich otrzymywania, reaktywności czy potencjalnych zastosowań. Możemy wyróżnić cztery główne metody syntezy soli pirydyniowych wychodzące z pochodnych pirydyny, tlenku pirydyny, soli piryliowych oraz soli *N*-aminopirydyniowych (Schemat 2.1.).²⁴ Niewątpliwą zaletą większości z nich jest możliwość stosowania dużej skali i wytrącania powstającego produktu z mieszaniny reakcyjnej w postaci krystalicznego osadu.

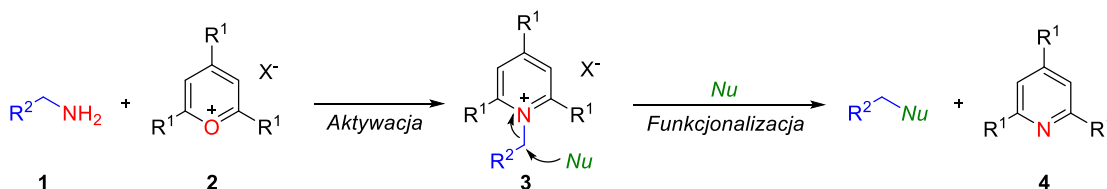


Schemat 2.1. Ogólne metody syntezy soli pirydyniowych.

Sole pirydyniowe są zatem łatwo dostępnymi i stabilnymi reagentami, które nie ulegają rozkładowi w warunkach laboratoryjnych, nawet pod wpływem działania wilgoci czy tlenu. Dzięki temu stanowią one ważne bloki budulcowe w syntezie organicznej, w tym w otrzymywaniu związków o znaczeniu biologicznym.²⁵ I chociaż pierwsze doniesienia o reaktywności soli pirydyniowych pod wpływem promieniowania UV pojawiały się już w drugiej połowie XX w.,^{26,27} to do 2015 roku były one stosowane głównie jako rozpuszczalniki, ciecze jonowe,²⁸ utleniacze,²⁹ katalizatory przeniesienia międzyfazowego³⁰ czy reagenty elektrofilowe w reakcjach substytucji nukleofilowej i 1,3-dipolarnej cykloaddycji.²⁴ W ostatnich 5 latach obserwuje się intensywny wzrost zainteresowania solami pirydyniowymi jako źródłem wolnych rodników. **Niniejszy rozdział zawiera omówienie wszystkich znanych obecnie reakcji fotokatalitycznych wykorzystujących sole pirydyniowe, z uwzględnieniem prac, które ukazały się w trakcie mojej pracy badawczej.**

2.2. Sole pirydyniowe jako źródło rodników alkilowych

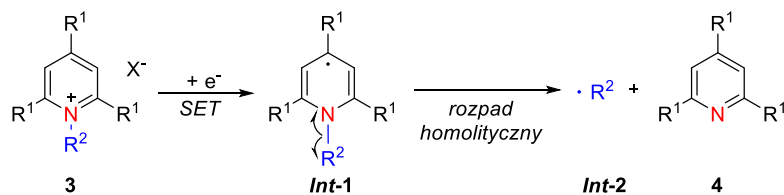
Pionierskie prace dotyczące reaktywności alkilowych soli pirydyniowych, nazywanych również solami Katritzky'ego, prowadzone były już w latach 70. i 80. ubiegłego wieku. Badania Katritzky'ego wykazały, że tego typu związki są podatne na atak nukleofili, a pierścień pirydynowy stanowi doskonałą grupę opuszczającą. Biorąc pod uwagę fakt, iż sole pirydyniowe **3** można otrzymywać w reakcji kondensacji amin **1** z solami piryliowymi **2**, proces ten stanowi unikatową metodę aktywacji grupy aminowej z następczą deaminatywną funkcjonalizacją (Schemat 2.2.).³¹⁻³³



Schemat 2.2. Funkcjonalizacja amin poprzez sole Katritzky'ego.

Katritzky wykorzystując w swoich badaniach szeroki zakres nukleofili wykazał, że nie wszystkie reakcje zachodzą według spodziewanego mechanizmu S_N2 lub S_N1, na przykład reakcja soli pirydyniowych **3** z nitroalkanami przebiega poprzez rodnikową substytucję nukleofilową.³⁴ *Odkrycie to, choć z początku niedocenione, w drugiej dekadzie XXI w. stało się fundamentem rozwoju metod syntetycznych przebiegających poprzez przeniesienie pojedynczego elektronu (ang. SET – single electron transfer).*

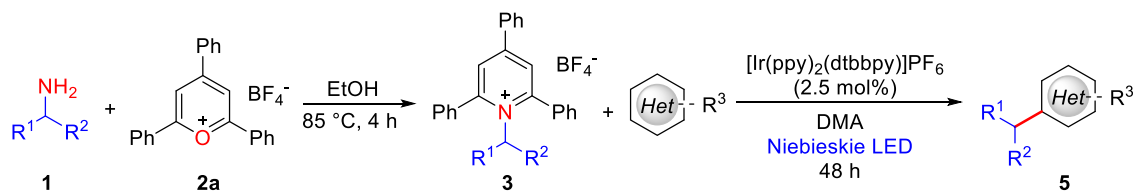
Punktem zwrotnym w chemii alkilowych soli pirydyniowych okazała się opracowana przez zespół Watson reakcja sprzężenia soli Katritzky'ego z estrami boranowymi katalizowana kompleksami niklu.³⁵ Następujące w tym procesie przeniesienie pojedynczego elektronu (SET) między metalem przejściowym a solą prowadzi do wytworzenia wolnego rodnika alkilowego **Int-2** w wyniku homolitycznego rozpadu wiązania C-N w strukturze **Int-1** (Schemat 2.3.). W kolejnych latach podejście to wykorzystano w wielu metodach funkcjonalizacji związków organicznych solami pirydyniowymi katalizowanych związkami niklu,^{24,36} co otworzyło drzwi także dla zastosowań soli Katritzky'ego w procesach fotokatalitycznych.



Schemat 2.3. Ogólny schemat generowania rodników z soli pirydyniowych.

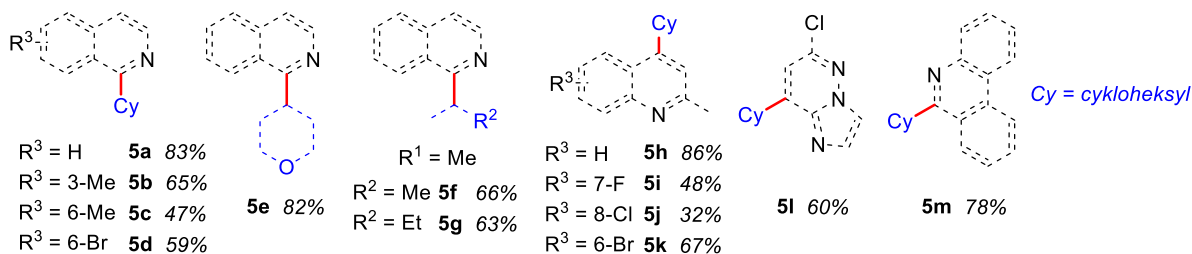
2.2.1. Funkcjonalizacja związków heterocyklicznych

Pierwszym przykładem zastosowania alkilowych soli pirydyniowych w reakcjach indukowanych światłem widzialnym było opracowane przez Gloriusa bezpośrednie, rodnikowe alkilowanie związków heterocyklicznych (Schemat 2.4.).¹⁶ Wykorzystanie unikatowego sposobu aktywacji pierwszorzędowych amin **1** poprzez jednoetapową kondensację z solą 2,4,6-trifenylpiryliową (**2a**) pozwoliło autorom wprowadzić do reakcji fotokatalitycznych nową grupę redoks-aktywnych substratów **3** jako źródła rodników alkilowych. W procesie tym, pod wpływem światła o długości fali 420-455 nm i w obecności katalizatora irydowego, z soli Katritzky'ego generowane są nukleofilowe rodniki alkilowe, które reagują z ubogimi w elektrony związkami heteroaromatycznymi takimi jak chinoliny czy izochinoliny. Z powodzeniem można w tym przypadku stosować liniowe, cykliczne i heterocykliczne grupy alkilowe, pod warunkiem że powstający rodnik jest drugorzędowy.



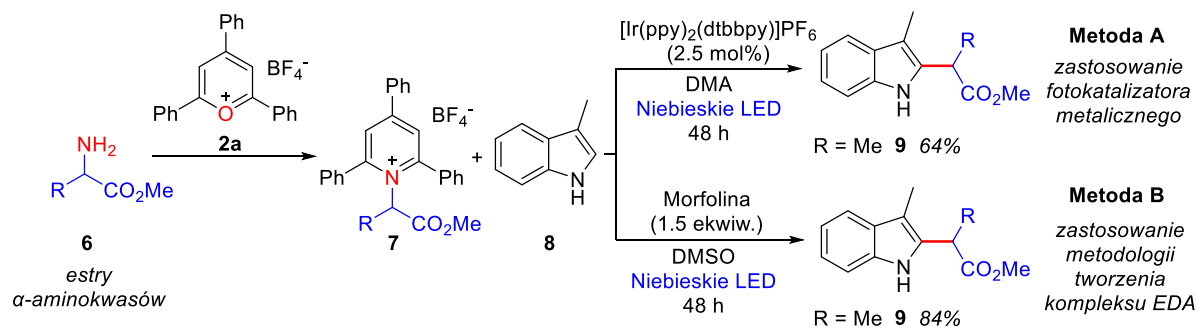
- alkilowanie heterocykli ubogich w elektrony
- unikatowy sposób aktywacji pierwszorzędowych amin
- zastosowanie liniowych i cyklicznych rodników 2°
- jednoetapowa synteza soli pirydyniowych
- 20 przykładów, wydajności w zakresie 32-91%

Przykłady produktów



Schemat 2.4. Alkilowanie związków heterocyklicznych solami Katritzky'ego.

Szczególną grupą związków zawierających wolną grupę aminową, którą można aktywować poprzez przekształcenie w sól pirydyniową są estry α -aminokwasów **6**. Powstające rodniki mają charakter elektrofilowy i ulegają addycji do heterocykli bogatych w elektrony – pochodnych indolu czy pirolu (Schemat 2.5., Metoda A).¹⁶ Wydajności otrzymywanych produktów są dobre lub zadowalające (wahają się w zakresie 30–70%), a reakcji można stosować zarówno aminokwasy syntetyczne jak i te pochodzenia naturalnego. W kolejnych latach wykazano, że omawiana transformacja może zachodzić także bez dodatku **PC**, a jedynie w obecności odpowiedniej aminy (Schemat 2.5., Metoda B).³⁷ W warunkach reakcji tworzy się kompleks typu donor-akceptor (*kompleks EDA, dokładne omówienie w kolejnych podrozdziałach*) pomiędzy związkiem heterocyklicznym a solą pirydyniową **7**, który absorbując światło o barwie niebieskiej umożliwia rozpoczęcie cyklu katalitycznego, natomiast zastosowanie morfoliny ułatwia jedynie rearomatyzację heteroarenu. Zakres stosowalności metody, w tym przypadku, został poszerzony o pochodne benzofuranu, benzotiofenu, a nawet umożliwił alkirowanie aldehydów i ketonów.

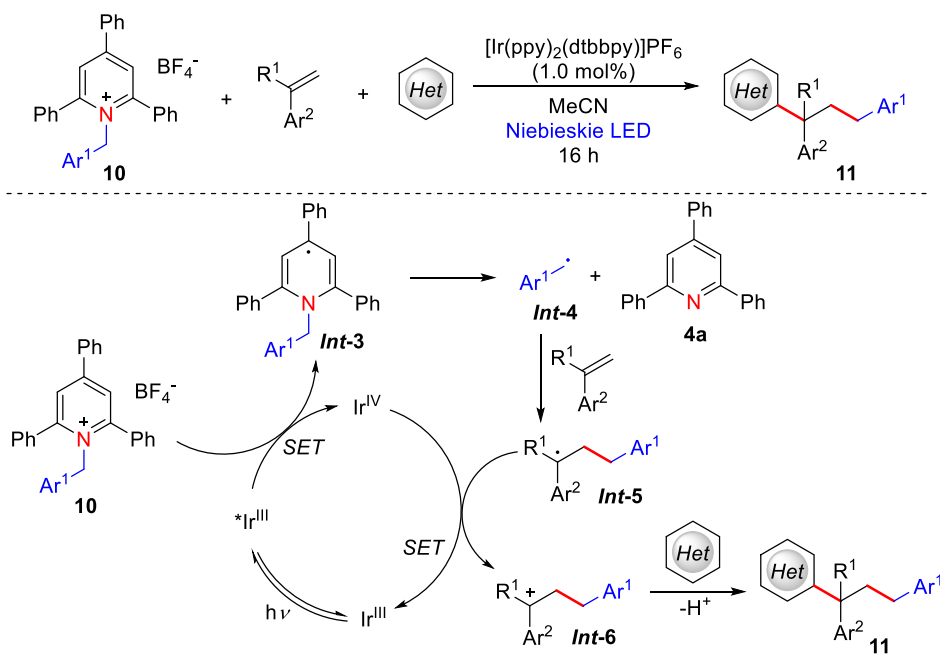


Schemat 2.5. Porównanie metod alkirowania związków heterocyklicznych solami pirydyniowymi wytworzonymi z estrów α -aminokwasów na przykładzie 3-metyloindolu (**8**).

Sole Katritzky'ego są również doskonałym prekursorem pierwszorzędowych rodników benzylowych.³⁸ W porównaniu z halogenkami benzyłowymi mają one potencjały redukcji o około 1.0 V niższe, a więc nie wymagają stosowania fotokatalizatorów o silnie redukujących właściwościach. Wykorzystanie *N*-benzylowych soli pirydyniowych **10** pozwoliło opracować pierwszą selektywną metodę difunkcjonalizacji pochodnych styrenu w trójkomponentowej reakcji alkenów z solami pirydyniowymi i związkami heterocyklicznymi, z jednoczesnym utworzeniem dwóch wiązań C–C (Schemat 2.6.). Reakcja ta jest wysoce selektywna pomimo braku grup kierujących, a częste uboczne reakcje polimeryzacji czy hydroarylowania zostały w tym przypadku zminimalizowane. Ponadto,

dogodnymi substratami w tej reakcji są również sole pirydyniowe **7** otrzymane z α -aminokwasów, co umożliwia syntezę złożonych szkieletów organicznych w jednym etapie.

Zaproponowany mechanizm reakcji zakłada wzbudzenie kompleksu $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ przez kwant promieniowania świetlnego, a następnie redukcję soli pirydyniowej **10** do rodnika **Int-3** w wyniku przeniesienia pojedynczego elektronu (Schemat 2.6.). Homolityczny rozpad wiązania C–N prowadzi do rodnika benzyłowego **Int-4**, który przyłącza się do wiązania podwójnego pochodnej styrenu. Utlenienie rodnika **Int-5** do karbokationu **Int-6** ulegającego elektrofilowej addycji do heterocyklu domyka cykl katalityczny.

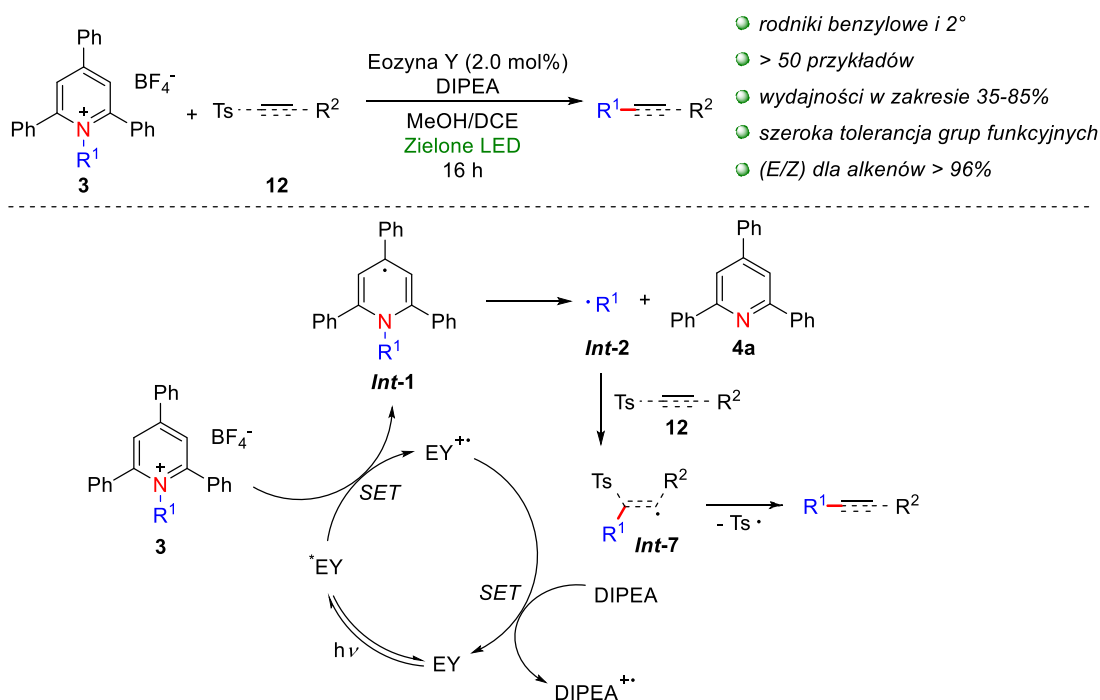


Schemat 2.6. Trójkomponentowa difunkcjonalizacja pochodnych styrenu z wykorzystaniem benzyłowych soli pirydyniowych **10** i związków heterocyklicznych.

2.2.2. Funkcjonalizacja wiązań wielokrotnych

Rodnikowa funkcjonalizacja wiązań wielokrotnych może przebiegać także poprzez addycję do wiązania podwójnego lub potrójnego z następczą eliminacją łatwo odchodzącej grupy funkcyjnej. W tym kontekście w reakcjach fotokatalitycznych często stosowanymi substratami są przede wszystkim halogenki alkinylowe, sulfony aryłowo-alkinylowe oraz alkinylowe pochodne benzjodoksolu.^{39,40} W naszym zespole, wykorzystując omawiane podejście, opracowano metodę syntezy dipodstawionych alkinów i alkenów w reakcji

alkilowych soli pirydiniowych **3** z elektrofilowymi sulfonami arylo-alkinyłowymi oraz arylo-alkenyłowymi **12** (Schemat 2.7).¹⁸ Katalizatorem tego procesu jest nietoksyczny barwnik organiczny, eozyna Y (**EY**), która absorbuje światło zielone o długości fali 525 nm, a do zamknięcia cyklu katalitycznego niezbędne jest zastosowanie reduktora pomocniczego jakim jest *N,N*-diizopropyletyloamina (DIPEA). Mechanizm, jak we wszystkich omawianych dotychczas przypadkach, przebiega poprzez wygaszenie oksydatywne wzbudzonej cząsteczki **EY**, a więc redukcję soli pirydiniowej z jednoczesnym utlenieniem **PC** do kationorodnika.

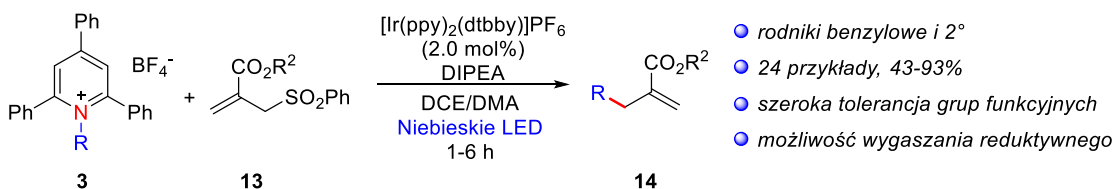


Schemat 2.7. Zastosowanie soli Katritzky’ego w reakcjach deaminatywnego alkinylowania i alkenylowania.

Zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami i w tej reakcji dobrą reaktywność wykazują sole pirydiniowe z podstawnikami benzyłowymi lub drugorzędowymi, natomiast dla pierwszorzędowych pochodnych otrzymuje się jedynie ślady produktu. Porównując voltamperogramy cykliczne trzech typów soli Katritzky’ego udowodniono, że pochodne benzytowe i 2° wykazują odpowiednio nieodwracalne i semi-odwracalne piki redukcji, podczas gdy redukcja pochodnych 1° jest całkowicie odwracalna. Z tego względu powstający z pierwszorzędowych *N*-alkilowych soli pirydiniowych rodnik dihydropirydyłowy **Int-1**

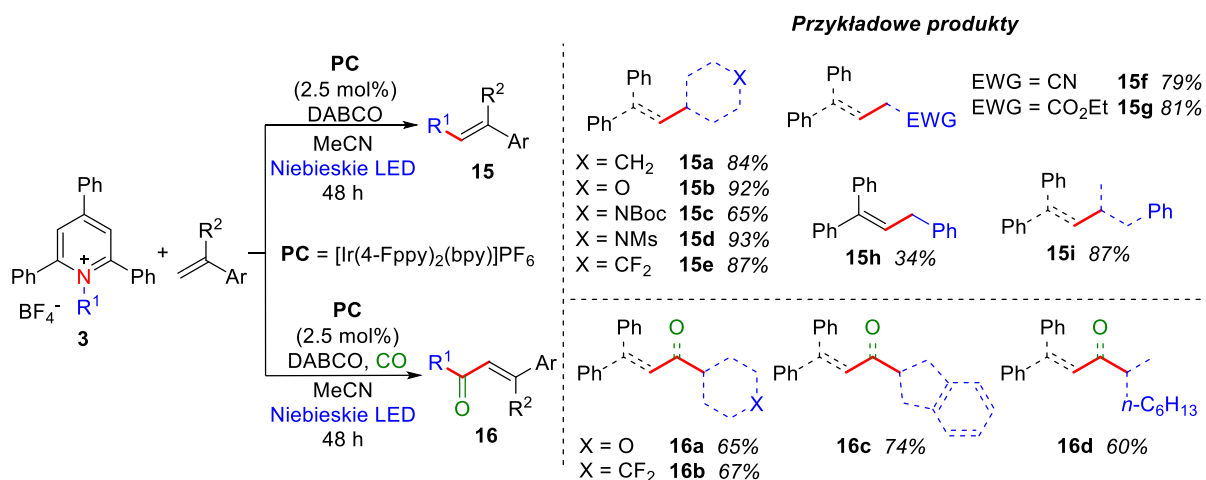
chętniej ulega ponownemu utlenieniu, niż rozpadowi do niestabilnego 1° rodnika **Int-2** i pochodnej pirydyny **4a**, co hamuje cykl katalityczny.

Strategię funkcjonalizacji wiązań wielokrotnych poprzez addycję rodnika alkilowego **Int-2** z następczą eliminacją grupy odchodzącej wykorzystał także Liu w deaminatywnym allilowaniu sulfonów allilowych **13** (Schemat 2.8.).⁴¹ Opracowując wydajną metodę syntezy szeregu pochodnych akceptorów Michaela **14**, zasugerował także możliwość alternatywnego przebiegu procesu poprzez cykl wygaszania reduktywnego. Mimo udowodnienia, iż zarówno DIPEA, jak i sól pirydyniowa **3** mogą wygaszać fluorescencję katalizatora irydowego, *nie przedstawił on jednak analizy czynników wpływających na przebieg cyklu katalitycznego, co stanowiło jedną z podstaw prowadzonych przeze mnie badań mechanistycznych.*



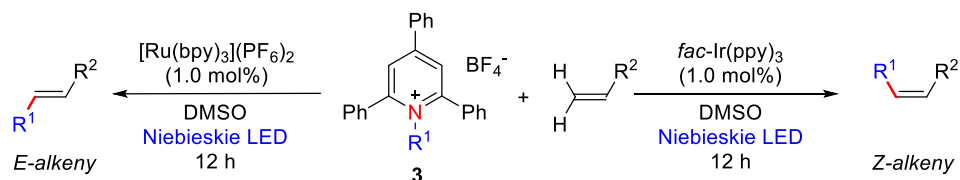
Schemat 2.8. Zastosowanie soli Katritzky’ego w reakcji allilowania sulfonów allilowych.

Rozwój metodologii aktywacji amin alifatycznych w reakcjach fotokatalitycznych poprzez przekształcenie ich w sole pirydyniowe doprowadził w latach 2018-2020 do opracowania, często równoległe, wielu nowych metod syntetycznych alkilowania wiązań podwójnych. Zespół Lu i Xiao wykazał, że tak wytworzone rodniki alkilowe **Int-2** można wykorzystać w funkcjonalizacji alkenów w procesie alkilowania typu Hecka czy, przebiegającego z insercją CO, acylowania (Schemat 2.9.).⁴² Autorzy uzyskali szereg podstawionych olefin **15** i **16** z doskonałymi wydajnościami, także dla rodników pierwszorzędowych zawierających stabilizujące grupy elektronoakceptorowe. Należy jednak podkreślić, iż jako substrat stosowali przede wszystkim, bardzo aktywny w reakcjach rodnikowych, 1,1-difenyloetylen.



Schemat 2.9. Otrzymywanie alkenów **15** i α,β -nienasyconych ketonów **16** w reakcji typu Hecka z wykorzystaniem alkilowych soli pirydyniowych **3**.

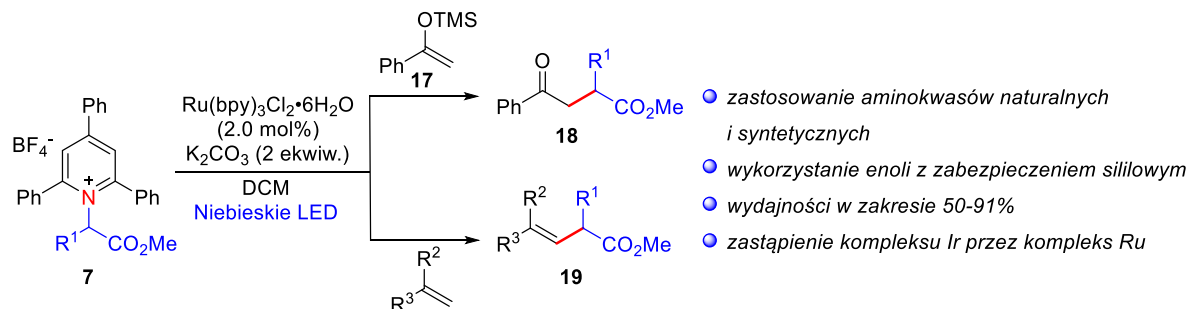
Ważnym aspektem reakcji typu Hecka jest jej *E/Z*-selektywność. Addycja rodnika alkilowego *Int-2* do alkenu prowadzi do powstania charakteryzującego się wyższą stabilnością termodynamiczną alkenu *E*, jednak w warunkach procesu fotochemicznego, w obecności fotokatalizatora irydowego, możliwa jest izomeryzacja produktu *in situ* do alkenu *Z* (Schemat 2.10.).⁴³



Schemat 2.10. *E/Z*-Selektywność w reakcjach alkilowania alkenów solami pirydyniowymi **3**.

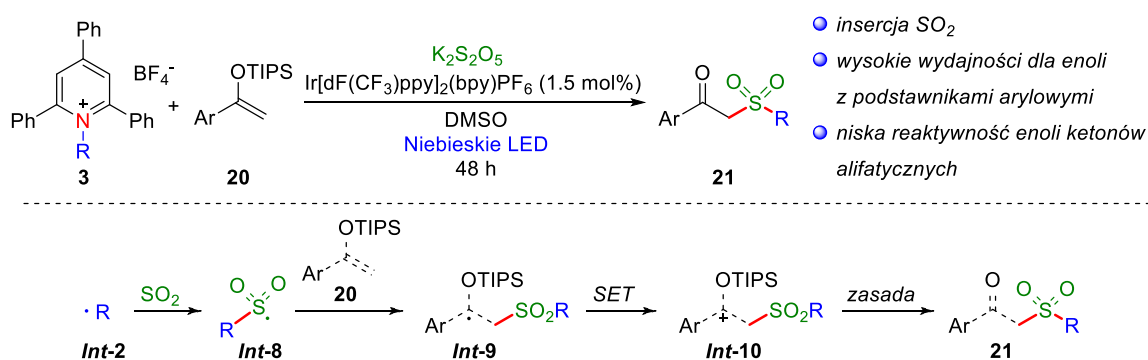
Reakcje alkilowania solami pirydyniowymi mogą ulegać również alkeny bogate w elektrony takie jak enole, co prowadzi do powstania odpowiednich ketonów zawierających podstawniki alkilowe w pozycji α . Pojedyncze przykłady tego rodzaju produktów pokazywali już Lu i Xiao na początku 2019 roku,⁴² a metodologię rozwijał dalej zespół Feng opracowując deaminatywną reakcję alkilowania enoli i 1,1-dipodstawionych alkenów solami pirydyniowymi **7** prowadzącą odpowiednio do γ -ketoestrów **18** i β,γ -nienasyconych estrów **19** (Schemat 2.11.).⁴⁴ Metoda umożliwia wykorzystanie α -aminokwasów, a obecność grupy karboksylowej wyciągającej elektrony zmienia charakter rodników alkilowych na elektrofilowy ułatwiając tym samym ich addycję. Autorzy z dobrymi wydajnościami otrzymali szereg ważnych w syntezie organicznej bloków budulcowych, a ponadto dzięki

zastąpieniu powszechnie stosowanego katalizatora irydowego tańszym kompleksem rutenu zmniejszyli koszty procesu.



Schemat 2.11. Alkylowanie enoli i 1,1-dipodstawionych alkenów rodnikami generowanymi w procesie deaminowania aminokwasów.

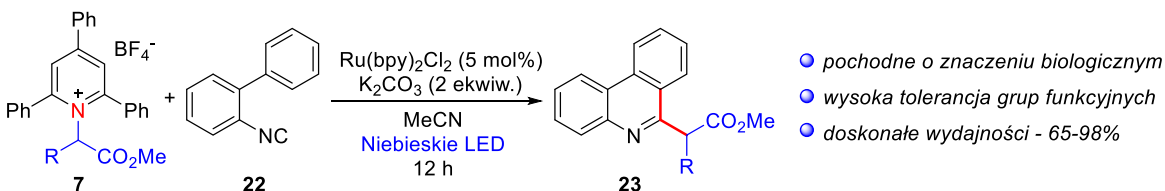
Funkcjonalizacja enoli solami pirydyniowymi w odpowiednio dobranych warunkach może prowadzić nie tylko do tworzenia wiązań C–C. Zespół Ye i Wu pod koniec 2019 roku opracował proces przebiegający dodatkowo z insercją dwutlenku siarki (Schemat 2.12).⁴⁵ Wytworzony z soli Katritzky’ego rodnik alkilowy **Int-2** przyłącza się do cząsteczki SO_2 tworząc rodnik alkilosulfonowy **Int-8** ulegający addycji do wiązania podwójnego. W poniższej metodzie z dobrymi wydajnościami powstają produkty sulfonowania enoli ketonów zawierających podstawniki aromatyczne, natomiast enole ketonów alifatycznych wykazują dużo niższą reaktywność.



Schemat 2.12. Synteza sulfonów **21** przebiegająca przez alkilowanie SO_2 i następczą addycję rodników alkilosulfonowych **Int-8** do enoli **20**.

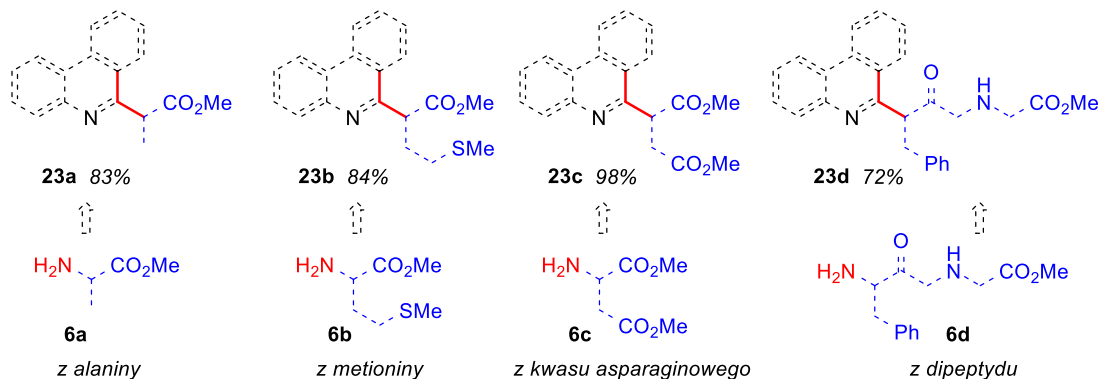
Szczególnym przykładem addycji elektrofilowych rodników alkilowych do bogatych w elektrony wiązań wielokrotnych jest otrzymywanie pochodnych fenantrydyny **23** w wyniku przyłączenia rodnika do grupy izocyjanowej i następczej cyklizacji (Schemat 2.13).⁴⁶ Metoda prowadzi do wysoce pożądaných pochodnych organicznych o znaczeniu

biologicznym i może być z powodzeniem zastosowana także do funkcjonalizacji prostych peptydów.



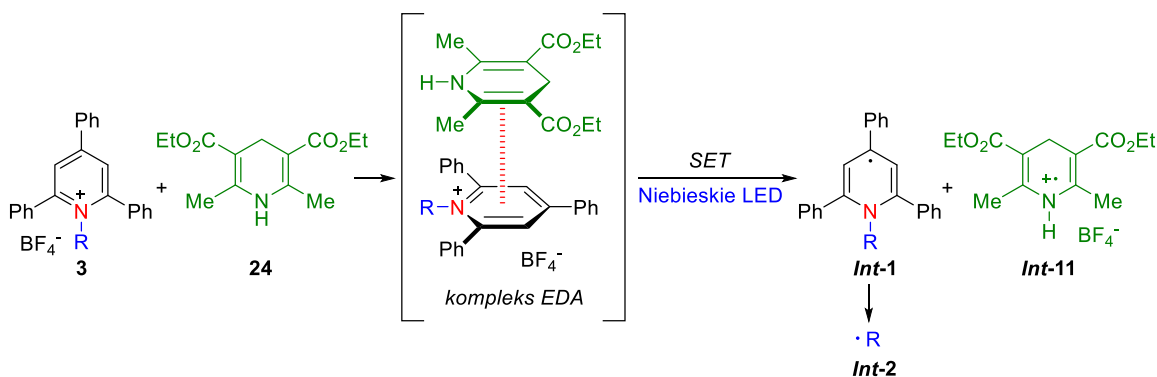
- pochodne o znaczeniu biologicznym
- wysoka tolerancja grup funkcyjnych
- doskonałe wydajności - 65-98%

Przykładowe produkty



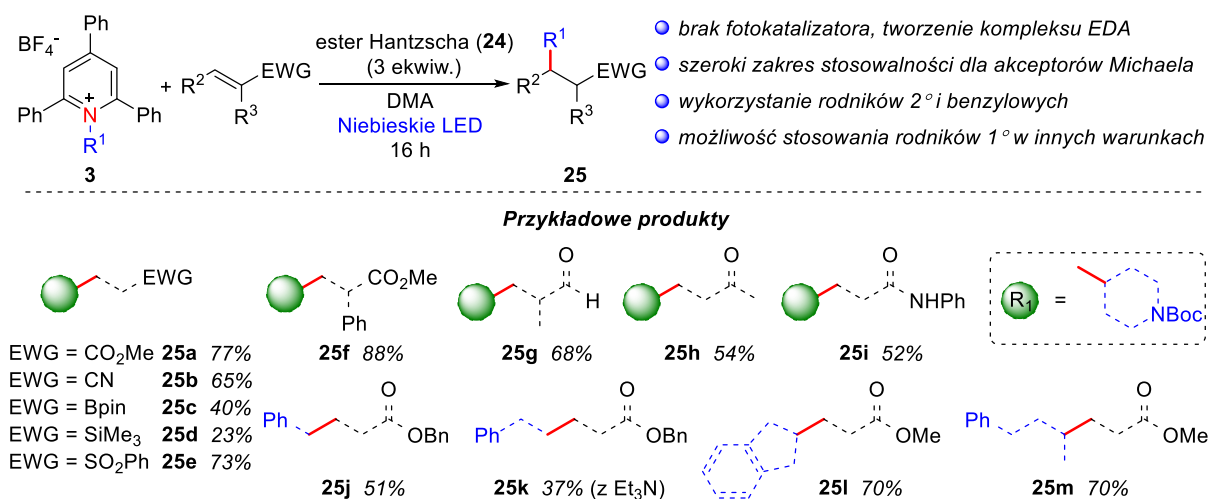
Schemat 2.13. Otrzymywanie pochodnych fenantrydiny **23** w wyniku alkilowania izocyjanku **22** solami pirydyniowymi **7**.

We wszystkich dotychczas omawianych reakcjach rozpoczęcie cyklu katalitycznego następowało poprzez wzbudzenie cząsteczki fotokatalizatora, kompleksu metalu lub barwnika organicznego, w wyniku absorpcji kwantu promieniowania świetlnego, a następnie redukcję soli pirydyniowej poprzez *SET*. Grupa Aggarwala udowodniła jednak, że sole Katritzky'ego tworzą z donorami elektronów, takimi jak ester Hantzsch (**24**) czy Et_3N , kompleksy typu donor-akceptor (kompleksy EDA), które absorbują światło widzialne i inicjują proces *SET* w nieobecności zewnętrznego **PC** (Schemat 2.14.).⁴⁷



Schemat 2.14. Tworzenie kompleksu donor-akceptor na przykładzie estru Hantzsch (**24**).

Podejście to z powodzeniem zastosowano do indukowania nie tylko znanych już funkcjonalizacji wiązań wielokrotnych, takich jak deaminatywne alkinylowanie i alkenylowanie (Schemat 2.7.) czy allilowanie (Schemat 2.8.), ale także rodnikowego alkirowania akceptorów Michaela w reakcji typu Giese'go (Schemat 2.15.).⁴⁷ Warto pokreślić, iż w zmodyfikowanych warunkach możliwe jest wykorzystanie prekursorów rodników pierwszorzędowych, ale wymaga to podwyższenie temperatury (60 °C), dodatku Et₃N i zastosowania źródła światła o dużej mocy (100 W).

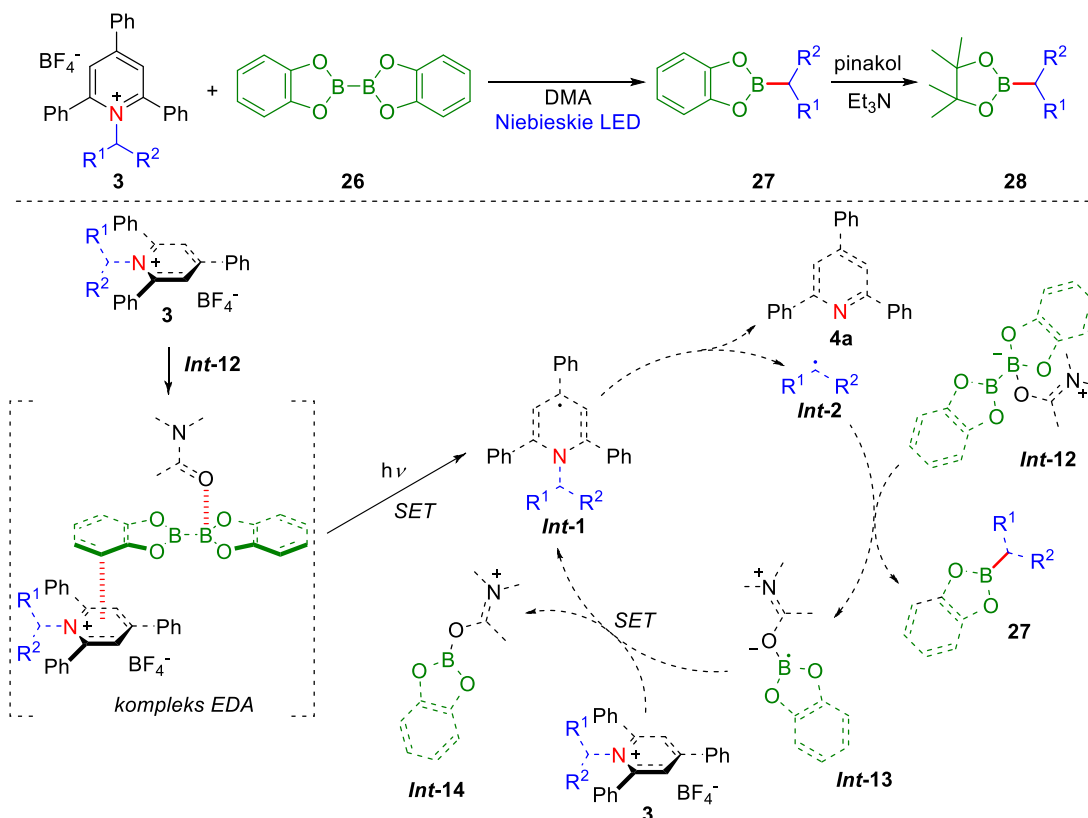


Schemat 2.15. Przebiegająca poprzez tworzenie kompleksu EDA reakcja Giese'go.

2.2.3. Funkcjonalizacja heteroatomów

Zastosowanie *N*-alkilowych soli pirydyniowych w reakcjach fotokatalitycznych nie ogranicza się do tworzenia wiązań węgiel-węgiel. W tym kontekście, w dotychczasowych pracach naukowcy najwięcej uwagi poświęcili rozwojowi fotokatalitycznych metod borylowania. Zespoły Aggarwala i Gloriusa równolegle opracowały niemal identyczne warunki otrzymywania estrów boranowych **28** z amin alifatycznych **1** aktywowanych poprzez kondensację z solą 2,4,6-trifenilopiryliową (**2a**) (Schemat 2.16.).^{48,49} Proces zachodzi poprzez utworzenie kompleksu typu donor-akceptor z soli Katritzky'ego, bis(katecholato)diboru (**26**) i rozpuszczalnika – DMA. Pod wpływem światła następuje inicjacja reakcji rodnikowej i wytworzenie rodnika dihydropirydylowego **Int-1** poprzez SET. Następczy homolityczny rozpad wiązania C–N w **Int-1** daje rodnik alkirowy **Int-2**, który ulega reakcji z aktywowanym cząsteczką rozpuszczalnika kompleksem **Int-12**, czemu

towarzyszy odejście rodnika **Int-13**. Etap propagacji łańcucha rodnikowego kończy przekazanie pojedynczego elektronu od soli pirydyniowej **3** do rodnika **Int-13** i wytworzenie stabilnego adduktu **Int-14**.

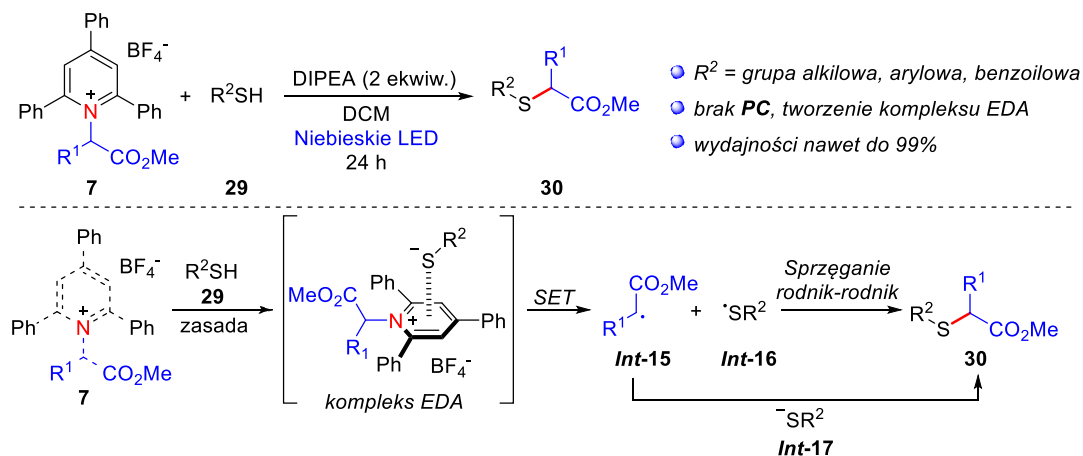


Schemat 2.16. Deaminatywne borylowanie amin alifatycznych **1** z zastosowaniem soli pirydyniowych **3**.

W omawianym procesie na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż obie grupy badawcze wytworzony początkowo ester boranowy **27** poddały transestryfikacji do bardziej stabilnego estru pinakolowego **28**. Bezpośrednie wytworzenie produktu **28** z B_2pin_2 jest niemożliwe, ponieważ nie tworzy on kompleksu EDA absorbującego światło niebieskie. Dodatkowo, zastosowanie innych rozpuszczalników, które nie są zdolne do kompleksowania związków boru, również hamuje cykl katalityczny.

Powyższe badania jednoznacznie wskazują, iż odpowiedni dobór substratów w reakcji fotokatalitycznej może zastąpić konieczność stosowania dodatku **PC**. Analogiczne podejście wykorzystano w deaminatywnej tioestryfikacji i tioeteryfikacji α -aminokwasów aktywowanych poprzez przekształcenie ich w sól pirydyniową **7** (Schemat 2.17).⁵⁰ Deprotonowanie cząsteczki tiolu **29** odpowiednią zasadą prowadzi do utworzenia zdolnego

do absorpcji światła niebieskiego kompleksu EDA z soli i siarczku, a wiązanie C–S tworzy się w wyniku sprzęgania rodników *Int-15* i *Int-16* lub addycji rodnika *Int-15* do jonu siarczkowego *Int-17*. Metoda pozwala otrzymać szereg estrów α -merkaptokwasów **30** z doskonałymi wydajnościami sięgającymi nawet 99%.



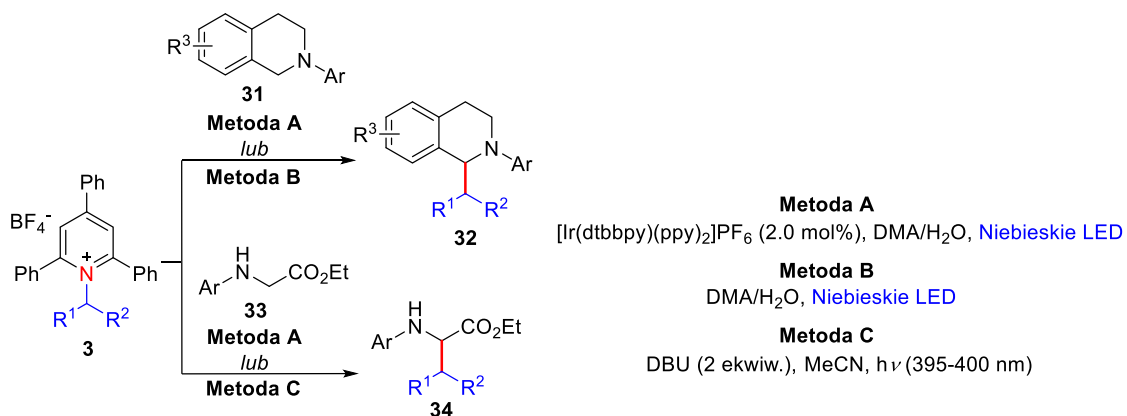
Schemat 2.17. Zastosowanie soli Katritzky’ego w fotokatalicznym tworzeniu wiązań C–S.

2.2.4. Funkcjonalizacja amin

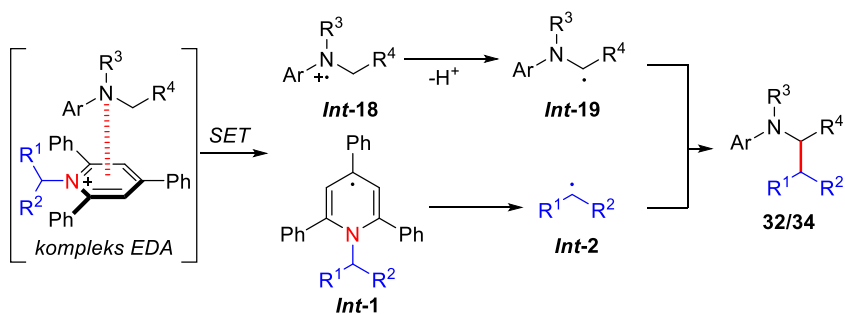
Funkcjonalizacja amin w reakcjach fotokatalicznych przebiega zwykle poprzez addycję rodników α -aminowych do elektrofilu (np. wiązań wielokrotnych) lub nukleofilową addycję do jonów iminiowych. Procesy zachodzące poprzez bezpośrednie sprzęganie typu rodnik-rodnik są rzadziej spotykane i zachodzą przede wszystkim dla *N*-arylowych pochodnych.⁵¹ Właśnie to podejście zastosowały grupy Lou i Xu opracowując metody alkilowania amin rodnikami pochodzącymi z fotokatalicznej redukcji soli Katritzky’ego.^{52,53}

Zespół Lou wykorzystał pochodne *N*-fenyloctetrahydroizochinolin **31** do otrzymania produktów sprzęgania rodników aminowych *Int-19* z rodnikami drugorzędowymi *Int-2* i benzyłowymi *Int-4* (Schemat 2.18.).⁵² Co ważne, w wielu przypadkach proces zachodzi efektywnie zarówno w obecności fotokatalizatora irydowego, jak i bez jego dodatku, wówczas substraty tworzą kompleks EDA. Badając zakres stosowności metody udowodniono, że alkilowaniu ulegają również aminy drugorzędowe, w tym estry *N*-aryloglicyny **33**, co stanowi nową metodę syntezy nienaturalnych aminokwasów **34**. W opracowanych warunkach konieczne jest zastosowanie fotokatalizatora, jednak dalsze

badania Xu pokazały, że proces zachodzi efektywnie również poprzez kompleks EDA, który aktywowany jest światłem z zakresu ultrafioletu ($\lambda = 395\text{-}400\text{ nm}$).⁵³



Sprzężanie rodnik-rodnik



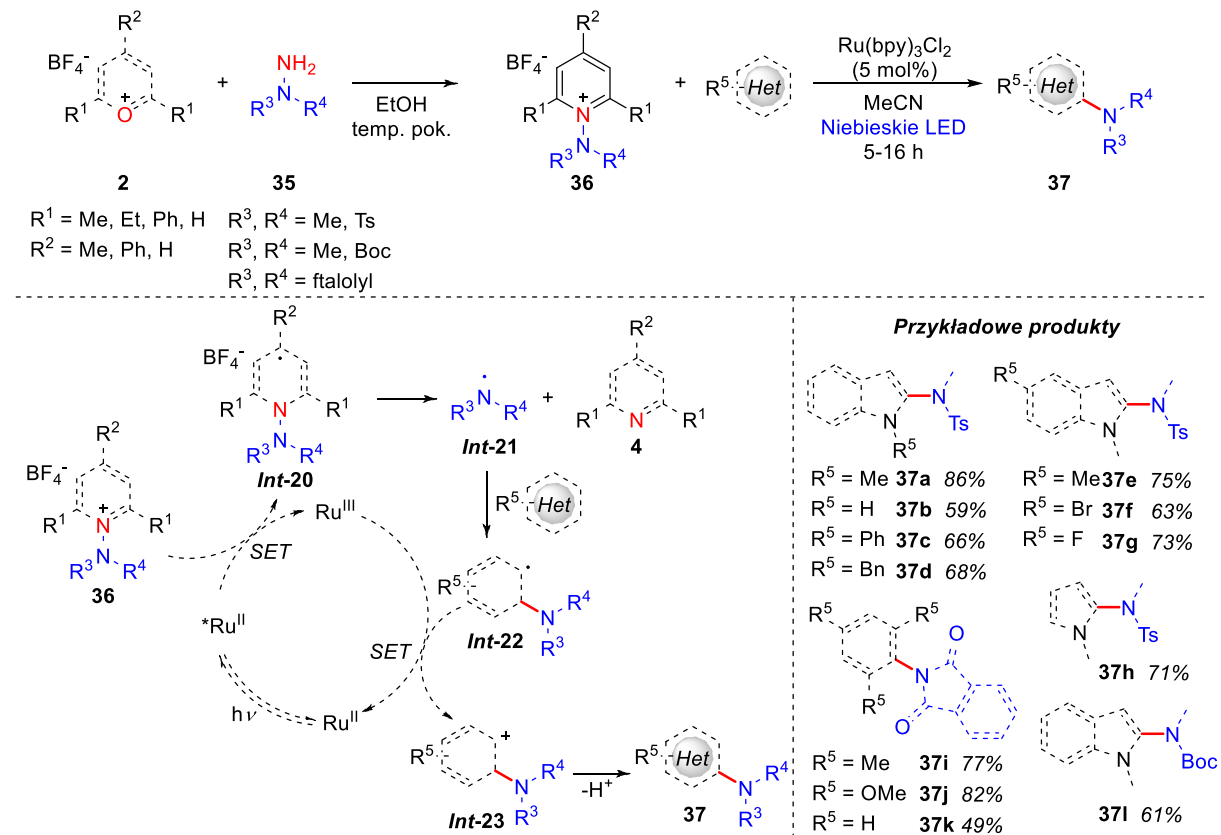
Schemat 2.18. Zastosowanie soli pirydyniowych **3** w reakcjach alkilowania amin **31** i **33**.

2.3. Sole pirydyniowe jako źródło rodników zlokalizowanych na atomie azotu

Związki organiczne zawierające atomy azotu odgrywają niezwykle istotne role w organizmach żywych (białka, aminokwasy, kwasy nukleinowe), medycynie, materiałoznawstwie, a także stanowią ważną grupę pochodnych stosowanych w przemyśle chemicznym jako bloki budulcowe czy ligandy.^{54,55} Jednym z najbardziej pożądaných sposobów otrzymywania cząsteczek zawierających grupy aminowe jest tworzenie wiązań C–N, a więc bezpośrednio wprowadzanie grupy $-NR^1R^2$. W tym kontekście, w porównaniu z klasycznymi reakcjami jonowymi i sprzęganiami katalizowanymi przez metale przejściowe, potencjał procesów indukowanych światłem widzialnym wciąż jest dopiero odkrywany, co wynika przede wszystkim z ograniczonej dostępności metod generowania rodników zlokalizowanych na atomie azotu.^{56,57} Warto podkreślić, że szczególnie użyteczne w syntezie są bardziej stabilne rodniki azotowe z podstawnikami elektronoakceptorowymi (np. rodniki amidylowe), dlatego do popularnie stosowanych prekursorów należą przede wszystkim amidy, imidy czy hydrazony.⁵⁸

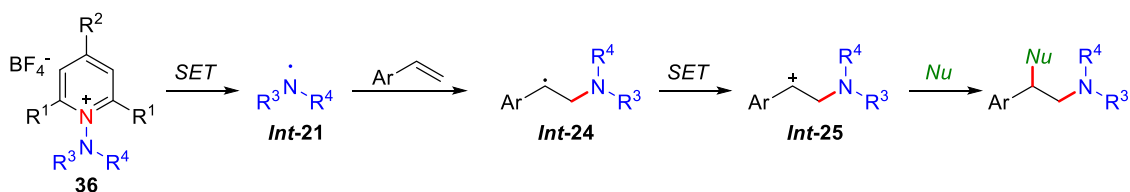
W 2015 roku Studer poszerzył zakres substratów aktywnych w reakcjach fotokatalitycznych o stabilne i łatwo dostępne sole *N*-aminopirydyniowe.²¹ Stosując analogiczne jak w przypadku soli Katritzky'ego podejście syntetyczne otrzymał szereg *N*-aminowych pochodnych **36** w jednoetapowej kondensacji soli piryliowych **2** z odpowiednio podstawionymi hydrazynami **35**, a następnie z powodzeniem zastosował je w rodnikowej funkcjonalizacji arenów i związków heterocyklicznych bogatych w elektrony (Schemat 2.19). Według zaproponowanego przez autorów mechanizmu, cykl katalityczny rozpoczyna się od redukcji soli pirydyniowej **36** przez wzbudzony kwantem promieniowania świetlnego katalizator rutenowy. W kolejnym etapie wiązanie N–N rodnika *Int-20* ulega homolitycznemu rozpadowi z utworzeniem elektrofilowego rodnika *Int-21*, który przyłącza się do heterocyklu. Cykl katalityczny zamyka utlenienie *Int-22* do karbokationu *Int-23* i powrót do układu aromatycznego w produkcie **37**. Ze względu na możliwość aminowania grup fenyłowych w strukturze powstającej ubocznie 2,4,6-trifenylopirydyny (**4a**), w procesach aminowania najwyższe wydajności uzyskuje się dla *N*-aminowych pochodnych

solu 2,4,6-trimetylopiryliowej, co stanowi istotną różnicę w porównaniu z omawianymi wcześniej reakcjami alkirowania.



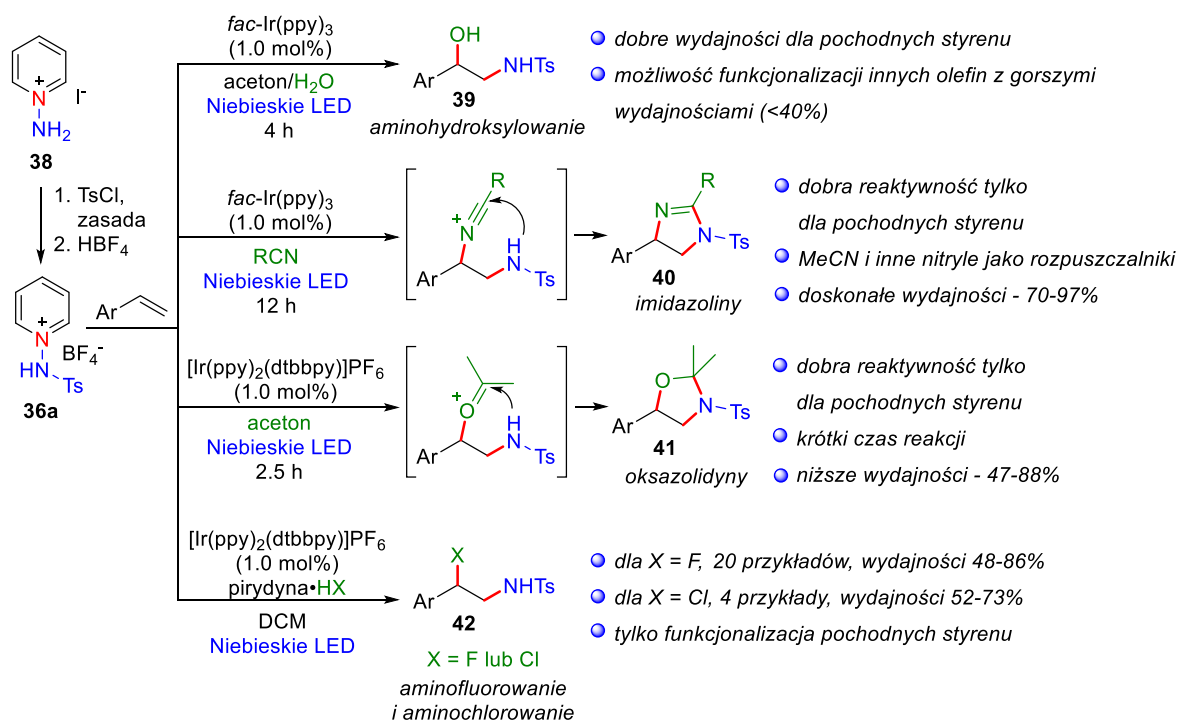
Schemat 2.19. Bezpośrednie aminowanie związków heterocyklicznych bogatych w elektrony solami *N*-aminopirydyniowymi **36**.

Najbardziej rozpowszechnionym zastosowaniem soli *N*-aminopirydyniowych **36** w procesach fotokatalitycznych są reakcje funkcjonalizacji wiązań podwójnych, w szczególności pochodnych styrenu. Addycja rodnika azotowego **Int-21** do alkenu prowadzi do utworzenia stabilnego rodnika benzyloвого **Int-24**, który w wyniku SET jest utleniany do karbokationu **Int-25** podatnego na atak różnego typu nukleofili (Schemat 2.20.).



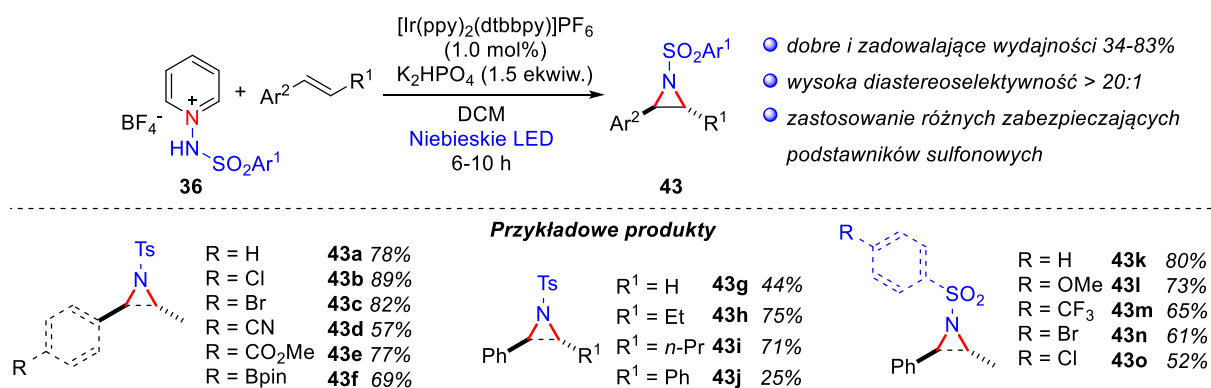
Schemat 2.20. Ogólny mechanizm funkcjonalizacji alkenów solami *N*-aminopirydyniowymi **36**.

Stosując powyższe podejście Koike i Akita opracowali wydajny, regioselektywny proces aminohydroksylowania olefin katalizowany przez *fac*-Ir(ppy)₃, w którym rolę nukleofila pełni cząsteczka wody (Schemat 2.21.).²² Jako źródło rodnika zlokalizowanego na atomie azotu zastosowali sól *N*-Ts-aminopirydyniową **36a**, którą można otrzymać z dostępnego handlowo jodku *N*-aminopirydyniowego (**38**), w wyniku wytworzenia ylidu w reakcji z chlorkiem tosyłu i jego następczego protonowania kwasem HBF₄. Wykorzystanie monopodstawionej pochodnej **36a** umożliwiło także syntezę pochodnych imidazolin **40** i oksazolidyn **41** w reakcjach przebiegających w innych rozpuszczalnikach o charakterze nukleofilowym – nityrlach lub acetonie.²³ W tym przypadku po addycji *Nu* do karbokationu *Int-25* następuje cyklizacja do odpowiedniego produktu poprzez nukleofilowy, wewnątrzcząsteczkowy atak podstawnika *NHTs*. Rolę nukleofila w difunkcjonalizacjach alkenów mogą też pełnić HF czy HCl, co wykorzystano w procesach aminofluorowania i aminochlorowania.⁵⁹ Mimo pojedynczych przykładów funkcjonalizacji innych olefin, we wszystkich procesach z bardzo dobrymi wydajnościami otrzymuje się jedynie pochodne styrenów, co wynika ze stabilizacji rodnika benzyłowego *Int-24*.



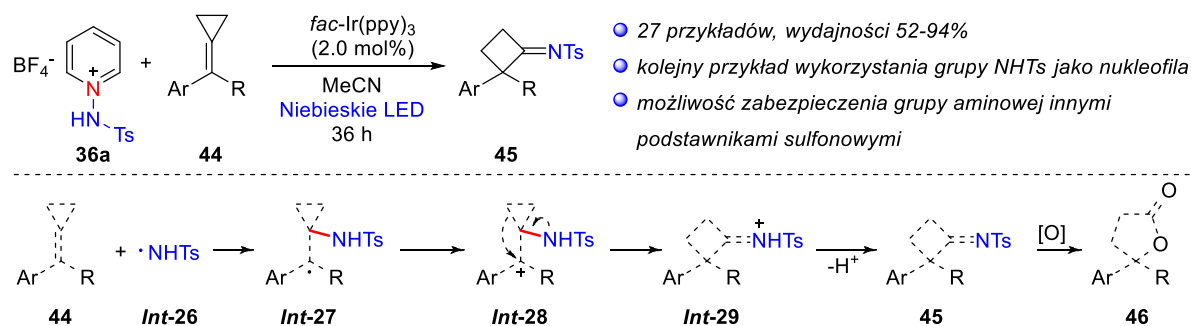
Schemat 2.21. Zastosowanie soli *N*-Ts-aminopirydyniowej **36a** w fotokatalitycznych reakcjach funkcjonalizacji styrenów.

W inertnych rozpuszczalnikach i w nieobecności innych nukleofilów zastosowanie monopodstawionych soli *N*-aminopirydyniowych **36** prowadzi, w wyniku wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji, do *N*-podstawionych azyrydyn **43** (Schemat 2.22).⁶⁰ Reakcja dobrze toleruje obecność różnych grup funkcyjnych o charakterze elektronoakceptorowym lub elektronodonorowym, zarówno w strukturze olefin jak i zabezpieczeń sulfonowych, a ponadto charakteryzuje się bardzo wysoką diastereoselektywnością w kierunku powstawania produktów *trans*.



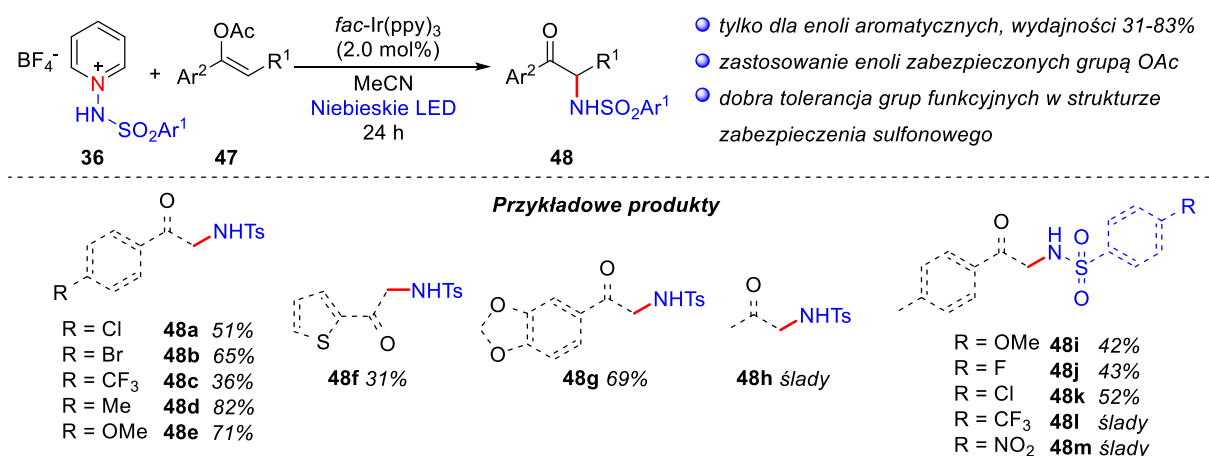
Schemat 2.22. Fotokatalityczna synteza azyrydyn **43** z wykorzystaniem soli *N*-aminopirydyniowych **36**.

Innym interesującym przykładem wykorzystania nukleofilowego charakteru podstawnika *NHTs* w strukturze karbokationu typu *Int-25* (Schemat 2.20.) jest proces tworzenia imin cyklobutanonów **45** przebiegający poprzez przegrupowanie aza-pinakolowe z ekspansją pierścienia cyklopropanowego (Schemat 2.23).⁶¹ Metoda stanowi nowy, ale przede wszystkim bardzo wydajny sposób syntezy ważnych bloków budulcowych, których utlenianie prowadzi bezpośrednio do γ -butyrolaktonów **46**.



Schemat 2.23. Zastosowanie soli *N*-aminopirydyniowej **36a** w syntezie imin cyklobutanonów **45**.

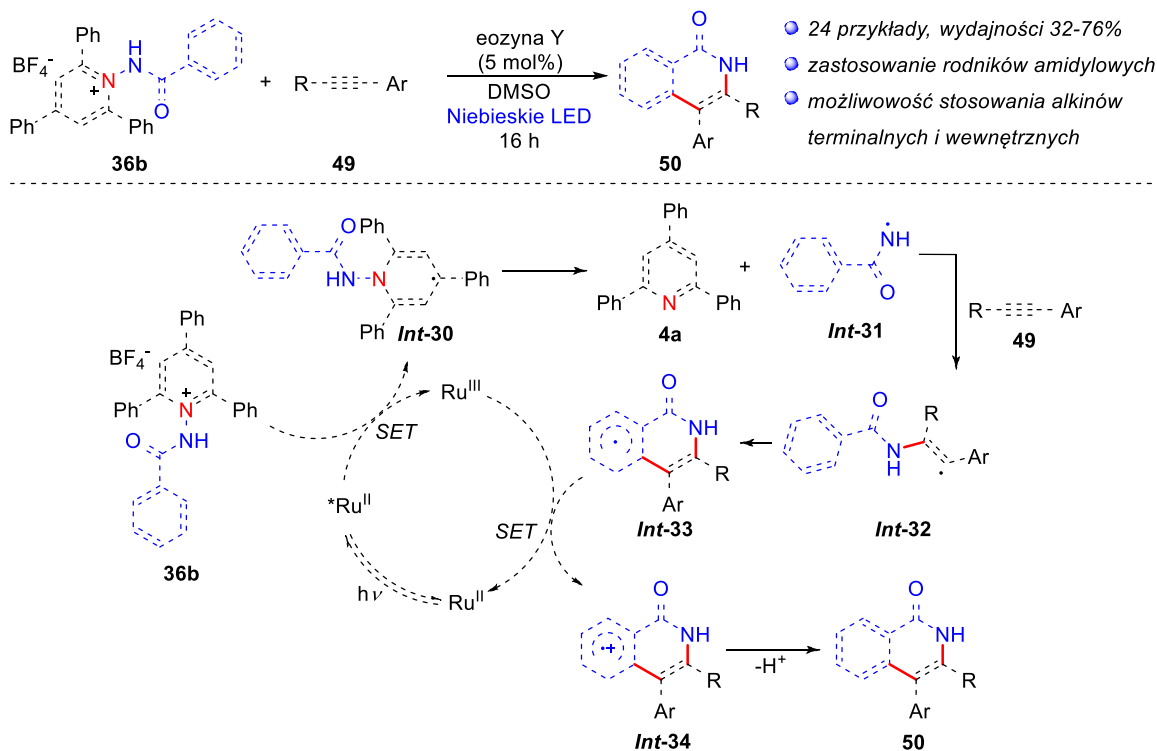
Duże zainteresowanie możliwością stosowania stabilnych i łatwo dostępnych prekursorów wolnych rodników, jakimi są sole pirydyniowe, w reakcjach indukowanych światłem widzialnym *niejednokrotnie prowadzi do równoczesnego, niezależnego odkrywania kolejnych transformacji chemicznych przez różne grupy badawcze*. Grupa Cheng, równoległe z prowadzonymi przeze mnie badaniami, opracowała proces aminowania enoli **47** prowadzący do α -aminoketonów **48** (Schemat 2.24.).⁶² Mimo użyteczności syntetycznej, w porównaniu z zaproponowanymi przeze mnie warunkami, metoda posiada liczne ograniczenia – reaktywność wykazują jedynie enole z podstawnikami aromatycznymi zabezpieczone grupą OAc, a wszystkie zastosowane sole *N*-aminopirydyniowe **36** zawierają jedynie podstawniki sulfonowe jako grupy zabezpieczające.



Schemat 2.24. Fotokatalityczne aminowanie enoli **47** solami *N*-aminopirydyniowymi **36**.

W omówionych dotychczas przykładach rodniki azotowe *Int-21* generowane z *N*-aminowych soli pirydyniowych **36** najczęściej zawierały sulfonowe grupy zabezpieczające. Rolę grupy elektronoakceptorowej zapewniającej większą stabilność rodnika mogą pełnić także podstawniki acylowe, co prowadzi do otrzymywania rodników amidylowych. Tego rodzaju reaktywne indywidua Xia wykorzystał w fotokatalitycznej metodzie syntezy izochinolonów **50** z soli *N*-benzoiloaminopirydyniowych i wewnętrznych lub terminalnych alkinów **49** (Schemat 2.25.).⁶³ Proces przebiega poprzez addycję rodnika *Int-31* do wiązania potrójnego, a następnie wewnątrzcząsteczkową cyklizację *Int-32* do *Int-33*. Finalny produkt **50** jest rezultatem utlenienia *Int-33* do kationorodnika *Int-34* i odszczepienia protonu. Opracowana metoda dobrze toleruje obecność różnych grup

funkcyjnych w obrębie grupy benzoilowej i pierścienia aromatycznego alkinu, a także nie wymaga konieczności stosowania kompleksów metali przejściowych, co jest podstawową wadą innych metod syntezy izochinolonów.

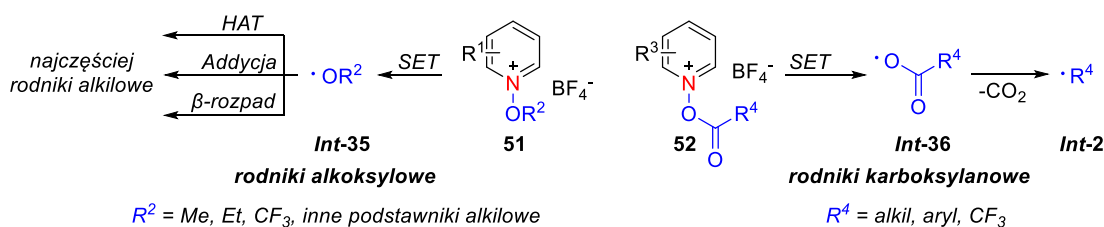


Schemat 2.25. Indukowana światłem widzialnym synteza izochinolonów **50** z soli *N*-benzoiloaminopirydyniowej **36b** i alkinów **49**.

2.4. Sole pirydyniowe jako źródło rodników zlokalizowanych na atomie tlenu

Reaktywne formy tlenu, takie jak rodniki hydroksylowe czy peroksyhydroksylowe odgrywają kluczową rolę w środowisku naturalnym. Jako najbardziej rozpowszechnione utleniacze w atmosferze ziemskiej regulują stężenie gazów cieplarnianych i zanieczyszczeń w powietrzu, natomiast w przemyśle chemicznym stosowane są w procesach oczyszczania wody. Także w syntezie organicznej, ze względu na swoją wysoką reaktywność i krótki czas życia, pełnią przede wszystkim rolę utleniaczy i inicjatorów reakcji rodnikowych.

W reakcjach fotokatalitycznych obok $\cdot\text{OH}$ i $\cdot\text{OOH}$ stosowane są również inne rodzaje rodników zlokalizowanych na atomie tlenu – głównie rodniki alkoksylowe **Int-35** lub karboksylanowe **Int-36**. Dotychczas ilość dostępnych metod ich generowania była dość ograniczona, a głównym prekursorem obu typów reaktywnych indywiduów były pochodne ftalimidów.^{64,65} Badania z ostatnich lat wskazują jednak, że sole pirydyniowe mogą stanowić równie dogodne reagenty. Otrzymywane w reakcjach alkilowania lub acylowania tlenków pirydyny odpowiednio sole *N*-alkoksy- lub *N*-(acyloksy)pirydyniowe, **51** lub **52**, ulegają jednoelektronowej redukcji zarówno w obecności katalizatorów metalicznych, jak i w warunkach procesów fotoredoks. Następcze homolityczne zerwanie wiązania N–O prowadzi do rodników **Int-35** lub **Int-36** zdolnych do inicjowania dalszych transformacji chemicznych (Schemat 2.26.).



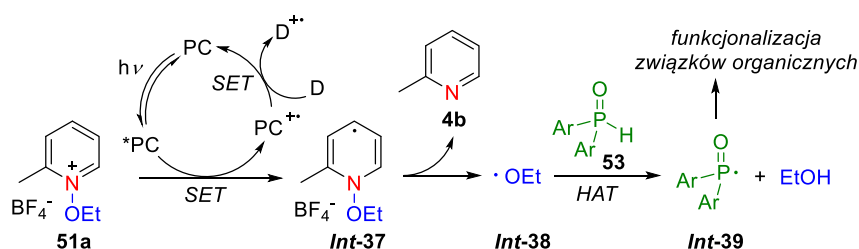
Schemat 2.26. Zastosowanie soli pirydyniowych **51** i **52** w generowaniu rodników alkoksylowych **Int-35** i karboksylanowych **Int-36**.

Wysoka reaktywność rodników tlenowych sprawia, że często ulegają one procesom ubocznym, w których generowane są rodniki innego typu, zwykle rodniki alkilowe. W poniższym podrozdziale omówione zostaną dotychczas poznane zastosowania soli pirydyniowych **51** i **52** w reakcjach fotoredoks, które rozpoczynają utworzenie rodnika

zlokalizowanego na atomie tlenu, choć może on w warunkach reakcji ulegać innym przekształceniom.

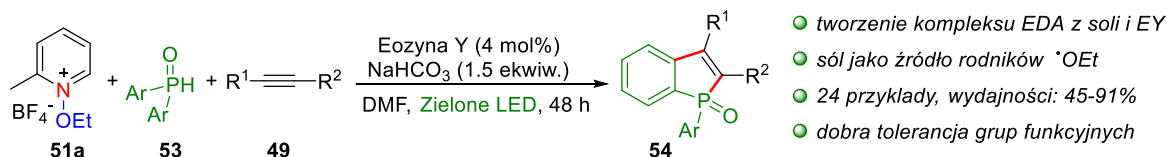
2.4.1. Rodniki alkoksyłowe

Pierwsze zastosowania *N*-alkoksyłowych soli pirydyniowych **51** w reakcjach indukowanych światłem widzialnym dotyczyły wykorzystania ich jako utleniaczy organicznych w fotochemicznym generowaniu rodników zlokalizowanych na atomie fosforu. W 2016 roku Lakhdar udowodnił, że wzbudzona kwantem promieniowania świetlnego cząsteczka fotokatalizatora redukuje sól *N*-etoksypirydiniową **51a**, co prowadzi do wytworzenia rodnika $\cdot\text{OEt}$ **Int-38**. Następnie, w wyniku przeniesienia atomu wodoru (ang. *HAT* – *hydrogen atom transfer*) generowany jest rodnik fosfinoilowy **Int-39** zdolny do funkcjonalizacji związków organicznych (Schemat 2.27).⁶⁶



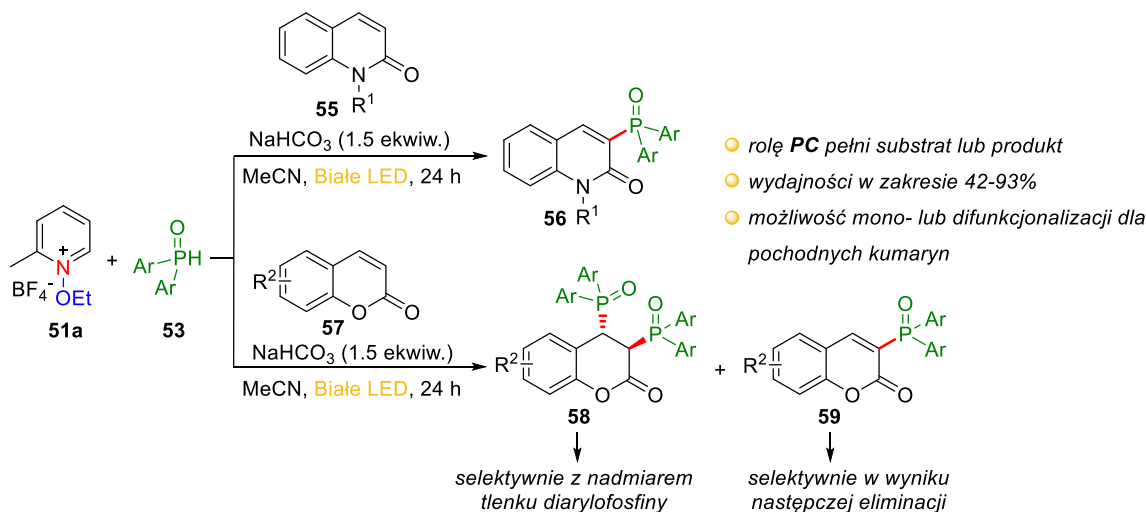
Schemat 2.27. Ogólny mechanizm generowania rodników fosfinoilowych **Int-39** przy zastosowaniu soli *N*-etoksypirydiniowej **51a** jako utleniacza.

Powyższe podejście Lakhdar zastosował w katalizowanej eozyną *Y* syntezie heterocyklicznych związków **54** w reakcji tlenków diarylofosfin **53** z alkinami **49** (Schemat 2.28).⁶⁶ W tym przypadku użycie innych utleniaczy organicznych, takich jak sole diarylojodoniowe czy triarylosulfonowe dawało produkty z dużo niższymi wydajnościami, co potwierdza kluczową rolę wysokoenergetycznych rodników etoksyłowych **Int-38** w procesie rodnikowym. Ponadto, badania mechanistyczne wykazały, że sól **51a** tworzy z cząsteczką **EY** kompleks typu donor-akceptor w stanie podstawowym, ułatwiając przeniesienie elektronu między **PC** a **51a**.



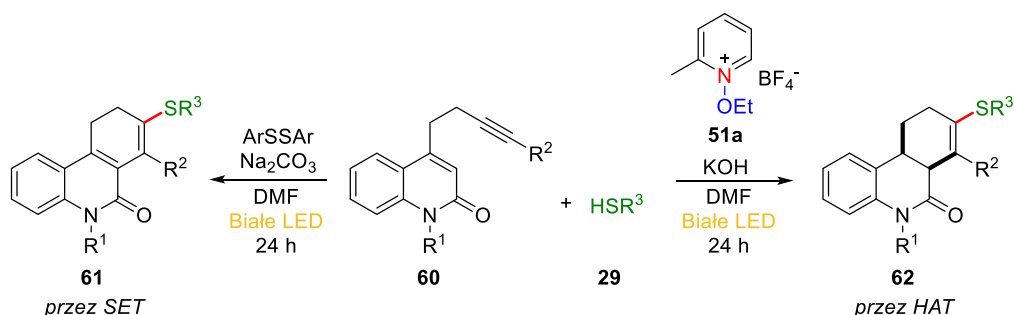
Schemat 2.28. Zastosowanie soli *N*-etoksypirydiniowej **51a** w syntezie związków **54**.

Rodniki fosfinoilowe **Int-39** generowane według omawianej metodologii wykorzystano także w procesach fosfonowania pochodnych chinolonów **55** i kumaryn **57** (Schemat 2.29).⁶⁷ Hong udowodnił, że funkcjonalizacja tej grupy związków nie wymaga stosowania zewnętrznych fotokatalizatorów. Rolę **PC**, w tym przypadku, pełnią zarówno cząsteczki substratu, jak i produktu reakcji, które absorbują światło z zakresu widzialnego. Addycja rodników fosfinoilowych **Int-39** do chinolonów **55**, w opracowanych warunkach, prowadzi selektywnie do monopodstawionych związków heterocyklicznych **56**, natomiast w przypadku kumaryn **57** otrzymuje się mieszaninę mono- i dipodstawionych pochodnych **58** i **59**. Brak selektywności procesu rozwiązano stosując znaczny nadmiar tlenu diarylofosfiny **53** umożliwiający difunkcjonalizację, natomiast następcza eliminacja jednej grupy fosfonowej w procesie *one-pot* pozwala uzyskać monopochodną **59**.



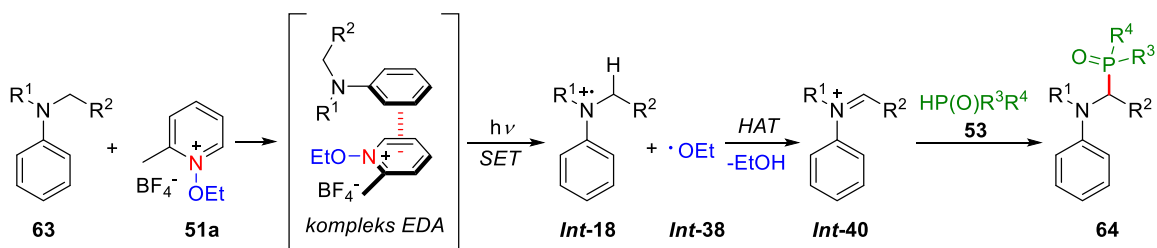
Schemat 2.29. Fotokatalityczne fosfonowanie pochodnych chinolonów **55** i kumaryn **57** w obecności soli *N*-etoksypyrydyniowej **51a** jako utleniacza.

Kontynuując badania nad funkcjonalizacją chinolonów Hong pokazał, że sól *N*-etoksypyrydyniowa **51a** może być z powodzeniem stosowana także w generowaniu rodników tiolowych **Int-16** z alifatycznych lub aromatycznych tioli **29** (Schemat 2.30).⁶⁸ Wychodząc z substratu **60** zawierającego odpowiedni podstawnik w pozycji 4 pierścienia chinolonowego, w zależności od zastosowanych warunków reakcji, otrzymał cykliczne pochodne dihydro- lub tetrahydrofenantrydyn-6(5*H*)-onów **61** lub **62**. W tym przypadku sól pirydyniowa **51a**, poza rolą utleniacza pomocniczego, wspomaga również proces przeniesienia atomu wodoru prowadzący do produktu **62**.



Schemat 2.30. Zastosowanie soli *N*-etoksypirydyniowej **51a** w generowaniu rodników tyłowych **Int-16**.

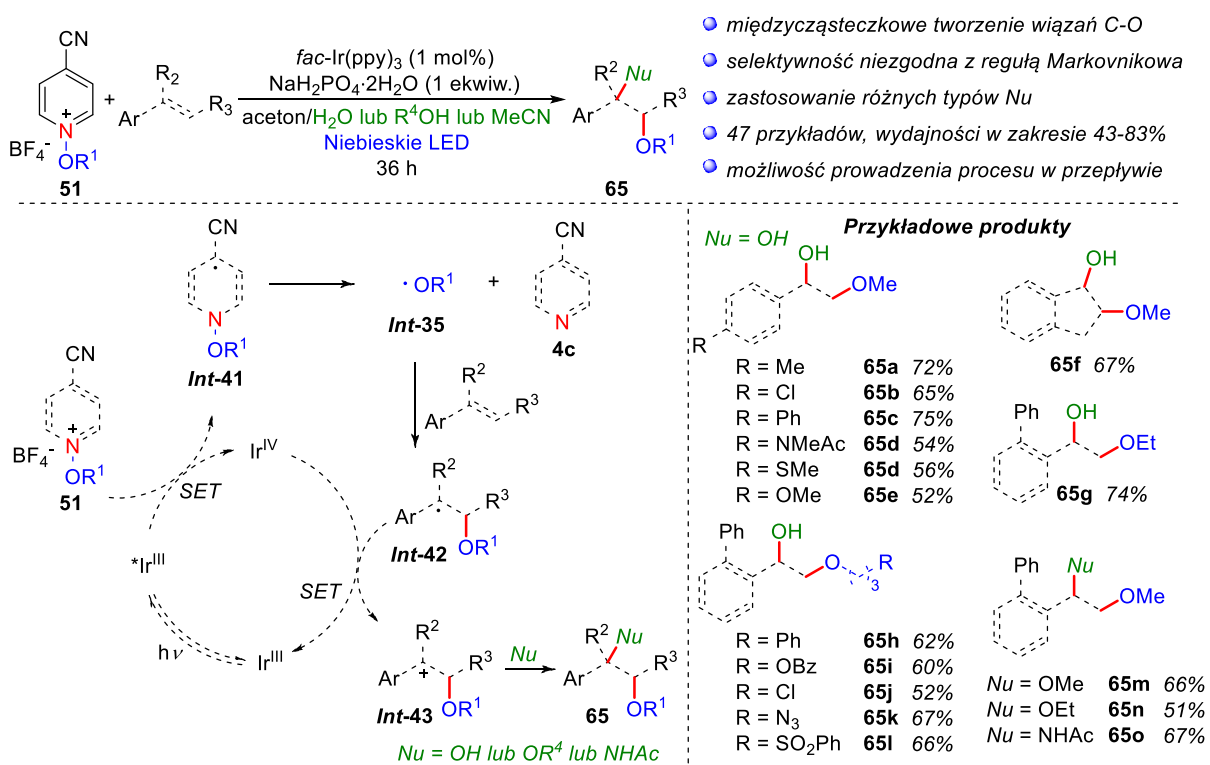
W obecności odpowiedniego partnera sole *N*-alkoksypirydyniowe **51** tworzą kompleksy EDA absorbujące światło widzialne. Naświetlanie mieszaniny reakcyjnej zawierającej *N*-arylowe aminy trzeciorzędowe **63** (donory elektronów) i sól **51a** (akceptor elektronów) światłem niebieskim powoduje wzbudzenie kompleksu EDA i przeniesienie pojedynczego elektronu z aminy do soli. Utworzone w ten sposób rodniki etoksyłowe **Int-38** odszczepiają atom wodoru z kationorodnika **Int-18** dając podatny na atak nukleofila jon iminiowy **Int-40**. Podejście to posłużyło do opracowania wydajnej, fotokatalitycznej metody α -fosforylowania pochodnych anilin **63** przy zastosowaniu tlenków fosfiny **53** jako nukleofilu (Schemat 2.31).⁶⁹



Schemat 2.31. Fotokatalityczna funkcjonalizacja *N*-arylowych amin trzeciorzędowych **63** poprzez tworzenie kompleksu EDA z solą *N*-etoksypirydyniową **51a**.

We wszystkich omawianych dotychczas przykładach generowane z soli *N*-alkoksypirydyniowych **51** reaktywne rodniki alkosyłowe **Int-35** ulegały międzycząsteczkowym procesom *HAT*. Wykorzystanie ich w funkcjonalizacji wiązań wielokrotnych prowadzących do międzycząsteczkowego tworzenia wiązań C–O narażało natomiast na duże trudności. Dopiero w 2018 roku grupa Dagousseta opracowała wydajną metodę wyłapywania indywidualnych $\cdot\text{OR}$, zanim ulegną one ubocznym procesom *HAT* lub β -rozpadowi, przez akceptory wolnych rodników w postaci alkenów (Schemat 2.32).⁷⁰ Katalizowana kompleksem irydu reakcja soli pirydyniowych **51** z pochodnymi styrenu

proceeds to unsymmetrical alkyl-alkyl ethers **65**, where the addition of the OR group occurs against Markovnikov's rule. The mechanism of the process is analogous to that in the case of functionalization of multiple bonds with *N*-alkyl- or *N*-aminopyridinium salts. In the first step, the excited photocatalyst PC reduces the pyridinium salt **51** to the dihydropyridyl radical *Int-41*, which decomposes to the alkoxy radical *Int-35* and the pyridine derivative **4c**. The alkoxy radical *Int-35* then adds to the double bond of the alkene, forming the radical *Int-42*, whose oxidation to the carbocation *Int-43* closes the catalytic cycle. The structure of the final product depends on the nucleophile used, for which the Dagousset group used only solvents – water, alcohols and acetonitrile.

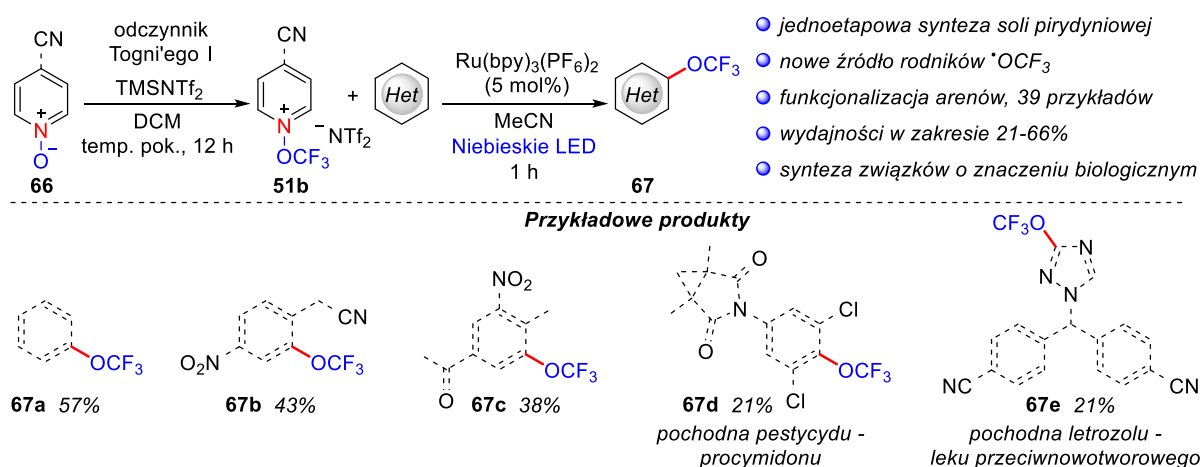


Schemat 2.32. Zastosowanie soli *N*-alkoksyperydyniowych **51** w fotokatalitycznej funkcjonalizacji alkenów.

Key to success in the Dagousset method was the use of the appropriate alkoxy radical source – salt **51** containing an electron-accepting substituent in the 4-position, and also the base that facilitates the nucleophilic attack of water on the carbocation *Int-43*. The high synthetic utility of the process is evidenced by the very wide applicability of the method, both in terms of the use of styrene derivatives, and also in terms of the salts used.

pirydiniowych. Dodatkowo, możliwe jest prowadzenie reakcji w przepływie co znacząco skraca jej czas, a także pozwala otrzymać pożądane produkty nawet w skali kilkugramowej.

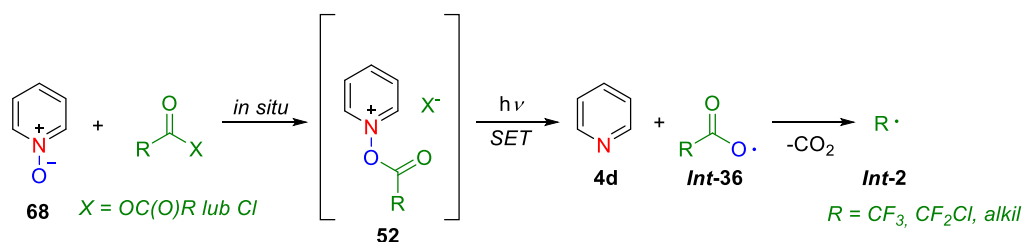
Wyjątkowym przykładem rodnika alkoksylogowego jest charakteryzujący się wyższą stabilnością rodnik trifluorometoksylogowy, $\cdot\text{OCF}_3$. Mimo obecności tego ugrupowania w wielu związkach o znaczeniu biologicznym, ilość metod wprowadzania go do cząsteczek organicznych jest bardzo ograniczona. Główny problem stanowi znalezienie stabilnego w warunkach laboratoryjnych i łatwego w syntezie prekursora odpowiednich rodników. Istotnym przełomem była praca Ngai opisująca generowanie $\cdot\text{OCF}_3$ w wyniku homolitycznego rozpadu wiązania N–O pod wpływem światła widzialnego.⁷¹ Niestety synteza substratu jest aż trzyetapowa. Zespół Togni'ego udowodnił jednak, że równie dogodnym reagentem może być sól *N*-trifluorometoksypirydiniowa **51b** powstająca w jednoetapowej syntezie z dostępnych handlowo tlenu pirydyny **66** i odczynnika Togni'ego I (Schemat 2.33).⁷² Poza wysoką stabilnością i odpornością na wilgoć czy tlen, zaletą soli **51b** jest jej niski potencjał redukcji (–0.75 V vs. SCE) umożliwiający stosowanie kompleksu rutenu. Togni zsyntetyzowany przez siebie prekursor wykorzystał w fotokatalitycznym trifluorometoksylogowaniu arenów otrzymując szerokie spektrum produktów, także tych o znaczeniu biologicznym. Choć wydajności są zadowalające lub niskie, metoda stanowi znaczący wkład w rozwój dostępności $\cdot\text{OCF}_3$ w procesach funkcjonalizacji związków organicznych.



Schemat 2.33. Fotokatalityczne trifluorometoksylogowanie arenów solą *N*-trifluorometoksypirydiniową **51b**.

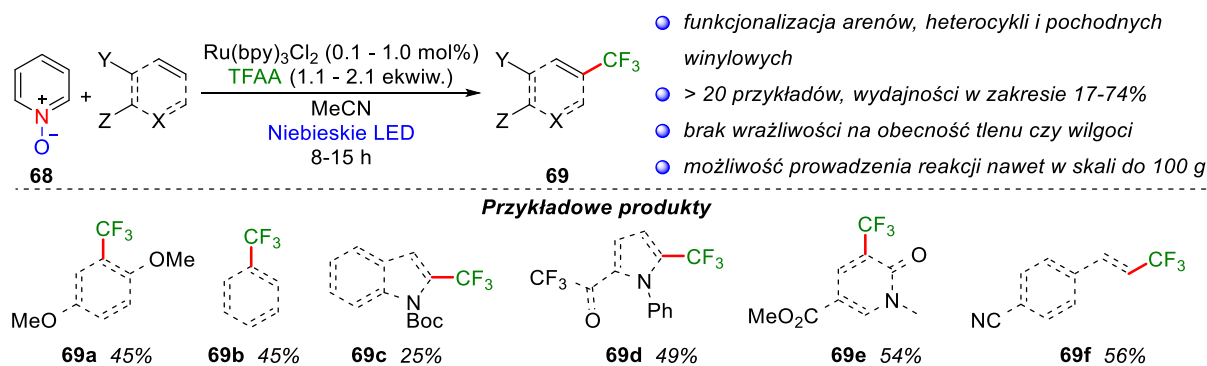
2.4.2. Rodniki karboksylanowe

Wszystkie przytoczone dotychczas przykłady zastosowań soli pirydyniowych w reakcjach indukowanych światłem widzialnym wymagały wykorzystania zsyntetyzowanych uprzednio substratów. Mimo że otrzymywanie większości pochodnych przebiega wydajnie i szybko w jednym etapie, naturalnym celem chemików jest minimalizowanie ilości niezbędnych do wykonania kroków. Już w 2015 roku Stephenson zauważył, że sole *N*-(acyloksy)pirydyniowe **52** mogą tworzyć się *in situ* z tlenku pirydyny (**68**) i bezwodników lub chlorków kwasowych (Schemat 2.34.).⁷³ Fotokatalityczna redukcja przebiega z wytworzeniem bardzo reaktywnych rodników karboksylanowych **Int-36**, które najczęściej ulegają dekarboksylacji z eliminacją stabilnej cząsteczki CO₂ i zdolnego do dalszych transformacji rodnika alkilowego **Int-2**. Podejście można zatem traktować jako unikatową metodę alkilowania związków organicznych pochodnymi kwasów karboksylowych przebiegającą poprzez sole pirydyniowe **52**.



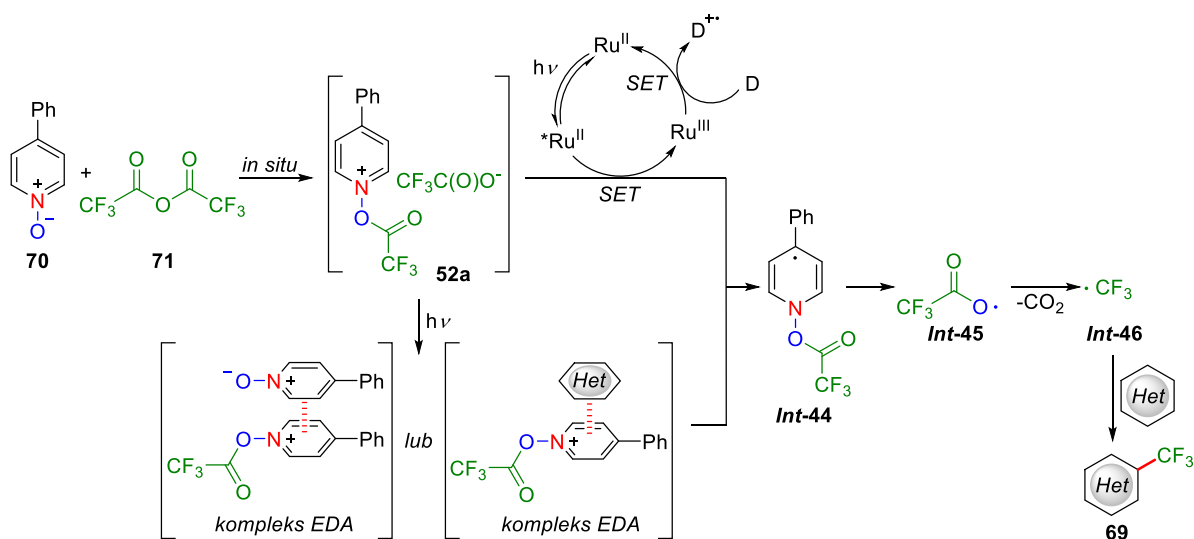
Schemat 2.34. Fotokatalityczne generowanie rodników alkilowych **Int-2** poprzez tworzące się *in situ* sole *N*-(acyloksy)pirydyniowe **52**.

Odkrytą reaktywność soli *N*-(acyloksy)pirydyniowych **52** Stephenson wykorzystał do trifluorometylowania arenów, heterocykli i związków winylowych. Wychodząc z tanich reagentów czyli kwasu trifluorooctowego oraz tlenku pirydyny (**68**) i stosując kompleks Ru(bpy)₃Cl₂ wzbudzany przez światło niebieskie otrzymał szereg trifluorometylowanych związków **69** (Schemat 2.35.).⁷⁴ Mimo dość niskich wydajności uzyskiwanych produktów (w większości przypadków < 50%) metoda posiada szereg zalet praktycznych – zachodząca reakcja nie jest wrażliwa na obecność tlenu czy wilgoci, a także może być prowadzona w dużej skali, sięgającej nawet 100 g. Powyższe, w połączeniu z niskimi kosztami substratów i możliwością stosowania nawet jedynie 0.1 mol% **PC**, daje potencjał do wykorzystywania procesu także w przemyśle chemicznym.



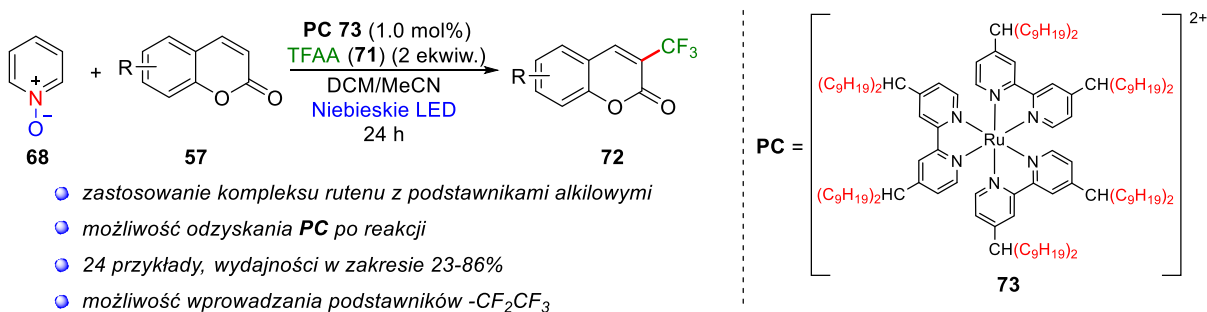
Schemat 2.35. Rodnikowe trifluorometylowanie arenów, heterocykli i związków winylowych przy zastosowaniu generowanych *in situ* soli pirydyniowych **52**.

Modyfikacja struktury wyjściowego tlenku pirydyny ma istotny wpływ na przebieg reakcji. Zastosowanie pochodnej **70** zawierającej grupę fenylową w pozycji 4 powoduje nie tylko znaczący wzrost wydajności otrzymywanych produktów (średnio o 20%), ale pozwala też na możliwość prowadzenia procesu bez dodatku fotokatalizatora. Utworzona *in situ* sól **52a** może bowiem ulegać fotokatalitycznej redukcji według dwóch mechanizmów – zarówno pod wpływem działania **PC** jak i poprzez tworzenie kompleksu EDA z tlenkiem pirydyny **70** lub heterocyklicznym substratem (Schemat 2.36.).⁷⁵ Dodatkowo, zakres stosowalności metody rozszerzono także o inne podstawniki perfluoroalkilowe, takie jak $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ lub $-(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$. Podobnie jak w poprzednich warunkach, proces można prowadzić w dużej skali, a także w przepływie, przy czym istotną rolę odgrywa zastosowanie odpowiedniego źródła światła – osiągnięcie wysokiej konwersji możliwe jest tylko przy dużym strumieniu fotonów.



Schemat 2.36. Dwa możliwe mechanizmy rodnikowego trifluorometylowania związków heterocyklicznych poprzez generowaną *in situ* pochodną **52a**.

Grupa CF₃ stanowi podstawowy bioizoster grupy metylowej, dlatego rozwój metod bezpośredniego trifluorometylowania związków organicznych jest niezwykle istotny dla przemysłu farmaceutycznego. Fakt ten potwierdza duże zainteresowanie różnych grup badawczych poszukiwaniem nowych sposobów tego rodzaju funkcjonalizacji, w oparciu o tworzenie soli pirydynowych **52** *in situ* z tlenku pirydyny (**68**). Duan zaproponował rodnikowy proces trifluorometylowania pochodnych kumaryn **57** katalizowany kompleksem rutenu **73**, który można odzyskać po reakcji fotokatalitycznej (Schemat 2.37.).⁷⁶ Dzięki wprowadzeniu podstawników alkilowych do pierścieni bipirydylowych, **PC 73** wykazuje dobrą rozpuszczalność w heksanie, zatem ekstrakcja mieszaniny reakcyjnej umożliwia łatwe rozdzielanie produktów (pozostają w warstwie MeCN), od katalizatora (przechodzi do heksanu). Co ważne, odzyskany fotokatalizator **73** można stosować nawet do 6 razy, co powoduje tylko nieznaczny spadek wydajności (66% vs. 51%). Dodatkowo, warunki metody umożliwiają wprowadzanie grup pentafluoroetylowych dzięki zastąpieniu bezwodnika trifluorooctowego (**71**) bezwodnikiem pentafluoropropionowym.

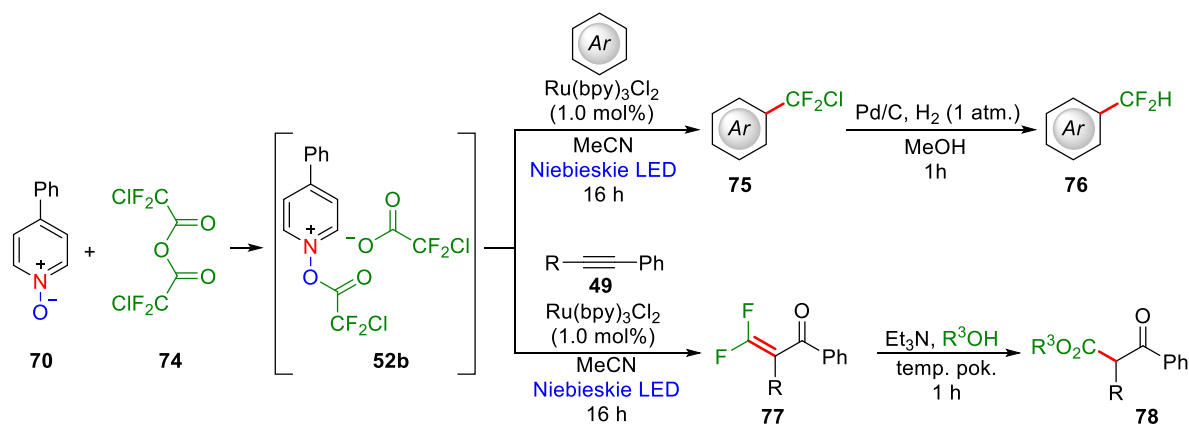


Schemat 2.37. Fotokatalityczne trifluorometylowanie pochodnych kumaryn **57** przy zastosowaniu kompleksu Ru **73**.

Praktyczna metoda generowania rodników alkilowych **Int-2** z reszt kwasowych poprzez redoks-aktywne sole pirydyniowe **52** opracowana przez Stephensona została wykorzystana do funkcjonalizacji związków organicznych również innymi podstawnikami. Stosując bezwodnik chlorodifluoroctowy (**74**) opracowano wydajny sposób wprowadzania rodnika $\cdot\text{CF}_2\text{Cl}$ do arenów i heterocykli (Schemat 2.38.).⁷³ Ma on charakter elektrofilowy, a więc w przeciwieństwie do rodnika $\cdot\text{CF}_2\text{H}$ o charakterze nukleofilowym, z łatwością ulega addycji do bogatych w elektrony związków aromatycznych. Co ciekawe, uwodornienie produktów chlorodifluorometylowania **75** prowadzi do difluorometylowanych arenów **76**, których bezpośrednia synteza jest niezwykle wymagająca ze względu na niezgodność

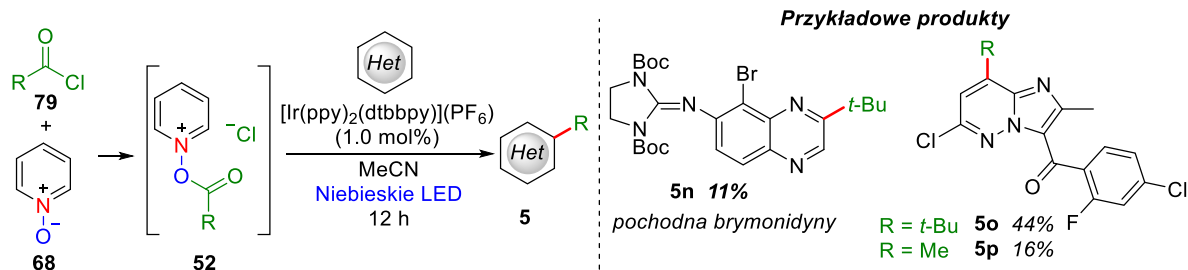
czynników filowości rodników. W tym kontekście podstawnik $-CF_2Cl$ może być więc traktowany jako prekursor grupy $-CF_2H$. Podobnie jak w przypadku trifluorometylowania, w reakcji indukowanej światłem widzialnym uzyskuje się lepsze rezultaty przy zastosowaniu tlenku pirydny **70** zawierającego podstawnik fenylowy.

Powyzszą metodologię Stephenson wykorzystał także w funkcjonalizacji dipodstawionych alkinów **49** prowadzącej selektywnie do *gem*-difluoroenonów **77** z doskonałymi wydajnościami rzędu 90%. Ponadto, zatrzymanie reakcji fotokatalitycznej poprzez dodatek trietyloaminy i odpowiedniego alkoholu daje bezpośredni dostęp do β -ketoestrów **78** (Schemat 2.38.).



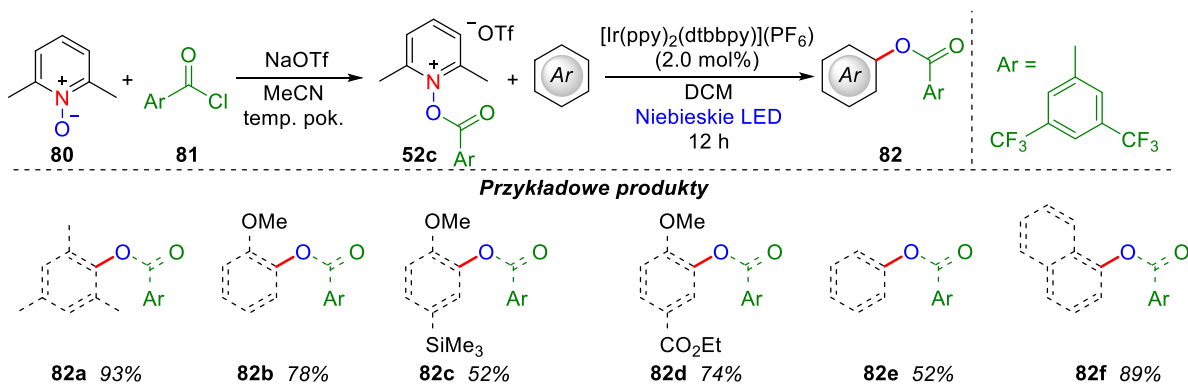
Schemat 2.38. Zastosowanie rodników chlorodifluorometylenowych w fotokatalitycznych funkcjonalizacjach związków organicznych.

Generowanie soli pirydyniowych z tlenków pirydyny zachodzi także przy zastosowaniu chlorków kwasowych **79**. Uzyskiwane w ten sposób nukleofilowe rodniki alkilowe *Int-2* mogą być z powodzeniem stosowane w funkcjonalizacji związków aromatycznych, zatem reakcję można traktować jako komplementarną w stosunku do zastosowań soli Katritzky'ego. W obu procesach wykorzystuje się ten sam kompleks irydu oraz światło niebieskie, zatem o wyborze metody decyduje przede wszystkim dostępność substratów. W warunkach opracowanych przez Stephensona dodatkowo można alkilować złożone cząsteczki, takie jak pochodne imidazopirydazyny czy brymonidynę – lek stosowany w obniżeniu ciśnienia śródgałkowego (Schemat 2.39.).⁷⁷



Schemat 2.39. Alkylowanie związków heterocyklicznych przy wykorzystaniu generowanych *in situ* soli *N*-(acyloksy)pirydyniowych **52**.

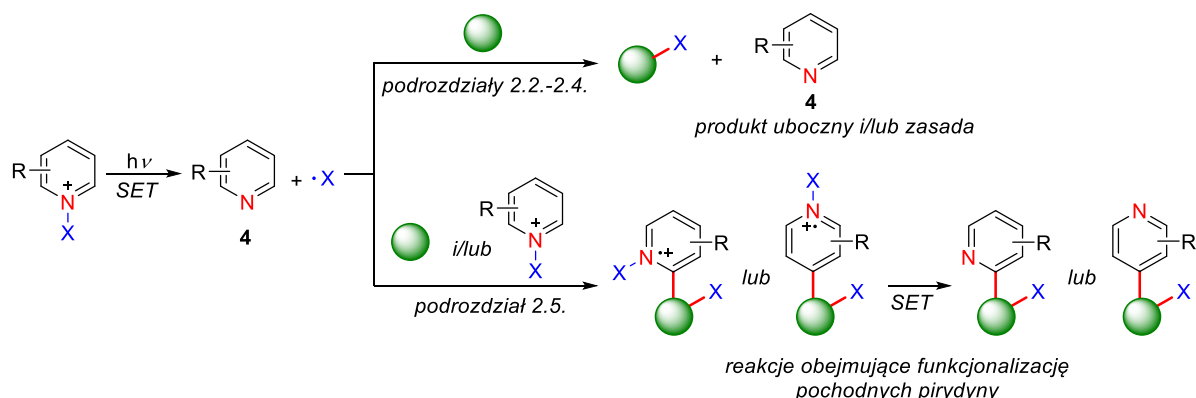
Dotychczasowe przykłady wskazują, że wytworzone w fotokatalitycznej redukcji soli pirydyniowych rodniki karboksylanowe **Int-36** zawsze ulegają szybkiej dekarboksylacji co uniemożliwia bezpośrednio, rodnikowe karboksylowanie związków organicznych. Mechanizm ten można jednak znacznie spowolnić, jeśli w wyniku eliminacji CO₂ powstaje mało stabilny rodnik, np. rodnik arylowy. Podejście to było już stosowane zarówno w procesach między- jak i wewnątrzcząsteczkowych, przy czym źródłem rodników [•]O(O)CR były odpowiednio nadtlenki dibenzoilowe^{78,79} lub wolne grupy karboksylowe.^{80,81} Akita i Koike przeprowadzili analogiczny proces funkcjonalizacji arenów stosując sole *N*-(aroiłoksy)pirydyniowe (Schemat 2.40).⁸² Kluczową rolę w syntezie substratów odgrywa struktura tlenu pirydyny, ponieważ stabilność, umożliwiającą wyizolowanie soli w czystej postaci, wykazują jedynie pochodne tlenu 2,6-lutydyny (**80**). Jako odczynniki acylujące można natomiast stosować chlorki benzoilowe **81** zawierające grupy elektronodonorowe i elektronoakceptorowe, chociaż najwyższe wydajności otrzymuje się dla ubogiej w elektrony pochodnej **52c**. Mimo iż przedstawiony przez autorów zakres stosowności metody ograniczony jest jedynie do prostych związków aromatycznych, reakcja stanowi ważny przykład reaktywności soli *N*-(acyloksy)pirydyniowych w procesach fotoredoks.



Schemat 2.40. Fotokatalityczne aroiłoksywanie związków aromatycznych solami *N*-(aroiłoksy)pirydyniowymi.

2.5. Sole pirydyniowe jako reagenty bifunkcyjne

Jak wynika z omówionych dotychczas zastosowań soli pirydyniowych, fotokatalityczna redukcja tych związków zawsze prowadzi do powstania dwóch indywidualów – reaktywnego rodnika oraz pirydyny **4**. W większości opisanych już przypadków pirydyna stanowi jedynie produkt uboczny lub, sporadycznie, pełni rolę zasady umożliwiając przeniesienie protonu. Z drugiej strony, pierścień pirydynowy w strukturze soli podatny jest na atak wolnych rodników, a więc może ulegać reakcjom substytucji. W tym kontekście sole pirydyniowe można więc potencjalnie traktować jak reagenty bifunkcyjne, tzn. prekursorzy wolnych rodników, a także grupy pirydylowej. *Niniejszy rozdział zawiera omówienie zastosowań, w których przynajmniej jednym z zachodzących procesów jest pirydylowanie (Schemat 2.41.).*

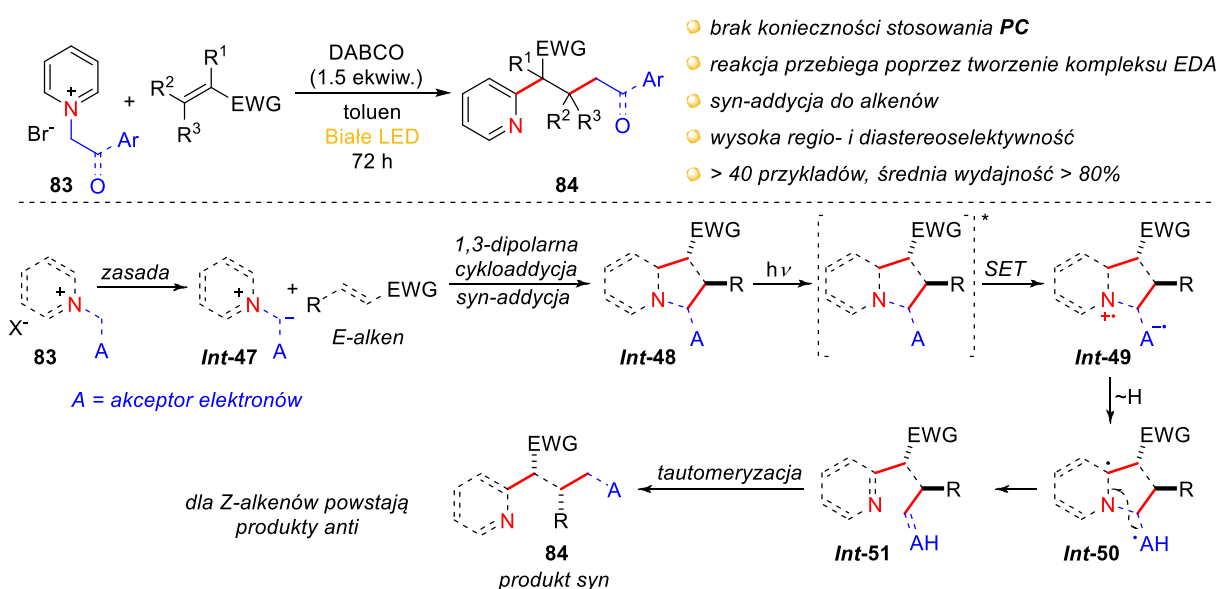


Schemat 2.41. Zastosowanie soli pirydyniowych w reakcjach fotokatalitycznych jako reagentów bifunkcyjnych.

2.5.1. 1,2-Difunkcjonalizacja alkenów

Potencjał soli pirydyniowych jako reagentów bifunkcyjnych po raz pierwszy wykorzystał Su w stereospecyficznym procesie pirydylowania alkenów ubogich w elektrony (Schemat 2.42.).⁸³ W tym przypadku mechanizm procesu znacznie odbiega od tych omawianych w poprzednich przykładach. W pierwszym etapie wytworzony z soli pirydyniowej **83** ylid **Int-47** ulega 1,3-dipolarnej cykloaddycji do akceptora Michaela, przy czym proces zachodzi z wysoką *syn*-diastereoselektywnością. Powstający produkt **Int-48**, zawierający w swej strukturze zarówno donor elektronów (grupa pirydylowa), jak i akceptor (odpowiedni podstawnik A), absorbuje światło widzialne ulegając wzbudzeniu, co umożliwia

wewnątrzcząsteczkowy proces *SET* dający **Int-49**. Przeniesienie protonu w **Int-49** prowadzi do powstania dirodnika **Int-50**, który ulega fragmentacji typu aza-Norrisha II dając **Int-51**. Proces kończy tautomeryzacja **Int-51** do finalnego produktu **84**, który w zależności od struktury wyjściowego alkenu może być diastereoizomerem *syn* (dla *E*-alkenów) lub *anti* (dla *Z*-alkenów). Metoda nie wymaga zatem stosowania dodatku fotokatalizatora i charakteryzuje się doskonałą regio- i diastereoselektywnością. Co więcej, wykazuje dobrą tolerancję grup funkcyjnych obecnych w podstawnikach benzoilowych czy akceptorach Michaela, a także może być nawet stosowana w funkcjonalizacji związków złożonych takich jak bisakodyl (preparat przeczyszczający) czy pochodne steroidów.

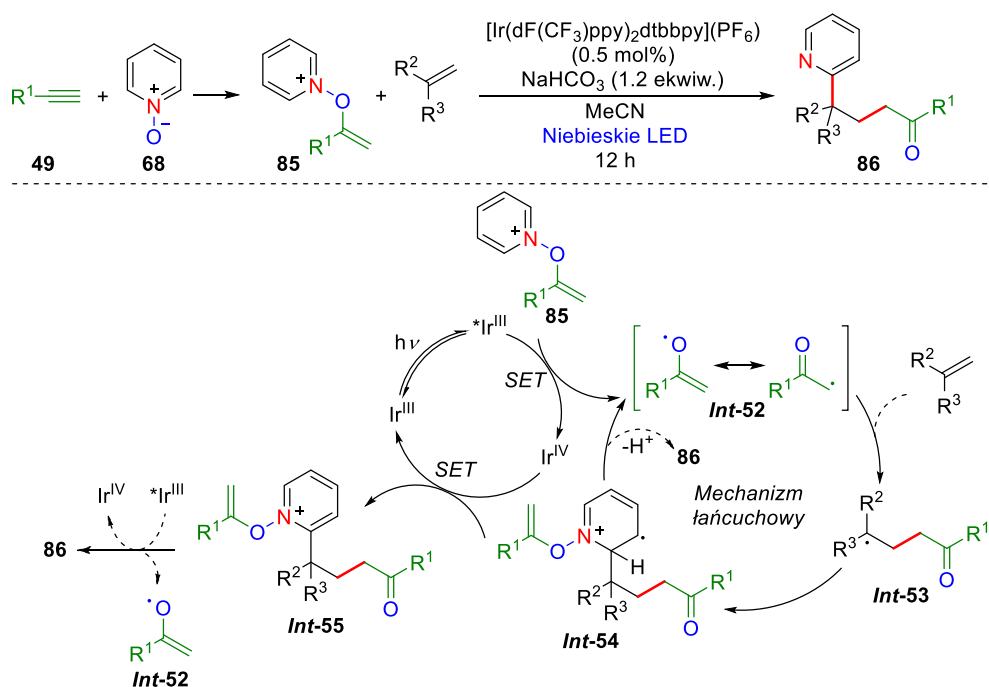


Schemat 2.42. Zastosowanie bromków pirydyniowych **83** w fotokatalitycznym pirydylowaniu akceptorów Michaela.

Sole pirydyniowe można stosować także w indukowanej światłem widzialnym 1,2-difunkcjonalizacji nieaktywowanych alkenów. Hong wykorzystał w tym celu unikatowe sole *N*-alkenoksyperydiniowe **85** otrzymywane z tlenku pirydyny (**68**) i odpowiednich alkinów **49** (Schemat 2.43.).⁸⁴ W warunkach reakcji fotokatalitycznych stanowią one prekursor rodników α -karbonylowych **Int-52**, które ulegają addycji do wiązań podwójnych. Aby powstał produkt difunkcjonalizacji, rodnik **Int-53** musi selektywnie reagować z cząsteczką soli **85**, dlatego substrat ten stosowany jest w nadmiarze. Następnie addukt **Int-54** może albo zostać utleniony przez kompleks irydu do pochodnej **Int-55**, albo ulec deprotonowaniu i rozpadowi do produktu **85** i rodnika **Int-52**. Zmierzona przy naświetlaniu

niebieskimi diodami LED wydajność kwantowa reakcji $\Phi = 18.6$ wskazuje jednak na znaczny udział łańcuchów rodnikowych w omawianym procesie.

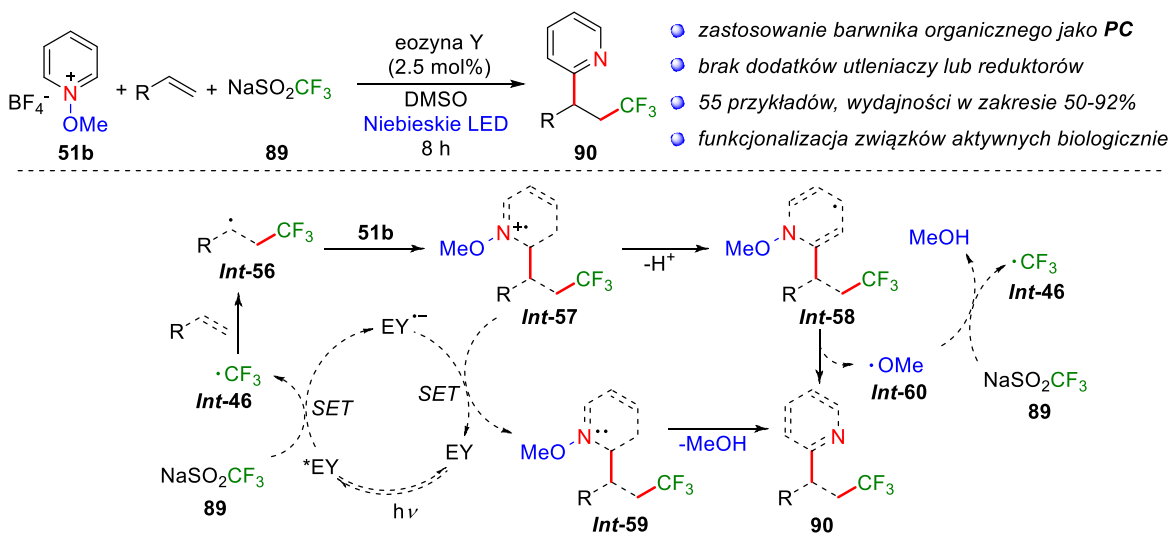
W opracowanej metodzie finalnym produktem są γ -pirydyloketony **86** powstające z wydajnościami w zakresie 46–90%. Dobrą reaktywność wykazują jedynie alkeny terminalne, jednak zarówno z podstawnikami aromatycznymi, jak i alifatycznymi. Zakres stosowalności soli pirydyniowych **85** jest równie bogaty, dobrze tolerowane są grupy alkoksylowe, estrowe, imidowe czy atomy halogenów. Transformacja pozwala zatem otrzymać wysoko sfunkcjonalizowane związki organiczne przy zachowaniu łagodnych warunków reakcji, a co najważniejsze doskonałej ekonomii atomowej.



Schemat 2.43. Zastosowanie soli *N*-alkenoksypirydyniowych **85** w fotokatalizacyjnej 1,2-difunkcjonalizacji nieaktywowanych olefin.

Powyższy przykład wskazuje, że pirydylowanie alkenów zachodzi poprzez addycję rodnika alkilowego *Int-53* do soli pirydyniowej **85**, a nie do wolnej pirydyny **4** powstającej w wyniku redukcji **85**. Fakt ten ma kluczowe znaczenie dla regioselektywności procesu, co doskonale pokazuje reakcja aminopirydylowania eterów lub amin winylowych **87** solami *N*-aminopirydyniowymi **36** (Schemat 2.44).⁸⁵ W tym przypadku pierścień pirydynowy ulega funkcjonalizacji w pozycji 4, a nie jak dotychczas 2, co wynika ze stabilizacji powstającego stanu przejściowego. Przy podstawieniu w pozycji 4 atomy tlenu grupy tosyłowej

łańcuchowych, natomiast $\Phi = 0.81$ dla światła zielonego sugeruje, że nie mają one znaczącego udziału. Mimo iż zastosowane przez Honga warunki umożliwiają jedynie funkcjonalizację monopodstawionych alkenów, reakcja daje dostęp do szerokiego spektrum pochodnych **90** zawierających ważne, szczególnie w przemyśle farmaceutycznym, grupy pirydylową i trifluorometylową.



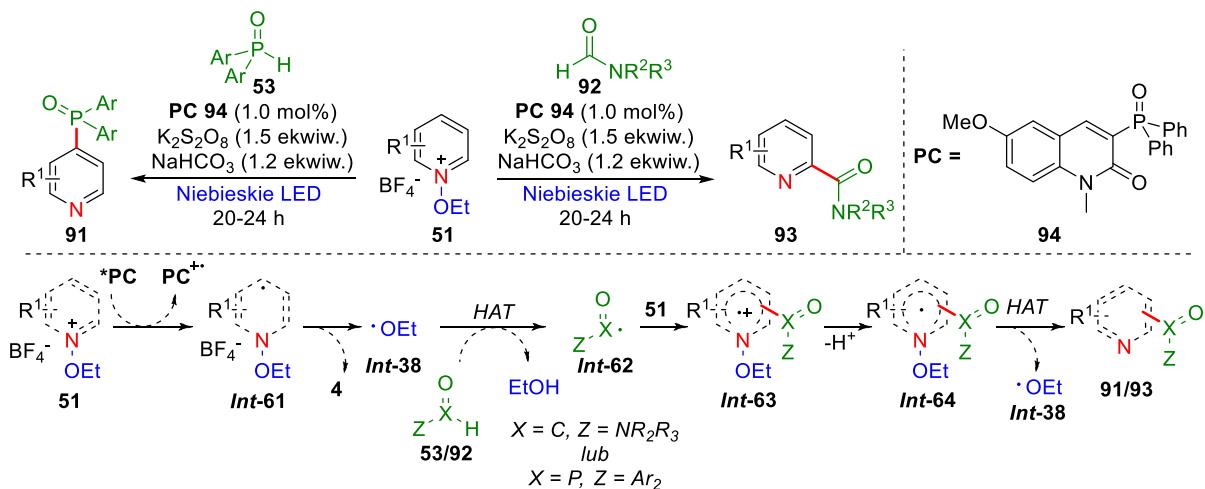
Schemat 2.45. Fotokatalityczny proces jednoczesnego trifluorometylowania i pirydylowania olefin przy zastosowaniu soli *N*-metoksyperydyniowej **51b**.

2.5.2. Funkcjonalizacja pirydyn

Pierścień pirydynowy jest ważnym elementem strukturalnym obecnym w dużej części związków o znaczeniu biologicznym, czy pochodnych stosowanych w materiałoznawstwie. Poszukiwanie bezpośrednich i selektywnych metod funkcjonalizacji pirydyn ma więc ogromne znaczenie z punktu widzenia chemii medycznej i przemysłowej. Szczególny wkład w rozwój zastosowań soli pirydyniowych w tej dziedzinie ma grupa Honga, która opracowała regioselektywne metody fosfonowania, karbamoilowania, a także acylowania pierścienia pirydyniowego w strukturze soli.

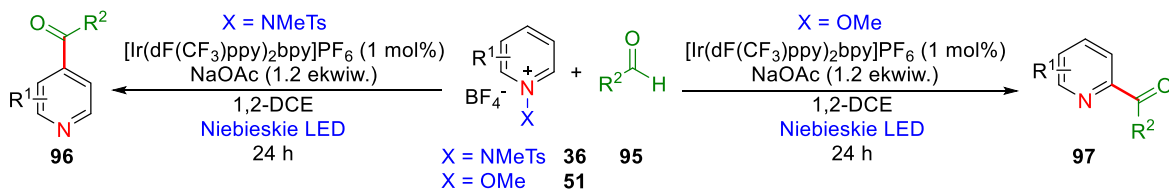
Początkowo Hong zastosował pochodne soli *N*-etoksyperydyniowych **51**, które w procesie fotokatalitycznym pełnią podwójną rolę (Schemat 2.46).⁸⁷ Po pierwsze, stanowią prekursorzy reaktywnych rodników etoksylowych **Int-38**, które w wyniku odszczepienia protonu generują rodniki fosfinoilowe lub karbamoilowe **Int-62**. Po drugie, ulegają rodnikowej funkcjonalizacji w pozycji 2 lub 4 o czym decyduje energia wytworzonego stanu przejściowego. Przyciąganie elektrostatyczne pomiędzy grupą ketonową a atomem azotu

w pierścieniu pirydyniowym kieruje addycją rodnika karbamoilowego w pozycję 2. W rodniku fosfinoilowym oddziaływanie to nie jest możliwe, ponieważ większy rozmiar atomu fosforu nie pozwala atomom tlenu i azotu wystarczająco zbliżyć się do siebie, co faworyzuje atak w pozycję 4. Pozostałe warunki reakcji są identyczne, a więc obserwowana selektywność wynika jedynie z czynników elektronowych i sterycznych.

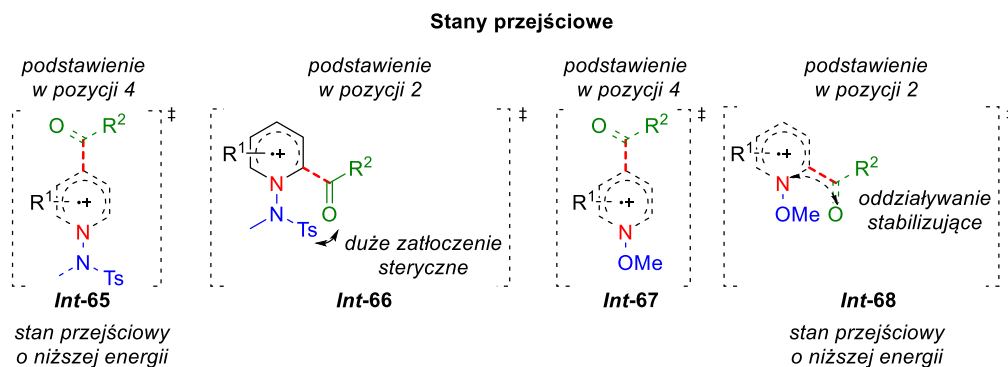


Schemat 2.46. Regioselektywne procesy fosfonowania i karbamoilowania pochodnych pirydyn przy wykorzystaniu soli *N*-etoksyperydynowych **51**.

Wykorzystanie wpływu energii tworzących się stanów przejściowych na przebieg rodnikowej funkcjonalizacji soli pirydyniowych umożliwiło opracowanie warunków regioselektywnego acylowania pirydyn (2.47).⁸⁸ W tym przypadku kluczem do uzyskania wysokiej selektywności było zastosowanie odpowiedniego rodzaju soli pirydyniowej – dla pochodnych *N*-aminowych **36** rodnik acylowy ulega addycji w pozycji 4, natomiast dla *N*-alkoksylowych **51** w pozycji 2. Podobnie jak w poprzednim przykładzie, produkt funkcjonalizacji w pozycji 2 **97** jest wynikiem stabilizującego stan przejściowy oddziaływania pomiędzy grupą karbonylową rodnika acylowego, a atomem azotu pierścienia pirydyniowego. Natomiast obecność grupy –NMeTs w strukturze soli **36** powoduje zbyt duże zatłoczenie steryczne uniemożliwiające atak w pozycję 2 (Rysunek 2.2.).

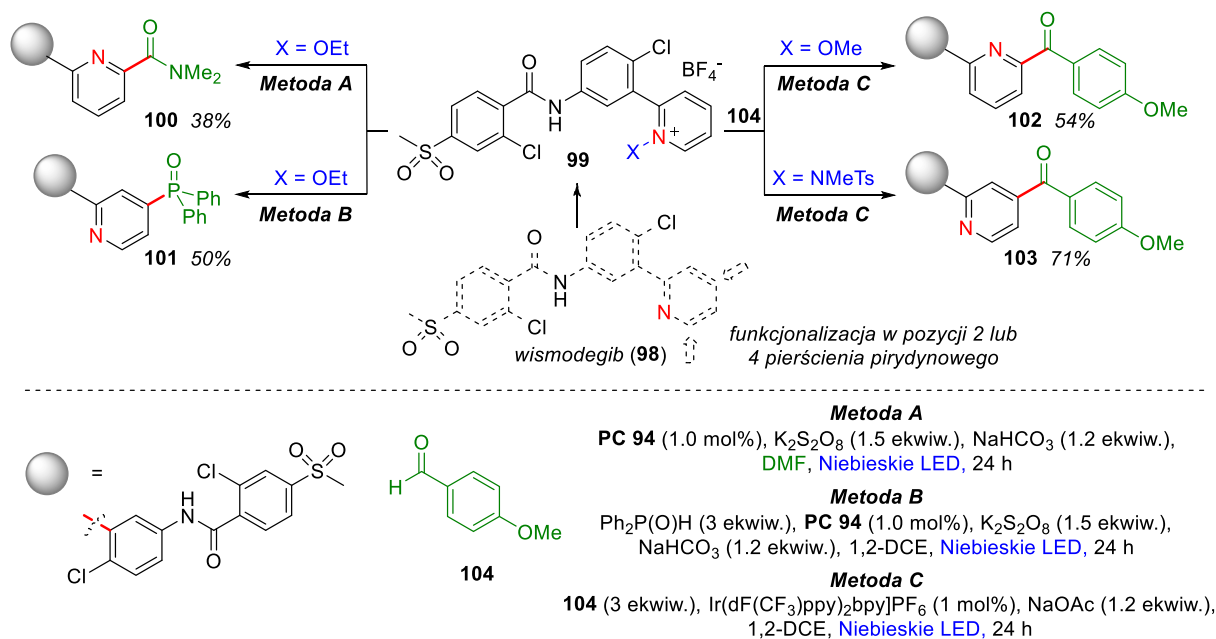


Schemat 2.47. Selektowne acylowanie pirydyn przy zastosowaniu soli *N*-amino- lub *N*-alkoksyperydynowych, **36** lub **51**.



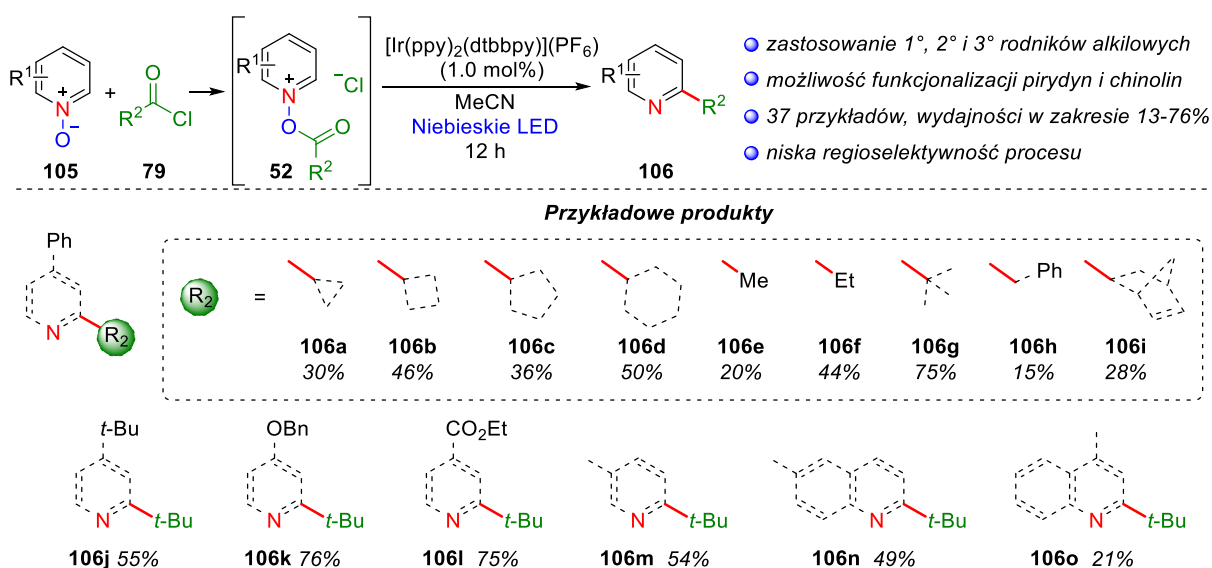
Rysunek 2.2. Możliwe stany przejściowe w reakcji acylowania pirydyn przy zastosowaniu soli *N*-amino- lub *N*-alkoksyperydyniowych, **36** lub **51**.

Obie opracowane przez Honga metody umożliwiają syntezę zfunkcjonalizowanych pirydyn z doskonałymi i zadowalającymi wydajnościami, a co szczególnie istotne mogą być wykorzystywane do tworzenia bibliotek pochodnych o potencjalnej aktywności biologicznej. Doskonałym przykładem, tego jak stosując odpowiedni rodzaj soli oraz dobierając warunki reakcji z jednej cząsteczki można otrzymać aż 4 różne związki, jest funkcjonalizacja leku przeciwnowotworowego, wismodegibu (**98**) (Schemat 2.48.). Odpowiednie substraty otrzymuje się, w tym przypadku, poprzez utlenienie lub aminowanie pierścienia pirydynowego w **98**.^{87,88}



Schemat 2.48. Fotokatalityczne metody funkcjonalizacji soli pirydyniowej **99** otrzymanej z wismodegibu (**98**).

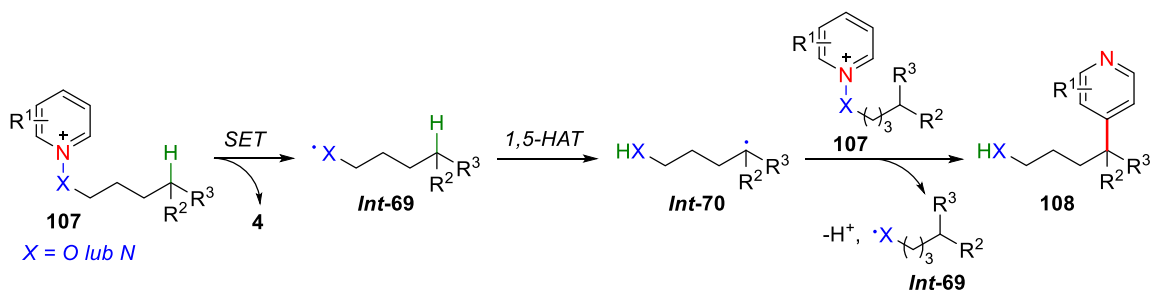
Jak podkreślałam już wcześniej, funkcjonalizacja pierścienia pirydynowego w strukturze soli pirydyniowych zachodzi w większości przypadków poprzez rodnikową addycję do soli. Inne podejście zastosował Stephenson wykorzystując, opracowaną w jego grupie, metodologię tworzenia soli pirydyniowych **52** *in situ*. Wychodząc z odpowiednich tlenków pirydyny **105** i chlorków kwasowych **79** przeprowadził rodnikowe alkirowanie pirydyn przebiegające poprzez addycję R bezpośrednio do powstającej w fotokatalitycznej redukcji soli pochodnej pirydyny (Schemat 2.49).⁷⁷ W metodzie można stosować rodniki pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowe, jednak regioselektywność procesu jest niska co skutkuje niezbyt wysokimi wydajnościami otrzymywanych produktów **106**.



Schemat 2.49. Fotokatalityczne alkirowanie pochodnych pirydyny poprzez tworzone *in situ* sole pirydyniowe **52**.

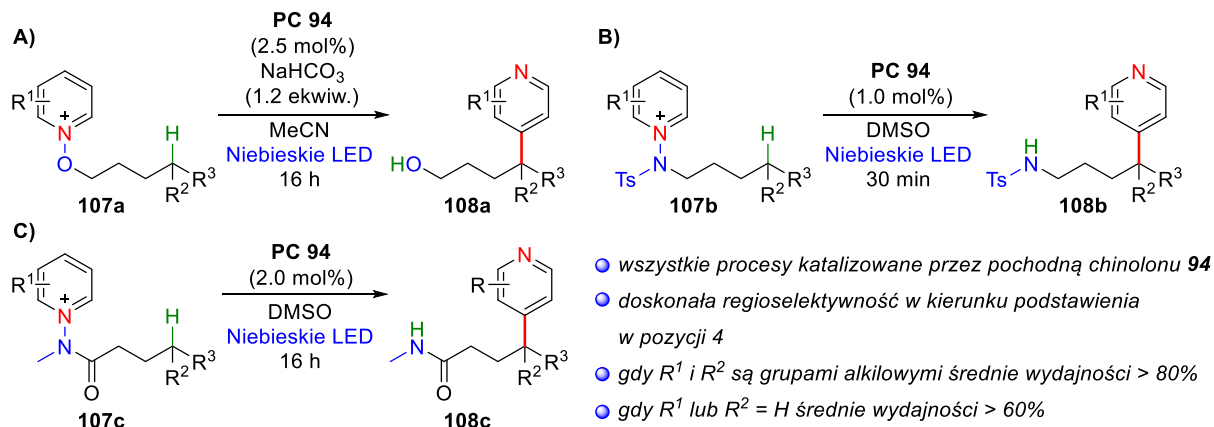
2.5.3. Funkcjonalizacje przebiegające z migracją grupy pirydylowej

Prowadząc intensywne badania nad zastosowaniami soli pirydyniowych w fotokatalizie grupa Honga odkryła, że reakcje pirydylowania mogą zachodzić także poprzez mechanizm 1,5-*HAT*. Powstający z redukcji soli pirydyniowej **107** rodnik **Int-69** ulega przegrupowaniu poprzez przeniesienie protonu do bardziej stabilnego rodnika **Int-70**, który następnie przyłącza się do wyjściowej soli **107**. Ze względu na znaczne zatłoczenie steryczne pozycji 2 pierścienia pirydyniowego, addycja rodnika **Int-70** zachodzi selektywnie w pozycji 4 (Schemat 2.50).



Schemat 2.50. Ogólny mechanizm funkcjonalizacji pirydyn poprzez redukcję soli pirydyniowej **107** i proces 1,5-HAT.

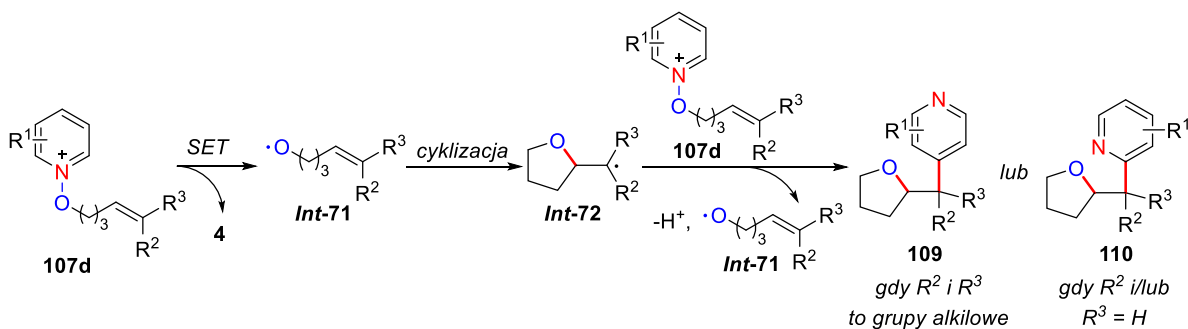
W reakcji można stosować zarówno *N*-alkoksyłowe jak i *N*-aminowe sole pirydyniowe **107a-c**, które dają dostęp do 4-pirydyloalkoholi **108a** (Schemat 2.51A),⁸⁹ 4-pirydylosulfonamidów **108b** (Schemat 2.51B.) oraz 4-pirydyloamidów **108c** (Schemat 2.51C.).⁹⁰ Wszystkie reakcje katalizowane są przez barwnik organiczny, pochodną chinolonu **94** (Schemat 2.46.) i zachodzą pod wpływem światła o barwie niebieskiej. Najlepsze wydajności uzyskuje się jeśli **Int-70** jest rodnikiem trzeciorzędowym, choć metoda nie jest ograniczona tylko do tego typu pochodnych. Również i w tym przypadku o szczególnej użyteczności syntetycznej przemiany świadczy możliwość wprowadzania do reakcji fotokatalitycznej wysoko sfunkcjonalizowanych substratów, takich jak steroidy czy leki.



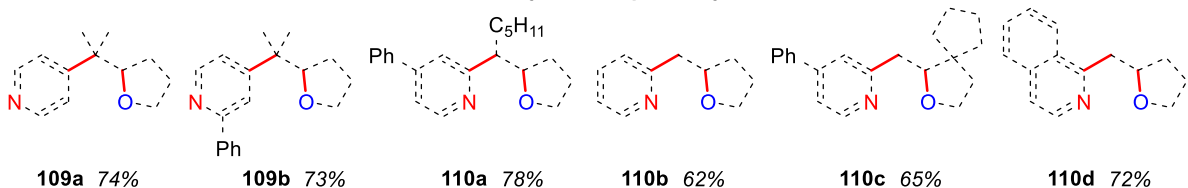
Schemat 2.51. Fotokatalityczna metoda otrzymywania A) 4-pirydyloalkoholi **108a**, B) 4-pirydylosulfonamidów **108b** i C) 4-pirydyloamidów **108c**.

W zależności od struktury podstawnika alkilowego soli **107** rodnik **Int-69** może ulegać również innym procesom. Obecność wiązania podwójnego pomiędzy węglem 4 i 5 w **Int-71** daje możliwość wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji z utworzeniem pierścienia pięcioczłonowego (Schemat 2.52.). Hong wykorzystał tą reaktywność do otrzymywania

pochodnych tetrahydrofuranu **109** i **110** zawierających podstawnik pirydylowy.⁹⁰ Zgodnie z oczekiwaniami proces zachodzi z najwyższymi wydajnościami dla substratów zawierających alkilowe podstawniki R¹ i R². Obecność tych podstawników ma także wpływ na regioselektywność addycji soli pirydyniowej – jeśli rodnik **Int-72** jest trzeciorzędowy, w wyniku zatłoczenia sterycznego selektywnie zachodzi podstawienie w pozycji 4, natomiast w przypadku rodników drugo- i pierwszorzędowych addycja następuje w pozycji 2.



Przykładowe produkty



Schemat 2.52. Fotokatalityczna metoda otrzymywania pochodnych tetrahydrofuranu **109** i **110** w wyniku wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji rodników **Int-71** powstałych z soli pirydyniowych **107d**.

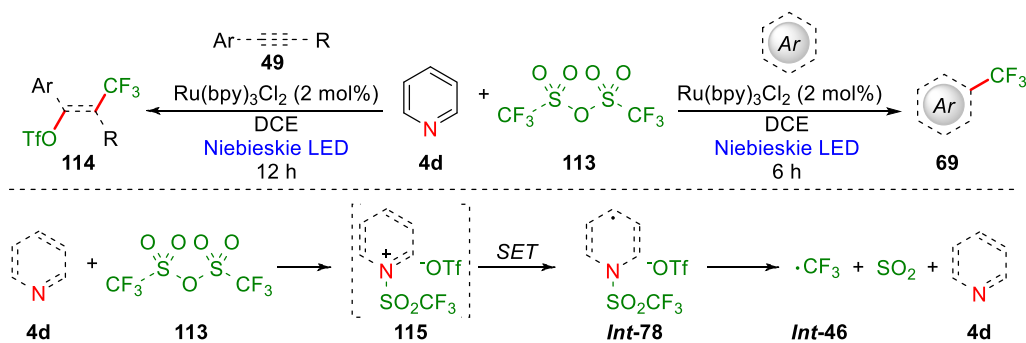
Przy odpowiednim doborze reagentów rodnikowa addycja do wiązania podwójnego obecnego w strukturze soli pirydyniowych może poprzedzać ich fotokatalityczną redukcję. Warunkiem niezbędnym dla takiego procesu jest zastosowanie substratu silniej wygaszającego fluorescencję PC niż sól **111**, jak w przypadku trifluorometanosulfonianu sodu (**89**) w obecności wzbudzonej cząsteczki eozyny Y (Schemat 2.53).⁸⁹ Dzięki temu redukcja **EY** prowadzi do utworzenia reaktywnych rodników $\cdot\text{CF}_3$ **Int-46**, które przyłączają się do terminalnego atomu węgla soli **111**. Następnie, rodnik **Int-73** ulega wewnątrzcząsteczkowej addycji *endo* dając kationorodnik **Int-74**. Na tym etapie **Int-74** może zarówno przyjąć elektron redukując się do **Int-75** co zamyka cykl katalityczny, jak i przekształcić się w rodnik **Int-76** w wyniku homolitycznego rozerwania wiązania N–O. Badania mechanistyczne ($\Phi = 5.1$) wykazały, iż tworzenie się łańcuchów rodnikowych ma

2.6. Inne zastosowania soli pirydyniowych

2.6.1. Reakcje trifluorometylowania

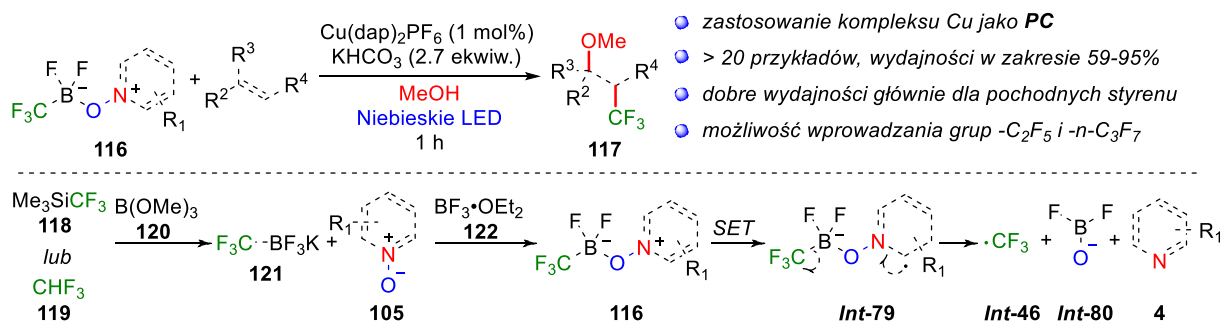
W chemii medycznej reakcje umożliwiające bezpośrednie wprowadzanie grupy CF₃ do cząsteczek organicznych są jednymi z najbardziej pożądanymi transformacjami. Z przykładów omówionych w poprzednich podrozdziałach wynika, że zastosowanie soli pirydyniowych **52** umożliwia trifluorometylowanie według dwóch mechanizmów – w wyniku dekarboksylowania rodników $\cdot\text{O}(\text{O})\text{CCF}_3$ **Int-45**, utworzonych w procesie redukcji soli **52a** tworzonych *in situ* z tlenku pirydyny **70** i bezwodnika trifluorometylowego (**71**) (Schemat 2.36.) lub redukcji reagenta Langloisa **89**, czemu towarzyszy addycja grupy pirydyłowej (Schemat 2.45. i 2.53.). W obecnie znanej literaturze opisano także dwie inne metody wykorzystujące sole pirydyniowe o zupełnie innej strukturze.

Pierwszy z przykładów zakłada zastosowanie podejścia zbliżonego do koncepcji Stephensona, a więc tworzenie reaktywnych soli w warunkach reakcji fotokatalitycznej (patrz str. 47). Wychodząc z pirydyny (**4d**) i bezwodnika trifluorometanosulfonowego (**113**) Qing opracował proces funkcjonalizacji związków aromatycznych, heteroaromatycznych, a także wewnętrznych alkinów **49** przebiegający poprzez aktywny kompleks **115** (Schemat 2.54.).⁹¹ Jednoelektronowa redukcja **115** daje rodnik **Int-78**, który ulega rozpadowi dając rodnik trifluorometyłowy **Int-46** i stabilne cząsteczki dwutlenku siarki i pirydyny (**4d**). Metoda pozwala na syntezę trifluorometyłowych pochodnych arenów bogatych i ubogich w elektrony **69**, natomiast w przypadku alkinów **49** umożliwia ich difunkcjonalizację, przy czym grupy OTf i CF₃ wprowadzane są po przeciwnych stronach wiązania podwójnego. Największą zaletą procesu jest możliwość stosowania tanich i stabilnych substratów, w przeciwieństwie do popularnych metod wykorzystujących drogie odczynniki trifluorometylujące, takie jak odczynnik Togni'ego czy Umemoto.



Schemat 2.54. Trifluorometylowanie arenów i alkinów **49** poprzez sól pirydyniową **115** tworzoną *in situ* z pirydyny (**4d**) i bezwodnika trifluorometanosulfonowego (**113**).

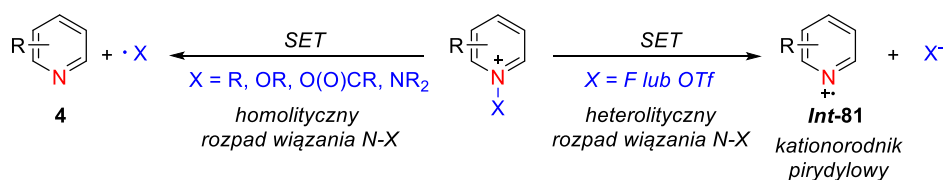
W drugim przypadku Dilman zastosował unikatowy kompleks boranowy **116** posiadający podstawnik CF_3 i ligand tlenku pirydyny (Schemat 2.55.).⁹² Synteza substratu składa się z dwóch etapów – w pierwszym z (trifluorometylo)trimetylosilanu (**118**) lub trifluorometanu (**119**) otrzymuje się krystaliczną sól trifluoroboranową **121**, która następnie w reakcji z tlenkiem pirydyny **105** daje sól pirydyniową **116**. Podobnie jak poprzednio, fotokatalityczna redukcja związku **116** prowadzi do wygenerowania rodnika $\cdot\text{CF}_3$ **Int-46**, wolnej pirydyny **4** i tym razem anionu boranowego **Int-80**. Reaktywność **116** wykorzystano w reakcji trifluorometylowania alkenów z jednoczesną nukleofilową addycją cząsteczki rozpuszczalnika, np. metanolu. Reakcja jest katalizowana kompleksem miedzi(I), którego potencjał redukcji w stanie wzbudzonym ($[\text{Cu}(\text{dap})_2^+/\text{Cu}(\text{dap})_2^{2+}] = -1.43 \text{ V vs. SCE}$) pozwala na redukcję soli **116** niezależnie od charakteru podstawnika R (E_{red} soli **116** znajduje się w zakresie od -1.22 V do -1.01 V vs. SCE). Mimo iż metoda prowadzi do pożądaných produktów **117** z bardzo dobrymi wydajnościami, szczególnie dla pochodnych styrenów, wadą procesu w porównaniu z poprzednio omawianymi jest konieczność dwuetapowej syntezy odpowiedniego reagenta trifluorometylującego.



Schemat 2.55. Fotokatalityczne trifluorometylowanie alkenów z zastosowaniem pirydyniowego kompleksu boranowego **116**.

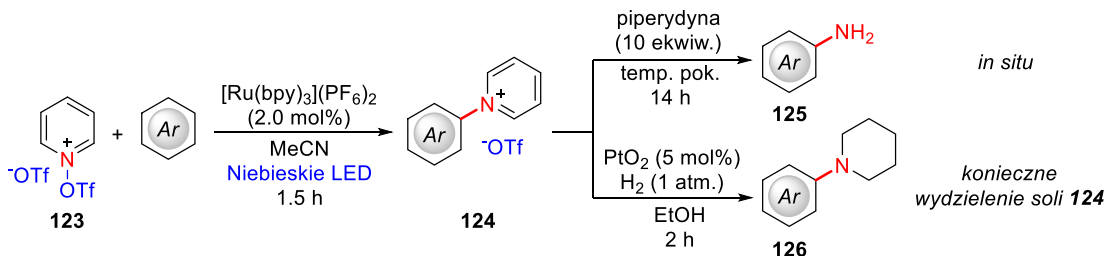
2.6.2. Reakcje z udziałem kationorodnika pirydylowego

Zdecydowana większość zastosowań soli pirydyniowych w reakcjach fotoredoks opiera się na procesie *SET* między solą a donorem elektronu, czego wynikiem jest homolityczne zerwanie wiązania N–X i tym samym utworzenie reaktywnych rodników oraz wolnej pirydyny **4**. Jeśli jednak powstawanie anionu X^- zamiast rodnika $\cdot X$ jest korzystniejsze ze względów energetycznych, to może nastąpić heterolityczny rozpad wiązania N–X prowadzący do kationorodnika pirydylowego **Int-81**. Tego rodzaju sytuację obserwuje się jedynie w przypadku soli *N*-fluoro- i *N*-sulfonyloksypirydylowych, gdy powstają bardzo stabilne aniony F^- i TfO^- (Schemat 2.56.).



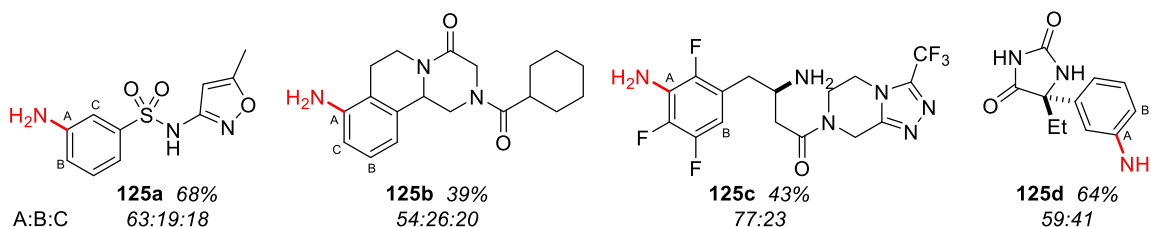
Schemat 2.56. Dwie ścieżki rozpadu wiązania N–X w strukturze soli pirydyniowych w wyniku *SET*.

Elektrofilowe kationorodniki pirydylowe **Int-81** stosowane są w bezpośredniej funkcjonalizacji związków aromatycznych zachodzącej według mechanizmu substytucji elektrofilowej. W reakcji indukowanej światłem widzialnym można otrzymać *N*-arylowe sole pirydyniowe **124**, zarówno dla prostych arenów, jak i złożonych struktur heterocyklicznych (Schemat 2.57.).⁹³ W przypadku obecności grup elektronoakceptorowych lub elektronodonorowych w pierścieniu aromatycznym, substytucja przebiega zgodnie z klasycznymi zasadami, a więc grupy *EWG* kierują podstawienie w pozycję 3, a *EDG* – 2 i 4. Ważną różnicę stanowi natomiast fakt, że produkty uzyskuje się z dobrą wydajnością w obu przypadkach, a więc dezaktywujący wpływ grup *EWG* nie odgrywa istotnej roli. Powstające sole *N*-arylowe **124** są użytecznymi produktami pośrednimi, które łatwo ulegają przekształceniom do innych pochodnych. Dodanie piperydyny do mieszaniny reakcyjnej prowadzi do odpowiednich anilin **125** w wyniku zachodzącej *in situ* aminolizy. Ponadto, pierścień pirydyniowy podatny jest na uwodornienie, co daje możliwość uzyskania *N*-arylowych piperydyn **126**, jednak w tym przypadku konieczne jest wydzielenie soli **124** po reakcji fotokatalitycznej.



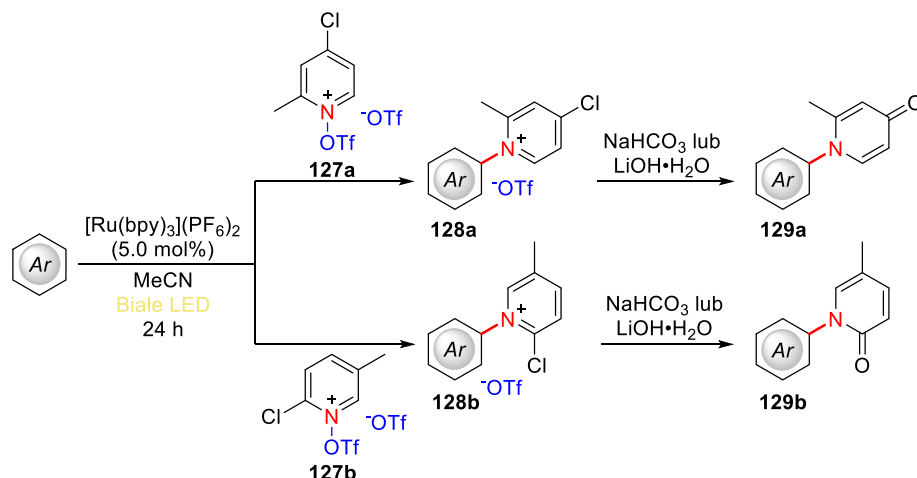
Schemat 2.57. Zastosowanie kationorodników pirydylowych *Int-81* w funkcjonalizacji związków aromatycznych wraz z dalszymi przekształceniami *N*-arylowych soli pirydyniowych **124**.

Warto podkreślić, że strategia aminowania arenów solą *N*-sulfonyloksypirydiniową **123** z następczą aminolizą stanowi ważną metodę wprowadzania grupy aminowej do cząsteczek organicznych na późnym etapie syntezy, często niemożliwą do przeprowadzenia na innej drodze. Ritter wykorzystał omawiany proces w funkcjonalizacji złożonych farmakoforów w strukturze antybiotyków czy leków przeciwnowotworowych (Rysunek 2.2.).⁹⁴ W tym przypadku powstawanie wielu izomerów aminowanych pochodnych stanowi atut, ponieważ daje dostęp do kilku analogów, które można poddać ocenie pod kątem ich aktywności biologicznej.



Rysunek 2.2. Przykłady pochodnych możliwych do otrzymania poprzez fotokatalityczne aminowanie solami *N*-sulfonyloksypirydiniowymi **123** i następczą aminolizę.

Kontynuując swoje badania Ritter odkrył, że zastosowanie soli *N*-sulfonyloksypirydiniowych **127** zawierających atomy chloru umożliwia przekształcenie *N*-arylowych produktów typu **128** w pochodne pirydynonów **129** (Schemat 2.58.).⁹⁵ W zależności od struktury substratu, a więc obecności podstawnika Cl w pozycji 4 lub 2, zasadowa hydroliza prowadzi odpowiednio do *N*-arylo-4-pirydynonu **129a** lub *N*-arylo-2-pirydynonu **129b**. Podobnie jak w poprzednich przykładach, reakcja dobrze toleruje obecność różnych grup funkcyjnych, a w przypadku złożonych cząsteczek często prowadzi do mieszaniny regioizomerów.



Schemat 2.58. Fotokatalityczna metoda syntezy *N*-arylopirydynonów **129** z zastosowaniem soli *N*-sulfonyloksypirydiniowych **127**.

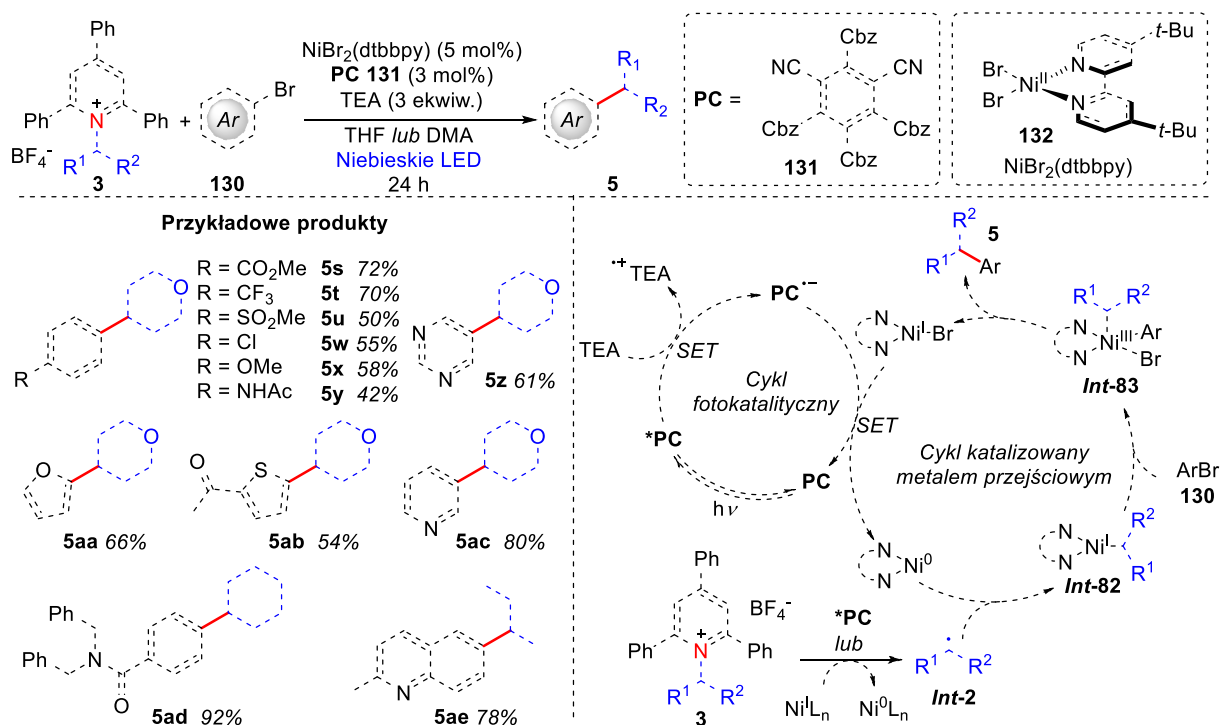
2.6.3. Podwójne układy katalityczne

Szczególną podgrupą reakcji indukowanych światłem widzialnym są metody opierające się na wykorzystaniu dwóch układów katalitycznych (ang. *dual catalysis* – „podwójna kataliza”). Połączenie katalizy fotoredoks z katalizą metalami przejściowymi oferuje dostęp do zupełnie nowych transformacji chemicznych, niejednokrotnie niemożliwych do przeprowadzenia w inny sposób. Punktem wspólnym tego rodzaju procesów jest generowanie reaktywnych rodników w cyklu fotokatalitycznym, a następnie wytworzenie z nich metaloorganicznych związków pośrednich w cyklu katalizowanym przez kompleks metalu – najczęściej niklu lub miedzi. Ponadto, kompleksy metali przejściowych mogą uczestniczyć w przeniesieniu pojedynczego elektronu domykając cykl fotokatalityczny, natomiast **PC** są zdolne do zmiany stopnia utlenienia metalu wpływając na jego reaktywność. Niezależnie od mechanizmu oddziaływania cykli ze sobą, żaden z nich niezależnie od siebie nie prowadzi do otrzymania pożądanego produktu, co stanowi główną ideę podwójnej katalizy.

Zastosowanie powyższego podejścia w połączeniu z wykorzystaniem soli pirydyniowych **3** umożliwiło Molanderowi opracowanie metody sprzęgania bromków arylowych **130** z rodnikami alkilowymi **Int-2** pochodzącymi z redukcji soli Katritzky’ego (Schemat 2.59).⁹⁶ Według zaproponowanego przez autorów mechanizmu proces rozpoczyna się od wzbudzenia cząsteczki fotokatalizatora **131** kwantem promieniowania świetlnego,

a następnie redukcji **PC** przez donor elektronów, w tym przypadku trietyloaminę. Równocześnie, redukcja soli pirydyniowej **3** przez *PC lub kompleks niklu **132** prowadzi do utworzenia rodników alkilowych **Int-2**, które ulegają oksydatywnej addycji do Ni^0L_n . W kolejnym etapie do kompleksu **Int-82** przyłącza się bromek arylowy **130**, co umożliwia sprzężenie C–C i reduktywną eliminację produktu **5**. Oba cykle katalityczne zamyka redukcja kompleksu $Ni^I L_n$ przez anionorodnik $PC^{•-}$ czemu towarzyszy powrót cząsteczki **PC** do stanu podstawowego.

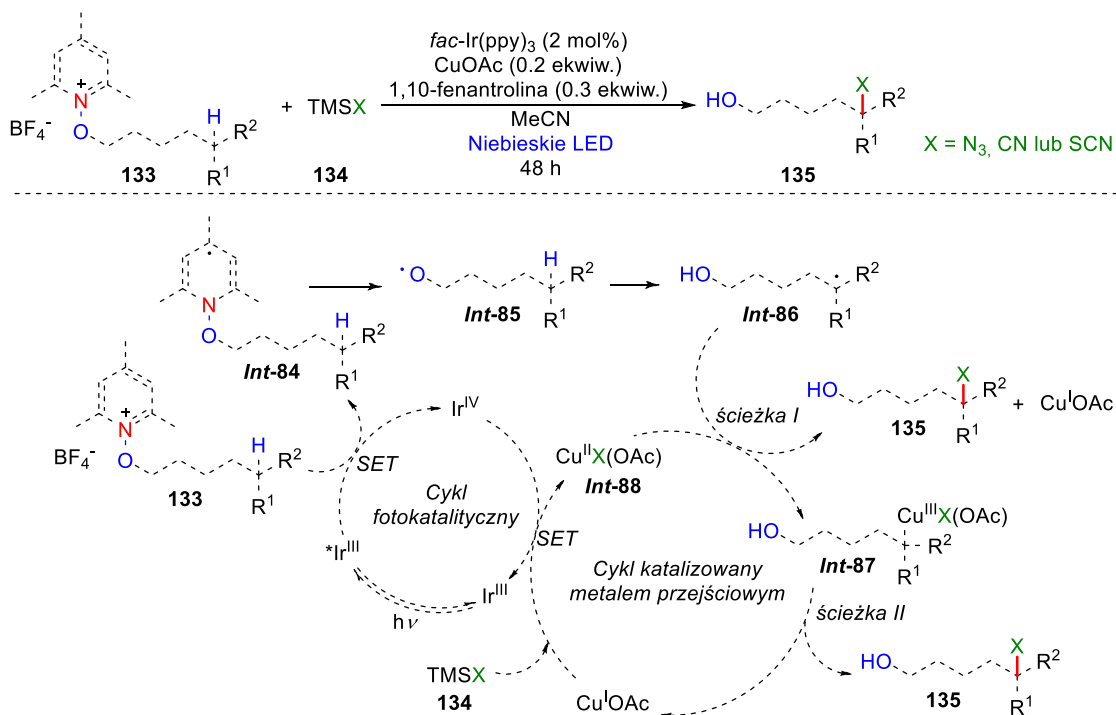
Metoda Molandera ma szeroki zakres stosowalności i z dobrymi wydajnościami pozwala otrzymać alkilowe pochodne arenów i związków heterocyklicznych **5**. Ograniczenie stanowi możliwość stosowania jedynie alkilowych rodników drugorzędowych, a najlepsze rezultaty uzyskiwane są dla soli Katritzky'ego posiadających podstawniki cykliczne. Dzięki zastosowaniu odpowiednich bromków arylowych **130**, w procesie nie występuje obecny przy funkcjonalizacji związków aromatycznych problem regioselektywności, co stanowi istotny atut.



Schemat 2.59. Sprzężanie bromków arylowych **130** z solami Katritzky'ego dzięki zastosowaniu dwóch cykli katalitycznych.

Drugi z procesów opierających się na dwóch cyklach katalitycznych dotyczy wykorzystania soli *N*-alkoksypyridyniowych **133** jako źródła rodników alkoksyłowych **Int-85** (Schemat 2.60).⁹⁷ W tym przypadku rodnik **Int-85** generowany jest wyłącznie w wyniku fotokatalitycznej redukcji soli **133**, a ze względu na jego wysoką reaktywność następuje szybkie przeniesienie protonu 1,5-*HAT*. Na tym etapie mechanizm może przebiegać według dwóch alternatywnych ścieżek. W pierwszej rodnik alkilowy **Int-86** ulega reduktywnemu przeniesieniu liganda X dając bezpośrednio produkt **135**. Ten scenariusz jest szczególnie uprzywilejowany w przypadku reakcji azydowania. Druga ścieżka zakłada natomiast oksydatywną addycję rodnika **Int-86** do kompleksu Cu^{II} **Int-88** i następczą reduktywną eliminację z utworzeniem alkoholu **135**. Oba cykle katalityczne zamyka *SET* między Ir^{IV}, a wyjściowym kompleksem CuOAc.

Opracowana metoda pozwala otrzymać alkohole **135** sfunkcjonalizowane w odległych od siebie miejscach cząsteczki. W zależności od zastosowanego silanu **134** możliwe jest wprowadzenie grupy azydkowej, cyjanowej, a także tiocyjanowej. Wydajność procesu zależy przede wszystkim od rzędowości rodnika **Int-86** i, zgodnie z oczekiwaniami, jest najwyższa dla rodników 3° lub benzyłowych.



Schemat 2.60. Zastosowanie soli *N*-alkoksypyridyniowych **133** w funkcjonalizacji alkoholi przy wykorzystaniu cyklu fotokatalitycznego i cyklu katalizowanego kompleksem miedzi.

2.7. Podsumowanie

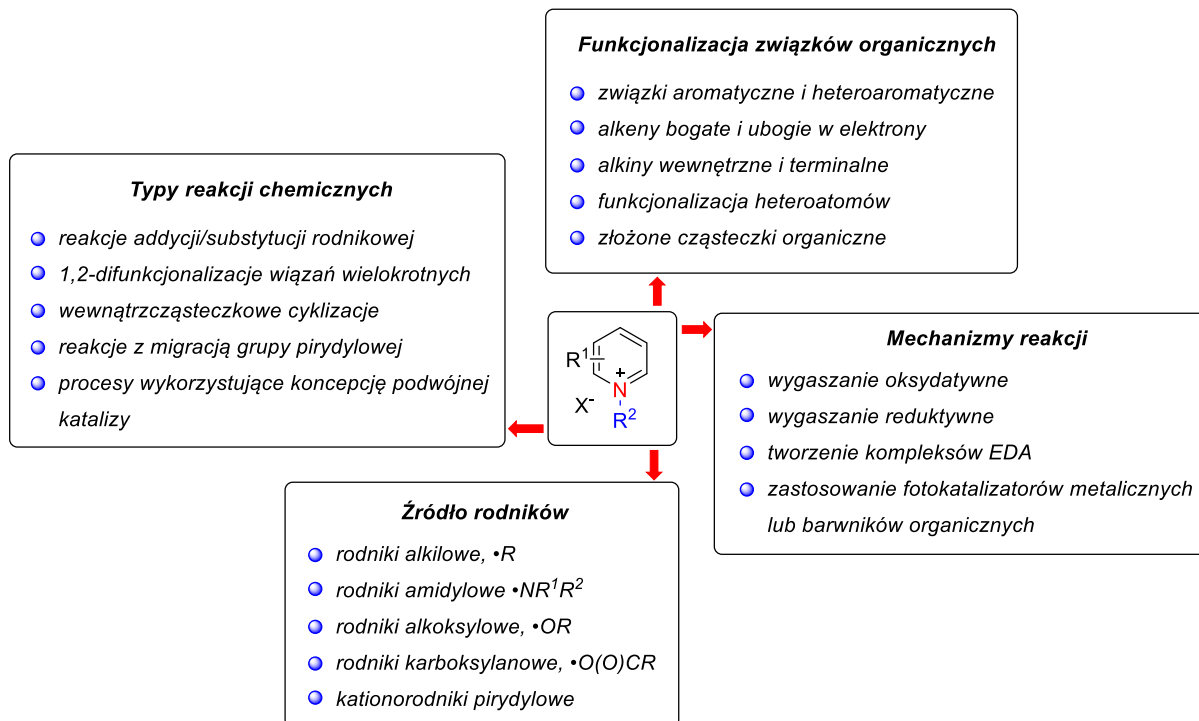
Obserwowany na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat niezwykle rozwój dziedziny fotokatalizy sprzyja odkrywaniu nowych, aktywnych w reakcjach fotokatalitycznych reagentów. Znalezienie unikatowego sposobu aktywacji inertnych substratów niejednokrotnie pociąga za sobą rozkwit jego potencjalnych zastosowań w znanych już reakcjach chemicznych lub zupełnie nowatorskich transformacjach. W trend ten doskonale wpisują się sole pirydyniowe, które w ciągu 5 lat stały się bardzo popularnym źródłem reaktywnych rodników, a sposoby ich wykorzystania wciąż stanowią jeden z najprężniej rozwijanych tematów w fotochemii.

Ogromne zainteresowanie solami pirydyniowymi wynika przede wszystkim z ich uniwersalności (Schemat 2.61.). Są to odczynniki łatwo dostępne, możliwe do otrzymania nawet w dużej skali i wykazujące wysoką stabilność w warunkach atmosferycznych. W reakcjach indukowanych światłem widzialnym mogą być stosowane jako prekursorzy najważniejszych typów rodników – alkilowych, amidylowych, alkoksyloowych, karboksylanowych, a także kationorodników pirydyloowych. Uczestniczą w tworzeniu większości typów wiązań, C–C, C–N, C–O, C–X dzięki czemu stanowią dogodny substraty w funkcjonalizacji związków aromatycznych, wiązań wielokrotnych lub heteroatomów. Dodatkowo, redukcja soli pirydyniowych zachodzi w łagodnych warunkach, co umożliwia funkcjonalizację złożonych cząsteczek na późnym etapie syntezy.

Reakcje fotokatalityczne, w których uczestniczą sole pirydyniowe są interesujące nie tylko pod względem poszerzania dostępnych metod syntetycznych, ale również prowadzenia badań mechanistycznych. Jak wynika z przytoczonych prac, reagenty te mogą ulegać procesom *SET* w obecności kompleksów metali lub barwników organicznych, a także tworzyć kompleksy typu donor-akceptor absorbujące światło widzialne. Co więcej, struktura substratów pirydyniowych często decyduje o regioselektywności reakcji lub jej przebiegu, prowadząc np. do wewnątrzcząsteczkowych cyklizacji czy przegrupowań.

Pomimo znaczących sukcesów wielu grup badawczych na polu wykorzystania soli pirydyniowych w fotochemii, tematyka ta wciąż nie jest w pełni poznana. Przed naukowcami stoją liczne wyzwania, a jako główne problemy badawcze wymienić można m. in. bardzo niską reaktywność *N*-alkilowych soli pirydyniowych zawierających podstawniki

pierwszorzędowe, problemy z funkcjonalizacją nieaktywowanych olefin, a także substratów alifatycznych czy niewielką dostępność metod tworzenia wiązań C–O w wyniku addycji rodników alkoksylowych i karboksylanowych. Ponadto, lepsze poznanie czynników wpływających na przebieg fotokatalitycznej redukcji soli pirydyniowych, w przyszłości może stanowić kluczowy element kierujący dalszym postępowaniem w ich wykorzystaniu.



Schemat 2.61. Podsumowanie zastosowań soli pirydyniowych w reakcjach fotokatalitycznych.

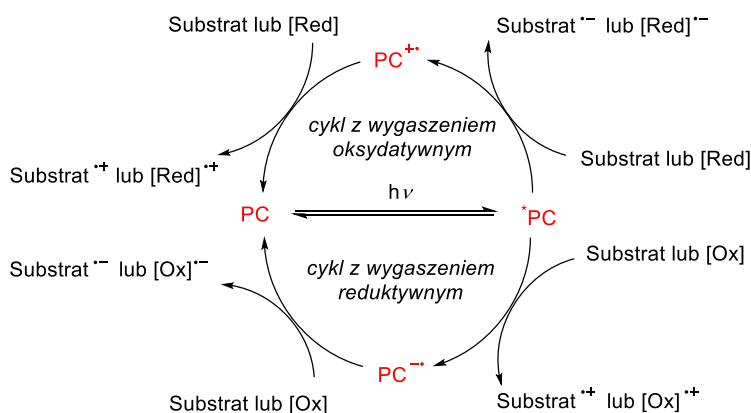
Należy podkreślić, iż przytoczone w części literaturowej zastosowania soli pirydyniowych obejmują wszystkie opublikowane dotychczas przykłady, a więc znacznie wykraczają poza stan wiedzy z początków mojej pracy badawczej. Moją intencją było omówienie potencjału soli pirydyniowych jako prekursorów wolnych rodników w reakcjach fotoredoks, a tym samym umożliwienie lepszego zrozumienia istoty uzyskanych przeze mnie rezultatów. Jedynie posiadanie pełnego obrazu postępów dokonywanych w tej dziedzinie pozwala na ocenę wyników zaprezentowanych w części badań własnych.

3. Badania własne

3.1. Aktywność katalityczna porfirynoidów w reakcji deaminatywnego alkinyłowania – badania mechanistyczne

3.1.1. *Wprowadzenie*

Reakcje fotokatalityczne należą do grupy procesów endoenergetycznych, w których światło może być postrzegane jako „odczynnik” napędzający transformacje. Absorpcja kwantu promieniowania świetlnego przez cząsteczkę fotokatalizatora pozwala dostarczyć do układu energię niezbędną do zajścia przemiany chemicznej. Może ona zostać następnie przekazana innej cząsteczce (reakcje z transferem energii) lub wzbogacony energetycznie fotokatalizator może ulec redukcji lub utlenieniu (reakcje z transferem elektronu). W reakcjach fotoredoks wyróżnia się dwa podstawowe cykle katalityczne – cykl z wygaszeniem oksydacyjnym, w którym wzbudzony fotokatalizator ulega utlenieniu do kationorodnika oraz cykl z wygaszeniem reduktywnym, w którym **PC** jest redukowany do anionorodnika (Schemat 3.1.). Jednocześnie utlenieniu lub redukcji ulegać mogą substraty lub wykorzystywane często w reakcjach fotoredoks pomocnicze utleniacze ([Ox]) i reduktory ([Red]).⁹⁸

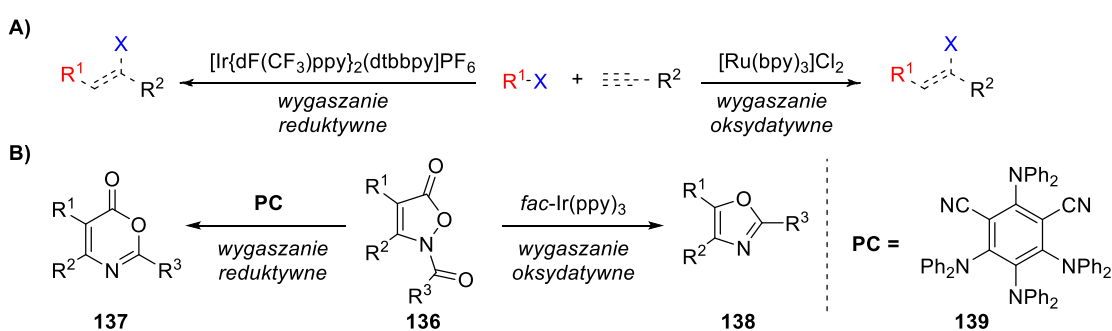


Schemat 3.1. Cykle katalityczne w procesach fotoredoks.

O doborze **PC** w procesach fotoredoks decyduje zwykle porównanie jego właściwości elektrochemicznych z właściwościami odpowiednich substratów. Kontrolowanie potencjałów utleniania i redukcji fotokatalizatorów będących kompleksami

metali lub barwnikami organicznymi jest procesem dobrze poznany. W pierwszym przypadku podstawową metodą zmiany potencjału redoks kompleksu jest modyfikacja ligandów skoordynowanych wokół atomu metalu.^{99–101} Co do zasady, obecność w ligandach podstawników wyciągających elektrony powoduje, że łatwiej jest je zredukować, natomiast atom metalu jest wtedy trudniejszy do utlenienia. Podstawniki elektronodonorowe powodują odwrócenie tej sytuacji. Także w przypadku modyfikacji struktur barwników organicznych prawdziwa pozostaje ogólna zasada, iż wprowadzanie grup *EWG* powoduje zwiększenie zdolności utleniających fotokatalizatora, natomiast grupy *EDG* czynią go lepszym reduktorem.^{102–104}

Typ stosowanego fotokatalizatora może mieć kluczowe znaczenie dla przebiegu procesu według jednego z cykli fotoredoks, na przykład grupa Stephensona opracowała wydajne metody fotoindukowanej addycji rodnikowej z przeniesieniem atomu (ang. *ATRA* – *atom transfer radical addition*) zachodzącej według mechanizmu z wygaszeniem oksydacyjnym dla katalizatora $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ lub wygaszeniem reduktywnym w przypadku zastosowania $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ (Schemat 3.2A.).^{105,106} Podobnie, w zależności od właściwości użytego **PC**, oba cykle fotoredoks mogą prowadzić do aktywacji *N*-(acyloksy)ftalimidów, popularnych prekursorów rodników alkilowych.^{107,108} Aktywne promowanie jednej ze ścieżek mechanistycznych często wpływa na ogólną użyteczność metody, np. tłumiąc reakcje uboczne lub rozszerzając możliwości zastosowania danego procesu.¹⁰⁶ W wyjątkowych przypadkach, kontrolowane poprzez dobór odpowiedniego **PC**, cykle katalityczne pozwalają na tworzenie różnych produktów, jak choćby w przypadku fragmentacji *N*-(acyloksy)izoksazol-5(2*H*)-onów **136** (Schemat 3.2B.).¹⁰⁹



Schemat 3.2. Przykłady wykorzystania cykli katalitycznych z wygaszeniem oksydacyjnym i reduktywnym, A) rodnikowa addycja halogenków alkilowych do alkinów i alkenów, B) fragmentacja *N*-(acyloksy)izoksazol-5(2*H*)-onów **136**.

Należy zauważyć, że w powyższych przykładach zastosowane zostały fotokatalizatory różnego typu – tzn. kompleksy innych metali (przykład A) czy barwnik organiczny **139** zamiast **PC** metalicznego (przykład B). *W momencie rozpoczęcia moich badań możliwość przebiegu reakcji według cyklu oksydacyjnego lub redukcyjnego dla katalizatorów tego samego rodzaju pozostawała niewyjaśniona.* Choć w niektórych doniesieniach literaturowych pojawiały się sugestie dotyczące prawdopodobieństwa występowania obu ścieżek mechanistycznych dla danego procesu,¹⁰⁵ *brakowało analizy czynników za to odpowiedzialnych.* Co więcej, bez odpowiedzi pozostawały następujące pytania:

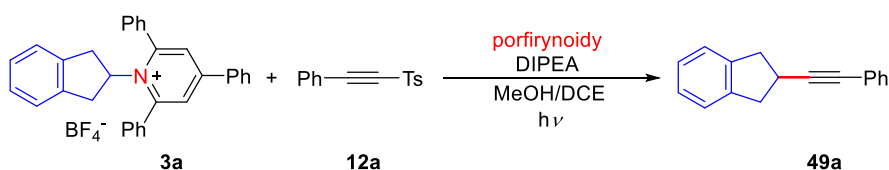
- *Czy zawsze konieczne jest aktywne promowanie ścieżki mechanistycznej poprzez dobór fotokatalizatora o określonych właściwościach fotofizycznych?*
- *Czy możliwe jest uzyskiwanie zbliżonych rezultatów niezależnie od cyklu fotokatalitycznego?*
- *Jakie czynniki decydują o mechanizmie procesu jeśli zarówno cykle z wygaszeniem oksydacyjnym jak i redukcyjnym wydają się równie prawdopodobne?*
- *Jak modyfikacje strukturalne, w obrębie **PC** tego samego typu, wpływają na przebieg reakcji fotokatalitycznej?*

Rosnąca potrzeba wyjaśnienia powyższych zagadnień skłoniła mnie do podjęcia dogłębnej analizy wpływu struktury i właściwości fotofizycznych katalizatorów na przebieg procesu fotoredoks.

3.1.2. Koncepcja badań

Jako platformę do przeprowadzenia badań mechanistycznych postanowiłam wykorzystać fotokatalityczną funkcjonalizację wiązań wielokrotnych alkilowymi solami pirydyniowymi. Moją uwagę zwróciło niewielkie zainteresowanie procesami przebiegającymi według mechanizmu wygaszania redukcyjnego dla tych substratów, co znacząco zmniejszało zakres ich potencjalnych zastosowań. Posiadanie sposobu racjonalnej kontroli redukcji soli pirydyniowych dawałoby możliwość projektowania nowych transformacji chemicznych, dla których pierwszym etapem nie jest generowanie z nich reaktywnych rodników (jak w przykładzie trifluorometylowania przedstawionym na Schemacie 2.53.).

W celu analizy dwóch prawdopodobnych ścieżek mechanistycznych jako reakcję modelową wybrałam opracowany w naszym zespole proces deaminatywnego alkinylowania (Schemat 3.3.). Zaletą metody jest możliwość zastosowania barwników organicznych w roli fotokatalizatorów, a także obecność pomocniczego reduktora, *N,N*-diizopropyletyloaminy, który może ulegać utlenieniu zarówno przez wzbudzoną cząsteczkę fotokatalizatora (w cyklu z wygaszeniem reduktywnym) jak i kationorodnik PC^{++} (w cyklu z wygaszeniem oksydacyjnym).

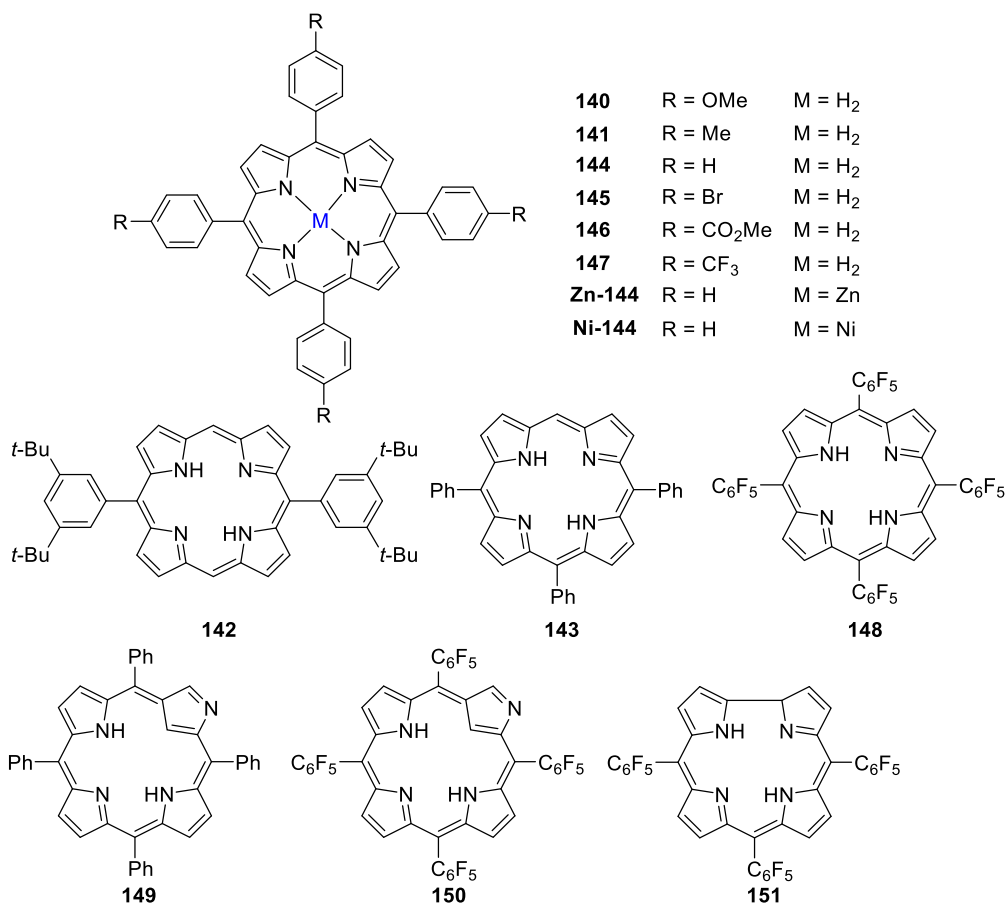


Schemat 3.3. Modelowa reakcja deaminatywnego alkinylowania.

Ostatnim krokiem był dobór porfirynoidów jako grupy testowanych fotokatalizatorów. Są to powszechnie występujące w naturze barwniki organiczne, które w zakresie światła widzialnego posiadają aż kilka pasm absorpcji. W fotokatalizie mogą być stosowane zarówno w reakcjach przebiegających z transferem energii, jak i transferem elektronu. Porfiryny jako fotosensibilizatory znajdują zastosowanie w generowaniu tlenu singletowego,¹¹⁰ natomiast w reakcjach fotoredoks mogą pełnić rolę utleniaczy lub reduktorów.^{19,20} Ponadto, ze względu na łatwość modyfikacji pierścienia makrocyklicznego poprzez wprowadzanie podstawników o różnym charakterze elektronowym, czy też koordynacji metali w centrum luki makrocyklicznej, porfirynoidy stanowią doskonałe fotokatalizatory do badań zależności mechanizmów reakcji fotokatalitycznych od struktury i właściwości **PC**.

Na podstawie dostępności handlowej lub syntetycznej, a także analizy rozpuszczalności poszczególnych związków, do swoich badań wyselekcjonowałam 14 porfirynoidów (Rysunek 3.1.). Pod względem strukturalnym zbiór ten charakteryzuje się bardzo dużą różnorodnością – zawiera tetrafenylporfiryny w postaci wolnych zasad z podstawnikami elektronooakceptorowymi i elektronodonorowymi w pierścieniach fenyłowych (związki **140-148**), kompleksy metali (**Zn-144** i **Ni-144**), pochodną difenylporfiryny **142**, trifenylporfirynę **143**, cząsteczki *N*-„odwróconych” porfiryn **149** i **150**, a także korol **151**. Zakładałam zatem, że w reakcji modelowej będą one wykazywały różną aktywność

katalityczną, co pozwoli na powiązanie ich właściwości fotofizycznych z otrzymanymi wynikami.



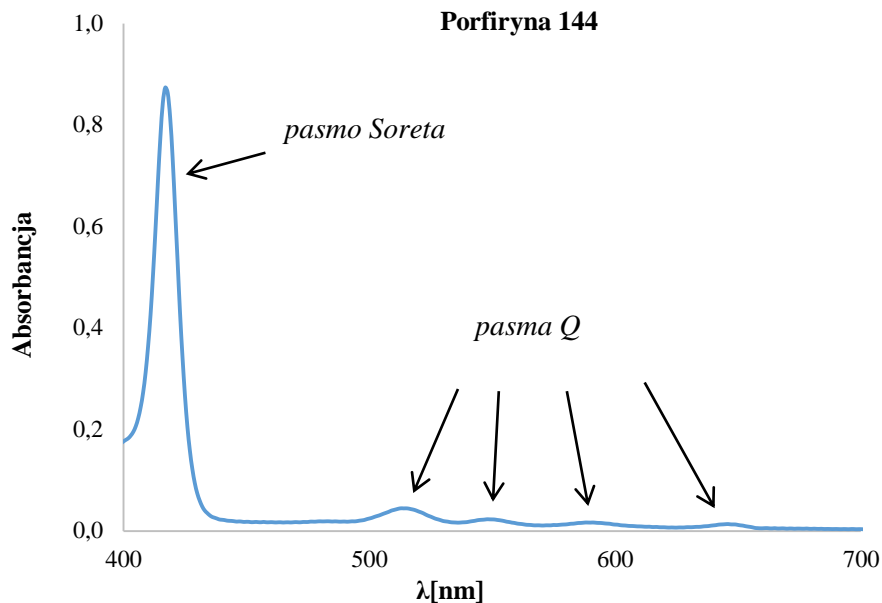
Rysunek 3.1. Struktury porfirynoidów wykorzystywanych w badaniach mechanistycznych.

3.1.3. Aktywność katalityczna porfirynoidów w modelowej reakcji deaminatywnego alkinyłowania

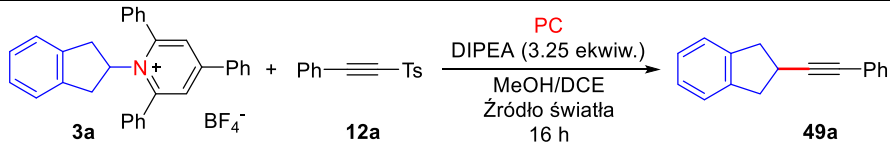
Pracę badawczą rozpoczęłam od przeprowadzenia modelowej reakcji deaminatywnego alkinyłowania katalizowanej przez tetrafenylporfiryne **144**, w optymalnych warunkach opracowanych w zespole XV IChO PAN (Tabela 3.1.).¹⁸ Stosując 2 mol% **PC** uzyskałam produkt **49a** z wydajnością 68%, jednak z obserwacji wynikało, iż fotokatalizator był rozpuszczony w mieszaninie reakcyjnej tylko w niewielkim stopniu. Ponieważ mogło to rodzić wątpliwości przy porównywaniu wyników dla poszczególnych porfirynoidów, postanowiłam zmodyfikować warunki procesu, tak aby zapewnić pełną rozpuszczalność **PC**. Używając jedynie 0.1 mol% związku **144** i zmieniając stosunek

objętościowy rozpuszczalników uzyskałam produkt **49a** z wydajnością 55%, co potwierdzało bardzo dobrą aktywność katalityczną porfiryn w deaminatywnym alkinyłowaniu.

Porfirynoidy, w przeciwieństwie do stosowanej pierwotnie eozyny Y, posiadają kilka pasm absorpcji w zakresie światła widzialnego (Rysunek 3.2.), dlatego postanowiłam sprawdzić wpływ światła na rezultat reakcji. Najlepszą wydajność uzyskałam stosując białe diody LED, dla których $\lambda_{\max} = 420$ nm odpowiada intensywnemu pasmu absorpcji w widmie porfiryn (tzw. pasmo Soreta). Eksperymenty kontrolne wykazały jednak, że przy naświetlaniu światłem białym bez dodatku fotokatalizatora tworzy się ok. 13% produktu, co wynika ze szczątkowej absorpcji soli pirydyniowej **3a** w okolicach 400 nm i może zaburzać wyniki uzyskiwane dla poszczególnych PC. Efekt ten da się wyeliminować wykorzystując światło zielone, w zakresie którego porfiryny posiadają pasma absorpcji Q o mniejszej intensywności.



Rysunek 3.2. Widmo absorpcji porfiryny **144** zarejestrowane w DCM.

Tabela 3.1. Dobór warunków reakcji modelowej do badań mechanistycznych.^a


PC	Ilość PC [mol%]	Źródło światła	Stosunek MeOH:DCE [V:V]	Wydajność 49a ^b [%]
Eozyna Y	2.0	Zielone LED	3:1	86
144	2.0	Zielone LED	3:1	68
144	0.1	Zielone LED	2:1	55
144	0.1	Białe LED	2:1	64
144	0.1	Niebieskie LED	2:1	58
-	-	Zielone LED	2:1	0
-	-	Białe LED	2:1	13

^aWarunki reakcji: alkin **12a** (0.1 mmol), sól pirydyniowa **3a** (1.4 ekwiw.), DIPEA (3.25 ekwiw.), MeOH/DCE (c = 0.033 M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^bWydajność określona na podstawie GC.

Należy podkreślić, iż celem eksperymentów wstępnych **nie było** znalezienie optymalnych warunków reakcji katalizowanej porfirynoidami, wręcz przeciwnie, dobrane warunki musiały zapewniać możliwość porównania aktywności katalitycznej poszczególnych związków przy minimalizacji innych czynników. Z tego względu reakcje deaminatywnego alkinyłowania dla wybranych **PC** prowadziłam stosując 0.1 mol% fotokatalizatora, diody zielone emitujące światło o długości fali 525 nm i stosunek objętościowy MeOH:DCE – 2:1 zapewniający rozpuszczalność **PC** (Tabela 3.2.).

Tabela 3.2. Aktywność katalityczna porfirynoidów w modelowej reakcji deaminatywnego alkinyłowania.^a

PC	Wydajność 49a ^b [%]	PC	Wydajność 49a ^b [%]
140	59	147	64
141	50	148	66
142	54	Zn-144	68
143	54	Ni-144	56
144	55	149	8
145	49	150	9
146	53	151	9

^aWarunki reakcji: alkin **12a** (0.1 mmol), sól pirydyniowa **3a** (1.4 ekwiw.), **PC** (0.1 mol%), DIPEA (3.25 ekwiw.), MeOH/DCE (c = 0.033 M, 2:1), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^bWydajność określona na podstawie GC.

Uzyskane wyniki dowodzą, że wszystkie porfiryny, zarówno w postaci wolnej zasady jak i kompleksu metalu, wykazują zadowalającą aktywność katalityczną w reakcji modelowej. Co ciekawe, wydajność produktu **49a** nie zależy w istotny sposób od rodzaju podstawników obecnych w pierścieniu makrocyklicznym (grupy elektronoakceptorowe i elektronodonorowe). Wyniki w zakresie 49% – 68% dla wszystkich porfiryn bez wyraźnej

korelacji z właściwościami elektronowymi fotokatalizatora sugerują większą złożoność zachodzących procesów. Jediną grupą PC dającą śladowe ilości produktów są pozostałe porfirynoidy – *N*-„odwrócone” porfiryny **149** i **150**, a także korol **151**.

3.1.4. Właściwości elektrochemiczne i fotofizyczne porfirynoidów

W celu wyjaśnienia wyników reakcji modelowej postanowiłam porównać właściwości elektrochemiczne i fotofizyczne wybranych fotokatalizatorów. Wszystkie parametry wyznaczone były doświadczalnie, a dokładne procedury zostały opisane w części eksperymentalnej. Aby ułatwić analizę porównawczą uzyskanych rezultatów wyniki wraz z wydajnościami deaminatywnego alkinylowania przedstawiam zbiorczo w Tabeli 3.3.

Tabela 3.3. Wyznaczone eksperymentalnie właściwości elektrochemiczne i fotofizyczne porfirynoidów stosowanych w reakcji modelowej.

PC	$E_{PC/PC^{•-}}^{(0)}$ [V] ^a	$E_{PC^{•+}/PC}^{(0)}$ [V] ^a	\mathcal{E}_{PC} [eV] ^b	\mathcal{E}_{00} [eV] ^c	Φ_f	τ [ns]	Wydajność 49a ^e [%]
140	-1.24	0.91	2.15	1.90	0.065	8.12	59
141	-1.21	1.00	2.21	1.90	0.058	8.69	50
142	-1.17	1.06	2.23	1.96	0.042	10.5	54
143	-1.17	1.11	2.28	1.94	0.040	8.73	54
144	-1.20	1.04	2.24	1.91	0.048	8.31	55
145	-1.10	1.15	2.25	1.91	0.005	1.48	49
146	-1.05	1.21	2.26	1.91	0.037	8.88	53
147	-1.06	1.23	2.29	1.92	0.052	9.58	64
148	-0.74	1.63	2.37	1.94	0.021	10.2	66
Zn-144	-1.34	0.78	2.12	2.10	0.033	1.95	68
Ni-144	-1.24	1.11	2.35	1.90	0.010	8.76	56
149	-0.93	0.96	1.89	1.71	0.003	1.61	8
150	-1.19	1.06	2.25	1.73	0.001	0.64	9
151	-1.00	1.10	2.10	2.00	0.064	4.75	9

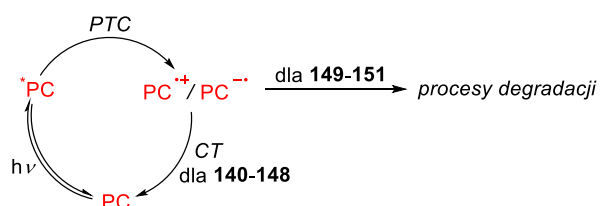
^aZ pomiarów woltamperometrii cyklicznej wykonanych w bezwodnym DCM, w obecności 100 mM (*n*-C₄H₉)₄NClO₄, potencjały vs. SCE. ^bPrzerwa energetyczna HOMO-LUMO, $\mathcal{E}_{PC} \approx F(E_{PC^{•+}/PC}^{(0)} - E_{PC/PC^{•-}}^{(0)})$, gdzie *F* – stała Faradaya. ^cZ widm absorpcji i emisji PC wykonanych w DCM. ^dZ punktów przegięcia fal woltamperometrycznych dla nieodwracalnych pików utleniania i redukcji.¹¹¹ ^eWartości z Tabeli 3.2.

Właściwości elektrochemiczne

Modyfikacje strukturalne porfirynoidów wpływają w istotny sposób na ich potencjały utleniania i redukcji. Wprowadzanie podstawników o różnym charakterze elektronowym do pierścieni fenylowych tetrafenyloporfiryn pozwala uzyskać związki o potencjałach utleniania w zakresie 0.8 – 1.6 V vs. SCE, natomiast potencjały redukcji wahają się między -1.3

a -0.7 V vs. SCE (Tabela 3.3.). Zgodnie z przypuszczeniami grupy elektroakceptorowe zmniejszają charakter redukujący **PC** (związki **146-148**), natomiast elektronodonorowe czynią je lepszymi reduktorami (związki **140-141**). Także obecność atomu metalu w luce makrocyklicznej obniża $E_{PC/PC^{\bullet-}}^{(0)}$.

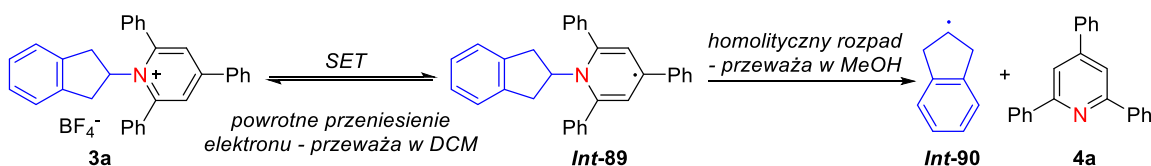
Pomiary woltamperometrii cyklicznej dla związków **140-151** wykazały, że cząsteczki **149**, **150** i **151** nie posiadają odwracalnych pików utleniania i redukcji (woltamperogramy zamieszczam w części eksperymentalnej). Ponieważ skala czasowa pomiarów elektrochemicznych przy umiarkowanych szybkościach skanowania jest zwykle o rząd wielkości wyższa niż procesów przeniesienia ładunku (ang. *CT* – *charge transfer*) w reakcjach fotochemicznych, fakt ten nie musi jednoznacznie wskazywać na brak możliwości wykorzystania danego związku jako fotokatalizatora. Zwraca jednak uwagę na istotny czynnik, który muszą spełniać wszystkie potencjalne **PC** – *zachowanie odwracalności utleniania i redukcji w warunkach reakcji fotoredoks*. Jeśli bowiem po fotoindukowanym przeniesieniu ładunku (ang. *PCT* – *photoinduced charge transfer*) procesy degradacji odpowiednich kationo- lub anionorodników przeważają nad procesem *CT* uniemożliwia to zamknięcie cyklu katalitycznego (Schemat 3.4.). Woltamperogramy cykliczne służą jako pierwsze, w tym przypadku potwierdzone także wynikami reakcji modelowej, przybliżenie zachowania **PC** jako utleniacza lub reduktora.



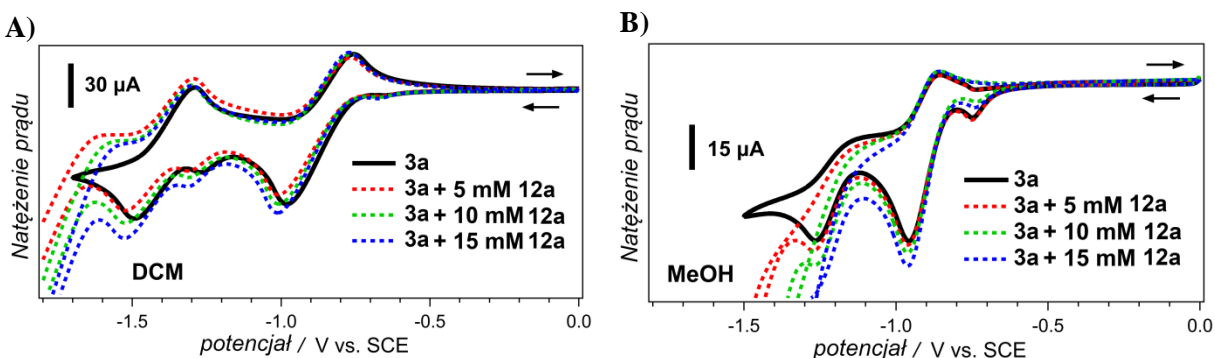
Schemat 3.4. Wyjaśnienie niskiej aktywności katalitycznej katalizatorów **149**, **150** i **151** w reakcji modelowej.

Kluczowym etapem reakcji modelowej jest redukcja soli pirydyniowej **3a** do rodnika dihydropirydylowego **Int-89**, a następnie homolityczny rozpad wiązania C–N prowadzący do rodnika **Int-90** i 2,4,6-trifenilopirydyny (**4a**) (Schemat 3.5.). Z tego względu analiza zachowania soli **3a** w warunkach redukcji elektrochemicznej jest równie istotna dla zrozumienia przebiegu całego procesu (Rysunek 3.3.). Woltamperogram cykliczny zmierzony w DCM pokazuje całkowitą odwracalność redukcji **3a**, także w obecności alkinu **12a**. Z drugiej strony, zastosowanie MeOH jako rozpuszczalnika prowadzi do utraty

odwracalności redukcji czemu odpowiada fragmentacja **Int-89** do **Int-90** i **4a**. Jak wynika z powyższego, w reakcji modelowej kluczowe jest wykorzystanie mieszaniny rozpuszczalników – metanol zapewnia postęp reakcji, natomiast dodatek rozpuszczalników chlorowcowanych odpowiednią rozpuszczalność **PC**. Konieczność stosowania MeOH potwierdzają dodatkowo wyniki reakcji modelowej – dla reakcji katalizowanej porfiryną **144** w czystym DCE produkt tworzy się z wydajnością 36% (vs. 55% dla mieszaniny MeOH/DCE).



Schemat 3.5. Wpływ rozpuszczalnika na redukcję soli pirydynowej **3a**.



Rysunek 3.3. (A, B) Woltamperogramy cykliczne **3a** z dodatkiem alkinu **12a** zarejestrowane w bezwodnych DCM i MeOH, w obecności $\text{N}(n\text{-Bu})_4\text{ClO}_4$ (100 mM) i przy szybkości skanowania $\nu = 100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$.

Właściwości fotofizyczne

Z pomiarów elektrochemicznych, na podstawie potencjałów utleniania i redukcji, wyznaczyć można przerwy energetyczne **HOMO-LUMO**, \mathcal{E}_{PC} , dla poszczególnych porfiryroidów. Nie oddaje to jednak w pełni zachowania fotokatalizatorów w stanie wzbudzonym. W tym celu z punktów przecięcia widm absorpcji i emisji **PC** wyznacza się energię przejść oscylacyjnych 0-0, \mathcal{E}_{00} , która odpowiada energii wzbudzonego stanu singletowego. Dla analizowanych związków wartości \mathcal{E}_{PC} są nawet o 400 meV wyższe od odpowiadających im optycznych przerw energetycznych **HOMO-LUMO**, \mathcal{E}_{00} (Tabela 3.3.). Powyższe sugeruje istotne różnice między energiami solwatowanych jonów i cząsteczek

wzbudzonych kwantem promieniowania świetlnego. Stany wzbudzone **PC** mogą być stabilizowane dzięki korzystnym oddziaływaniom elektronów i dziur nakładających się przestrzennie pojedynczo zajmowanych orbitali molekularnych, co obniża wartość \mathcal{E}_{00} . Co bardzo istotne, różnica pomiędzy \mathcal{E}_{PC} a \mathcal{E}_{00} może przewyższać energię termiczną w temperaturze pokojowej nawet o rząd wielkości – tzn. dla niektórych **PC** $\mathcal{E}_{PC} - \mathcal{E}_{00} > 10k_B T$.¹ Z tego względu *proste porównanie wartości $E_{PC/PC^{*-}}$ lub $E_{PC^{*+}/PC}$ z potencjałami utleniania lub redukcji substratów reakcji fotokatalitycznej jest niewystarczające*. W stanie wzbudzonym **PC** nie muszą być dostatecznie dobrymi donorami lub akceptorami elektronów aby umożliwić rozpoczęcie cyklu fotokatalitycznego.

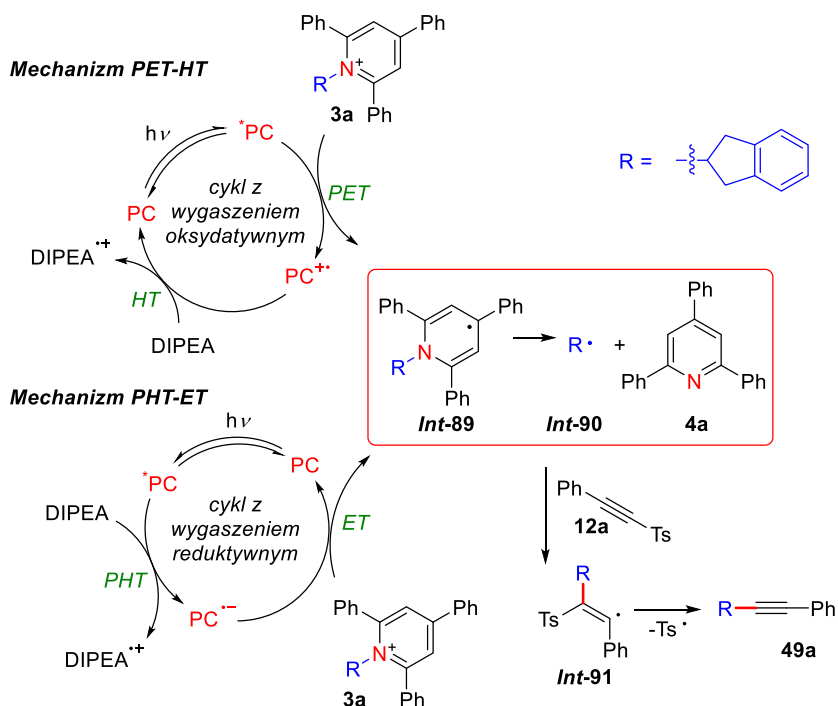
Fotoindukowane procesy przeniesienia ładunków w trakcie reakcji fotoredoks zachodzą w skali czasowej nano- lub nawet sub-nanosekund. Aby proces był efektywny szybkość *PCT* musi być porównywalna lub wyższa niż szybkość dezaktywacji wzbudzonej cząsteczki **PC** na skutek przejść promienistych i bezpromienistych. Innymi słowy czas życia ***PC** musi być na tyle długi, aby mogły zajść procesy przeniesienia elektronu (ang. *ET – electron transfer*) lub dziury elektronowej (ang. *HT – hole transfer*). W przypadku testowanych porfirynoidów czas życia w stanie wzbudzonym, τ , dla większości fotokatalizatorów mieści się w zakresie 11-8 ns, co jest wystarczające dla zajścia *PTC* (Tabela 3.3.). Nawet reakcje katalizowane przez związki **145** i **Zn-144** posiadające dużo niższe τ (~ 2 ns) prowadzą do produktu **49a** z porównywalną wydajnością. Powyższe wnioski sugerują, że *wydajność kwantowa procesów PTC nie jest czynnikiem decydującym o całościowym przebiegu reakcji modelowej*.

Z czasem życia wzbudzonego fotokatalizatora wiąże się także wydajność kwantowa fluorescencji, Φ_f , a więc miara tego jaka część pochłoniętej przez **PC** energii tracona jest w wyniku emisji fotonu. Niskie wartości mieszczące się w zakresie 0.065 do 0.001 wskazują, że prawdopodobieństwo dezaktywacji wzbogaconych energetycznie porfirynoidów w wyniku fluorescencji jest niewielkie, a co za tym idzie mogą one ulegać efektywnym procesom przeniesienia ładunku.

¹ $k_B T$ – iloczyn stałej Boltzmanna k_B i temperatury T , wielkość odpowiadająca energii cząsteczek przy danej temperaturze T , stosowana w procesach chemicznych i fizycznych jako współczynnik skali wartości energii w układach molekularnych

3.1.5. Badania mechanistyczne

Wysoka zmienność parametrów elektrochemicznych i fotofizycznych badanych katalizatorów, w porównaniu z niewielkim wpływem stosowanego **PC** na wydajność deaminatywnego alkinyłowania solami pirydyniowymi jednoznacznie wskazuje na złożoność zachodzących procesów. Reakcja modelowa opiera się na fotochemicznej redukcji soli **3a** prowadzącej do wytworzenia rodnika alkilowego **Int-90**. W przypadku katalizy eożyną **Y** zakładano, iż dominującym cyklem katalitycznym jest cykl z wygaszeniem oksydacyjnym (Schemat 2.7.).¹⁸ W jego wyniku wzbudzona cząsteczka fotokatalizatora przekazuje elektron (*PET*) kationowi pirydyniowemu (Py^+) sama stając się kationorodnikiem. Powrót do stanu podstawowego następuje dzięki przeniesieniu elektronu z **HOMO** pomocniczego reduktora (*N,N*-diizopropylotetyloaminy) na **SOMO PC** co jest równoznaczne z przeniesieniem dziury elektronowej (*HT*) z **SOMO** na położony wyżej **HOMO** – **Mechanizm PET-HT**, Schemat 3.6. Z drugiej strony nie można jednak wykluczyć, iż w pierwszym etapie następuje utlenienie *N,N*-diizopropylotetyloaminy w wyniku fotoindukowanego przeniesienia dziury elektronowej (ang. *PHT* – *photoinduced hole transfer*) z $^*\text{PC}$, natomiast w drugim transfer elektronu (*ET*) z $\text{PC}^{\bullet-}$ do Py^+ – **Mechanizm PHT-ET**, Schemat 3.6.



Schemat 3.6. Dwa możliwe mechanizmy deaminatywnego alkinyłowania.

Wyniki eksperymentalne potwierdzają możliwość wzajemnego oddziaływania alternatywnych ścieżek mechanistycznych. Gdyby reakcja zachodziła wyłącznie według **Mechanizmu PET-HT** zwiększanie charakteru elektronoakceptorowego podstawników fenylowych tetrafenylporfiryn, a zatem zdolności redukujących **PC**, powinno prowadzić do zmniejszenia wydajności produktu **49a**, a w skrajnym przypadku całkowitego braku reaktywności. Niemniej jednak proces katalizowany przez ubogą w elektrony porfiryne **148** zachodzi nawet bardziej efektywnie niż reakcja z zastosowaniem **PC 140** posiadającego podstawniki elektronodonorowe. Biorąc pod uwagę iż katalizator **148** nie jest wystarczająco silnym reduktorem, aby zredukować sól pirydyniową ($E_{\text{Py}^+/\text{Py}^\bullet}^{(0)} = -0.83 \text{ V vs. SCE}$ dla DCM) cykl z wygaszeniem oksydacyjnym nie jest prawdopodobny. Z drugiej strony uzyskana wysoka wydajność sugeruje, iż proces może zachodzić według **Mechanizmu PHT-ET**. Jest to możliwe ze względu na wysoki potencjał utleniający porfiryny **148**, znacznie przewyższający potencjał utlenienia *N,N*-diizopropylloetyloaminy ($E_{\text{DIPEA}^{\bullet+}/\text{DIPEA}}^{(0)} = 0.86 \text{ V vs. SCE}$ dla DCM).

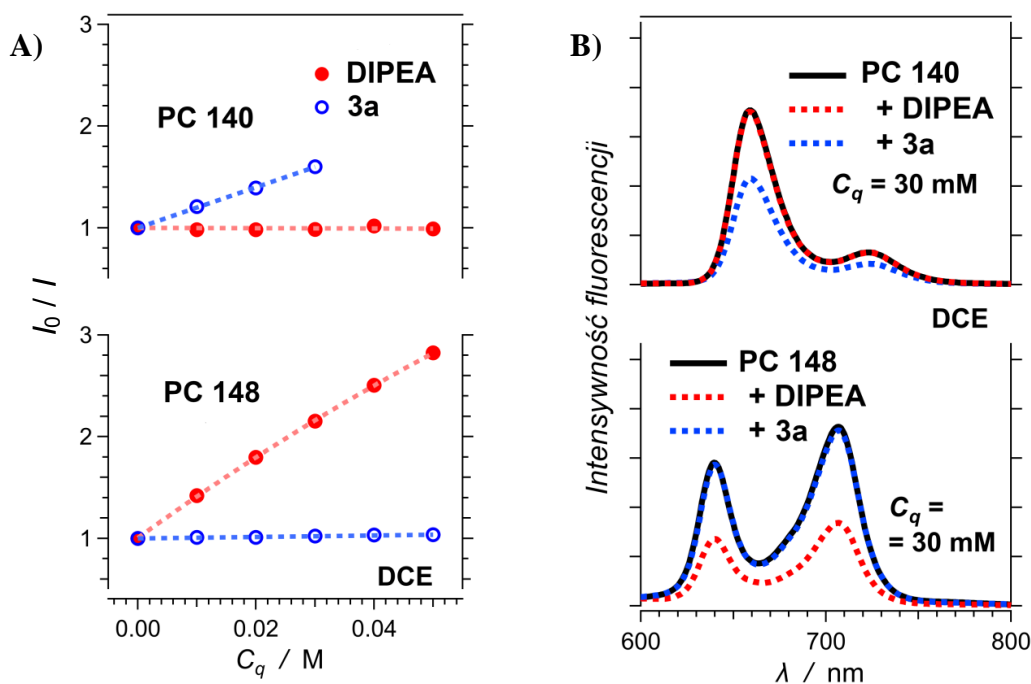
Powyższe rozważania wskazują, że wszystkie porfirynoidy w stanie wzbudzonym teoretycznie mogą ulec jednemu z dwóch procesów – *PHT* lub *PET*, co decyduje o dalszym przebiegu ścieżki mechanistycznej. Aby ustalić, który z mechanizmów jest preferowany w przypadku danego fotokatalizatora przeprowadziłam eksperymenty Sterna-Volmera (*SV*) polegające na wygaszaniu fluorescencji **PC** przez poszczególne reagenty. Wyznaczenie stałej szybkości wygaszania fluorescencji dla soli **3a**, $k_{q(3a)}$, pozwala oszacować szybkość procesów *PET*, natomiast dla *N,N*-diizopropylloetyloaminy, $k_{q(\text{DIPEA})}$ – procesów *PHT* (Tabela 3.4.). Większość analizowanych porfiryn (**140-145**, **Zn-144** i **Ni-144**) jest bogata w elektrony, a dodatek *N,N*-diizopropylloetyloaminy do naświetlanego roztworu **PC** nie wywołuje obserwowalnych zmian w widmie emisji. Co za tym idzie, w tym przypadku **Mechanizm PHT-ET** jest wykluczony. Ponadto, jeśli $k_{q(\text{DIPEA})} \ll k_{q(3a)}$, tak jak dla związku **144** w MeOH czy **Zn-144** w DCE, można oczekiwać iż dominującą ścieżką mechanistyczną będzie cykl z wygaszeniem oksydacyjnym, a udział wygaszania reduktywnego będzie miał znikomy wpływ na wydajność reakcji. Odwrotnie, brak wygaszania fluorescencji przez sól pirydyniową **3a** w przypadku związku **148**, zarówno w DCE jak i MeOH, potwierdza wykluczenie **Mechanizmu PET-HT**, a **Mechanizm PHT-ET** czyni jedyną możliwą ścieżką

przemiany. Zasadnicze różnice w wynikach eksperymentów Sterna-Volmera doskonale widać na przykładzie dwóch skrajnych przypadków PC – porfiryn **140** i **148** (Rysunek 3.4.).

Tabela 3.4. Stałe szybkości wygaszania fluorescencji PC przez sól **3a** i *N,N*-diizopropyletyloaminy zmierzone w DCE lub MeOH.

PC	Rozpuszczalnik	$k_{q(\text{DIPEA})} [\cdot 10^8 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}]$	$k_{q(3a)} [\cdot 10^8 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}]$
140	DCE	— ^a	24.5 ± 0.50
141	DCE	— ^a	20.6 ± 0.70
142	DCE	— ^a	19.4 ± 0.50
143	DCE	— ^a	15.2 ± 0.70
144	DCE	— ^a	8.06 ± 0.71
144	MeOH ^b	4.68 ± 0.31	26.8 ± 1.8
145	DCE	— ^a	36.6 ± 0.40
146	DCE	3.29 ± 0.11	4.01 ± 0.23
147	DCE	6.63 ± 0.17	8.97 ± 0.18
147	MeOH ^b	9.15 ± 0.2	3.72 ± 0.22
148	DCE	41.1 ± 0.2	— ^a
148	MeOH ^b	50.0 ± 0.6	— ^a
Zn-144	DCE	25.2 ± 3.2	376 ± 11
Zn-144	MeOH ^b	— ^a	161 ± 28
Ni-144	DCE	— ^a	23.0 ± 1.1

^aNie zaobserwowałam wygaszania fluorescencji PC. ^bWszystkie porfiryny z wyjątkiem **144**, **147**, **148**, i **Zn-144** w obecności jedynie soli **3a** lub *N,N*-diizopropyletyloaminy nie wykazują stabilności w MeOH, dlatego eksperymenty SV przeprowadzone były w DCE, a w przypadku **144**, **147**, **148**, i **Zn-144** również w MeOH.

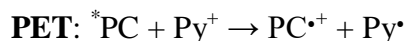


Rysunek 3.4. Eksperymenty Sterna-Volmera dla dwóch skrajnych przypadków – bogatej w elektrony porfiryny **140** i ubogiej w elektrony porfiryny **148** ($\lambda_{\text{ex}} = 518$ i 506 nm odpowiednio dla **140** i **148**).

Dla niemal wszystkich **PC** wartości k_q mieszczą się w zakresie od $2 \cdot 10^8$ do $5 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, a więc w zakresie typowych wartości dla efektywnych procesów dwucząsteczkowych. Wyjątek stanowi związek **Zn-144**, dla którego $k_{q(3a)} > 1 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ co przekracza limit dyfuzji w procesach dwucząsteczkowych w fazie skondensowanej i sugeruje agregację **Zn-144** z Py^+ w stanie podstawowym. Tego rodzaju oddziaływanie ułatwia procesy *CT*, co może wyjaśniać wysoką wydajność deaminatywnego alkinyłowania katalizowanego tym związkiem.

Właściwości elektrochemiczne porfirynoidów dobrze korelują z wynikami eksperymentalnymi Sterna-Volmera pokazującymi preferowane ścieżki tworzenia rodników w reakcji indukowanej światłem widzialnym. Mimo to, wyniki *SV* pokazują jedynie wiarygodność i charakter początkowych procesów *PCT*, nie uwzględniając możliwości zamknięcia cykli katalitycznych. Aby w pełni ocenić możliwość współistnienia alternatywnych ścieżek mechanistycznych konieczna jest analiza entalpii swobodnych, $-\Delta G^{(0)}$, będących miarą termodynamicznych sił napędowych poszczególnych przemian uwzględniającą wszystkie procesy *CT*. Poszukiwane wartości można wyliczyć z poniższych równań Rehma-Wellera:

Mechanizm PET-HT – cykl z wygaszaniem oksydacyjnym



$$\Delta G_{\text{PET}}^{(0)} = F \left(E_{\text{PC}/\text{PC}^{\bullet+}}^{(0)} - E_{\text{Py}^+/\text{Py}^{\bullet}}^{(0)} \right) - \mathcal{E}_{00} + \Delta G_S + W \quad (1a)$$

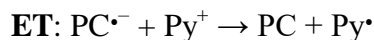


$$\Delta G_{\text{HT}}^{(0)} = F \left(E_{\text{DIPEA}/\text{DIPEA}^{\bullet+}}^{(0)} - E_{\text{PC}^{\bullet+}/\text{PC}}^{(0)} \right) + \Delta G_S + W \quad (1b)$$

Mechanizm PHT-ET – cykl z wygaszeniem redukcyjnym



$$\Delta G_{\text{PHT}}^{(0)} = F \left(E_{\text{DIPEA}^{\bullet+}/\text{DIPEA}}^{(0)} - E_{\text{PC}/\text{PC}^{\bullet-}}^{(0)} \right) - \mathcal{E}_{00} + \Delta G_S + W \quad (1c)$$



$$\Delta G_{\text{ET}}^{(0)} = F \left(E_{\text{PC}/\text{PC}^{\bullet-}}^{(0)} - E_{\text{Py}^+/\text{Py}^{\bullet}}^{(0)} \right) + \Delta G_S + W \quad (1d)$$

gdzie: ΔG_S – energia solwatacji Borna uwzględniająca różnicę w polarnościach rozpuszczalników stosowanych w pomiarach elektrochemicznych i fotofizycznych, W – praca Coulomba, zależna od dystansu między donorem i akceptorem elektronu.¹¹²

Warto podkreślić, iż stosowane powszechnie w pracach fotochemicznych wartości potencjałów utleniania i redukcji fotokatalizatorów w stanie wzbudzonym najczęściej obliczane są z różnicy ich potencjałów redoks w stanie podstawowym i energii przejść oscylacyjnych 0-0, \mathcal{E}_{00} . Tego rodzaju podejście pozwala na szybkie oszacowanie efektywności konkretnych **PC**,⁹⁸ jednak niejednokrotnie może prowadzić do licznych błędów, szczególnie dla procesów, w przypadku których wartość $-\Delta G^{(0)}$ oscyluje w okolicach 0. Dla rozpuszczalników o niskiej polarności i małych odległości między donorem a akceptorem wartości W mogą wynosić nawet 0.1 eV i zmieniać znak entalpii swobodnych. Odpowiednie wartości W i ΔG_S można wyliczyć z równań (2) i (3):

$$W = \frac{n(z_A - z_D - n)q_e^2}{4\pi\epsilon_0\epsilon R_{DA}} \quad (2)$$

$$\Delta G_S = \frac{nq_e^2}{8\pi\epsilon_0} \left(\frac{2z_D + n}{r_D} \left(\frac{1}{\epsilon} - \frac{1}{\epsilon_D} \right) - \frac{2z_A - n}{r_A} \left(\frac{1}{\epsilon} - \frac{1}{\epsilon_A} \right) \right) \quad (3)$$

gdzie: n – liczba przekazywanych elektronów, z_A i z_D – odpowiednio ładunki akceptora i donora elektronu przed procesem *CT*, q_e – ładunek elektronu, ϵ_0 – przenikalność elektryczna próżni, ϵ – przenikalność elektryczna rozpuszczalnika, w którym wykonywane były pomiary elektrochemiczne i fotofizyczne (w moim przypadku DCM), R_{DA} – odległość między donorem a akceptorem, r_D i r_A – odpowiednio promienie hydrodynamiczne donora i akceptora elektronu, ϵ_D i ϵ_A – przenikalność elektryczna rozpuszczalnika, w którym mierzone były potencjały utleniania i redukcji odpowiednio donora i akceptora.

Dla reakcji dwucząsteczkowych określenie wartości R_{DA} wymaga pewnych założeń – w moim przypadku przyjąłam, że R_{DA} jest sumą promieni hydrodynamicznych donora i akceptora ładunku, natomiast w przypadku agregacji **PC** i substratu w stanie podstawowym, obserwowanym dla **Zn-144**, $R_{DA} \approx 0.5$ nm ($R_{DA} < \frac{r_D + r_A}{2}$).

Warto zauważyć, że dla niektórych procesów *CT* wartość W będzie równa 0. W przypadku procesu *PET* przekazanie elektronu od nienaładowanej cząsteczki $^*\mathbf{PC}$ ($z_D = 0$) prowadzi do wytworzenia nienaładowanego rodnika Py^{\bullet} ($z_A = 1$), a więc w równaniu (2) licznik jest równy 0 ($1 - 0 - 1 = 0$). Analogiczna sytuacja zachodzi dla etapu *HT*, zatem w przypadku **Mechanizmu PET-HT** praca Coulomba nie wpływa na termodynamiczną siłę napędową przemiany. Natomiast w **Mechanizmie PHT-ET**, $W < 0$ dla *PHT*, w którym nienaładowane cząsteczki **PC** i *N,N*-diizopropylodetyloaminy tworzą przeciwnie naładowane rodniki, i $W > 0$

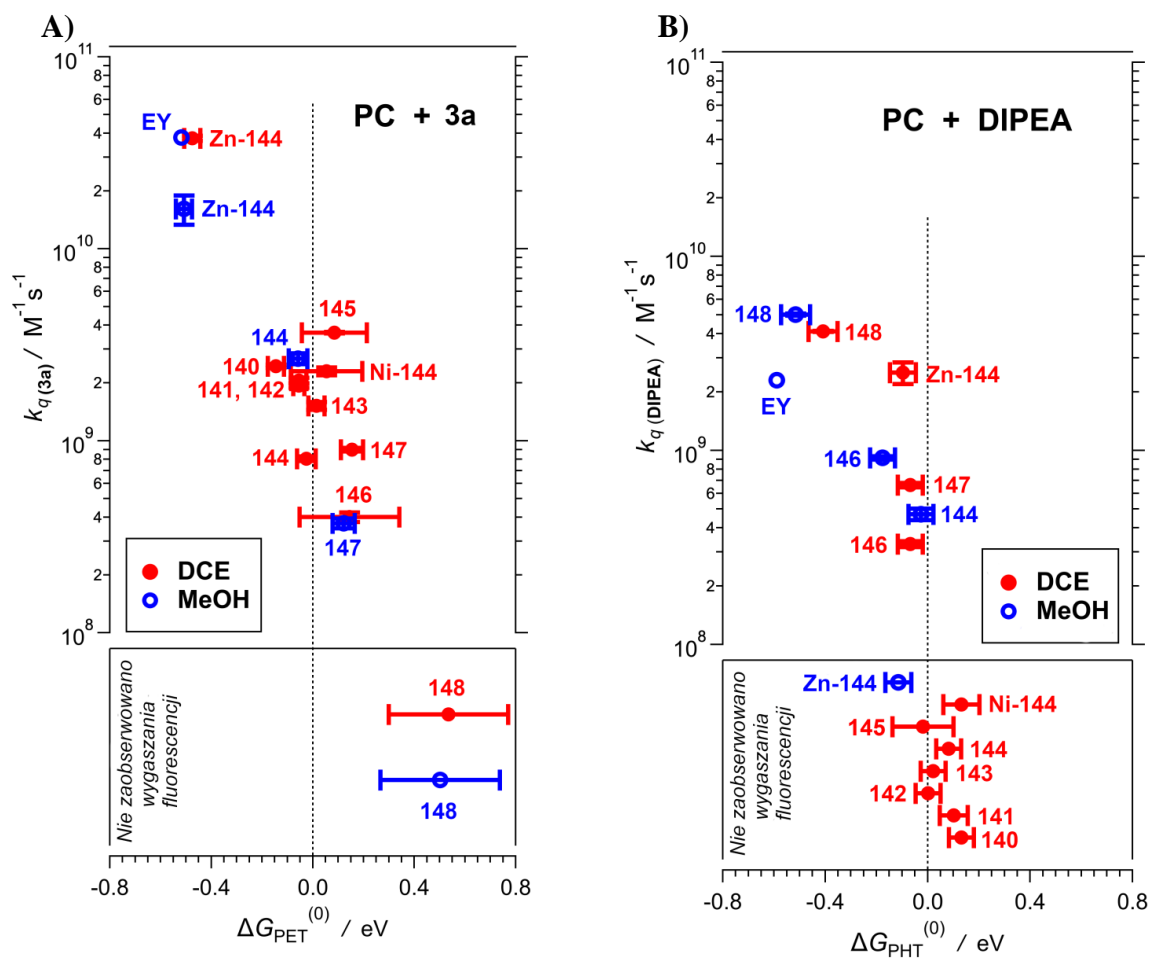
dla *ET*, gdzie $\text{PC}^{\bullet-}$ i $\text{Py}^{\bullet+}$ dzięki przeniesieniu elektronu dają nienaładowane indywidua. Wynika z tego, że wartości *W* sprzyjają procesom *PHT*, natomiast są niekorzystne dla etapów *ET*.

Obliczone wartości entalpii swobodnych dla poszczególnych procesów przedstawia Tabela 3.5.

Tabela 3.5. Wartości entalpii swobodnych poszczególnych procesów *CT* dla **Mechanizmów PET-HT i PHT-ET**.

PC	Rozpuszczalnik	Mechanizm PET-HT		Mechanizm PHT-ET	
		$\Delta G_{\text{PET}}^{(0)}$ [eV]	$\Delta G_{\text{HT}}^{(0)}$ [eV]	$\Delta G_{\text{PHT}}^{(0)}$ [eV]	$\Delta G_{\text{ET}}^{(0)}$ [eV]
140	DCE	-0.15 ± 0.03		0.13 ± 0.05	
	MeOH+DCE	-0.18 ± 0.03	-0.079 ± 0.051	0.027 ± 0.048	-0.29 ± 0.03
141	DCE	-0.055 ± 0.030		0.10 ± 0.05	
	MeOH+DCE	-0.087 ± 0.030	-0.17 ± 0.05	-0.0029 ± 0.054	-0.26 ± 0.04
142	DCE	-0.055 ± 0.021		0.015 ± 0.049	
	MeOH+DCE	-0.087 ± 0.021	-0.23 ± 0.04	-0.10 ± 0.05	-0.22 ± 0.03
143	DCE	0.015 ± 0.032		0.021 ± 0.048	
	MeOH+DCE	-0.017 ± 0.032	-0.28 ± 0.05	-0.083 ± 0.048	-0.22 ± 0.03
144	DCE	-0.025 ± 0.037		0.081 ± 0.048	
	MeOH+DCE	-0.057 ± 0.037	-0.21 ± 0.05	-0.023 ± 0.048	-0.25 ± 0.03
	MeOH	-0.058 ± 0.037		-0.026 ± 0.048	
145	DCE	0.085 ± 0.129		-0.019 ± 0.119	
	MeOH+DCE	0.053 ± 0.129	-0.32 ± 0.13	-0.12 ± 0.12	-0.15 ± 0.11
146	DCE	0.14 ± 0.20		-0.069 ± 0.049	
	MeOH+DCE	0.11 ± 0.20	-0.38 ± 0.20	-0.17 ± 0.05	-0.098 ± 0.028
147	DCE	0.15 ± 0.05		-0.069 ± 0.048	
	MeOH+DCE	0.12 ± 0.05	-0.40 ± 0.06	-0.17 ± 0.05	-0.11 ± 0.03
	MeOH	0.12 ± 0.05		-0.18 ± 0.05	
148	DCE	0.53 ± 0.24		-0.41 ± 0.06	
	MeOH+DCE	0.50 ± 0.24	-0.80 ± 0.24	-0.51 ± 0.06	0.21 ± 0.04
	MeOH	0.50 ± 0.24		-0.52 ± 0.06	
Zn-144	DCE	-0.47 ± 0.03		-0.097 ± 0.050	
	MeOH+DCE	-0.51 ± 0.03	0.051 ± 0.052	-0.11 ± 0.05	-0.34 ± 0.03
	MeOH	-0.51 ± 0.03		-0.12 ± 0.05	
Ni-144	DCE	0.054 ± 0.141		0.13 ± 0.07	
	MeOH+DCE	0.023 ± 0.141	-0.28 ± 0.15	0.027 ± 0.071	-0.25 ± 0.06
EY	MeOH+DCE	-0.52	-0.069	-0.37	-0.098
	MeOH	-0.52		-0.37	

Porównanie obliczonych wartości entalpii swobodnych (Tabela 3.5.) ze stałymi szybkości wygaszania fluorescencji z eksperymentów *SV* (Tabela 3.4.) dostarcza szeregu ważnych wniosków. Wysokie wartości dodatnie $\Delta G_{PET}^{(0)}$ dla ubogiej w elektrony porfiryny **148** czy bardzo ujemne dla bogatej w elektrony **Zn-144** korelują z obserwowanymi efektami odpowiednio braku wygaszania fluorescencji przez sól **3a** i wysoką wartością stałej $k_{q(3a)}$ (Rysunek 3.5.). Interesującym aspektem jest wygaszanie fluorescencji wszystkich pozostałych porfiryn przez sól **3a**, dla których $\Delta G_{PET}^{(0)}$ mieści się w zakresie od -0.15 eV do 0.15 eV. O ile niskie ujemne wartości $\Delta G_{PET}^{(0)}$ nie wykluczają efektywnych procesów *CT*,^{113–115} to np. wygaszanie fluorescencji związku **147** jest nieintuicyjne. Oszacowana wartość $\Delta G_{PET}^{(0)}$ dla **147** odpowiada $6 \cdot k_B T$ (dla $T = 300$ K), co powinno hamować etap *PET*, a jednak tak się nie dzieje.



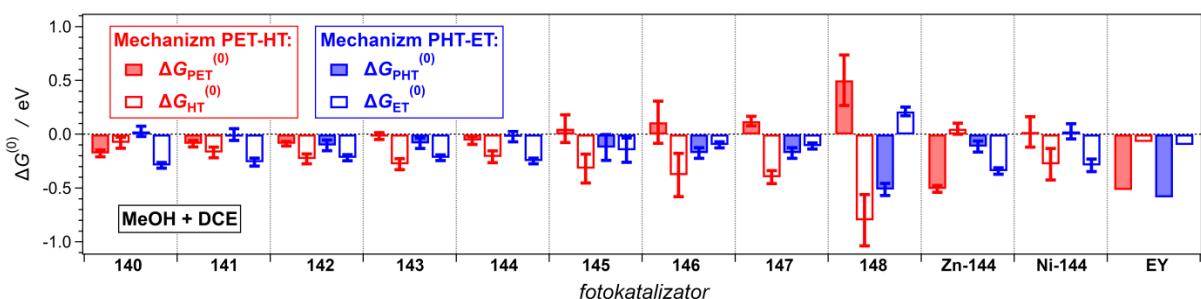
Rysunek 3.5. Korelacja stałych szybkości wygaszania fluorescencji k_q z wartościami termodynamicznych sił napędowych procesów *PET* i *PHT*, $\Delta G_{PET}^{(0)}$ i $\Delta G_{PHT}^{(0)}$ a) dla soli **3a**, b) dla *N,N*-diizopropyletyloaminy.

Przeciwnie, wyniki eksperymentalne uzyskane dla *N,N*-diizopropylloetyloaminy bardzo dobrze oddają wyznaczone wartości $\Delta G_{\text{PHT}}^{(0)}$. Dla posiadającej najwyższy potencjał utleniający porfiryny **148** $\Delta G_{\text{PHT}}^{(0)} \approx -20 \cdot k_{\text{B}}T$, a więc termodynamiczna siła napędowa procesu jest znaczna i odpowiada temu wysoka stała $k_{\text{q(DIPEA)}}$. Dodatek *N,N*-diizopropylloetyloaminy powoduje także wygaszanie fluorescencji porfiryn posiadających mniejsze wartości bezwzględne $\Delta G_{\text{PHT}}^{(0)}$ (tzn. z zakresu od -0.18 eV do -0.03 eV), natomiast nie wpływa na zmianę widm emisji jeśli wartości $\Delta G_{\text{PHT}}^{(0)}$ są bliskie zera lub dodatnie ($-0.02 \text{ eV} \leq \Delta G_{\text{PHT}}^{(0)} \leq 0.13 \text{ eV}$). Wyniki te ilustrują ściśle korelację między wyznaczonymi doświadczalnie $k_{\text{q(DIPEA)}}$, a obliczonymi $\Delta G_{\text{PHT}}^{(0)}$, coś czego nie obserwuje się w przypadku $k_{\text{q(3a)}}$ i $\Delta G_{\text{PET}}^{(0)}$.

Polarność rozpuszczalnika odgrywa w tym przypadku istotną rolę, ponieważ dla wszystkich **PC** powoduje przesunięcie wartości $\Delta G_{\text{PHT}}^{(0)}$ i $\Delta G_{\text{PET}}^{(0)}$ w stronę wartości ujemnych. Przykładowo, $\Delta G_{\text{PHT}}^{(0)}$ dla **144** jest dodatnia w DCE, a ujemna w MeOH co koreluje także z eksperymentalnymi wynikami *SV*, gdzie zaobserwowałam wygaszanie fluorescencji przez *N,N*-diizopropylloetyloaminę w MeOH, natomiast nie w DCE. Ponieważ dla *PET* $W = 0$, trend ten można przypisać zwiększeniu właściwości elektronodonorowych wzbudzonych cząsteczek **PC** w bardziej polarnych rozpuszczalnikach. Natomiast dla *PHT* zwiększenie polarności medium reakcyjnego może mieć dwojaki efekt – 1) powoduje wzrost W w wyniku zmniejszenia oddziaływań elektrostatycznych pomiędzy kationo- i anionorodnikami, 2) przesuwa potencjał redukcji czyniąc każdy z wzbudzonych **PC** lepszym akceptorem elektronu, a *N,N*-diizopropylloetyloaminę lepszym donorem. Jak wynika z powyższych wyliczeń w przypadku porfiryroidów i *N,N*-diizopropylloetyloaminy przeważa drugi efekt.

Aby proces deaminatywnego alkinyłowania zachodził z zadowalającą wydajnością wszystkie wartości entalpii swobodnych muszą być ujemne. Jeśli $\Delta G_{\text{HT}}^{(0)} > 0$ proces *HT* będzie zahamowany, to w środowisku reakcji dojdzie do nagromadzenia $\text{PC}^{\bullet+}$ ze względu na brak możliwości domknięcia cyklu katalitycznego. Analogicznie, dodatnia wartość $\Delta G_{\text{ET}}^{(0)}$ wyklucza powrót PC^{\bullet} do stanu podstawowego. Przeprowadzone obliczenia wskazują, że dla niemal wszystkich analizowanych porfiryn wartości $\Delta G_{\text{HT}}^{(0)}$ i $\Delta G_{\text{ET}}^{(0)}$ umożliwiają etapy *HT* i *ET*, co jest zgodne z dobrymi wydajnościami reakcji modelowej. Jedyne wyjątek stanowi **PC 148**, dla którego wartość $\Delta G_{\text{ET}}^{(0)}$ jest dodatnia, a mimo to proces zachodzi wydajnie

według **Mechanizmu PHT-ET** na co wskazują analizy Sterna-Volmera i oszacowane wartości $\Delta G_{\text{PCT}}^{(0)}$ (Rysunek 3.6.).



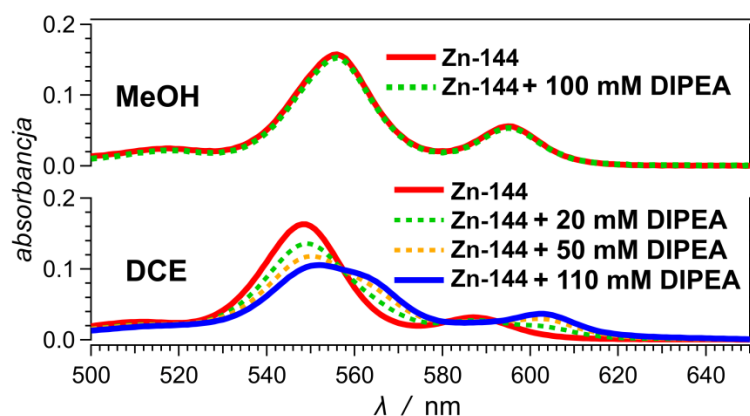
Rysunek 3.6. Termodynamiczne siły napędowe wszystkich procesów *CT* dla poszczególnych fotokatalizatorów obliczone według równań (1a)-(1d) dla mieszaniny DCE i MeOH.

Omówione rozbieżności pomiędzy wynikami eksperymentalnymi wskazującymi na efektywny proces wygaszania fluorescencji **PC** przez **3a** gdy $\Delta G_{\text{PET}}^{(0)} > 0$ czy wysoką wydajność deaminatywnego alkinylowania pomimo $\Delta G_{\text{ET}}^{(0)} > 0$, pokazują dwa istotne problemy w interpretacji danych termodynamicznych z Tabeli 3.5. Po pierwsze, potencjały redoks uzyskane zostały z pomiarów elektrochemicznych w obecności znacznych ilości elektrolitu pomocniczego ($\text{N}(n\text{-Bu})_4\text{ClO}_4$), co sprzyja tworzeniu się par jonowych.¹¹⁶ Tego rodzaju oddziaływania mogą wpływać na rezultaty uzyskiwane dla naładowanych cząsteczek takich jak sól pirydyniowa **3a** w stopniu wystarczającym, aby zmienić znak entalpii swobodnych procesów *PET* i *ET*. Dodatkowo wartości $\Delta G_{\text{PET}}^{(0)}$ i $\Delta G_{\text{ET}}^{(0)}$ nie muszą zatem odzwierciedlać termodynamiki procesów zachodzących w trakcie reakcji fotokatalitycznej, w nieobecności zewnętrznych elektrolitów. Po drugie, dla procesów dwucząsteczkowych brak precyzyjnych informacji dotyczących odległości między donorem i akceptorem elektronu wpływa na zwiększenie błędu szacowanych wartości W , a tym samym $\Delta G^{(0)}$.

W kontekście powyższych rozważań interesujące wyniki uzyskałam dla tetrafenyloporfiryny z jonem cynku skoordynowanym w centrum luki makrocyklicznej. Dla **Zn-144** zwiększenie polarności rozpuszczalnika powoduje niewielkie przesunięcie wartości $\Delta G_{\text{PHT}}^{(0)}$ w stronę wartości ujemnych, natomiast eksperymenty *SV* wskazują, że *N,N*-diizopropyletyloamina wygasza fluorescencję **PC** w DCE, ale nie w MeOH. Zgodnie z teorią Marcusa przy niższych wartościach $\Delta G^{(0)}$ szybkość procesu *CT* powinna maleć, jednak nie aż tak znacząco, aby zjawisko wygaszania fluorescencji **Zn-144** było niewykrywalne. Ponadto, widma absorpcji **Zn-144** wskazują, że w obecności

N,N-diizopropylaminy w DCE następuje agregacja cząsteczek w stanie podstawowym, natomiast nie obserwuje się tego w MeOH (Rysunek 3.7.). Dla soli pirydyniowej **3a** agregacja następuje w obu rozpuszczalnikach, co jest zgodne z wartościami stałych $k_{q(3a)}$.

Przykład **Zn-144** pokazuje ważny aspekt katalizy fotoredoks. Niejednokrotnie wytracanie energii wzbudzonych **PC** na skutek zderzeń cząsteczek organicznych może skutkować tym, że nie znajdzie się on w wystarczająco bliskiej odległości odpowiedniego substratu, aby mógł zajść efektywny proces *PCT*. Bez względu na to, jak korzystne termodynamicznie są poszczególne procesy *CT*, aby mogły one zajść, niezbędne jest odpowiednie oddziaływanie elektronowe pomiędzy donorem i akceptorem, a dynamiczne oddziaływania dwucząsteczkowe dodatkowo utrudniają to zjawisko. Z tego względu mechanizm oddziaływań statycznych, w którym fotokatalizator wiąże się z substratem przed procesem *PCT*, tak jak w przypadku **Zn-144**, jest najbardziej efektywny.



Rysunek 3.7. Wpływ rozpuszczalnika na proces agregacji cząsteczek **Zn-144** i *N,N*-diizopropylaminy w stanie podstawowym.

Jak wynika z przedstawionych rozważań mechanistycznych, endoenergetyczne procesy fotokatalityczne, w których siłą napędową procesu jest przekazanie elektronu między substratem a reduktorem pomocniczym za pośrednictwem odpowiedniego fotokatalizatora, cechuje wieloaspektowa złożoność. Ujemne wartości entalpii swobodnych będące termodynamiczną siłą napędową poszczególnych etapów są warunkiem niezbędnym do zapewnienia zadowalających rezultatów, ale nie wystarczającym. Połączenie analizy wyników obliczeń termodynamicznych, eksperymentów Sterna-Volmera, a także zmian widm absorpcji i emisji poszczególnych **PC** pozwala dostrzec kluczowe aspekty mechanistyczne, których nie da się łatwo przewidzieć na podstawie pojedynczych

rezultatów. Z tego względu racjonalny wybór fotokatalizatorów dla danej przemiany chemicznej powinien uwzględniać więcej czynników i nie ograniczać się do porównania potencjałów utleniania i redukcji substratów i **PC**.

Przeprowadzone przeze mnie badania ilustrują unikatowy przykład procesu, którego mechanizm dostosowuje się do właściwości elektrochemicznych fotokatalizatora. Zarówno porfiryny bogate jak i ubogie w elektrony katalizują modelową reakcję deaminatywnego alkinyłowania solami pirydyniowymi z porównywalną efektywnością, a więc aktywne promowanie którejkolwiek ze ścieżek nie jest konieczne.

3.2. Zastosowanie soli *N*-aminopirydyniowych w fotochemicznych reakcjach aminowania wiązań podwójnych bogatych w elektrony

3.2.1. *Wprowadzenie*

Ugrupowanie aminowe jest jednym z najszerszej rozpowszechnionych elementów strukturalnych obecnych w cząsteczkach organicznych pochodzenia naturalnego i syntetycznego. Występuje w aminokwasach, neuroprzekaźnikach, a także wielu farmaceutykach, w tym m. in. w 6 z 10 najczęściej przepisywanych leków na świecie.¹¹⁷ W wielu przypadkach, to właśnie obecność grupy aminowej decyduje o aktywności biologicznej, a tym samym użyteczności danego związku. Naturalną konsekwencją tak istotnego znaczenia podstawników aminowych jest nieustanne poszukiwanie selektywnych i skutecznych metod wprowadzania ich do cząsteczek organicznych. Szczególnie pożądanymi procesami są te umożliwiające funkcjonalizację na późnym etapie syntezy, eliminujące konieczność stosowania toksycznych reagentów oraz zachowujące łagodne warunki reakcji.

Do najlepiej poznanych procesów bezpośredniego wprowadzania ugrupowania aminowego do cząsteczek organicznych należą bez wątpienia elektrofilowe lub nukleofilowe reakcje aminowania oraz katalizowane metalami przejściowymi procesy sprzęgania C–N.¹¹⁸ Mimo licznych zalet wykorzystanie ich w chemii medycznej niejednokrotnie nastrocza trudności związanych z wąskim zakresem stosowalności, niską selektywnością, koniecznością usuwania katalizatorów metalicznych czy stosowania wysokich temperatur. W tym kontekście rozwój fotokatalizy, na przestrzeni ostatnich lat, przyczynił się do zwiększenia zainteresowania metodami aminowania wykorzystującymi rodniki zlokalizowane na atomie azotu, generowane z ftalimidów, sulfonamidów, hydrazonów, aryloamidów czy amidów, a także z nowej grupy prekursorów – soli *N*-aminopirydyniowych.^{56,58}

Zastosowanie rodników azotowych w fotokatalitycznej funkcjonalizacji związków organicznych w momencie rozpoczęcia mojej pracy badawczej, obejmowało przede wszystkim procesy funkcjonalizacji związków heterocyklicznych, pochodnych styrenów czy innych zaktywowanych wiązań wielokrotnych. Moją uwagę zwróciła natomiast,

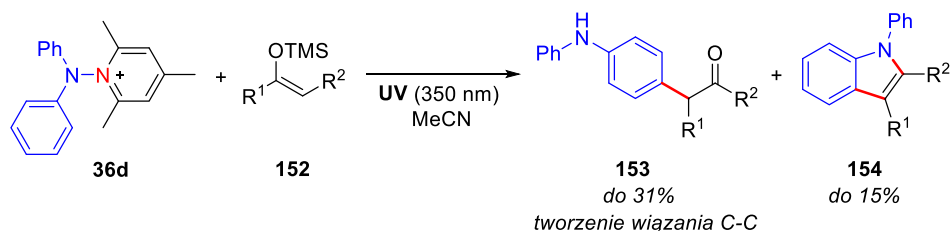
nierozwijana dotychczas, możliwość wykorzystania elektrofilowego charakteru rodników azotowych stabilizowanych grupami elektronoakceptorowymi w funkcjonalizacji wiązań podwójnych bogatych w elektrony, np. w cząsteczkach enoli. Tego rodzaju reaktywność stanowiłaby całkowicie nowe podejście do aminowania związków karbonylowych, umożliwiając dostęp do szeregu związków mających ogromne znaczenie dla syntezy organicznej – α -aminoketonów, aldehydów, nienaturalnych aminokwasów i tym podobnych.

3.2.2. *Koncepcja badań*

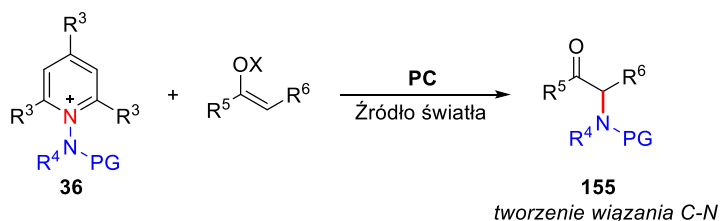
Możliwość generowania rodników azotowych z soli *N*-aminopirydyniowych **36** w procesach fotokatalitycznych została po raz pierwszy opisana w 2015 roku przez grupę Studera. Gdy rozpoczynałam swoje badania znane były metody wykorzystania tych reagentów w aminowaniu arenów i związków heterocyklicznych (Schemat 2.19.)²¹ oraz pochodnych styrenu (Schemat 2.21. i 2.22.)^{22,59,60} umożliwiające m. in. wydajną syntezę imidazolin **40**, oksazylidyn **41**²³ czy azyrydyn **43**.⁶⁰ *Reaktywność soli N-aminopirydyniowych wobec π -nukleofili w reakcjach fotoredoks pozostawała nieznana.*

Sole *N*-aminopirydyniowe pod wpływem promieniowania ultrafioletowego mogą natomiast stanowić źródło kationów nitreniowych z łatwością ulegających addycji do wiązań podwójnych bogatych w elektrony. Falvey udowodnił, że sól *N,N*-(difenyloamino)-2,4,6-trimetylopirydyniowa (**36d**) reaguje z enolami **152** dając produkty **153** addycji nukleofili w pozycji 2 lub 4 jednego z pierścieni fenylowych lub pochodne indolu **154** (Schemat 3.7A.).¹¹⁹ Nie obserwuje się jednak aminowania wiązania podwójnego prowadzącego do α -aminoketonów **155**, jedynie w przypadku enoli wytworzonych z estrów powstają śladowe ilości α -aminokwasów. Z drugiej strony rodnikowa addycja do enoli stanowi dogodną metodę syntezy związków karbonylowych zawierających podstawniki w pozycji α . Metodologia ta została z powodzeniem zastosowana w procesach alkilowania,¹²⁰ fluoroalkilowania,^{121–125} oksoaminowania¹²⁶ czy azydowania.¹²⁴ *Koncepcja moich badań oparta była na założeniu, że w analogiczny sposób elektrofilowe rodniki azotowe powinny ulegać addycji do π -nukleofili z utworzeniem wiązania C–N, co prowadziłoby do związków α -aminokarbonylowych (Schemat 3.7B.).*

A) Poprzednia praca: reaktywność kationów arylnitreniowych



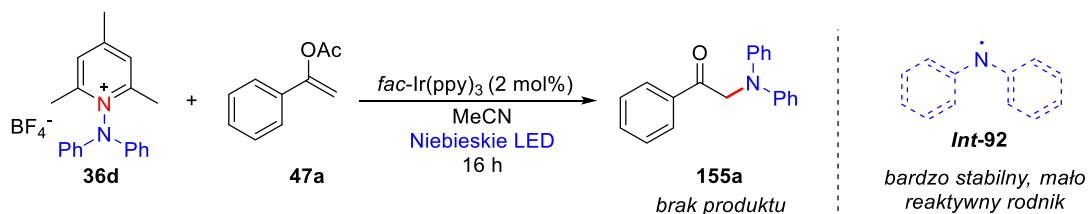
B) Koncepcja badań: aminowanie π -nukleofili



Schemat 3.7. Reaktywność soli *N*-aminopirydyniowych **36** wobec enoli.

3.2.3. Badania modelowe

Aby potwierdzić swoją hipotezę, pracę badawczą rozpocząłam od przeprowadzenia reakcji fotokatalitycznej soli **36d** z enolem **47a** acetofenonu (Schemat 3.8.). Zastosowanie kompleksu *fac*-Ir(ppy)₃ i naświetlanie światłem niebieskim nie doprowadziło jednak do pożądanego produktu α -aminowania **155a**. Niska reaktywność difenyłowego rodnika iminylowego *Int-92* wynika w tym przypadku z jego wysokiej stabilności, za którą odpowiada delokalizacja rodnika azotowego z udziałem pierścieni aromatycznych.¹²⁷



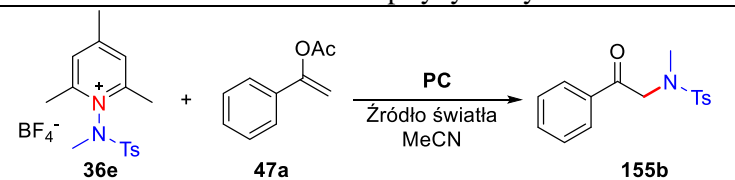
Schemat 3.8. Fotokatalityczna reakcja soli pirydyniowej **36d** z enolem **47a**.

Z tego względu swoją uwagę skierowałam na mniej stabilne, a więc bardziej reaktywne, rodniki amidylowe. Zgodnie z przypuszczeniami, zastąpienie soli **36d** solą **36e** pozwoliło uzyskać produkt aminowania **155b** z wydajnością 51% (Tabela 3.6., wiersz 1). Przeprowadzone eksperymenty kontrolne jednoznacznie pokazały, że obecność fotokatalizatora oraz naświetlanie reakcji ma kluczowe znaczenie dla jej przebiegu, ponieważ nie zaobserwowałam tworzenia się produktu **155b** bez dodatku **PC** ani w ciemności (wiersze

2-4). Ponadto, reakcja prowadzona w temperaturze 45 °C również nie doprowadziła do powstania związku **155b** (wiersz 5), co potwierdzało założenie iż omawiany proces jest rzeczywiście fotokatalityczny.

Warto zaznaczyć, że zastosowanie w badaniach modelowych enolu acetofenonu **47a** nie zawierającego w swej strukturze żadnych podstawników elektronoakceptorowych lub elektronodonorowych było działaniem celowym. Tego rodzaju podejście pozwala zminimalizować wpływ dodatkowych grup na reaktywność substratów i wydajność reakcji, a dzięki temu dobrane optymalne warunki reakcji są bardziej uniwersalne.

Tabela 3.6. Aminowanie π -nukleofili solami *N*-aminopirydynowymi – badania modelowe.^a

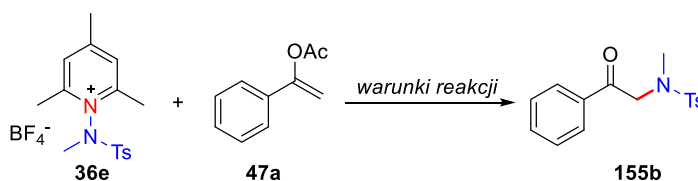


	PC	Źródło światła	Wydajność 155b ^b [%]
1	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	Niebieskie LED	51%
2	-	Niebieskie LED	brak produktu
3	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	-	brak produktu
4	-	-	brak produktu
5	-	-	brak produktu ^c

^aWarunki reakcji: enol **47a** (0.1 mmol), sól **36e** (1.0 ekwiw.), **PC** (2 mol%), MeCN (*c* = 0.05 M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^bWydajność wydzielona. ^cReakcja prowadzona w temp. 45 °C.

3.2.4. Optymalizacja

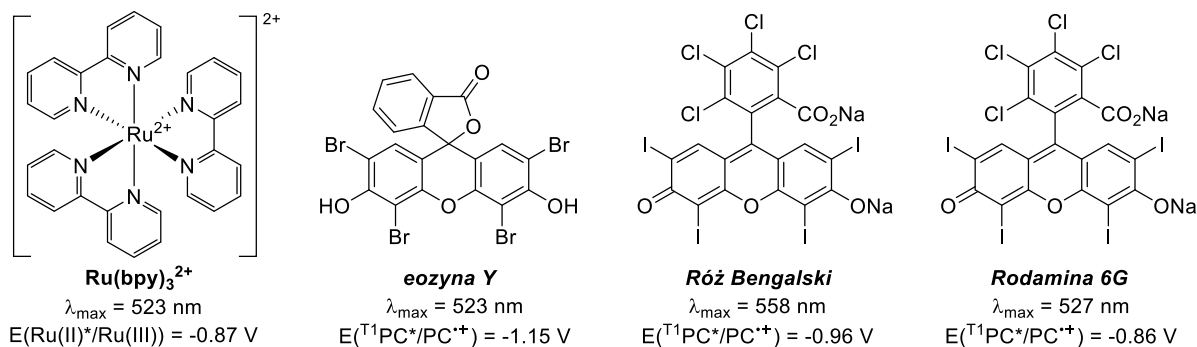
W celu optymalizacji warunków reakcji modelowej (Schemat 3.9.) zbadalam wpływ takich parametrów jak rodzaj stosowanego fotokatalizatora, rozpuszczalnika, długość fali światła oraz jego źródło, ilość stosowanego fotokatalizatora, stosunek ilościowy substratów, wpływ dodatków oraz czas prowadzenia reakcji na wydajność produktu **155b**.



Schemat 3.9. Optymalizowana reakcja.

Wpływ rodzaju stosowanego fotokatalizatora

Potencjał redukcji soli **36e** wyznaczony na podstawie voltamperometrii cyklicznej wynosi -0.85 V vs. SCE w acetonitrylu, a więc leży w zakresie dostępnym dla wielu fotokatalizatorów, w tym również barwników organicznych. Z tego względu podjęłam próby zastąpienia stosowanego pierwotnie *fac*-Ir(ppy)₃ kompleksem rutenu lub barwnikami takimi jak eozyna Y, róż bengalski, rodamina 6G czy tetrafenyloporfiryra **144** (Tabela 3.7., wiersze 2-7, Rysunek 3.8.). W każdym przypadku długość fali światła doбираłam tak, aby odpowiadała długości fali w maksimum absorpcji poszczególnych PC. Jedynie dla Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O otrzymałam produkt **155b**, jednak z wydajnością o połowę niższą niż dla kompleksu irydu (wiersz 2). Brak efektywności pozostałych PC może wynikać z niewielkich różnic potencjałów $E_{PC/PC^{+}}$ i $E_{36e/36e^{+}}$, a tym samym relatywnie niskich wartości termodynamicznych sił napędowych procesu redukcji soli **36e**. W tym kontekście zastosowanie *fac*-Ir(ppy)₃ o silnych właściwościach redukujących ($E_{Ir(III)^*/Ir(IV)} = -1.73$ vs. SCE w MeCN) pozwala na najbardziej efektywne generowanie rodników amidylowych.



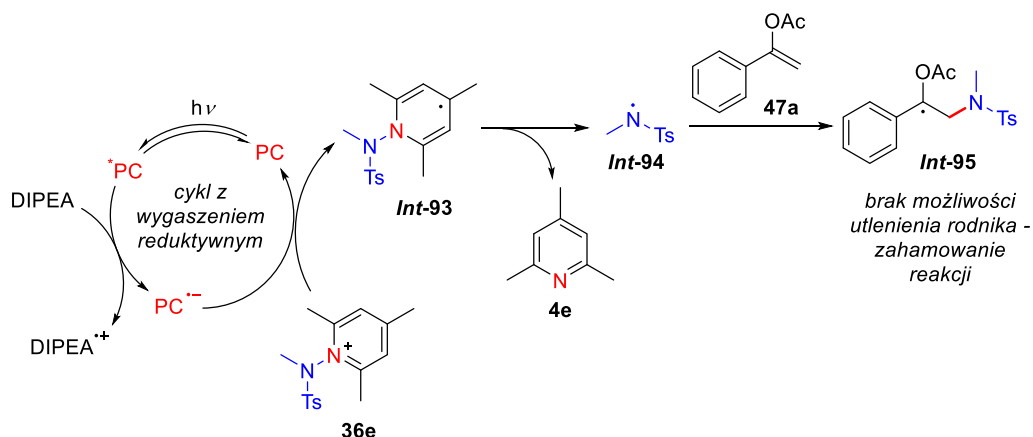
Rysunek 3.8. Struktury stosowanych barwników organicznych wraz z wybranymi właściwościami fotofizycznymi.⁹⁸

Tabela 3.7. Optymalizacja stosowanego fotokatalizatora.^a

Fotokatalizator	Ilość fotokatalizatora [mol%]	Źródło światła	Wydajność 155b ^b [%]
1 <i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	2	Niebieskie LED ($\lambda_{max} = 460$ nm)	51 ^c
2 Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O	5	Niebieskie LED ($\lambda_{max} = 460$ nm)	23
3 Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O	5	Niebieskie LED ($\lambda_{max} = 460$ nm)	5 ^d
4 Eozyna Y	5	Zielone LED ($\lambda_{max} = 525$ nm)	ślady
5 Róż Bengalski	5	Zielone LED ($\lambda_{max} = 525$ nm)	ślady
6 Rodamina 6G	5	Zielone LED ($\lambda_{max} = 525$ nm)	ślady
7 porfiryra 144	1	Zielone LED ($\lambda_{max} = 525$ nm)	ślady
8 porfiryra 148	1	Zielone LED ($\lambda_{max} = 525$ nm)	0 ^d

^aWarunki reakcji: enol **47a** (0.1 mmol), sól **36e** (1.0 ekwiw.), MeCN ($c = 0.05$ M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^bWydajność określona na podstawie GC. ^cWydajność wydzielona. ^dZ dodatkami *N,N*-diizopropylotetyloaminy (2 ekwiw.).

Zainspirowana możliwością prowadzenia redukcji soli pirydyniowych według dwóch cykli katalitycznych z wygaszaniem oksydatywnym lub reduktywnym, postanowiłam sprawdzić również czy dodatek pomocniczego reduktora, *N,N*-diizopropyletyloaminy i zastosowanie porfiryny **148** pozwoli otrzymać produkt **155b**. Ani dla **PC 148**, ani $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ nie uzyskałam jednak pożądanego związku α -aminokarbonylowego **155b** (Tabela 3.7, wiersze 2 i 8), co w tym przypadku może wynikać z braku możliwości utlenienia rodnika **Int-95** w obecności *N,N*-diizopropyletyloaminy (Schemat 3.10.).



Schemat 3.10. Schematyczne wyjaśnienie braku reakcji dla mechanizmu z wygaszaniem reduktywnym.

Wpływ rodzaju stosowanego rozpuszczalnika

Badania modelowe aminowania enolu **47a** prowadziłam w acetonitrylu, który nie był suszony przed reakcją, a więc zawierał śladowe ilości wody. Ponieważ w procesach fotokatalitycznych niejednokrotnie prowadzi to do uzyskiwania niższych wydajności, ocenę wpływu rozpuszczalnika na wydajność produktu **155b** rozpoczęłam od zastosowania suchego MeCN. Zgodnie z moimi przypuszczeniami doprowadziło to do wzrostu wydajności do 67% (Tabela 3.8., wiersz 2). Zamiana MeCN na suchy rozpuszczalnik chlorowcowany, chlorek metylenu czy chloroform, nie miała istotnego wpływu na rezultat reakcji gdyż uzyskiwane wyniki były porównywalne (~60%, wiersze 3 i 9). Natomiast zastosowanie bardziej polarnych rozpuszczalników takich jak DMSO, DMF czy THF skutkowało znaczącym spadkiem wydajności (wiersze 4, 5 i 7). Także rozpuszczalniki protyczne, np. MeOH nie były kompatybilne z omawianym procesem (wiersz 8), co można tłumaczyć możliwością protonowania rodnika amidylowego.

Tabela 3.8. Optymalizacja stosowanego rozpuszczalnika.^a

	Rozpuszczalnik	Wydajność 155b^b [%]
1	MeCN	51 ^{c,d}
2	MeCN	67
3	DCM	60
4	DMSO	35
5	THF	5
6	Toluen	22
7	DMF	8
8	MeOH	19
9	CHCl ₃	60

^aWarunki reakcji: enol **47a** (0.1 mmol), sól **36e** (1.0 ekwiw.), *fac*-Ir(ppy)₃ (2 mol%), suchy rozpuszczalnik (*c* = 0.05 M), źródło światła: niebieskie LED, 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^bWydajność określona na podstawie GC. ^cWydajność wydzielona. ^dRozpuszczalnik nie był suchy.

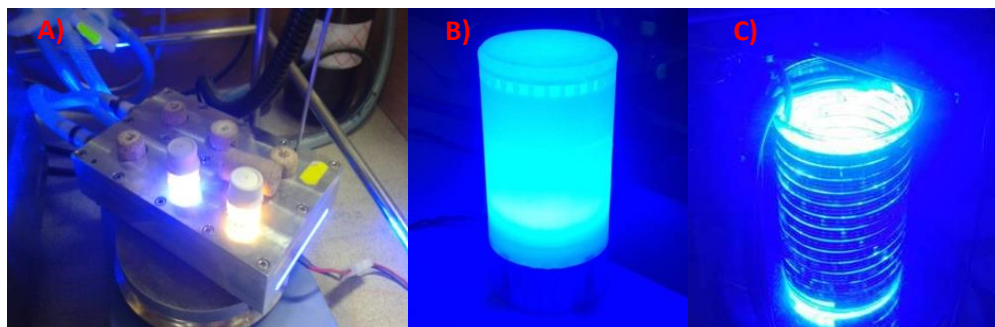
Wpływ źródła światła

Maksimum absorpcji dla *fac*-Ir(ppy)₃ $\lambda_{\max} = 375$ nm znajduje się w zakresie światła ultrafioletowego, jednak katalizator ten absorbuje także przy długościach fali 400–500 nm.¹²⁸ Z tego względu wzbudzenie **PC** można uzyskać stosując diody białe ($\lambda_{\max} = 420$ nm) lub niebieskie ($\lambda_{\max} = 460$ nm), przy czym w reakcji aminowania solami *N*-aminopirydyniowymi oba źródła światła pozwalają uzyskać dobre wydajności (Tabela 3.9., wiersze 1 i 5). W swoich badaniach wykorzystałam trzy typy fotoreaktorów zbudowanych w naszym zespole, które różnią się nie tylko umiejscowieniem diod LED względem naczynia reakcyjnego, ale także ich mocą (Rysunek 3.9.). Jak wynika z uzyskanych rezultatów dla reakcji modelowej istotne znaczenie ma sposób jej naświetlania – reakcje prowadzone w fotoreaktorach, w których fiolka z mieszaniną reakcyjną ustawiona jest bezpośrednio nad diodą (wariant a i b, wiersze 1, 3 i 5) dały wyższe wydajności produktu **155b** niż te przeprowadzane w zlewkach oklejonych taśmami LED (wariant c, wiersze 2 i 4). Powyższe związane jest ze zmniejszeniem natężenia światła padającego na fiolkę wraz ze wzrostem odległości od jego źródła. Z drugiej strony zastosowanie diody o ponad trzykrotnie większej mocy nie ma wpływu na reakcję, a otrzymane wyniki mieszczą się w granicach błędu doświadczalnego (wiersz 3).

Tabela 3.9. Optymalizacja stosowanego źródła światła.^a

	Źródło światła	Wydajność 155b^b [%]	
1	Niebieskie LED (pojedyncza dioda)	3 W	67
2	Niebieskie LED (taśma LED)	9 W	57
3	Niebieskie LED (pojedyncza dioda)	10 W	65
4	Białe LED (taśma LED)	9 W	45
5	Białe LED (pojedyncza dioda)	3 W	60

^aWarunki reakcji: enol **47a** (0.1 mmol), sól **36e** (1.0 ekwiw.), *fac*-Ir(ppy)₃ (2 mol%), MeCN_(suchy) (*c* = 0.05 M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^bWydajność określona na podstawie GC.



Rysunek 3.9. Zdjęcia stosowanych fotoreaktorów: A) niebieskie LED (pojedyncza dioda, 3 W), B) niebieskie LED (pojedyncza dioda, 10 W), C) niebieskie LED (taśma LED, 9 W).

Wpływ ilości stosowanego fotokatalizatora

Ze względu na wysoki koszt fotokatalizatora irydowego ważnym elementem prowadzonej optymalizacji było sprawdzenie możliwości zmniejszenia stosowanej ilości tego kompleksu. Warto zwrócić uwagę, iż obniżenie ilości **PC** o połowę, do 1 mol%, nie spowodowało praktycznie żadnych zmian w wydajności, a pozwoliło znacząco zmniejszyć koszt prowadzonych reakcji (Tabela 3.10., wiersze 1-3). Dalsze próby zmniejszania ilości stosowanego fotokatalizatora nie przyniosły oczekiwanych rezultatów (wiersz 4).

Tabela 3.10. Optymalizacja ilości stosowanego fotokatalizatora.^a

	Ilość <i>fac</i>-Ir(ppy)₃ [mol%]	Wydajność 155b^b [%]
1	2.0	67
2	1.5	68
3	1.0	66
4	0.5	45

^aWarunki reakcji: enol **47a** (0.1 mmol), sól **36e** (1.0 ekwiw.), MeCN_(suchy) (*c* = 0.05 M), źródło światła: niebieskie LED, 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^bWydajność określona na podstawie GC.

Wpływ stosunku ilościowego substratów

Optymalizacja reakcji modelowej wykazała, iż największy wpływ na wydajność produktu aminowania **155b** ma stosunek ilościowy użytych reagentów. Zwiększenie zarówno

ilości stosowanego enolu **47a**, jak i soli **36e**, prowadzi do wzrostu uzyskiwanych wydajności, w przeliczeniu na substrat limitujący (Tabela 3.11. wiersze 1-2, 4-7). W obu przypadkach efekt ten należy przypisać zwiększeniu prawdopodobieństwa addycji rodnika amidylowego **Int-94** do enolu **47a**, a tym samym minimalizacji zachodzącego ubocznie procesu protonowania **Int-94**. Naturalnie, zbyt duży nadmiar któregokolwiek z substratów powoduje efekt przeciwny – spadek wydajności **155b**, w wyniku zwiększenia udziału procesów ubocznych takich jak difunkcjonalizacja, aminowanie pierścienia aromatycznego w strukturze **36e** czy tworzenie produktów polimeryzacji (wiersze 1, 6 i 7). Zakładając, że substratem limitującym, a więc trudniej dostępnym, w większości syntez będzie cząsteczka enolu, optymalne warunki reakcji pozwalają uzyskać produkt aminowania **155b** z doskonałą wydajnością 93% już przy zastosowaniu zaledwie 1.2 ekwiwalenta soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (wiersz 4).

Tabela 3.11. Optymalizacja stosunku ilościowego substratów.^a

	Enol 47a [mmol]	Sól 36e [mmol]	Stosunek 47a : 36e	Wydajność 155b ^b [%]
1	0.20	0.10	2.0 : 1.0	78
2	0.15	0.10	1.5 : 1.0	80
3	0.10	0.10	1.0 : 1.0	66
4	0.10	0.12	1.0 : 1.2	93
5	0.10	0.14	1.0 : 1.4	95
6	0.10	0.15	1.0 : 1.5	88
7	0.10	0.20	1.0 : 2.0	82

^aWarunki reakcji: *fac*-Ir(ppy)₃ (1 mol%), MeCN_(suchy) (c = 0.05 M), źródło światła: niebieskie LED, 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^bWydajność określona na podstawie GC.

Wpływ dodatków

Doskonała wydajność reakcji modelowej uzyskana w toku optymalizacji nie wymagała żmudnego poszukiwania dodatków umożliwiających jej zwiększenie. Z tego względu ograniczyłam się jedynie do analizy wpływu wody i powietrza na przebieg procesu, ponieważ ma to kluczowe znaczenie praktyczne dla prowadzenia reakcji fotokatalitycznych (Tabela 3.12., wiersze 1-3). Zgodnie z wynikami uzyskanymi dla suchego acetonitrylu (Tabela 3.8., wiersz 2), zachowanie warunków bezwodnych pozwala uzyskać produkt **155b** z wyższą wydajnością. Eksperyment z dodatkiem sit molekularnych wskazuje jednak, że nie jest konieczne ich stosowanie, a może to wręcz przynieść niewielki spadek wydajności w wyniku zmniejszenia dostępu promieniowania świetlnego do mieszaniny reakcyjnej (mieszanina jest w tym przypadku heterogeniczna, wiersz 1). Dodatek zadanej ilości wody

pozwała ilościowo określić jej wpływ na reakcję modelową – 4 ekwiwalenty wody zmniejszają wydajność o 20% (wiersz 2). Natomiast obecność tlenu, który wygasza tripletowe stany wzbudzone, całkowicie hamuje zachodzący proces (wiersz 3). Potwierdza to hipotezę iż reakcja jest katalizowana przez **PC** w stanie tripletowym oraz jednoznacznie wskazuje na konieczność jej prowadzenia w warunkach gazu obojętnego – np. argonu.

Tabela 3.12. Wpływ dodatków na wydajność reakcji modelowej.^a

	Dodatki	Wydajność 155b^b [%]
1	Sita molekularne (3 equiv.)	86
2	H ₂ O (4 equiv.)	73
3	-	ślady ^c

^aWarunki reakcji: enol **47a** (0.1 mmol), sól **36e** (1.2 ekwiw.), *fac*-Ir(ppy)₃ (1 mol%), MeCN_(suchy) (*c* = 0.05 M), źródło światła: niebieskie LED, 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^bWydajność określona na podstawie GC. ^cReakcja w atmosferze powietrza.

Wpływ czasu prowadzenia reakcji

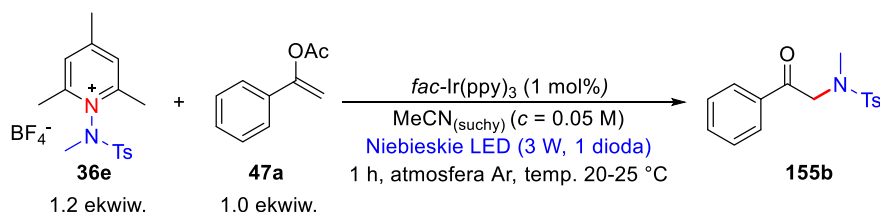
Ostatnim elementem który poddałam optymalizacji był czas prowadzenia reakcji. Analiza mieszaniny reakcyjnej techniką TLC pokazała, że już po godzinie naświetlania światłem niebieskim następuje pełna konwersja enolu **47a**. Przedłużanie czasu reakcji ma znikomy wpływ na jej wydajność, zatem powstający produkt **155b** jest w tych warunkach stabilny i nie ulega rozkładowi pod wpływem światła (Tabela 3.13., wiersze 1-4).

Tabela 3.13. Optymalizacja czasu prowadzenia reakcji.^a

	Czas [h]	Wydajność 155b^b [%]
1	<u>1</u>	<u>96 (95)^c</u>
2	3	94
3	6	92
4	16	93

^aWarunki reakcji: enol **47a** (0.1 mmol), sól **36e** (1.2 ekwiw.), *fac*-Ir(ppy)₃ (1 mol%), MeCN_(suchy) (*c* = 0.05 M), źródło światła: niebieskie LED, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^bWydajność określona na podstawie GC. ^cWydajność wydzielona.

Podsumowując, opracowane optymalne warunki reakcji prowadzą do produktu α -aminowania **155b** niemal ilościowo, z wydajnością 95%. Co niezwykle istotne, metoda pozwala stosować jedynie 1 mol% fotokatalizatora, niewielki nadmiar soli pirydyniowej **36e**, a także nie wymaga dodatku zewnętrznych utleniaczy czy reduktorów. Dodatkową zaletą jest krótki czas procesu, 1 h, umożliwiający szybki dostęp do α -aminoketonów **155** (Schemat 3.11.).



Schemat 3.11. Optymalne warunki reakcji aminowania wiązań podwójnych bogatych w elektrony solami *N*-aminopirydyniowymi.

3.2.5. Zakres stosowalności i ograniczenia metody

Dysponując optymalnymi warunkami aminowania π -nukleofili solami *N*-aminopirydyniowymi **36**, w drugiej części badań zbadalam zakres stosowalności opracowanej metody oraz jej ograniczenia. Pod uwagę wzięłam możliwość stosowania różnych grup zabezpieczających zarówno w strukturze enoli jak i soli pirydyniowych, co pozwoliło określić wpływ struktury substratów na ich reaktywność oraz zwiększyć zakres możliwych do otrzymania produktów. Ponadto, zbadalam enole utworzone z aromatycznych i alifatycznych związków karbonylowych, a także sprawdziłam reaktywność innych substratów posiadających wiązania podwójne bogate w elektrony.

Wpływ zabezpieczenia w strukturze enoli

Aby zbadać wpływ różnego rodzaju zabezpieczeń w strukturze π -nukleofili otrzymanych ze związków karbonylowych, w reakcji aminowania solami *N*-aminopirydyniowymi przetestowałam estry **47a**, **156** i **157**, etery silylowe **152a** i **158** oraz acetamid **159** (Tabela 3.14., wiersze 1-6).

Reakcja bardzo dobrze toleruje stosowanie najbardziej popularnych i łatwo dostępnych pochodnych acylowych i silylowych dając produkt **155b** nawet z wydajnością 99% dla eteru **158** z grupą *tert*-butylodimetylosilylową (wiersz 5). Niewielki spadek wydajności dla substratu **152a** (wiersz 4) wynika prawdopodobnie z labilności zabezpieczenia trimetylosilylowego, które w niewielkim stopniu może ulegać hydrolizie przed reakcją fotokatalityczną. Zdecydowanie niższą reaktywność w procesie aminowaniu wykazują estry **156** i **157** (wiersze 2-3) oraz acetamid **159** (wiersz 6). W tym przypadku konieczne jest prowadzenie reakcji przez 16 h (do pełnej konwersji substratu), a uzyskiwane wydajności nie przekraczają 50%. Ponadto, dla związku **159** po reakcji fotokatalitycznej otrzymuje się trudną do rozdzielenia mieszaninę ketonu **155b** i produktu z zabezpieczeniem

acetamidowym. Problem ten można jednak rozwiązać prowadząc ekstrakcję z wodnym roztworem HCl, co umożliwia hydrolizę acetamidu.

Warto zwrócić uwagę, że dla estru benzoilowego **156** reakcja nie zachodzi z równoczesnym odbezpieczeniem enolu, a prowadzi do wysoko sfunkcjonalizowanego wiązania podwójnego w produkcie **160** (wiersz 2). Związek **160** wciąż zachowuje reaktywność enolu dzięki czemu może stanowić dogodny substrat do dalszej funkcjonalizacji.

Tabela 3.14. Zakres stosowalności grup zabezpieczających w strukturze enoli.^a

	Enol	X	Produkt	Wydajność produktu [%]
1	47a	OAc	155b	95
2	156	OBz	160	45 ^b
3	157	OTf	155b	20 ^b
4	152a	OTMS	155b	83
5	158	OTBDMS	155b	99
6	159	NHAc	155b	44 ^{b,c}

^aWarunki reakcji (wydajności wydzielone): enol (0.25 mmol), sól **36e** (1.2 ekwiw.), *fac*-Ir(ppy)₃ (1 mol%), MeCN_(suchy) (*c* = 0.05 M), źródło światła: niebieskie LED, 1 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C.

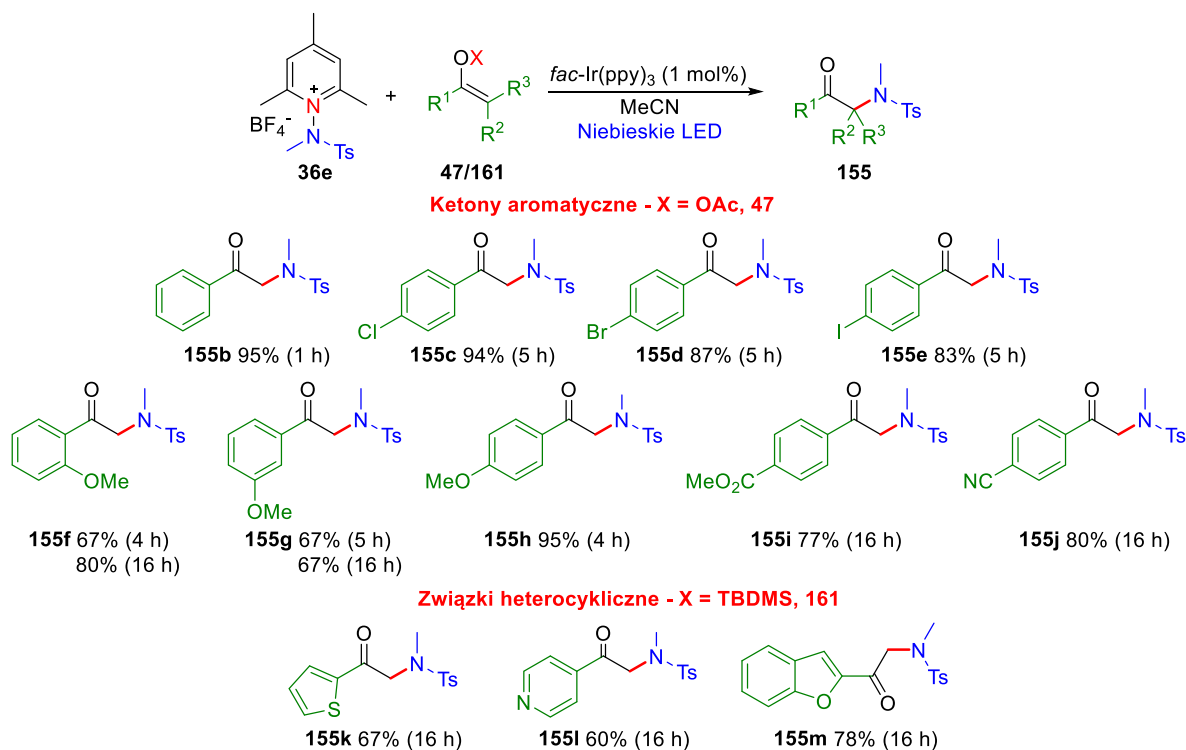
^bReakcja prowadzona 16 h. ^cProdukt otrzymany po ekstrakcji z wodnym roztworem HCl.

Reaktywność π-nukleofili

Kolejnym krokiem w badaniu zakresu stosowalności opracowanej przez mnie metody było sprawdzenie reaktywności enoli utworzonych z różnego rodzaju związków karbonylowych. Jak wynika z uzyskanych rezultatów może ona stanowić dogodny sposób syntezy α-aminoacetofenonów, ponieważ reakcja dobrze toleruje szeroki zakres podstawników w pierścieniu aromatycznym o różnym charakterze elektronowym (Schemat 3.12.). Kompatybilność wykazują zarówno atomy chlorowców (Cl, Br, I), grupy elektronodonorowe (OMe), jak i elektronoakceptorowe (CO₂Me, CN). Enole o niższej gęstości elektronowej na atomie α, aby osiągnąć pełną konwersję, wymagają dłuższych czasów prowadzenia reakcji (reakcje prowadzące do produktów **155i** i **155j**, 16 h), jednak odpowiednie α-aminoketony tworzą się z porównywalnymi wydajnościami.

Co niezwykle istotne, zaprojektowana metoda umożliwia także stosowanie enoli z podstawnikami heterocyklicznymi, przy czym reakcja jest całkowicie chemoselektywna

i prowadzi jednoznacznie do produktów α -aminowania **155k-m**. Wynik ten sugeruje, że wiązanie podwójne bogate w elektrony jest bardziej podatne na atak rodnika amidylowego niż układ aromatyczny w strukturze heterocyklu.

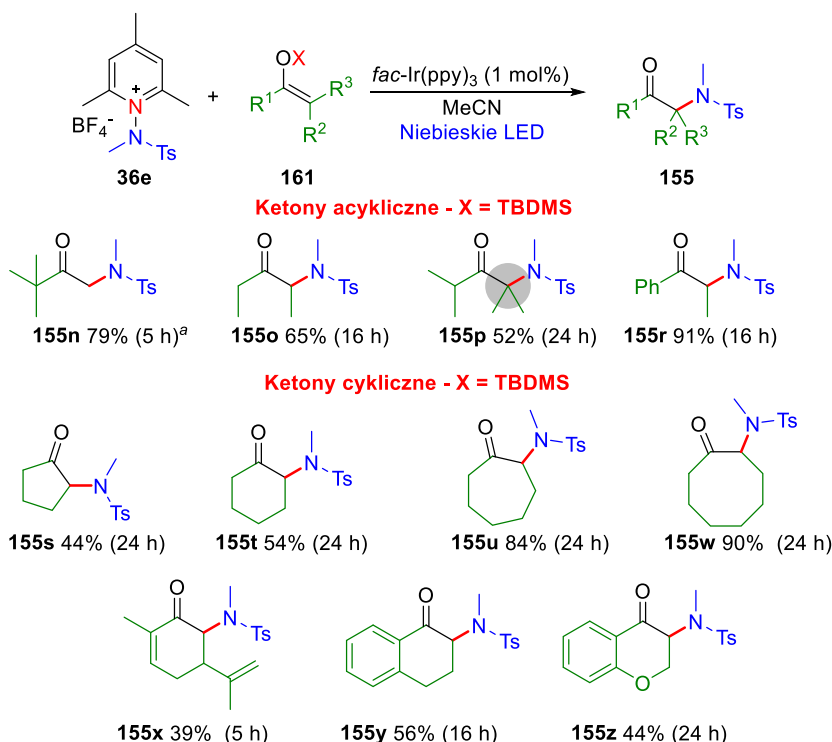


Schemat 3.12. Zakres stosowalności enoli utworzonych z ketonów aromatycznych i związków heterocyklicznych. Warunki reakcji (wydajności wydzielone): enol (0.25 mmol), sól **36e** (1.2 ekwiw.), *fac*-Ir(ppy)₃ (1 mol%), MeCN_(suchy) (c = 0.05 M), źródło światła: niebieskie LED, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C.

W przeciwieństwie do znanych dotychczas procesów funkcjonalizacji związków organicznych solami *N*-aminopirydyniowymi **36**, opracowana metoda aminowania nie jest ograniczona do pochodnych aromatycznych i heterocyklicznych. Z równie dobrymi wydajnościami można otrzymać α -aminoketony alifatyczne, zarówno acykliczne jak i cykliczne (Schemat 3.13.). Wiązanie podwójne w strukturze enolu nie musi być wiązaniem terminalnym, co oznacza że możliwe jest efektywne generowanie centrów trzecio- a nawet czwartorzędowych. Mimo iż synteza produktu **155p** wymaga dłuższego czasu prowadzenia reakcji, to otrzymany produkt tworzy się z zadowalającą wydajnością, co w przypadku tak załoczonych sterycznie substratów jest dużym wyzwaniem.

Dla alifatycznych, cyklicznych enoli **155s-155w** wydajność aminowania stopniowo wzrasta wraz z rozmiarem pierścienia. Mające większe naprężenia kątowe enole utworzone

z ketonów 5- i 6-członowych dają produkty **155s-t** z umiarkowanymi rezultatami, natomiast α -aminowe pochodne 7- i 8-członowe **155u-w** powstają z doskonałymi wydajnościami. Ponadto, metoda umożliwia aminowanie produktów naturalnych takich jak 1-tetralon czy karwon. Podkreślić należy, że w ostatnim przypadku produkt aminowania **155x** tworzy się w sposób selektywny, a wiązania podwójne obecne w cząsteczce nie ulegają reakcji.

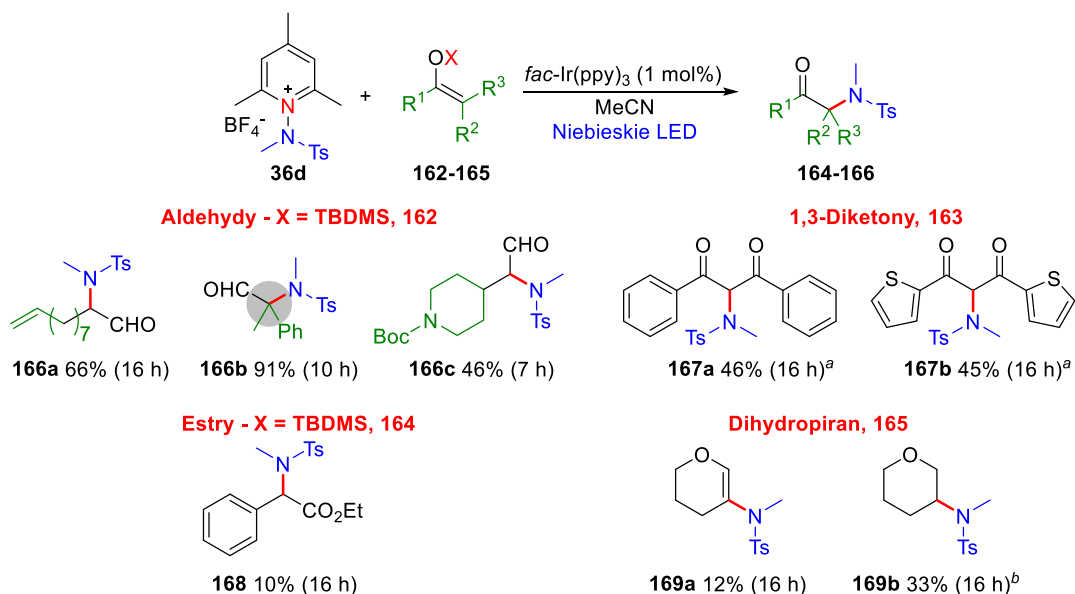


Schemat 3.13. Zakres stosowalności enoli utworzonych z ketonów acyklicznych i cyklicznych.

Warunki reakcji (wydajności wydzielone): enol (0.25 mmol), sól **36e** (1.2 ekwiw.), *fac*-Ir(ppy)₃ (1 mol%), MeCN_(suchy) (*c* = 0.05 M), źródło światła: niebieskie LED, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^aJako substrat wykorzystałam enol zabezpieczony grupą TMS.

Obok enoli ketonów dobrą reaktywność w omawianym procesie wykazują także pochodne aldehydów – enole **162** (Schemat 3.14.). Wydajność produktu **166a** potwierdza wysoką selektywność reakcji i brak reaktywności nieaktywowanych wiązań podwójnych, natomiast produktu **166b** – użyteczność metody w tworzeniu centrów czwartorzędowych. Co więcej, może być ona stosowana także w funkcjonalizacji 1,3-diketonów **163** bez konieczności syntezy odpowiednich enoli, ale warunkiem koniecznym jest występowanie substratu w roztworze głównie w formie enolowej. Produkty **167a-b** powstają z umiarkowanymi wydajnościami, jednak stanowią interesujące rozszerzenie zakresu stosowalności opracowanej przemiany.

W swoich badaniach jako π -nukleofile próbowałam wykorzystać także enole estrów **164**, których funkcjonalizacja prowadziłyby bezpośrednio do α -aminoestrów. Pożądany produkt aminowania **168** powstał jednak z wydajnością zaledwie 10%, co pokazało dużo niższą reaktywność tego rodzaju substratów w opracowanych przeze mnie warunkach. Ponadto, zastosowanie eteru winylowego, dihydropiranu (**165**), wykazało możliwość selektywnego aminowania prowadzącego do produktu nienasyconego **169a** lub nasyconego **169b** w obecności cykloheksanotolu jako katalizatora *HAT*. We wszystkich trzech przypadkach uzyskane wydajności są nieoptymalizowane, a każda z reakcji, aby wykazać użyteczność praktyczną, wymaga osobnego dobrania warunków procesu. Wyniki należy zatem traktować jako eksperymenty wstępne ukazujące potencjalne kierunki rozwoju opracowanej metodologii.



Schemat 3.14. Zakres stosowalności innych π -nukleofili. Warunki reakcji (wydajności wydzielone): enol (0.25 mmol), sól **36e** (1.2 ekwiw.), *fac*-Ir(ppy)₃ (1 mol%), MeCN_(suchy) (*c* = 0.05 M), źródło światła: niebieskie LED, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^aSubstraty stosowane bez wcześniejszego tworzenia enolu. ^bZ dodatkiem 2 ekwiw. CySH.

Wpływ struktury soli *N*-aminopirydyniowych

W metodach bezpośredniego rodnikowego aminowania związków organicznych istotnym aspektem jest dobór grup zabezpieczających funkcję aminową. Obecność podstawników musi zapewniać odpowiednią stabilność rodników zlokalizowanych na atomie azotu, a także ich reaktywność. Dodatkowo, stosowanie grup możliwych do usunięcia w łagodnych warunkach reakcji ułatwia projektowanie strategii syntetycznych prowadzących

do złożonych cząsteczek. Z tego względu przetestowałam wpływ różnych grup zabezpieczających w strukturze soli *N*-aminopirydyniowych **36** na reakcję aminowania wiązań podwójnych bogatych w elektrony (Tabela 3.14.). Ponadto, aby wyjaśnić różnice w reaktywności poszczególnych soli, za pomocą voltamperometrii cyklicznej wyznaczyłam ich potencjały redukcji.

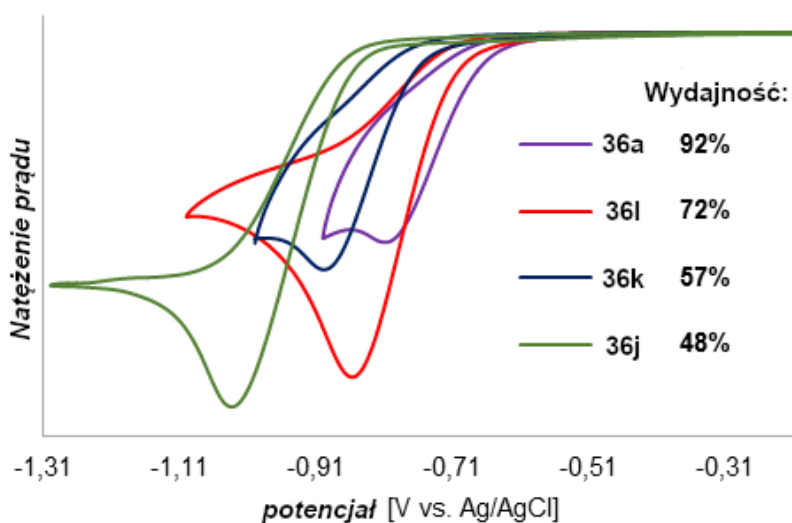
Tabela 3.14. Wpływ struktury soli *N*-aminopirydyniowych **36** na reakcję aminowania π -nukleofili.^a

Enol	Sól <i>N</i> -aminopirydyniowa	$E_{red}^{(0)}$ [V] ^b	Czas reakcji [h]	Produkt	Wydajność [%]
1	158 Me Boc, Me 36f	-0.68	1	155aa	89
2	158 Me Cbz, Me 36g	-1.14	1	155ab	42
3	158 Me Phth 36h	-0.76	22	-	ślady
4	158 Ph Boc, Me 36i	-1.17	1	155aa	32
5	158 H Ts, H 36a	-0.77	1	155ac	0
6	47a H Ts, H 36a	-0.77	16	155ac	92
7	47a H Cbz, H 36j	-0.98	48	155ad	48
8	47a H C ₆ F ₅ CO, H 36k^c	-0.86	16	155ae	57
9	47a H CF ₃ CO, H 36l^c	-0.82	19	155af	72

^aWarunki reakcji (wydajności wydzielone): enol **47a** lub **155** (0.25 mmol), sól pirydyniowa (1.2 ekwiw.), *fac*-Ir(ppy)₃ (1 mol%), MeCN_(suchy) (*c* = 0.05 M), źródło światła: niebieskie LED, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^bZ pomiarów voltamperometrii cyklicznej wykonanych w bezwodnym MeCN, w obecności 100 mM (*n*-C₄H₉)₄NClO₄, przy szybkości skanowania ν = 100 mV·s⁻¹, potencjały vs. SCE. ^cPrzeciwjonem w soli pirydyniowej był anion ⁻OTf.

Uzyskane wyniki potwierdzają możliwość generowania rodników amidylowych zarówno z soli mono- jak i dipodstawionych na atomie azotu, a jednocześnie wskazują na pewne istotne różnice. Wśród soli dipodstawionych **36f-i** najlepszą reaktywność wykazuje sól z zabezpieczeniem *tert*-butyloksykarbonylowym (Boc, sól **36f**, wiersz 1). Pochodna **36g** z grupą Cbz jest dużo mniej reaktywna (wiersz 2), natomiast stosowanie soli **36h** z zabezpieczeniem ftaloilowym w ogóle nie prowadzi do produktu α -aminowania (wiersz 3). Na aktywność soli pirydyniowych wpływa również rodzaj podstawników obecnych w pierścieniu pirydyniowym – zastąpienie grup metylowych w strukturze **36f** fenylami prowadzi do spadku wydajności produktu **155aa** o ponad 50% (wiersz 4). Efekt ten związany jest z szybką hydrolizą eteru silylowego **158** w środowisku 2,4,6-trifenylpirydyny (**4a**) powstającej ubocznie z redukcji soli **36i**.

Hydroliza zabezpieczenia *tert*-butylodimetylosililowego uniemożliwia także reakcję monopodstawionych soli pirydyniowych **36a** i **36j-l** z enolem **158** (wiersz 5). Problem ten można jednak rozwiązać stosując ester acylowy **47a**, dzięki czemu fotokatalityczna reakcja aminowania daje dostęp do amin drugorzędowych **155ac-af** z zadowalającymi wydajnościami (wiersze 6-9). Reaktywność soli **36a**, **36j-l** o podobnej strukturze wyraźnie zależy od potencjałów ich redukcji – im niższy potencjał tym trudniej sól się redukuje, co prowadzi do niższych wydajności i konieczności dłuższego prowadzenia reakcji (Rysunek 3.10.). Mimo zachowania tego samego trendu, tak silna korelacja nie występuje dla soli *N,N*-dipodstawionych gdzie czynniki steryczne i elektronowe mogą odgrywać dodatkową rolę.

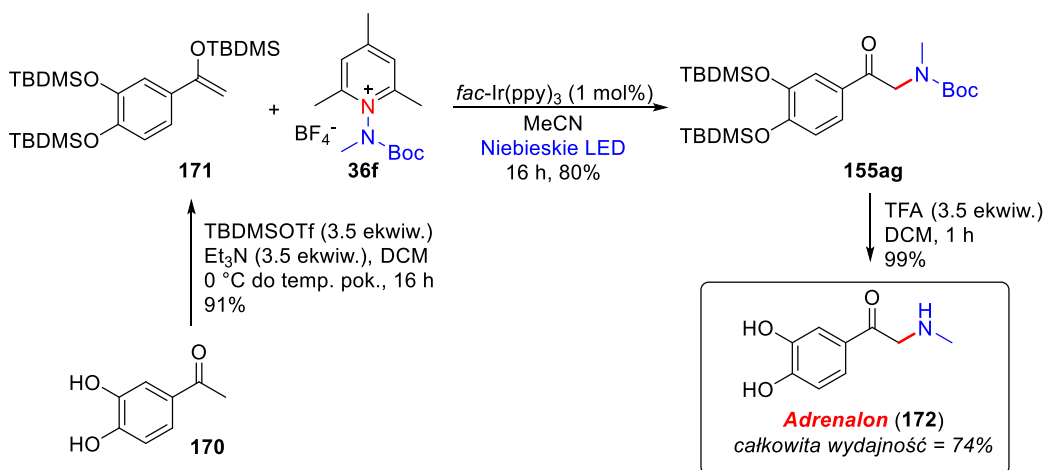


Rysunek 3.10. Porównanie potencjałów redukcji soli **36a**, **36j-k** z wydajnościami reakcji aminowania wiązań podwójnych bogatych w elektrony.

Zastosowanie reakcji aminowania π -nukleofili solami *N*-aminopirydyniowymi

Znając zakres stosowalności oraz ograniczenia opracowanej metodologii postanowiłam sprawdzić jej użyteczność praktyczną zwiększając skalę prowadzonych reakcji. Reakcja enolu **47a** z solą **36e** w skali 1.0 mmol dała produkt **155b** z wydajnością 86%, przy czym pełna konwersja substratu nastąpiła już po 7 godzinach. Wynik ten potwierdza, że proces jest łatwo skalowalny, co znacząco zwiększa zakres jego potencjalnych zastosowań w syntezie organicznej. Dodatkowo, aby udowodnić możliwość wykorzystania reakcji w syntezie związków o znaczeniu biologicznym przeprowadziłam

syntezę adrenalonu (**172**), leku hemostatycznego i obkurczającego naczynia krwionośne, w której kluczowym etapem było fotokatalityczne aminowanie pochodnej **171** (Schemat 3.15.). Wychodząc z dostępnego handlowo 3,4-dihydroksyacetonu (**170**) w zaledwie dwóch etapach otrzymałam związek **155ag**, który może być poddany hydrolizie do adrenalonu (**172**) w sposób niemal ilościowy. Całkowita wydajność syntezy wynosi aż 74%, a zaproponowana ścieżka syntetyczna stanowi metodę komplementarną w stosunku do stosowanej uprzednio reakcji aminowania 2-chloro-3',4'-dihydroksyacetonu (wydajność ~70%).¹²⁹



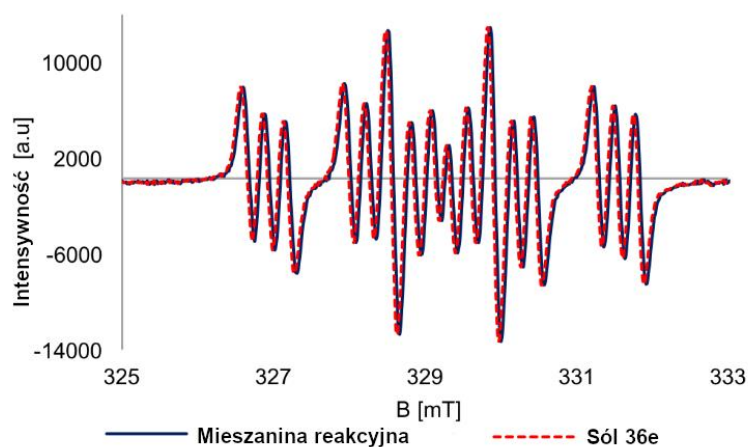
Schemat 3.15. Synteza adrenalonu (**172**) z wykorzystaniem opracowanej metodologii fotokatalitycznego aminowania π -nukleofili.

3.2.6. *Badania mechanistyczne*

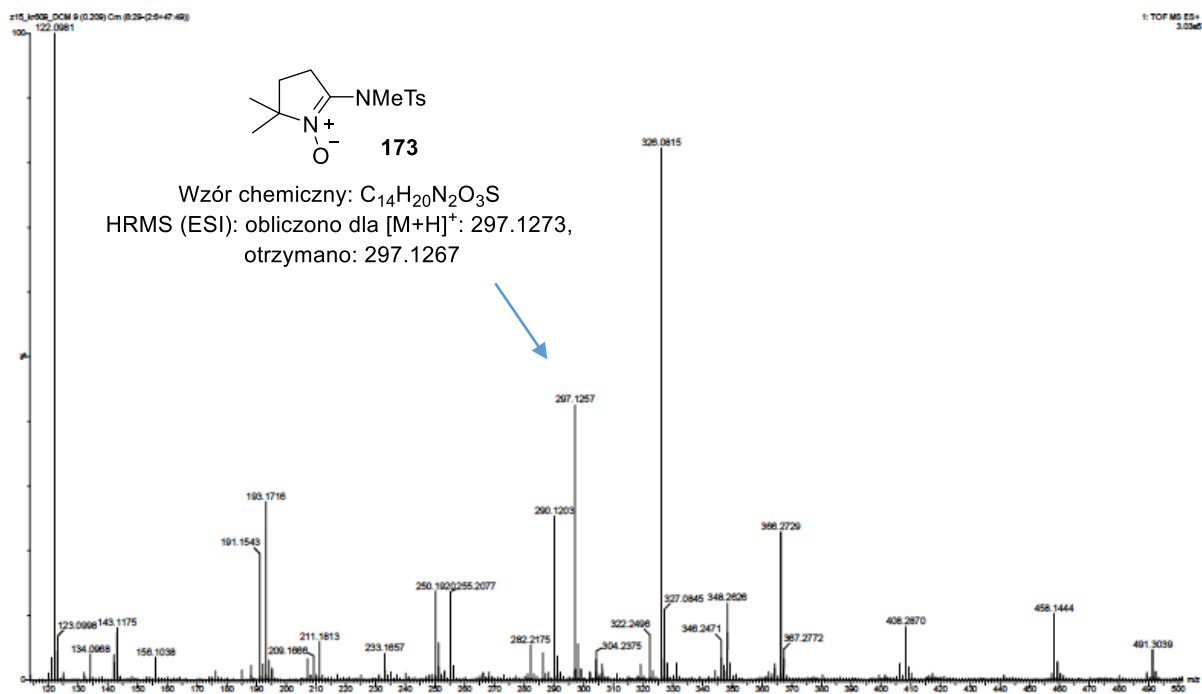
Bazując na wcześniejszych publikacjach wykorzystujących sole *N*-aminopirydyniowe **36** w fotokatalizie,^{21,22} zakładałam iż opracowany przeze mnie proces aminowania wiązań podwójnych bogatych w elektrony zachodzi według mechanizmu rodnikowego. Aby potwierdzić tę hipotezę przeprowadziłam modelową reakcję enolu **47a** z solą **36e** w obecności 2,2,6,6-tetrametylopiperydynylooksyli (TEMPO), który stosowany jest jako pułapka rodnikowa. Zgodnie z moimi przypuszczeniami, reakcja została całkowicie zahamowana i nie zaobserwowałam nawet śladów produktu **155b**. Dodatkowo, obecność wolnych rodników potwierdziłam również pomiarami spektroskopii elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR) przeprowadzonymi dla soli **36e** i mieszaniny reakcyjnej po naświetlaniu niebieskimi diodami LED i w obecności *N*-tlenku 5,5-dimetylopirolidyny (DMPO) jako pułapki spinowej. Zarejestrowane sygnały mają ten

sam kształt co sugeruje obecność indywidualów paramagnetycznych tego samego rodzaju (Rysunek 3.11A.). Tworzenie rodnika amidylowego **Int-94** potwierdziła również analiza mieszaniny reakcyjnej z dodatkiem DMPO techniką wysokorozdzielczej spektrometrii mas (HRMS), gdzie sygnał przy $m/z = 297.1267$ $[M + H]^+$ odpowiada adduktowi **173** utworzonemu poprzez addycję **Int-94** do DMPO (Rysunek 3.11B).

A)

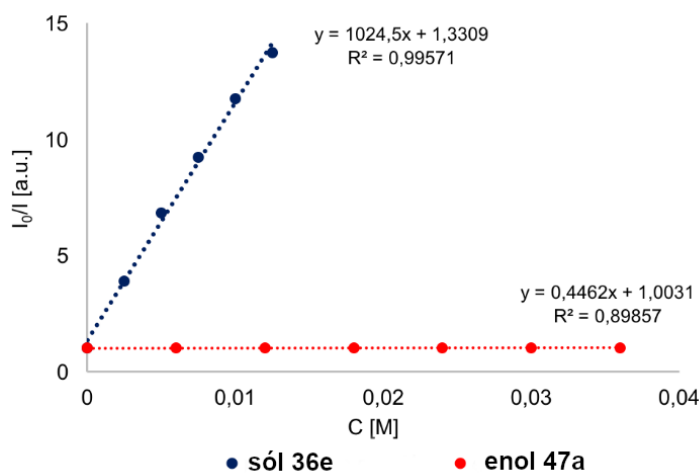


B)



Rysunek 3.11. A) Widma EPR soli *N*-aminopirydyniowej **36e** oraz mieszaniny reakcyjnej w obecności DMPO. B) Widmo HRMS mieszaniny reakcyjnej z dodatkiem DMPO wraz ze strukturą adduktu **173**.

Katalizator *fac*-Ir(ppy)₃ w procesach fotokatalitycznych pełni zarówno rolę reduktora jak i utleniacza,¹³⁰ a więc omawiana reakcja teoretycznie może przebiegać według mechanizmu z wygaszaniem oksydacyjnym lub reduktywnym. Przeprowadzone eksperymenty Sterna-Volmera wykazały jednak, iż jedynie sól **36e** efektywnie wygasza fluorescencję **PC**, z wysoką stałą szybkości wygaszania $k_{q(36e)} = 5.90 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Dodatek enolu **47a** nie wywołuje natomiast obserwowalnych zmian w widmie emisji *fac*-Ir(ppy)₃ (Rysunek 3.12.).

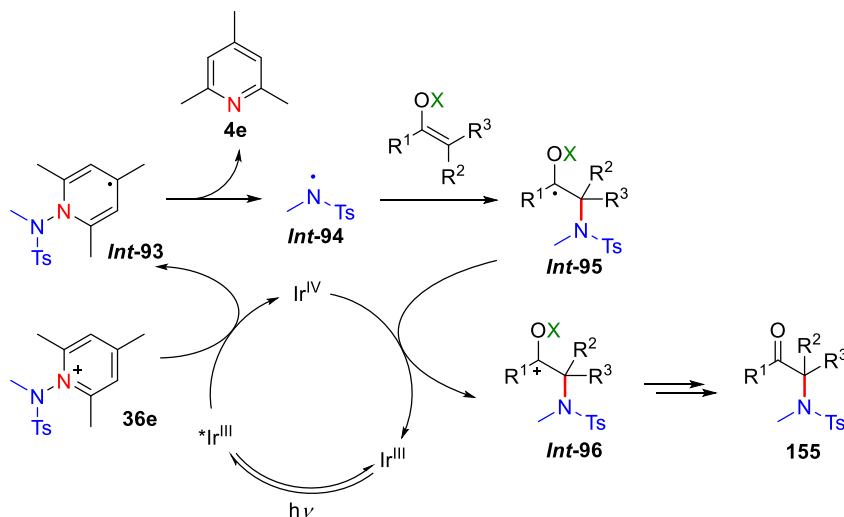


Rysunek 3.12. Eksperymenty Sterna-Volmera wygaszania fluorescencji *fac*-Ir(ppy)₃ przeprowadzone dla soli **36e** i enolu **47a** w MeCN.

Aby ocenić możliwość tworzenia się łańcuchów rodnikowych w omawianym procesie zmierzyłam również wydajność kwantową aminowania π -nukleofili. Eksperymenty przeprowadziłam na Uniwersytecie w Ratyźbonie. Pozwoliły one oszacować $\Phi = 0.091 \pm 0.013$, co sugeruje, że udział łańcuchów rodnikowych w mechanizmie reakcji jest znikomy.

Na podstawie przeprowadzonych badań mechanistycznych oraz danych literaturowych zaproponowałam najbardziej prawdopodobny mechanizm opracowanej metody (Schemat 3.16.). W pierwszym etapie wzbudzony kwantem promieniowania świetlnego katalizator irydowy w wyniku *SET* redukuje sól *N*-aminopirydyniową **36e**. Utworzony w ten sposób rodnik *Int-93* ulega homolitycznemu rozerwaniu wiązania N–N, co prowadzi do rodnika *Int-94* i pochodnej pirydyny **4e**. Następnie, *Int-94* ulega addycji do cząsteczki enolu dając rodnik *Int-95*. Utlenienie *Int-95* do karbokationu *Int-96* umożliwia domknięcie cyklu katalitycznego i powrót **PC** do stanu podstawowego. Kolejne etapy mogą obejmować nukleofilową addycję do *Int-95* zgodnie z mechanizmem zakładanym

np. w aminohydroksylowaniu styrenów (Schemat 2.21.)²² lub odbezpieczaniu ketonu.^{121,124} Eksperymenty przeprowadzone z dodatkiem H₂¹⁸O wykluczyły możliwość nukleofilowej addycji cząsteczki wody, ponieważ nie otrzymałam produktu aminowania zawierającego atom ¹⁸O. Zatem w tym przypadku, odbezpieczenie grupy acylowej lub silylowej prowadzące do α -aminoketonu **155** następuje szybciej.



Schemat 3.16. Prawdopodobny mechanizm fotokatalitycznego aminowania enoli solami *N*-aminopirydynowymi.

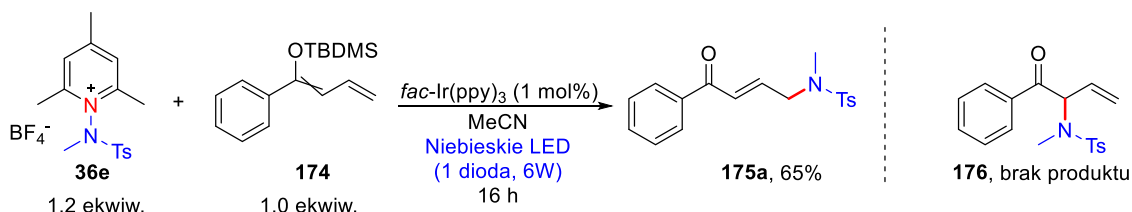
3.2.7. Aminowanie enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych

Enole α,β -nienasyconych związków karbonylowych stanowią szczególną grupę π -nukleofili, dla której atak elektrofilu może teoretycznie następować w dwóch pozycjach – α i γ . Tego rodzaju substraty są z powodzeniem wykorzystywane w reakcjach kondensacji aldolowej Mukaiyamy umożliwiając syntezę α,β -nienasyconych związków karbonylowych, a więc ulegają selektywnemu podstawieniu w pozycji γ .^{131–133} Analogiczną reaktywność wykazują dienaminy tworzone *in situ* z aldehydów α,β -nienasyconych.^{134,135} Mimo iż popularne w reakcjach jonowych, wykorzystanie enoli enonów w reakcjach rodnikowych jest rzadko spotykane i ograniczone do reakcji inicjowanych przez nadtlarki^{136,137} lub katalizowanych kompleksami metali przejściowych.^{138–140} Reaktywność enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych oraz brak doniesień literaturowych dotyczących możliwości ich rodnikowego aminowania w pozycji γ skłoniły mnie do podjęcia

próby zastosowania ich jako substratów w opracowanej przeze mnie metodzie fotokatalitycznego aminowania solami *N*-aminopirydyniowymi.

Badania modelowe

Swoje badania rozpoczęłam od przeprowadzenia reakcji enolu **174** z solą **36e** w warunkach zbliżonych do optymalnych opracowanych dla aminowania π -nukleofili (Schemat 3.17.). Zgodnie z moimi przypuszczeniami otrzymałam selektywnie produkt podstawienia w pozycji γ – pochodną α,β -nienasyconą **175a**, z bardzo dobrą wydajnością 65%. W mieszaninie reakcyjnej nie zaobserwowałam produktu **176** aminowania w pozycji α , co wykazało możliwość selektywnej funkcjonalizacji enoli enonów w warunkach katalizy fotoredoks.



Schemat 3.17. Fotokatalityczna reakcja aminowania enolu **174** solą *N*-aminopirydyniową **36e**.

Aby potwierdzić hipotezę, iż powyższa reakcja jest procesem fotokatalitycznym, wykonałam stosowne eksperymenty kontrolne (Tabela 3.15.). Reakcje prowadzone bez fotokatalizatora irydowego (wiersz 2) oraz w ciemności (wiersz 3) pozwoliły otrzymać jedynie śladowe ilości produktu **175a**, natomiast w przypadku nieobecności obu czynników pożądaný produkt nie powstał w ogóle (wiersz 4), co wskazuje na kluczową rolę światła i fotokatalizatora w omawianym procesie. Ponadto, rodnikowy charakter procesu udowodniłam przeprowadzając reakcję w obecności 2,2,6,6-tetrametylopiperidynylooksyli (TEMPO), stosowanego jako pułapka rodnikowa. Całkowite zahamowanie aminowania enolu **174** jednoznacznie potwierdziło, iż reakcja przebiega z udziałem reaktywnych rodników azotowych (wiersz 5).

Tabela 3.15. Aminowanie enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych – eksperymenty kontrolne.^a

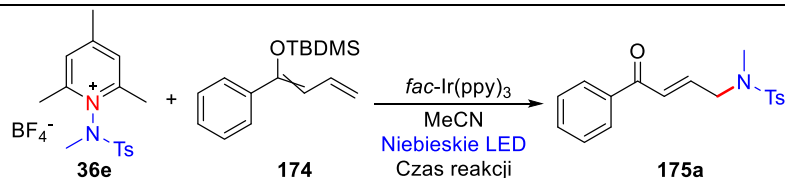
	PC	Źródło światła	Wydajność 175a ^b [%]
1	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	Niebieskie LED	65%
2	-	Niebieskie LED	ślady
3	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	-	ślady
4	-	-	brak produktu
5	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	Niebieskie LED	brak produktu ^c

^aWarunki reakcji: enol **174** (0.1 mmol), sól **36e** (1.2 ekwiw.), **PC** (1 mol%), MeCN_(suchy) (*c* = 0.05 M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^bWydajność wydzielona. ^cReakcja prowadzona z dodatkiem 2 ekwiw. TEMPO.

Optymalizacja

Następnie, bazując na doświadczeniu zdobytym w trakcie optymalizacji aminowania π -nukleofili solami *N*-aminopirydyniowymi, przeprowadziłam skróconą optymalizację warunków aminowania enoli enonów uwzględniając kluczowe parametry procesu takie jak stosunek stosowanych reagentów, moc źródła światła, ilość stosowanego fotokatalizatora czy czas prowadzenia reakcji (Tabela 3.16.). Podobnie jak w przypadku enolu **47a**, pełną konwersję substratu **174** uzyskuje się naświetlając mieszaninę reakcyjną przez zaledwie godzinę. W tym przypadku skrócenie czasu reakcji wiąże się ze znacznym wzrostem wydajności produktu **175a** (wiersze 1 i 2), co sugeruje iż może on w warunkach procesu ulegać rozkładowi lub reakcjom następczym. Moc stosowanego źródła światła nie odgrywa natomiast istotnej roli, a wyniki uzyskane dla pojedynczych diod LED o mocach od 3W do 10W mieszczą się w zakresie błędu doświadczalnego (wiersze 2-4). Wzrost wydajności produktu aminowania w pozycji γ można uzyskać zwiększając stosunek molowy soli **36e** do enolu **174** (wiersze 6 i 7), przy czym 1.3 ekwiw. substratu **36e** zapewnia doskonałą wydajność 90%. Dodatkowo, dla procesu funkcjonalizacji enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych, w porównaniu z aminowaniem enoli, możliwe jest obniżenie ilości katalizatora *fac*-Ir(ppy)₃ do zaledwie 0.75 mol% przy braku straty wydajności pożądanego produktu **175a** (wiersz 9).

Tabela 3.16. Optymalizacja warunków aminowania enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych.^a



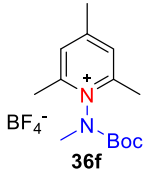
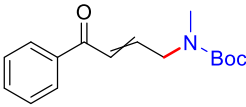
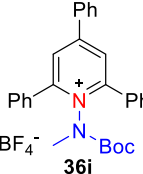
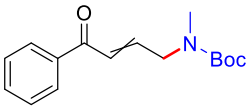
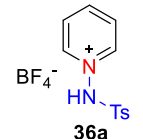
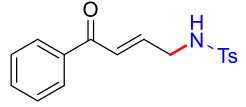
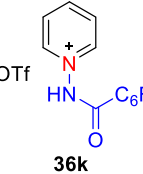
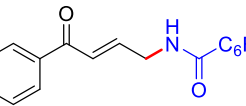
	Enol 174 [mmol]	Sól 36e [mmol]	Stosunek 174:36e	Ilość PC [% mol]	Moc światła [W]	Czas reakcji [h]	Wydajność 175a ^b [%]
1	0.25	0.3	1:1.2	1	6	16	65
2	0.25	0.3	1:1.2	1	6	1	84
3	0.25	0.3	1:1.2	1	3	1	81
4	0.25	0.3	1:1.2	1	10	1	84
5	0.25	0.25	1:1	1	6	1	76
6	0.25	0.325	1:1.3	1	6	1	90
7	0.25	0.375	1:1.5	1	6	1	89
8	0.25	0.325	1:1.3	0.5	6	1	79
9	0.25	0.325	1:1.3	0.75	6	1	90

^aWarunki reakcji: enol **174**, sól **36e**, *fac*-Ir(ppy)₃, MeCN_(suchy) (*c* = 0.05 M), reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^bWydajność wydzielona.

Wpływ struktury soli *N*-aminopirydyniowych

Bardzo dobre rezultaty uzyskane dla modelowej reakcji aminowania enolu **174** skłoniły mnie do analizy reaktywności innych soli *N*-aminopirydyniowych w procesie funkcjonalizacji enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych (Tabela 3.17.). W reakcji stosować można zarówno *N,N*-dipodstawione sole pirydyniowe **36f** i **36i** (wiersze 1 i 2), jak i substraty z jedną grupą zabezpieczającą **36a** lub **36k** (wiersze 3 i 4). Warto podkreślić, że użycie soli **36f** lub **36i** prowadzi do produktu aminowania **175b** z porównywalną wydajnością, a więc enol **174**, w przeciwieństwie do substratu **158**, nie ulega hydrolizie pod wpływem powstającej w reakcji 2,4,6-trifenylopirydyny (**4a**). Brak wrażliwości związku **174** na hydrolizę potwierdza również wysoka wydajność produktu **175c** otrzymanego w reakcji z solą **36a** (wiersz 3). Dla soli **36a**, **36e** i **36k** funkcjonalizacja **174** przebiega selektywnie z utworzeniem bardziej stabilnego termodynamicznie izomeru *E* α,β -nienasyconego ketonu **175**, natomiast obecność grupy *tert*-butyloksykarbonylowej w strukturze soli **36f** i **36i** prowadzi do mieszaniny izomerów *E* i *Z*, co wynika ze znacznego zatłoczenia sterycznego generowanych rodników amidylowych.

Tabela 3.17. Reaktywność soli *N*-aminopirydyniowych w reakcji aminowania enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych.^a

	Sól <i>N</i> -aminopirydyniowa	Czas reakcji [h]	Produkt	Wydajność [%]
1		1		76% (<i>E:Z</i> ~ 6:5)
2		1		74% (<i>E:Z</i> ~ 6:5)
3		1		74%
4		16		46%

^aWarunki reakcji (wydajności wydzielone): enol **174** (0.25 mmol), sól pirydyniowa (1.3 ekwiw.), *fac*-Ir(ppy)₃ (0.75 mol%), MeCN_(suchy) (*c* = 0.05 M), źródło światła: niebieskie LED (6W), reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C.

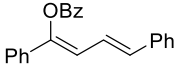
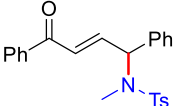
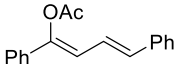
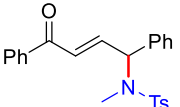
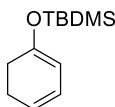
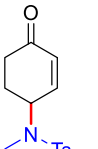
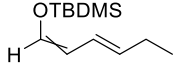
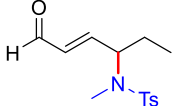
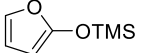
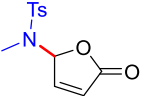
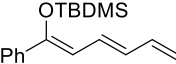
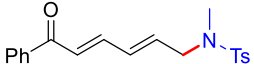
Reaktywność enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych

Aby określić zakres stosowalności opracowanej metody przeprowadziłam również reakcje fotokatalitycznego aminowania innych enoli enonów (Tabela 3.18.). Jako substraty zastosowałam enole otrzymane z różnych klas związków α,β -nienasyconych – enole **177a** i **177b** zawierające podstawniki aromatyczne, enol **178** będący pochodną cyklicznego ketonu alifatycznego, enol **179** otrzymany z aldehydu α,β -nienasyconego oraz enol **180** wywodzący się z α,β -nienasyconego laktonu. W każdym z wykonanych eksperymentów powstał selektywnie produkt aminowania w pozycji γ i nie zaobserwowałam tworzenia się produktów podstawienia w pozycji α . Dla substratów **177a** i **177b** zawierających podstawniki aromatyczne uzyskiwane wydajności są bardzo wysokie i nie zależą od zastosowanej grupy zabezpieczającej w strukturze enolu (wiersze 1 i 2). Przeciwnie, alifatyczne pochodne **178** i **179** w opracowanych warunkach wykazują niższą reaktywność (wiersze 3 i 4). Analiza produktów ubocznych wskazuje, że niska wydajność produktów **183** i **184** w obu

przypadkach wynika z częściowej hydrolizy enolu oraz znacznego udziału produktów polimerycznych.

Niezwykle interesującymi przykładami zastosowania opracowanej metody fotokatalitycznego aminowania jest wykazana przede wszystkim możliwość syntezy pochodnej γ -butenolidu **185** (wiersz 5) czy zawierającego sprzężony układ wiązań podwójnych związku **186** (wiersz 6). Obydwa rezultaty doskonale ilustrują potencjał rodnikowego aminowania π -nukleofili w syntezie związków wysokosfunkcjonalizowanych czy szkieletów strukturalnych obecnych w produktach naturalnych i pochodnych o znaczeniu biologicznym.

Tabela 3.18. Reaktywność enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych w reakcji aminowania solami *N*-aminopirydyniowymi.^a

	Enol	Czas reakcji [h]	Produkt	Wydajność [%]
1	177a 	16	182 	79%
2	177b 	1	182 	77%
3	178 	1	183 	45%
4	179 	16	184 	28% ^b
5	180 	1	185 	74%
6	181 	3	186 	41% ^b

^aWarunki reakcji (wydajności wydzielone): enol (0.25 mmol), sól *N*-aminopirydyniowa **36e** (1.3 ekwiw.), *fac*-Ir(ppy)₃ (0.75 mol%), MeCN_(suchy) (*c* = 0.05 M), źródło światła: niebieskie LED (6W), reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^bReakcja naświetlana diodami LED o mocy 3W.

4. Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszej pracy było wykorzystanie potencjału soli pirydyniowych w fotokatalitycznych reakcjach funkcjonalizacji wiązań wielokrotnych. **Rezultaty przedstawione w powyższych rozdziałach potwierdzają pełną realizację założonych celów, zarówno w aspekcie badań mechanistycznych, jak i poszukiwania nowych transformacji chemicznych indukowanych światłem widzialnym.** W efekcie przeprowadzonych badań zanalizowałam aktywność katalityczną porfirynoidów w reakcji deaminatywnego alkinylowania oraz opracowałam nową, unikatową metodę fotokatalitycznego aminowania wiązań podwójnych bogatych w elektrony solami *N*-aminopirydiniowymi.

W pierwszej części pracy udowodniłam, iż mechanizm reakcji fotokatalitycznej dostosowuje się do właściwości elektrochemicznych fotokatalizatora w wyniku czego **PC** bogate i ubogie w elektrony katalizują reakcję modelową z porównywalną efektywnością. Szczegółowe badania mechanistyczne pozwoliły zrozumieć wieloaspektową złożoność procesów zachodzących w trakcie reakcji fotoredoks oraz określić wpływ poszczególnych parametrów fotofizycznych na aktywność katalityczną analizowanych porfirynoidów. *Uzyskane rezultaty zwracają uwagę na kluczowy aspekt racjonalnego doboru fotokatalizatorów w reakcjach fotoredoks – stosowane powszechnie porównanie potencjałów elektrochemicznych w stanie wzbudzonym z potencjałami utleniania i redukcji substratów niejednokrotnie nie jest wystarczające, a coraz częściej niezbędna staje się analiza innych czynników takich jak oddziaływania dwucząsteczkowe czy bliskość donora i akceptora elektronu.*

Druga część badań doprowadziła do opracowania nowej metody syntezy związków α -aminokarbonylowych w wyniku addycji rodników azotowych generowanych z soli *N*-aminopirydiniowych do cząsteczek enoli. Najważniejszą cechą tej unikatowej transformacji chemicznej jest bardzo szeroki zakres stosowalności umożliwiający funkcjonalizację ketonów, aldehydów, 1,3-diketonów, a nawet α,β -nienasyconych związków karbonylowych. Produkty aminowania powstają z doskonałą selektywnością, wysokimi lub dobrymi wydajnościami, a dodatkowo reakcja jest łatwo skalowalna. *O wysokiej jakości wykonanych badań świadczy również fakt, iż opublikowane równoległe przez grupę Cheng*

*rezultaty dotyczące funkcjonalizacji enoli nie przedstawiają tak kompleksowej analizy reaktywności różnych enoli i soli N-aminopirydyniowych.*⁶²

Wykonana praca badawcza stanowi istotny wkład w rozwój metod fotokatalitycznych, a w szczególności wykorzystania soli pirydyniowych w katalizie fotoredoks. Szybki rozwój tej tematyki oraz niesłabnące zainteresowanie naukowców zastosowaniem soli pirydyniowych jako grupy aktywującej inertne substraty pozwala przypuszczać, iż osiągnięte przeze mnie rezultaty mogą w przyszłości stanowić punkt wyjścia dla dalszych badań.

5. Część eksperymentalna

5.1. Uwagi ogólne

- Odczynniki i rozpuszczalniki dostępne handlowo stosowane były bez dodatkowego oczyszczania.
- Przebieg reakcji monitorowano techniką chromatografii cienkowarstwowej (TLC) na płytkach aluminiowych pokrytych warstwą żelu krzemionkowego (60F-254, 0.20 mm, Merck) lub tlenku glinu Al_2O_3 (60F-254, 0.20 mm, Merck). Do wizualizacji pasm chromatograficznych w TLC stosowano promieniowanie UV lub roztwór molibdenianu ceru(IV).
- Chromatografię kolumnową wykonywano na żelu krzemionkowym Merck Silica Gel 60 (230-400 mesh) lub neutralnym tlenku glinu Al_2O_3 (Merck, 50-300 mesh) zdezaktywowanym poprzez dodatek 15% wag. H_2O .
- Analizy chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS) wykonywano na chromatografie Shimadzu GCMS-QP2010 SE z detektorem FID i kolumną Zebron ZB 5MSi.
- Widma NMR rejestrowano na aparatach Bruker 400 MHz, Varian 500 MHz lub Varian 600 MHz. Przesunięcia chemiczne podane są w ppm w odniesieniu do tetrametylosilanu (TMS) lub reszkowych sygnałów rozpuszczalnika jako wzorców wewnętrznych (CHCl_3 – 7.26 ppm ^1H NMR, 77.16 ppm ^{13}C NMR).
- Widma spektrometrii mas wysokiej rozdzielczości (HRMS) rejestrowano na aparatach Waters AutoSpec Premier przy wykorzystaniu techniki jonizacji EI, lub Waters SYNAPT G2-S HDMS przy wykorzystaniu techniki jonizacji ESI.
- Widma spektrometrii mas niskiej rozdzielczości (LRMS) rejestrowano na aparacie Applied Biosystems API 365 przy wykorzystaniu techniki jonizacji ESI.
- Analizy elementarne (C, H, N i S) wykonywano na aparacie PERKIN-ELMER 240.
- Woltamperogramy cykliczne rejestrowano wykorzystując potencjostat Bio-Logic SP-50.
- Widma absorpcji UV-Vis rejestrowano na spektrometrze PerkinElmer Lambda 35.
- Pomiar fluorescencji wykonywano na fluorymetrze Hitachi F-7000.

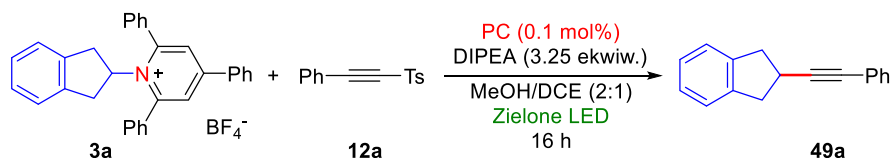
- Reakcje fotochemiczne prowadzono w fotoreaktorach posiadających płyty z pojedynczymi diodami LED (6 zielonych diod LED $\lambda_{\text{max}} = 525 \text{ nm}$, 3 W lub 6 niebieskich diod LED $\lambda_{\text{max}} = 460 \text{ nm}$, 3 W lub 6 W) chłodzonych przy użyciu agregatu chłodniczego Huber MiniChiller 300.

5.2. Aktywność katalityczna porfirynoidów w reakcji deaminatywnego alkinylowania – wyniki badań mechanistycznych

5.2.1. *Synteza reagentów*

Sól pirydyniowa **3a** i alkin **12a** zostały przygotowane według procedur literaturowych.¹⁸ Porfirynoidy **149**¹⁴¹, **150**¹⁴² i **151**¹⁴³ zostały zsyntetyzowane zgodnie ze znanymi procedurami literaturowymi. Porfiryny **140-148**, **Zn-144** i **Ni-144** były stosowane jako odczynniki handlowe z firmy PorphChem.

5.2.2. *Procedura deaminatywnego alkinylowania solami pirydyniowymi*



W szklanej fiołce zaopatrzonej w element magnetyczny umieszczono alkin **12a** (0.1 mmol, 1.0 ekwiw.) i sól pirydyniową **3a** (0.14 mmol, 1.4 ekwiw.). Fotokatalizator (0.0025 mmol) rozpuszczono w DCE w kolbie miarowej o pojemności 25 ml, a następnie do naczynia reakcyjnego przeniesiono 1 ml (0.001 mmol, 0.1 mol% **PC**) roztworu mianowanego. Dodano MeOH (2 ml), a fiołkę zamknięto gumową septą. Mieszaninę reakcyjną odgazowano poprzez przepuszczanie strumienia argonu przez 15 min, a następnie dodano *N,N*-diizopropyletyloaminę (0.325 mmol, 3.25 ekwiw.). Naczynie reakcyjne umieszczono w fotoreaktorze i prowadzono reakcję przez 16 h, w atmosferze Ar, naświetlając roztwór światłem o barwie zielonej. Po zakończeniu reakcji do mieszaniny reakcyjnej dodano AcOEt

(3 ml) oraz dodekan (20 μ l) jako wzorec wewnętrzny. Wydajność produktu **49a** określano na podstawie chromatografii gazowej.

5.2.3. Pomiary woltamperometrii cyklicznej

Pomiary woltamperometrii cyklicznej (Rysunki 5.1. i 5.2.) wykonywano przy zastosowaniu potencjostatu wyposażonego w cylindryczne ogniwo z trzema elektrodami:

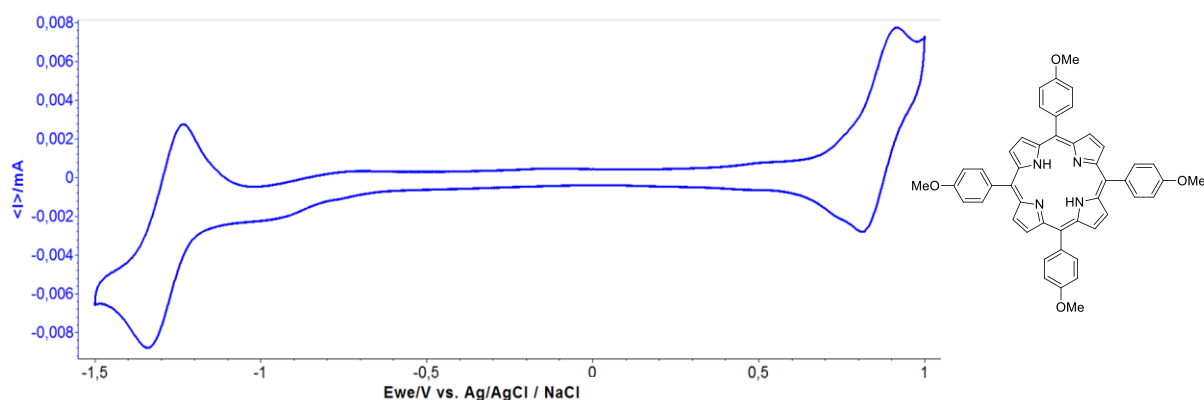
- Elektroda pracująca – elektroda wykonana z węgla szklanego
- Elektroda odniesienia – elektroda chlorosrebrowa Ag/AgCl (3.0 M NaCl)
- Elektroda pomocnicza – drut platynowy

Szybkość skanowania, chyba że zaznaczono inaczej, wynosiła $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$. Próbki, wraz z elektrolitem pomocniczym $n\text{-Bu}_4\text{NClO}_4$ (0.1 M), rozpuszczano w bezwodnych rozpuszczalnikach (DCM lub MeOH) i odgazowywano poprzez przepuszczanie strumienia argonu przed każdym pomiarem. Pomiary woltamperometrii cyklicznej przeprowadzano w temperaturze pokojowej i w przepływie argonu nad roztworem próbki.

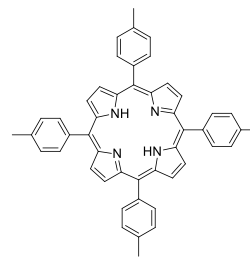
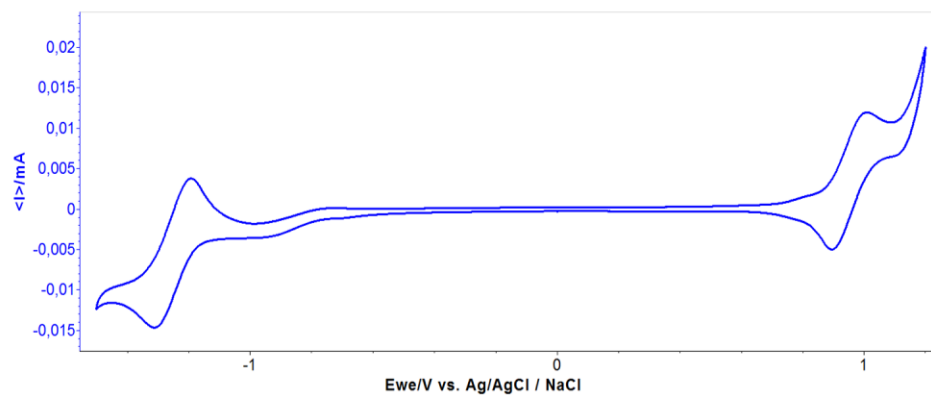
Wartości potencjałów utleniania i redukcji dla procesów odwracalnych wyznaczano jako średnią arytmetyczną pików anodowych i katodowych. W przypadku nieodwracalnych procesów utleniania lub redukcji wartości potencjałów redukcji uzyskiwano z punktów przegięcia fal anodowych i katodowych.

Wartości potencjałów względem elektrody kalomelowej (vs. SCE) obliczano odejmując 0.0045 V od potencjałów wyznaczonych eksperymentalnie.

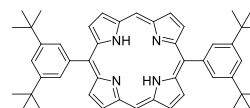
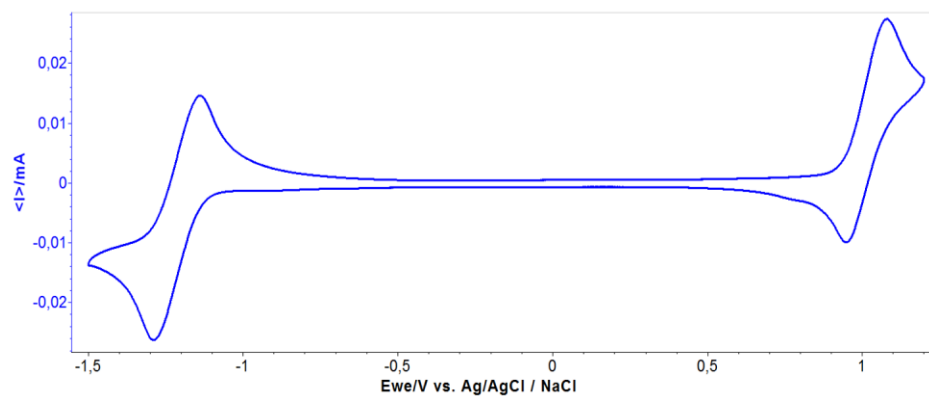
PC 140



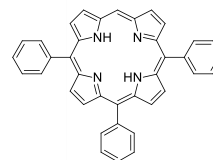
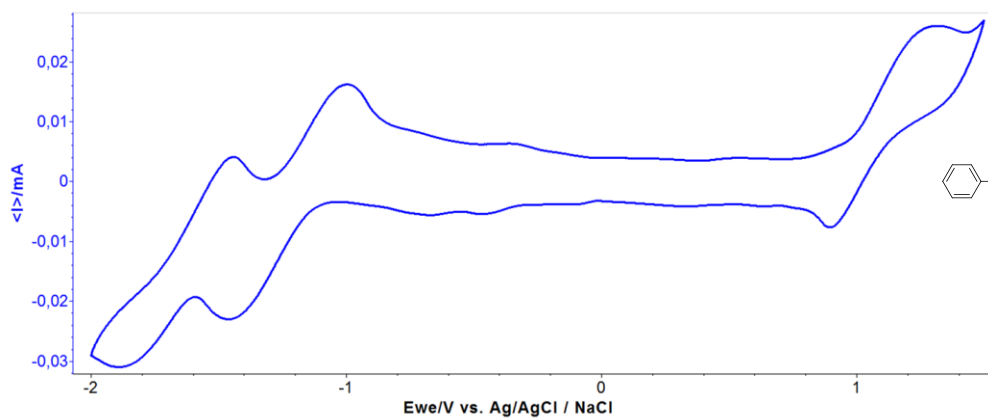
PC 141



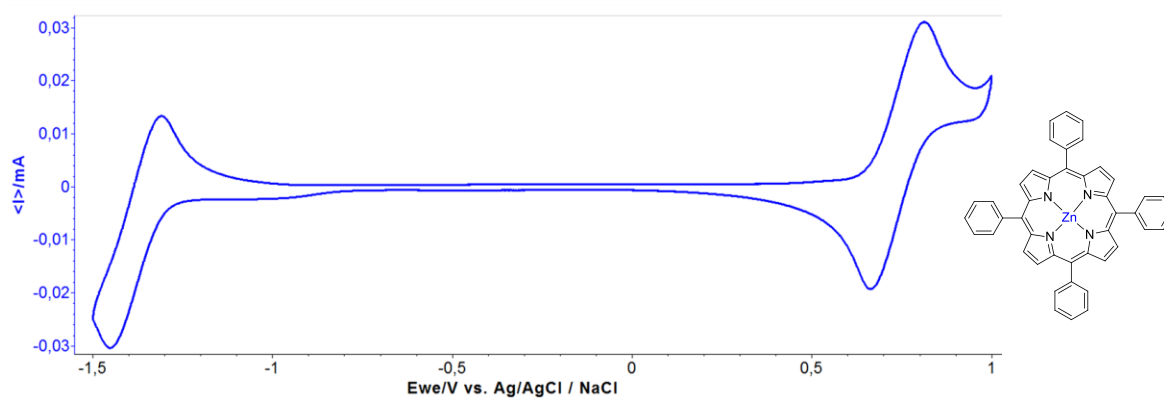
PC 142



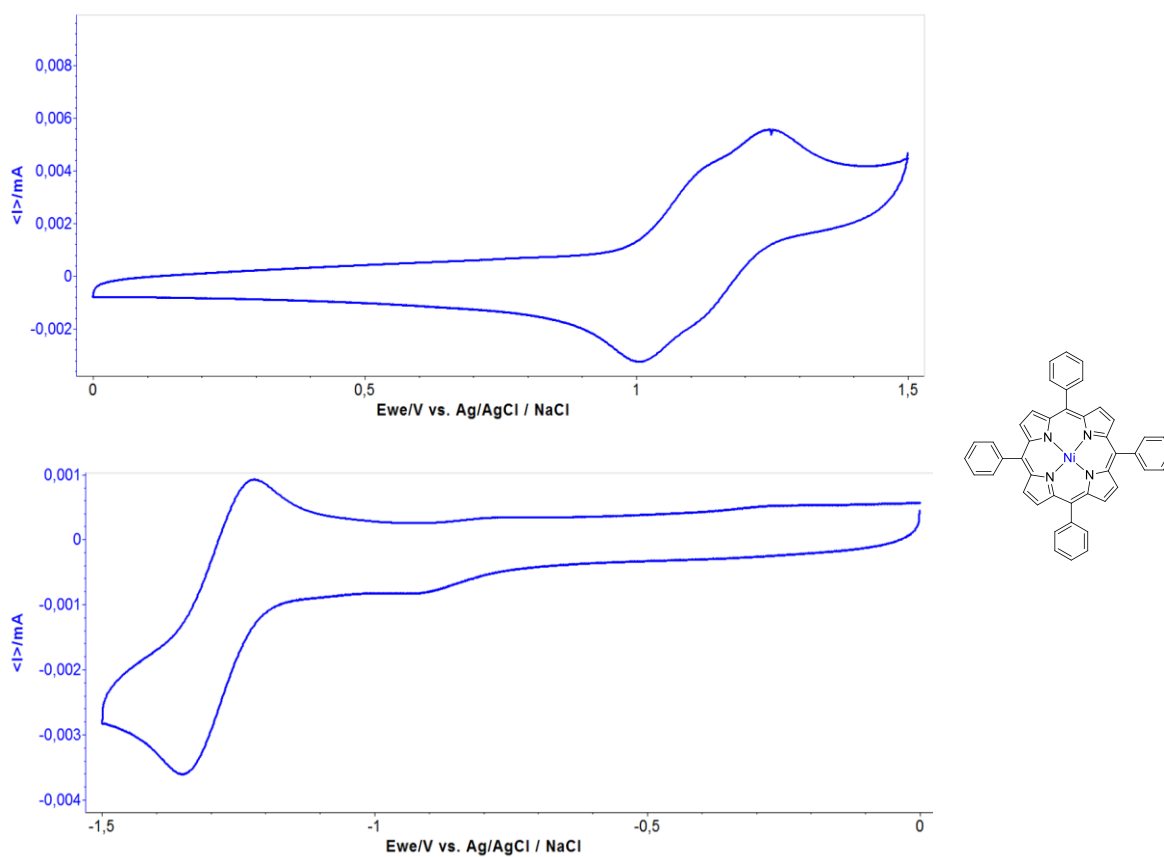
PC 143



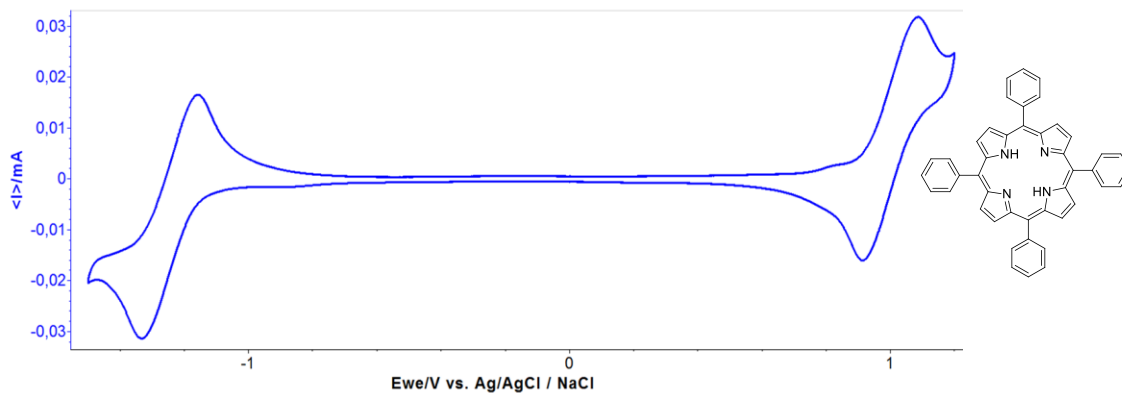
PC Zn-144



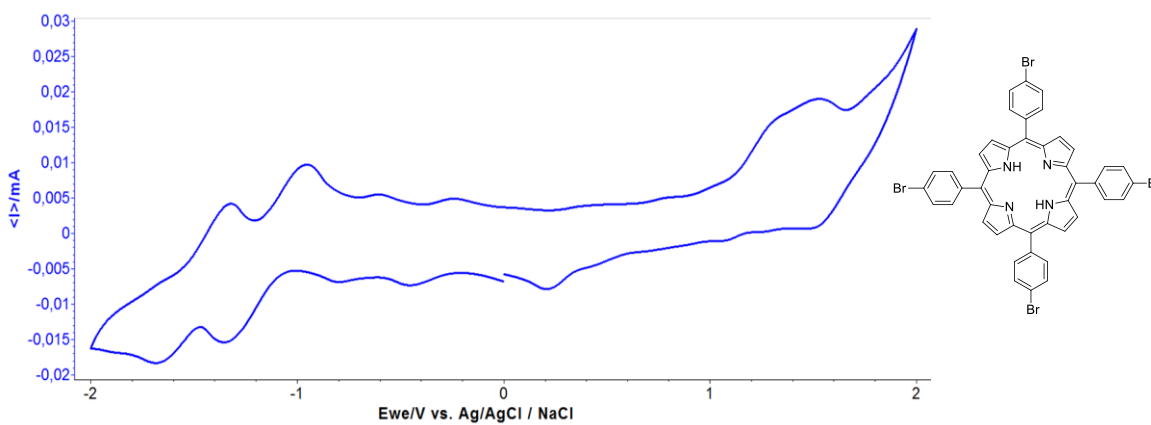
PC Ni-144



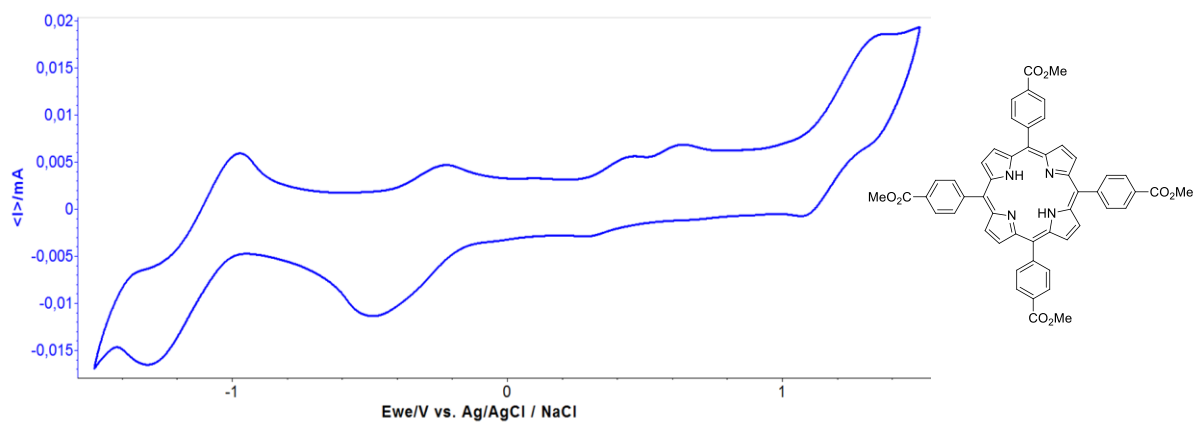
PC 144



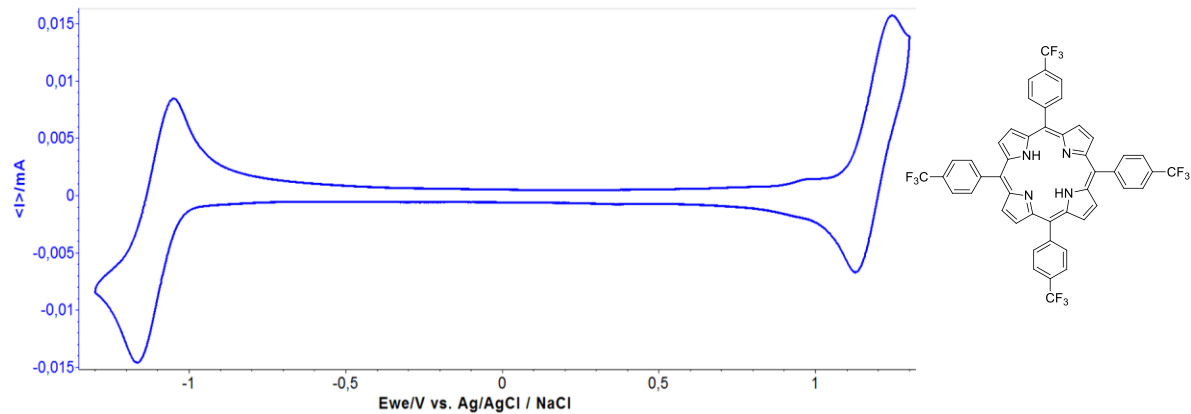
PC 145



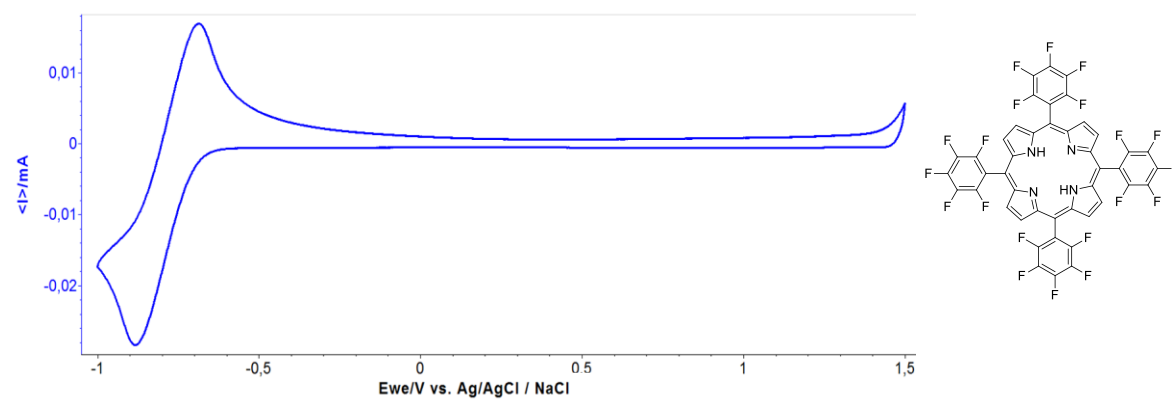
PC 146



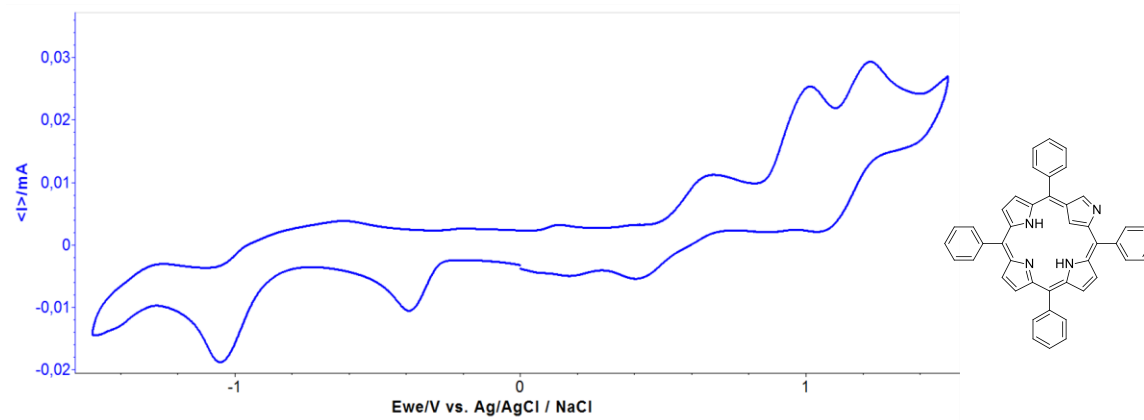
PC 147



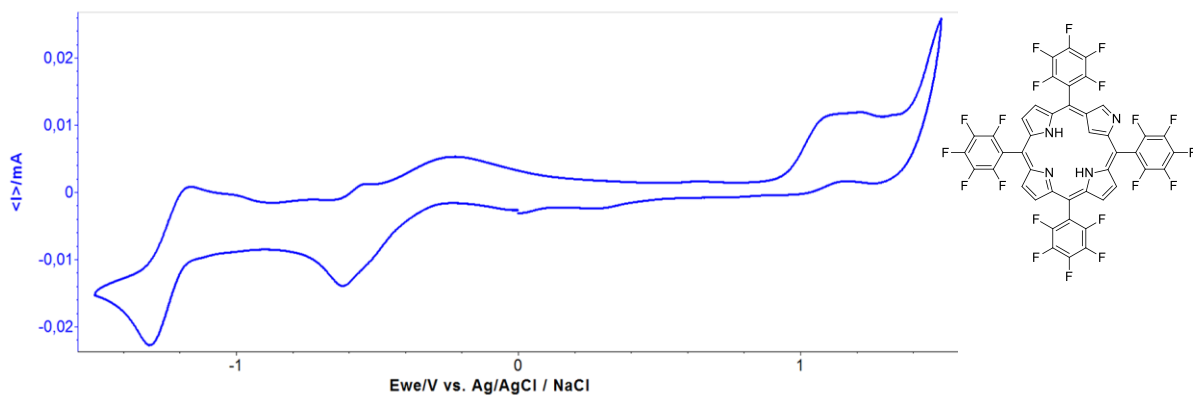
PC 148



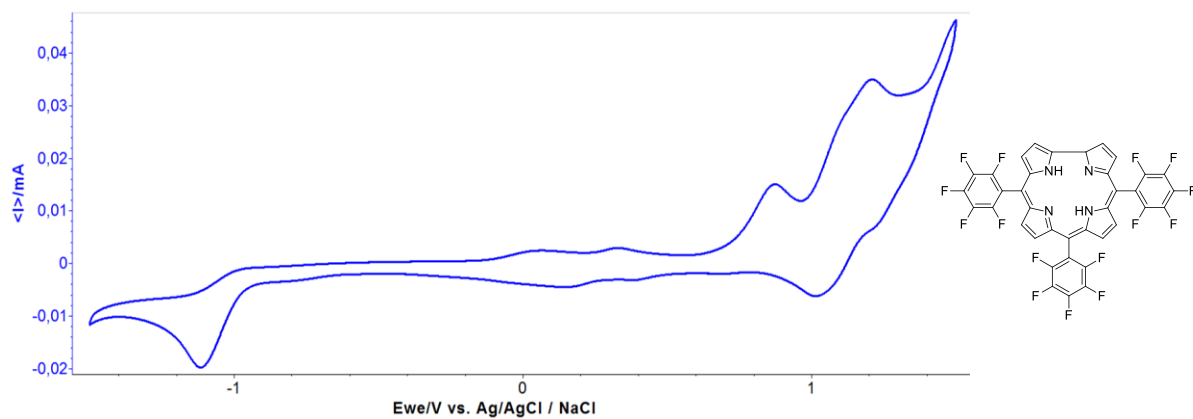
PC 149



PC 150

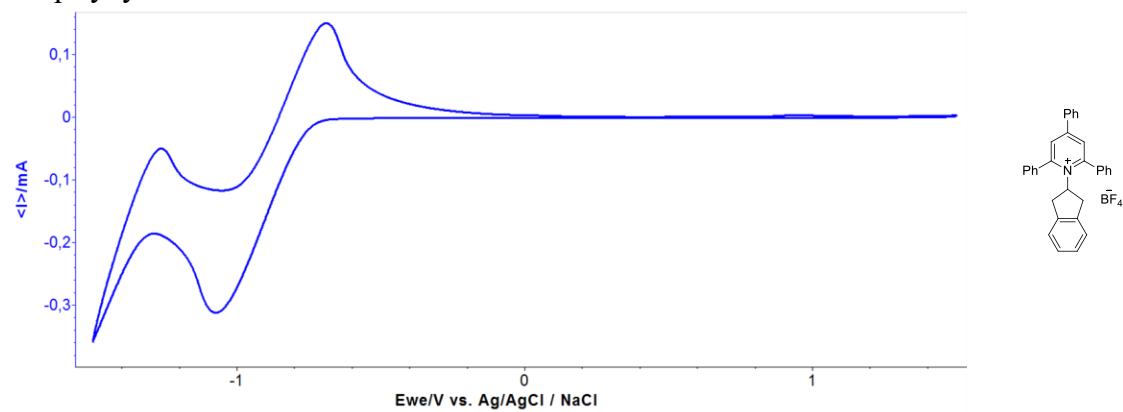


PC 151

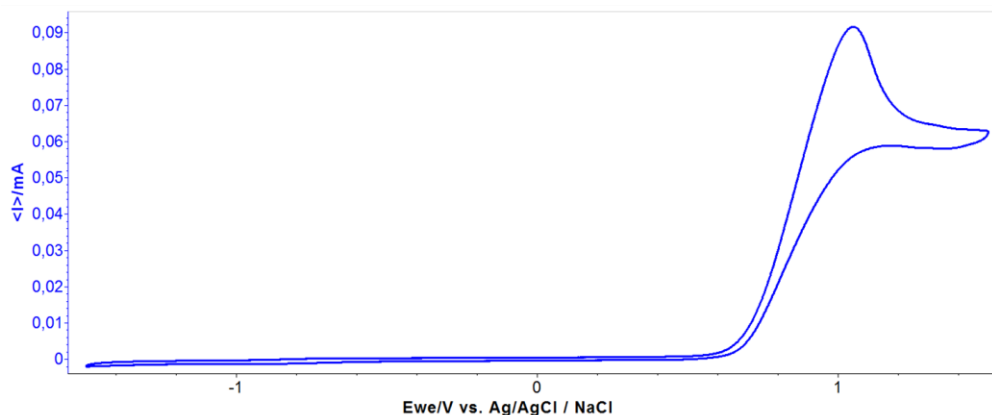


Rysunek 5.1. Woltamperogramy cykliczne porfirynoidów stosowanych w badaniach modelowych

Sól pirydyniowa 3a



DIPEA



Rysunek 5.2. Woltamperogramy cykliczne reagentów stosowanych w deaminatywnym alkinyłowaniu.

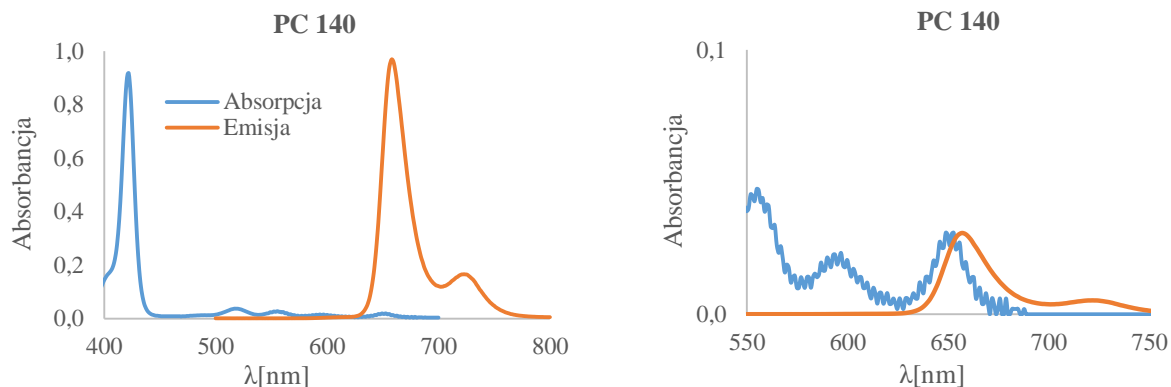
5.2.4. Pomiary spektroskopowe

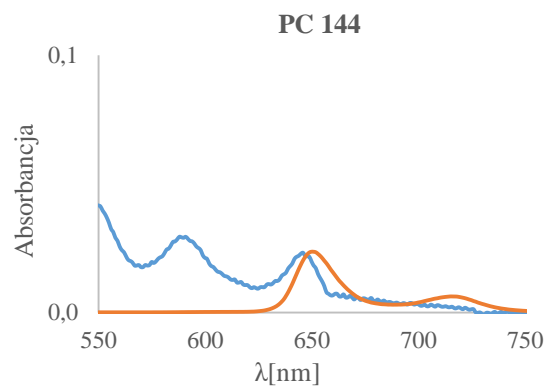
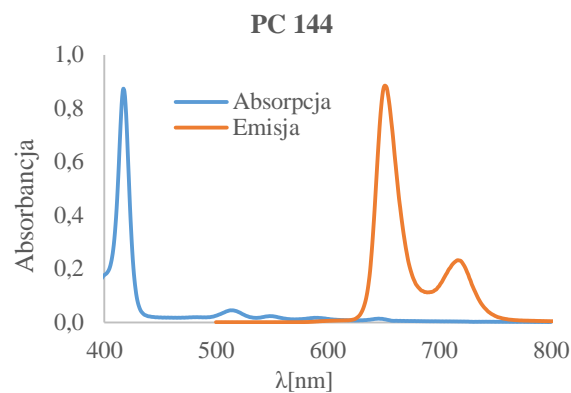
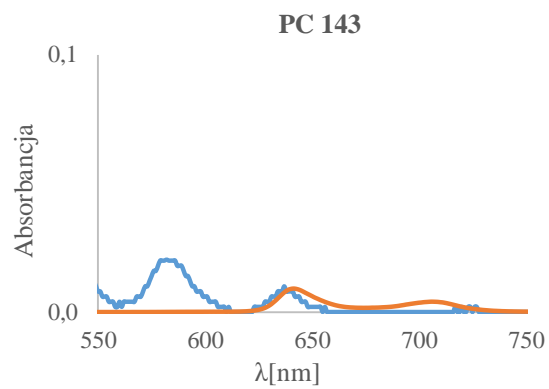
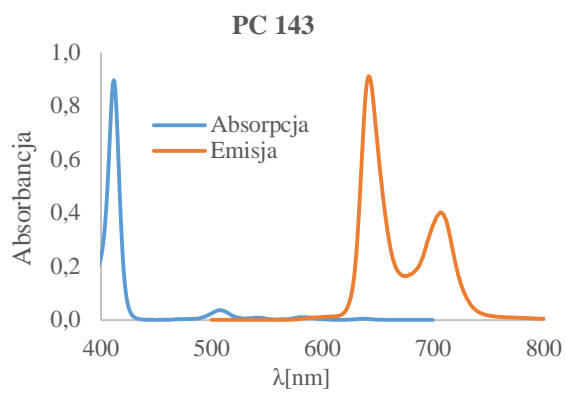
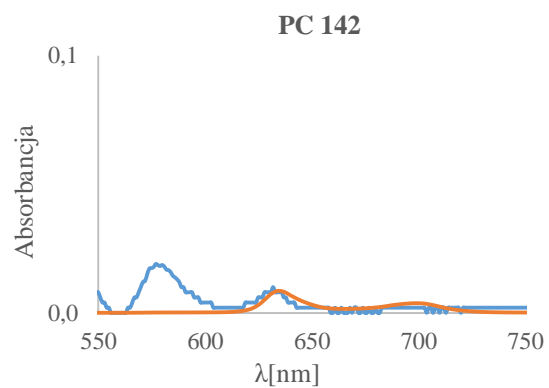
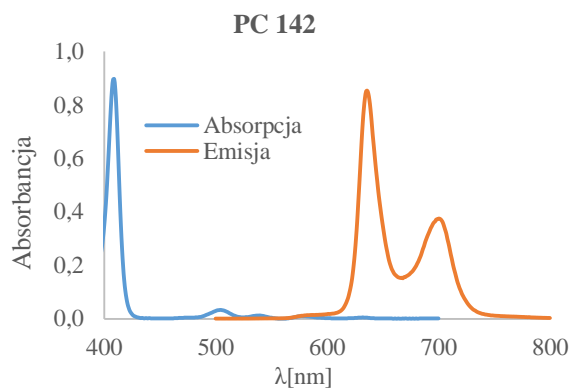
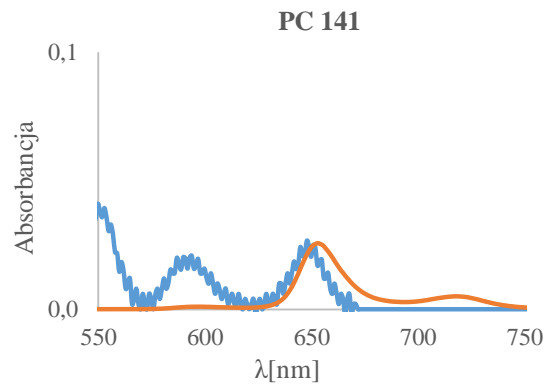
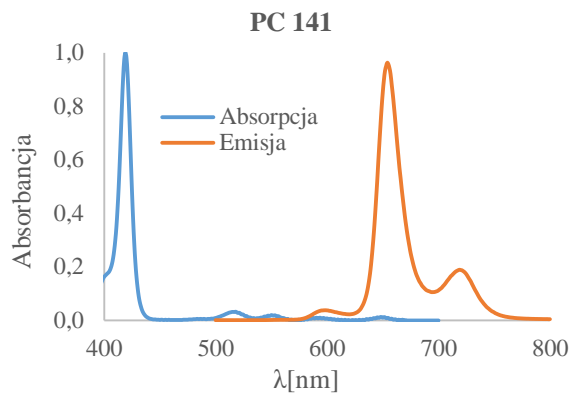
Szacowanie wartości energii przejść oscylacyjnych 0-0, \mathcal{E}_{00}

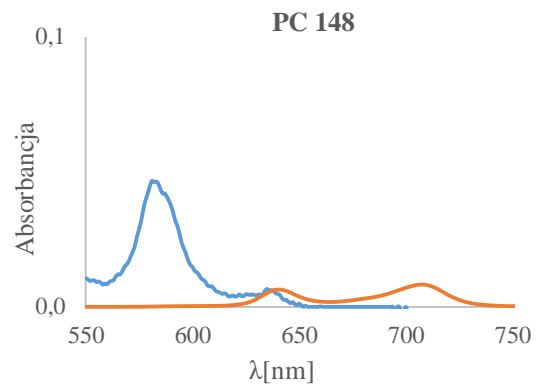
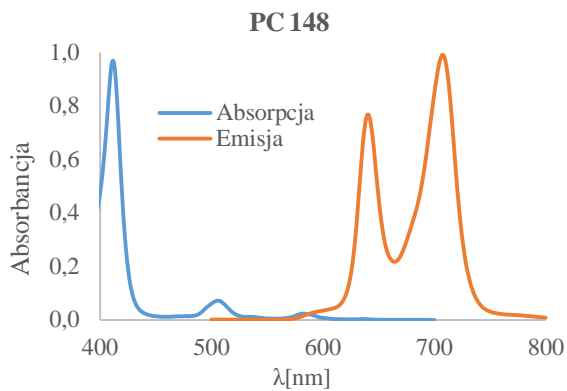
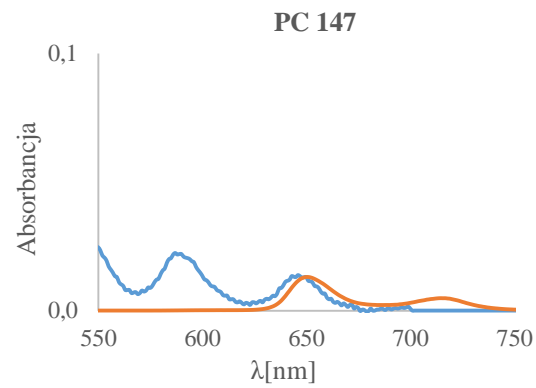
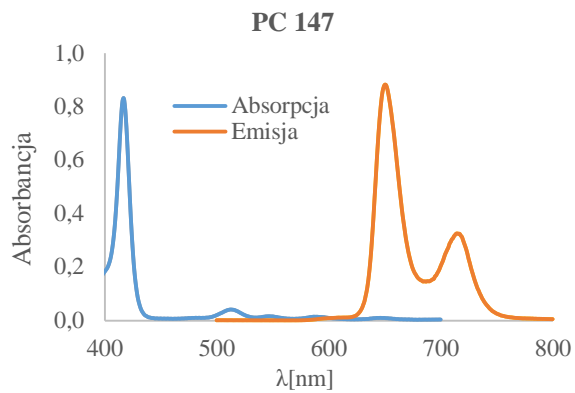
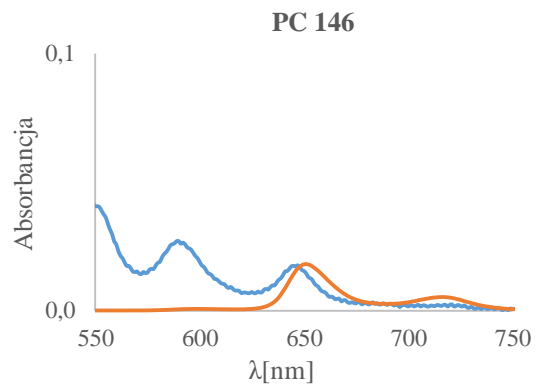
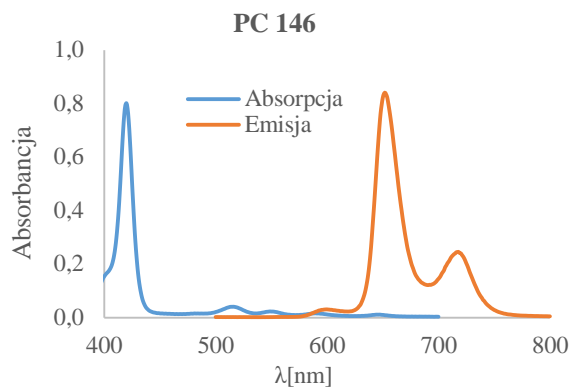
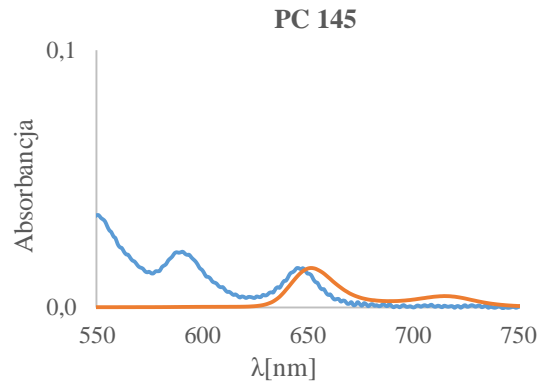
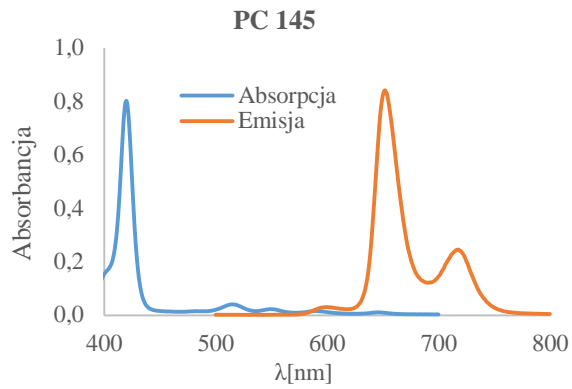
Wartość \mathcal{E}_{00} dla stosowanych fotokatalizatorów wyznaczono na podstawie ich widm absorpcji i emisji zarejestrowanych w DCM (Rysunek 5.3.). Dla każdego PC maksimum emisji zostało znormalizowane z maksimum absorpcji dla pasma przesuniętego najbardziej batochromowo. Długość fali 0-0, λ_{00} , odpowiada długości fali przy której oba znormalizowane widma przecinają się, co umożliwia obliczenie energii przejść oscylacyjnych 0-0 zgodnie z poniższym równaniem:

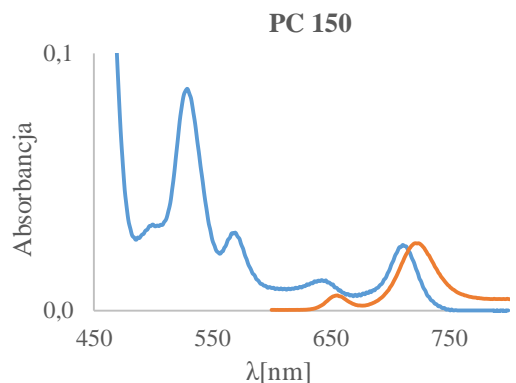
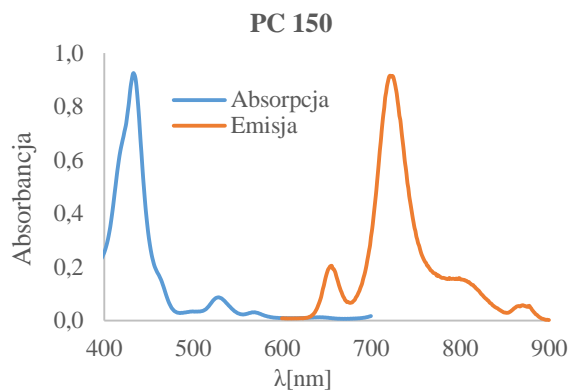
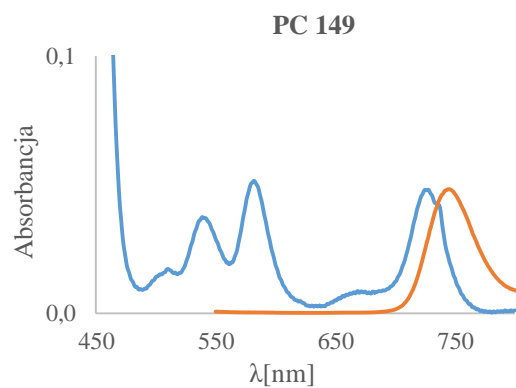
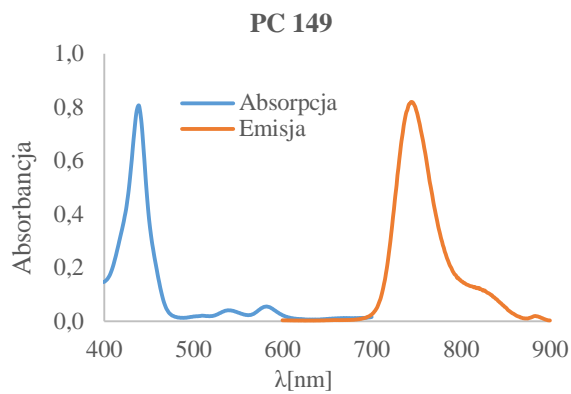
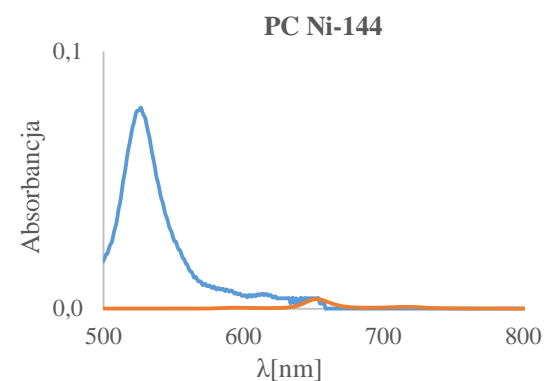
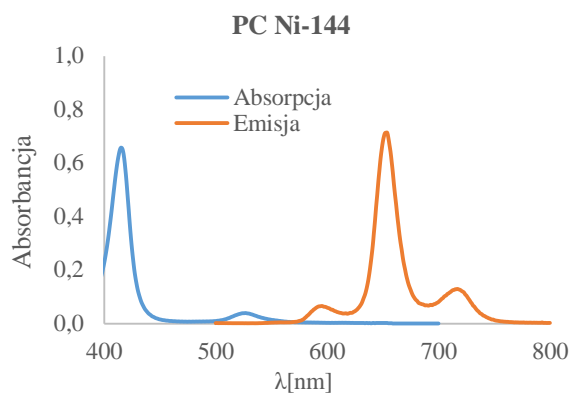
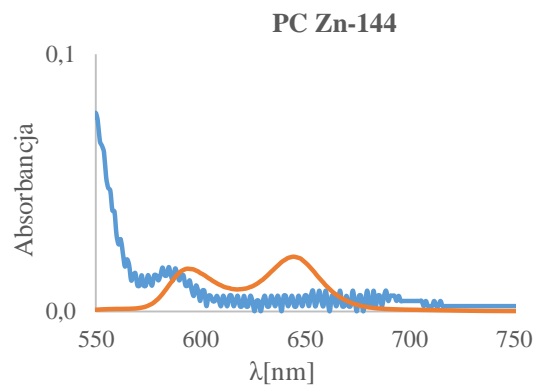
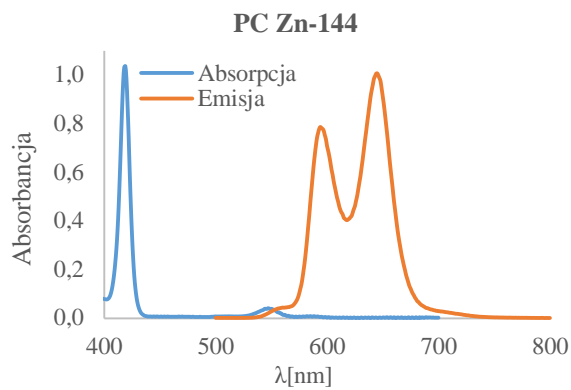
$$\mathcal{E}_{00} = \frac{h \cdot c}{\lambda_{00}}$$

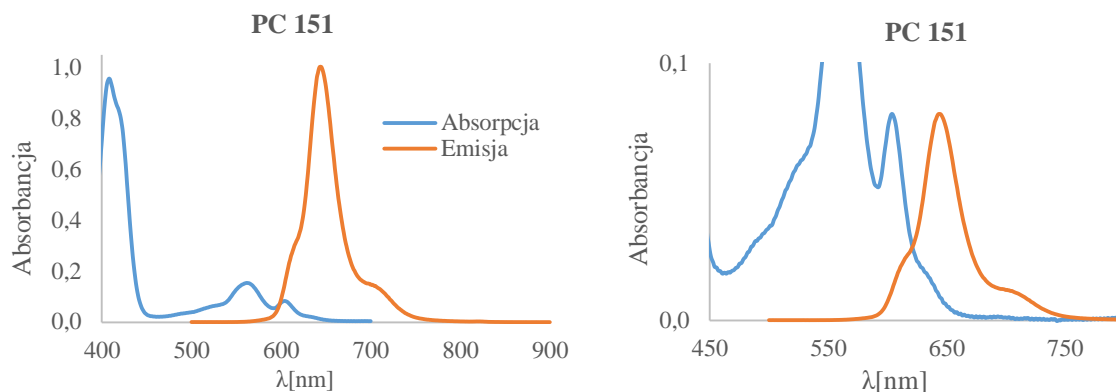
gdzie: h – stała Plancka ($4.14 \cdot 10^{-15}$ eV·s⁻¹), c – prędkość światła ($2.998 \cdot 10^{17}$ nm·s⁻¹).











Rysunek 5.3. Widma absorpcji i emisji porfirynoidów wykonane w DCM.

Tabela 5.1. Wartości długości fal dla maksimum absorpcji pasma Soreta (λ_{maks}^{abs}), pasma Q ($\lambda_{maks\ pasmo\ Q}^{abs}$), emisji (λ_{maks}^{em}), przejść oscylacyjnych 0-0 (λ_{00}) i energii przejść oscylacyjnych 0-0 (\mathcal{E}_{00}) dla poszczególnych porfirynoidów.

PC	$C [\cdot 10^{-6} M]$	$\lambda_{maks}^{abs} [nm]$	$\lambda_{maks\ pasmo\ Q}^{abs} [nm]$	$\lambda_{maks}^{em} [nm]$	$\lambda_{00} [nm]$	$\mathcal{E}_{00} [eV]$
140	2.18	422	654	658, 721	653	1.90
141	1.97	419	651	654, 721	651	1.90
142	2.30	409	633	636, 699	633	1.96
143	1.77	412	639	642, 708	638	1.94
144	1.68	417	648	653, 718	648	1.91
145	1.62	419	648	653, 722	648	1.91
146	2.12	420	647	652, 715	648	1.91
147	1.80	417	647	651, 714	646	1.92
148	2.61	412	636	641, 708	638	1.94
Zn-144	1.59	419	589	591, 645	589	2.10
Ni-144	4.11	415	648	588, 652	651	1.90
149	4.10	438	721	747	727	1.71
150	5.73	432	716	650, 721	719	1.73
151	4.07	409	601	647	620	2.00

Wyznaczanie parametrów fotofizycznych

Czas życia w stanie wzbudzonym, τ . Zanik fluorescencji porfirynoidów badano metodą skorelowanego w czasie zliczania pojedynczych fotonów (ang. *TCSPC – Time Correlated Single Photon Counting*) przy użyciu spektrofluorymetru FluoroLog-3 wyposażonego w źródło wiązki laserowej NanoLED ($\lambda_{ex} = 406\text{ nm}$, FWHM = 195 ps) oraz detektor TBX działający w trybie zliczania pojedynczych fotonów.¹¹³ Intensywność wiązki światła

wzbudzonego kontrolowano poprzez umieszczanie neutralnych filtrów gęstości przed laserem. Wszystkie próbki, przed pomiarami zaników fluorescencji, odgazowywano poprzez przepuszczanie strumienia argonu przez 5 do 10 minut. Czasy życia poszczególnych **PC** wyznaczono poprzez dopasowanie krzywych zaników fluorescencji funkcjami eksponentyjnymi metodą dekonwolucji iteracyjnej.

Wydajność kwantowa fluorescencji, Φ_f . Wydajności kwantowe fluorescencji porfirynoidów określano metodą porównawczą w stosunku do Φ_f porfiryny **Zn-144** stosowanej jako wzorzec. Odpowiednie wartości obliczono zgodnie z poniższym równaniem:

$$\Phi_f = \Phi_w \cdot \frac{S_p}{S_w} \cdot \frac{A_w}{A_p} \cdot \frac{(nD_p)^2}{(nD_w)^2}$$

gdzie: Φ_f – wydajność kwantowa fluorescencji badanej próbki, Φ_w – wydajność kwantowa fluorescencji wzorca $\Phi_w = 0.033$, A_p – absorbanca próbki przy długości fali światła wzbudzonego, A_w – absorbanca wzorca przy długości fali światła wzbudzonego, S_p – pole powierzchni pod krzywą rozkładu natężeń fluorescencji w widmie emisji próbki, S_w – pole powierzchni pod krzywą rozkładu natężeń fluorescencji w widmie emisji wzorca, nD_w – współczynnik załamania światła rozpuszczalnika, w którym zmierzono Φ_w , nD_p – współczynnik załamania światła rozpuszczalnika, w którym rozpuszczona jest próbka.

Stałe szybkości relaksacji w wyniku przejść promienistych, k_f , i bezpromienistych, k_{nd} .

Z wyznaczonych eksperymentalnie wartości kwantowych wydajności fluorescencji i czasów życia w stanie wzbudzonym poszczególnych **PC** obliczono stałe k_f i k_{nd} zgodnie z poniższymi równaniami:

$$k_f = \frac{\Phi_f}{\tau}$$

$$k_{nd} = \frac{1-\Phi_f}{\tau}$$

Tabela 5.2. Wydajności kwantowe fluorescencji (Φ_f), czasy życia w stanie wzbudzonym (τ) oraz szybkości relaksacji w wyniku przejść promienistych, (k_f), i bezpromienistych, (k_{nd}).

PC	Rozpuszczalnik	Φ_f	τ [ns]	k_f [$\cdot 10^8$ s $^{-1}$]	k_{nd} [$\cdot 10^8$ s $^{-1}$]
140	DCM	0.065	8.12	0.080	1.15
141	DCM	0.058	8.69	0.067	1.08
142	DCM	0.042	10.5	0.048	1.10
143	DCM	0.040	8.73	0.038	0.91
144	DCM	0.048	8.31	0.058	1.15
	MeOH	0.037	9.09	0.041	1.06
145	DCM	0.005	1.48	0.036	6.72
146	DCM	0.037	8.88	0.042	1.09
147	DCM	0.052	9.58	0.054	0.99
	MeOH	0.043	10.9	0.049	2.88
148	DCM	0.021	10.2	0.020	0.96
	MeOH	0.028	11.5	0.024	0.85
Zn-144	DCM	0.033	1.950	0.174	5.09
	MeOH	0.031	3.37	0.092	2.88
Ni-144	DCM	0.010	8.76	0.011	1.13

5.2.5. *Eksperymenty wygaszania fluorescencji Sterna-Volmera*

Eksperymenty wygaszania fluorescencji Sterna-Volmera wykonano dla wszystkich porfiryn wykazujących aktywność katalityczną w modelowej reakcji deaminatywnego alkinyłowania. Ze względu na niewielką absorpcję soli pirydyniowej **3a** w pobliżu pasma Soreta badanych porfiryn, widma emisji rejestrowano po wzbudzeniu przy długości fali odpowiadającej maksimum absorpcji pierwszego pasma Q. Jako rozpuszczalnik stosowano bezwodny DCE, a stężenia roztworów dobierano tak, aby ich absorbancja przy długości fali światła wzbudzającego znajdowała się w zakresie 0.1–0.2. W przypadku fotokatalizatorów **144**, **147**, **148** i **Zn-144**, które wykazały stabilność w metanolu w obecności jedynie *N,N*-diizopropylloetyloaminy lub soli pirydyniowej **3a**, eksperymenty przeprowadzono również w MeOH. W tym przypadku, ze względu na bardzo niską rozpuszczalność powyższych czterech PC w czystym MeOH, przygotowywano stężone roztwory tych związków w DCE ($\sim 10^{-4}$ M), pobierano 100 μ l roztworu i rozcieńczano metanolem do osiągnięcia żądanej absorbancji.

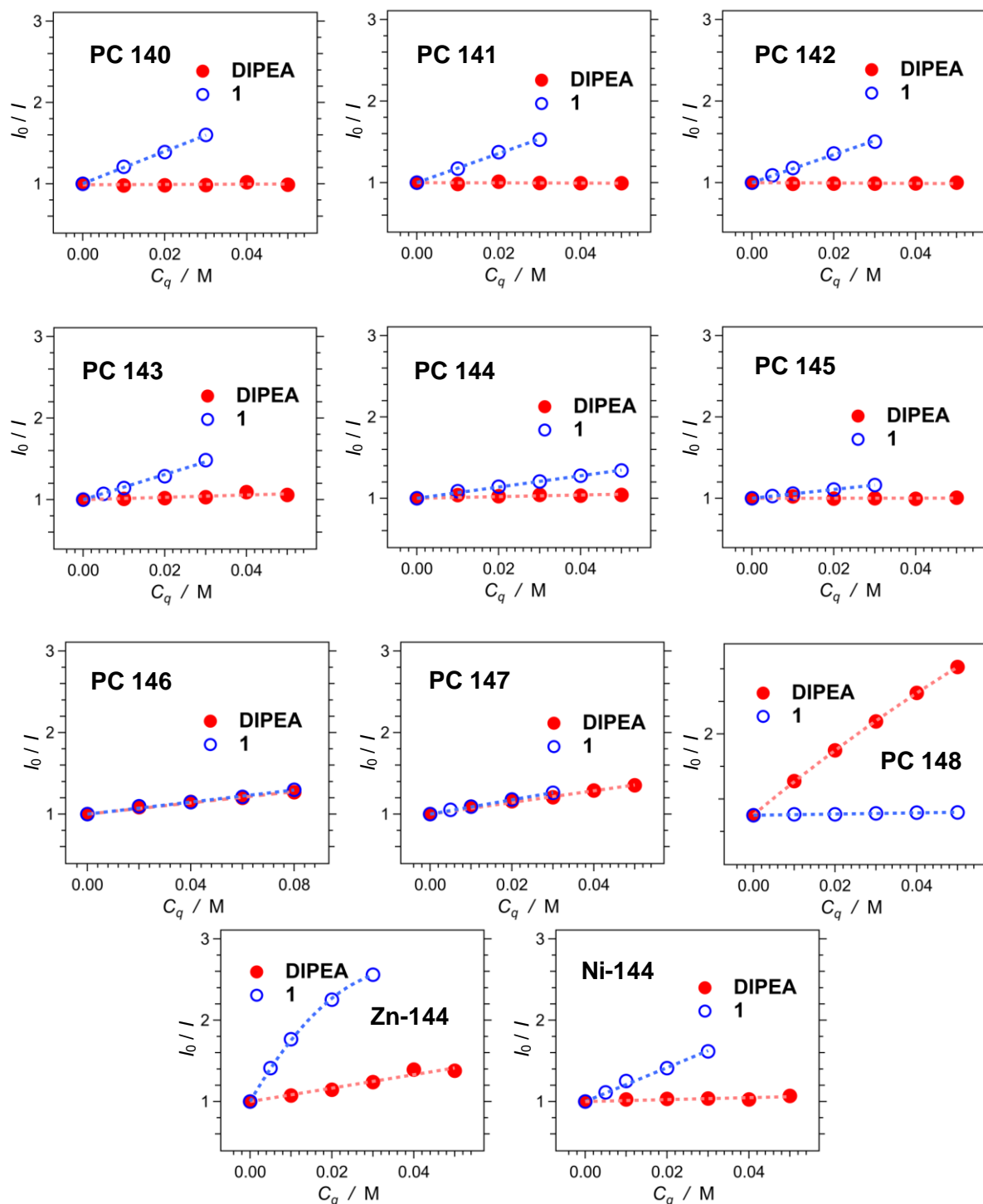
Przed wykonaniem eksperymentów SV roztwory **PC** były odgazowywane poprzez przepuszczanie argonu na płuczce ultradźwiękowej przez 20 minut. Następnie, w atmosferze Ar, przenoszono 2 ml roztworu do kwarcowej kuwety zaopatrzonej w silikonową septę PTFE. Reagenty wygaszające fluorescencję **PC** dodawano małymi porcjami (maksymalna zmiana stężenia reagenta wynosiła 0.02 M) w postaci stałej (sól pirydyniowa **3a**) lub ciekłej (DIPEA), przepuszczając strumień Ar przez roztwór **PC** po każdej porcji. Dodatkowo, po każdym dodaniu soli **3a** lub *N,N*-diizopropylloetyloaminy rejestrowano widmo absorpcji mieszaniny, aby zaobserwować ewentualne zmiany, które mogłyby świadczyć o agregacji cząsteczek fotokatalizatorów ze stosowanymi reagentami.

Wyznaczone wartości fluorescencji dla każdej próbki, I , podzielono przez wartość fluorescencji odpowiedniego **PC** przy braku reagenta wygaszającego fluorescencję, I_0 , a odwrotność otrzymanego ilorazu przedstawiono w funkcji zmieniającego się stężenia wygaszacza, C_q (Rysunki 5.4. i 5.5.). Z otrzymanych w ten sposób funkcji liniowych wyznaczono stałe szybkości wygaszania fluorescencji, $k_{q(3a)}$ i $k_{q(DIPEA)}$ zgodnie z poniższym równaniem:

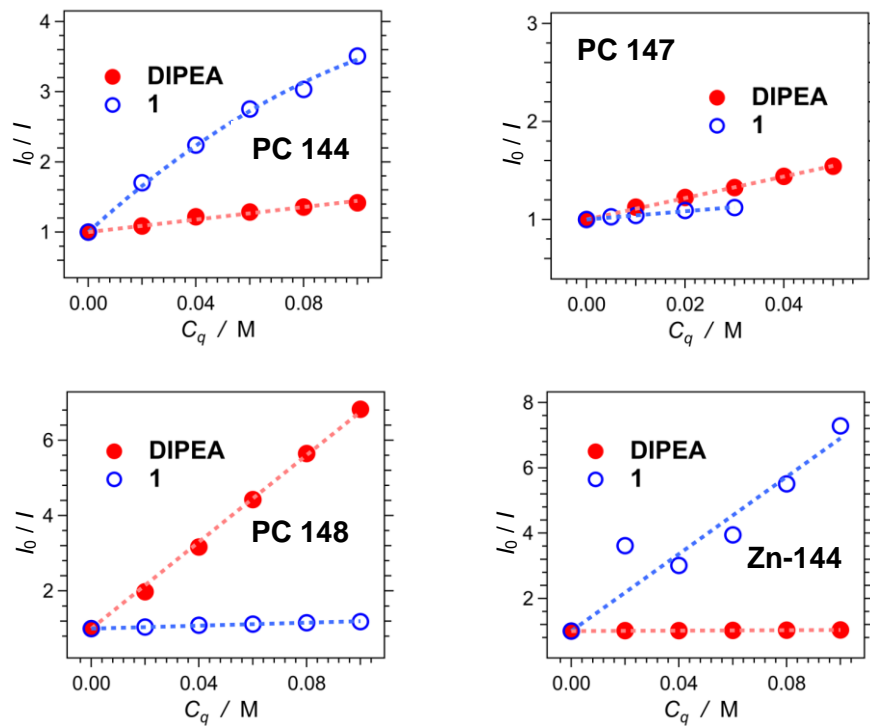
$$\frac{I_0}{I} = 1 + k_q \cdot \tau \cdot C_q$$

gdzie: τ – czas życia fotokatalizatora w stanie wzbudzonym bez dodatku reagentów wygaszających fluorescencję, k_q – stała szybkości wygaszania fluorescencji.

W przypadkach w których zaobserwowano nieliniową zależność pomiędzy I_0/I a C_q , jak na przykład w procesie wygaszania fluorescencji **Zn-144** przez sól **3a** czy porfiryny **148** przez *N,N*-diizopropylloetyloaminę, do oszacowania wartości k_q użyto wartości a_1 wyznaczonych z dopasowania nachylenia krzywej funkcją kwadratową $I_0/I = a_0 + a_1C_q + a_2C_q^2$.



Rysunek 5.4. Analiza wyników eksperymentów Sterna-Volmera wygaszania fluorescencji fotokatalizatorów przez sól pirydyniową **3a** i *N,N*-diizopropyletyloaminę wykonanych w DCE.

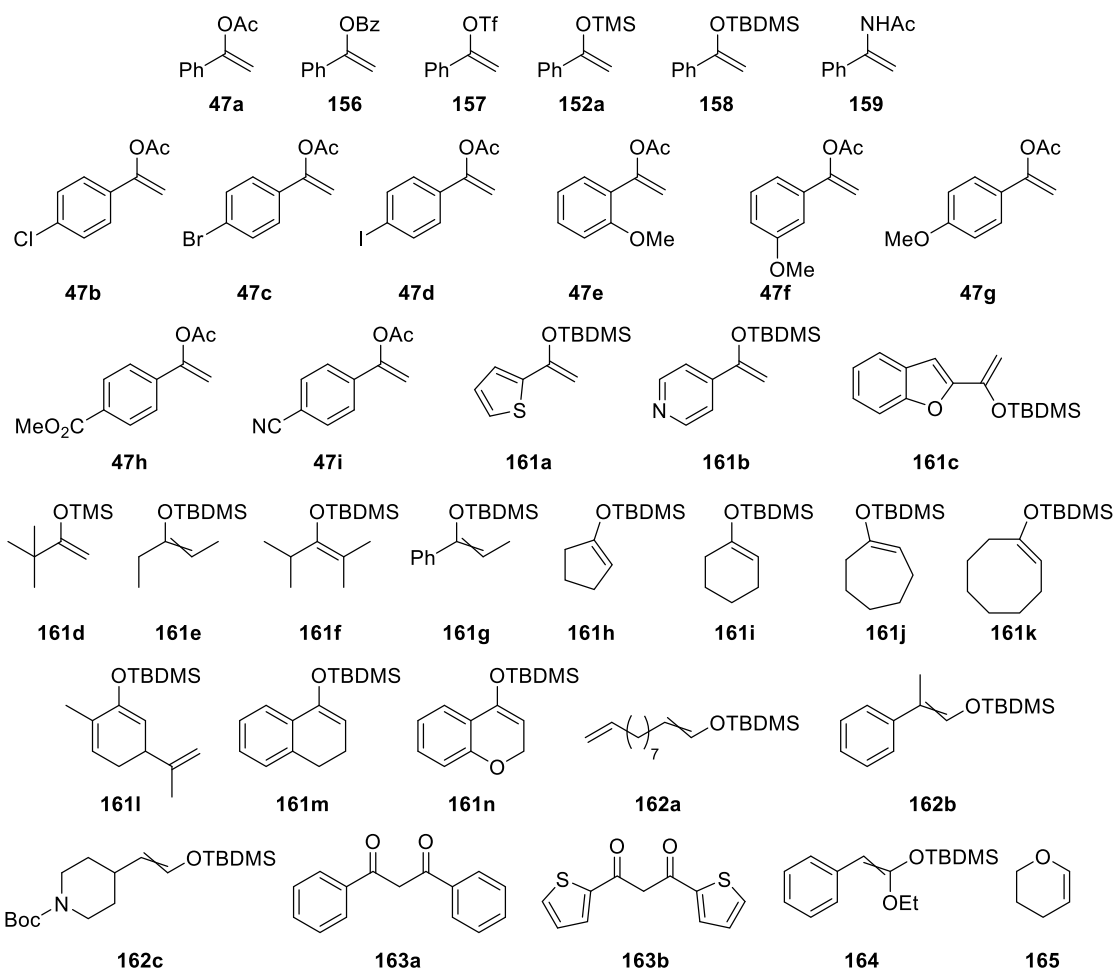


Rysunek 5.5. Analiza wyników eksperymentów Sterna-Volmera wygaszania fluorescencji fotokatalizatorów przez sól pirydyniową **3a** i *N,N*-diizopropyletyloaminę wykonanych w MeOH.

5.3. Zastosowanie soli *N*-aminopirydyniowych w fotochemicznych reakcjach aminowania wiązań podwójnych bogatych w elektrony – opisy syntez i charakterystyka nowych związków

5.3.1. *Synteza i charakterystyka π -nukleofili*

W fotokatalitycznych reakcjach aminowania wiązań podwójnych bogatych w elektrony stosowane były poniższe enole i inne π -nukleofile:

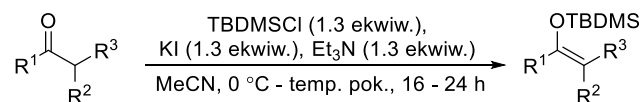


Związki 47a,¹⁴⁴ 152a,¹⁴⁵ 156,¹⁴⁶ 157,¹⁴⁷ 158,¹⁴⁵ 159,¹⁴⁸ 47b,¹⁴⁹ 47c,¹⁴⁴ 47d,¹⁵⁰ 47e,¹⁵¹ 47f,¹⁵⁰ 47g-h,¹⁴⁴ 47i,¹⁴⁹ 161a,¹⁴⁵ 161b,¹⁵² 161c,¹⁴⁵ 161e-f,¹⁵³ 161g,¹⁵⁴ 161h,¹⁵⁵ 161i,¹⁵⁶ 161j,¹⁵⁷ 161k,¹⁵⁵ 161l,¹⁵⁸ 161m,¹⁵² 162b,¹⁵⁹ 163b,¹⁶⁰ 164,¹⁶¹ zostały przygotowane według procedur literaturowych.

Związki **161d**, **163a** i **165** są odczynnikami dostępnymi handlowo i były wykorzystywane bez dodatkowego oczyszczania.

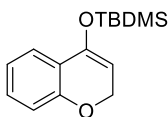
Związki **161n**, **162a** i **162c** otrzymano zgodnie z poniższą procedurą:

Procedura A



Roztwór związku karbonylowego (5.0 mmol, 1.0 ekwiw.) i KI (6.5 mmol, 1.3 ekwiw.) w bezwodnym MeCN (0.5 M) schłodzone w łaźni lodowej do 0 °C. Następnie, w atmosferze Ar, do mieszaniny reakcyjnej wkropiono Et₃N (6.5 mmol, 1.3 ekwiw.) i dodano w jednej porcji TBDMSCl (6.5 mmol, 1.3 ekwiw.). Reakcję prowadzono przez 16-24 godziny (stopień konwersji substratu karbonylowego określano metodą TLC) w temperaturze pokojowej pod atmosferą Ar. Po tym czasie, reakcję zatrzymano dodając nasycony roztwór NaCl. Fazę organiczną oddzielono, a fazę wodną ekstrahowano dwukrotnie Et₂O. Połączone fazy organiczne przemyto wodą i nasyconym roztworem solanki, osuszono Na₂SO₄, przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na zdezaktywowanym Al₂O₃ (obojętny Al₂O₃ zdezaktywowany przez dodatek 15% wag. H₂O), stosując heksan jako eluent.

((2*H*-chromen-4-ylo)oksy)(*tert*-butylo)dimetylosilan (161n)



Wychodząc z 4-chromanonu (5.0 mmol) związek **161n** został otrzymany według procedury A. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej otrzymując 1.1 g bezbarwnego oleju (wydajność = 87%, 16 h).

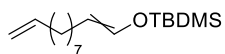
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 8.1 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.90 (td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.89–4.87 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.23 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.7, 146.0, 129.5, 122.5, 122.4, 120.9, 115.4, 97.9, 65.8, 25.8, 18.3, –4.6.

HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₅H₂₃O₂Si (*M* + *H*)⁺: 263.1103;

otrzymano: 263.1102.

tert-butylodimetylo(undeka-1,10-dien-1-yloksy)silan (mieszanina izomerów *E/Z*) (162a)



Wychodząc z 10-undekenalu (5.0 mmol) związek **162a** został otrzymany według procedury **A**. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej otrzymując 1.2 g bezbarwnego oleju (wydajność = 90%, 16 h, stosunek izomerów *E/Z*: 8:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.21 (dt, *J* = 11.9, 1.3 Hz, 1H), 6.16 (dt, *J* = 5.9, 1.5 Hz, 1H), 5.86–5.75 (m, 1H + 1H), 5.02–4.95 (m, 1H + 1H), 4.94–4.91 (m, 1H + 1H), 4.46–4.41 (m, 1H + 1H), 2.06–2.03 (m, 4H + 4H), 1.37–1.30 (m, 10H + 10H), 0.93 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.12 (s, 6H), 0.11 (s, 6H).

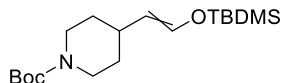
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.2, 138.3, 114.0, 110.8, 33.8, 29.7, 29.3, 29.2, 29.1, 28.9, 25.6, 23.6, 18.3, –5.4.

HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₇H₃₅OSi (M + H)⁺: 283.2457;

otrzymano: 283.2447.

4-(2-((2-(trimetylosililo)propan-2-ylo)oksy)winylo)-piperidyno-1-karboksylan

tert-butylu (mieszanina izomerów *E/Z*) (162c)



Wychodząc z *N*-Boc-4-piperidynoacetaldehydu (5.0 mmol) związek **162c** został otrzymany według procedury **A**. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej otrzymując 1.2 g bezbarwnego oleju (wydajność = 83%, 16 h, stosunek izomerów *E/Z*: 9:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.25 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.24–5.22 (m, 1H), 4.95–4.91 (m, 1H), 4.28 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.07–3.93 (m, 2H + 2H), 2.82–2.72 (m, 2H + 2H), 2.03–1.94 (m, 1H), 1.69–1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 9H + 9H), 1.29–1.18 (m, 3H + 3H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.11 (s, 6H), 0.06 (s, 6H).

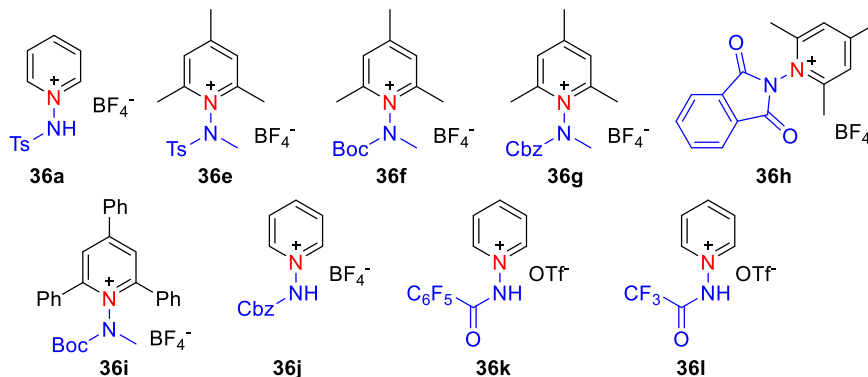
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.9, 138.1, 114.3, 32.0, 31.4, 28.5, 25.7, 25.6, 18.3, 17.9, –3.4, –5.4.

HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₈H₃₅NO₃SiNa (M + Na)⁺: 364.2284;

otrzymano: 364.2271.

5.3.2. *Synteza i charakterystyka soli N-aminopirydyniowych*

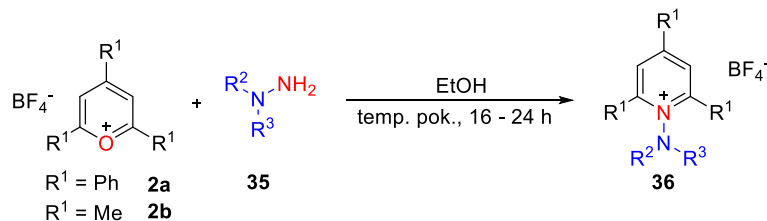
W fotokatalitycznych reakcjach aminowania π -nukleofili stosowane były poniższe sole N-aminopirydyniowe:



Związki **36a**,²² **36e**,²¹ **36f**,²¹ **36h**,²¹ **36k**,²² **36l**,²² zostały przygotowane według procedur literaturowych.

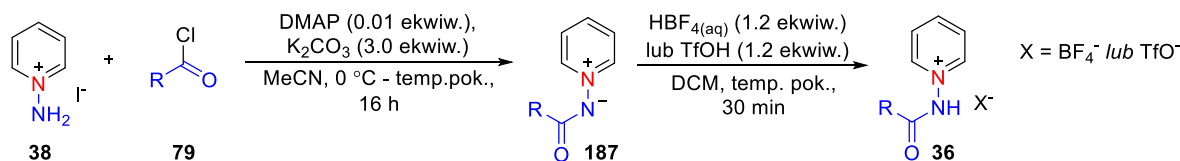
Związki **36g**, **36i** i **36j** otrzymano zgodnie z poniższymi procedurami:

Procedura B



Do zawiesiny tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenylopyryliowego (**2a**, 2.0 mmol, 1.0 ekwiw.) lub tetrafluoroboranu 2,4,6-trimetylopyryliowego (**2b**, 2.0 mmol, 1.0 ekwiw.) w absolutnym EtOH (5 ml) dodano hydrazynę **35** (2.4 mmol, 1.2 ekwiw.). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 16 h. Po tym czasie, do mieszaniny reakcyjnej dodano Et₂O. Wytrącony osad odsączono, przemyto Et₂O i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem.

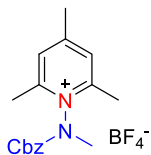
Procedura C



Do zawiesiny jodku N-aminopirydyniowego (**38**, 4.0 mmol, 1.0 ekwiw.) w bezwodnym MeCN (0.2 M) schłodzonej w łaźni lodowej do 0 °C dodano, w atmosferze Ar,

4-dimetyloaminopirydynę (DMAP) (0.04 mmol, 0.01 ekwiw.), K₂CO₃ (12.0 mmol, 3.0 ekwiw.) i chlorek acylowy **79** (4.4 mmol, 1.1 ekwiw.). Następnie, reakcję prowadzono przez 16-24 h w temperaturze pokojowej (stopień konwersji substratów określano metodą TLC). Po tym czasie zawiesinę odsączono, a przesącz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu i ponownie odsączono aby usunąć zanieczyszczenia nieorganiczne. Zatężony przesącz zawierający surowy ylid **187** oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na zdezaktywowanym Al₂O₃ (obojętny Al₂O₃ zdezaktywowany przez dodatek 15% wag. H₂O), stosując mieszaninę DCM/MeOH jako eluent. Otrzymany związek **187** rozpuszczono w DCM w temperaturze pokojowej (0.5 M) i dodano wodny roztwór HBF₄ (4.8 mmol, 1.2 ekwiw., 42% wag. w H₂O) lub TfOH (4.8 mmol, 1.2 ekwiw.). Po 30 min mieszaninę rozcieńczono Et₂O. Wytrącony produkt **36** odsączono, przemyto Et₂O i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem.

**tetrafluoroboran 1-(((benzyloksy)karbonylo)(metylo)amino)-2,4,6-trimetylo-
pirydyniowy (36g)**



Wychodząc z tetrafluoroboranu 2,4,6-trimetylopiryliowego (**2b**, 2.0 mmol) i 1-metylohydrazynokarboksylanu benzylu (1.2 ekwiw.) sól **36g** została otrzymana według procedury **B** w postaci białego ciała stałego (0.68 g, wydajność 92%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) mieszanina rotamerów: δ 7.59 (s, 1H, pierwszy rotamer), 7.56 (s, 1H, drugi rotamer), 7.41 (s, 3H + drugi rotamer 3H), 7.37–7.33 (m, 1H + drugi rotamer 1H), 7.25 (m, 1H + drugi rotamer 1H), 7.23–7.18 (m, 1H + drugi rotamer 1H), 5.31 (s, 2H, pierwszy rotamer), 5.16 (s, 2H, drugi rotamer), 3.59 (s, 3H, pierwszy rotamer), 3.52 (s, 3H, drugi rotamer), 2.59 (s, 9H, pierwszy rotamer), 2.50 (s, 9H, drugi rotamer).

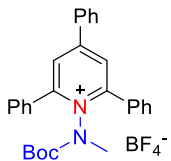
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) mieszanina rotamerów: δ 162.2, 161.8, 156.7, 156.4, 153.0, 151.7, 134.5, 134.3, 129.3, 129.1, 129.0, 128.94, 128.88, 128.85, 128.5, 123.6, 70.1, 69.8, 37.5, 36.5, 22.1, 21.1, 18.7, 18.6.

¹⁹F NMR (375 MHz, CDCl₃): δ -152.80 (¹¹BF₄), -152.86 (¹⁰BF₄).

HRMS (ESI, m/z): obliczono dla C₁₇H₂₁N₂O₂⁺ (M - BF₄)⁺: 285.1603;

otrzymano: 285.1602.

tetrafluoroboran 1-((*tert*-butoksykarbonylo)(metylo)amino)-2,4,6-trifenylpirydyniowy (36i)



Wychodząc z tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenylpiryliowego (**2a**, 2.0 mmol) i 1-metylohydrazynokarboksylanu *tert*-butylu (1.2 ekwiw.) sól **36i** została otrzymana według procedury **B** w postaci białego ciała stałego (0.91 g, wydajność 91%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) mieszanina rotamerów: δ 8.38 (s, 1H, pierwszy rotamer), 8.36 (s, 1H, drugi rotamer), 8.10–8.03 (m, 1H + drugi rotamer 1H), 7.74–7.59 (m, 15H + drugi rotamer 15H), 2.90 (s, 3H, pierwszy rotamer), 2.81 (s, 3H, drugi rotamer), 1.29 (s, 9H, pierwszy rotamer), 1.27 (s, 9H, drugi rotamer).

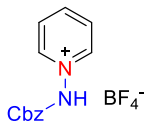
¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN) mieszanina rotamerów: δ 158.5, 158.3, 158.1, 158.0, 152.7, 150.0, 133.5, 133.4, 133.2, 133.1, 131.7, 131.6, 130.8, 130.6, 129.9, 129.8, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 127.0, 126.9, 85.5, 84.6, 39.2, 39.0, 27.0, 26.9.

¹⁹F NMR (375 MHz, CD₃CN): δ -151.85 (¹¹BF₄), -151.91 (¹⁰BF₄).

HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₂₉H₂₉N₂O₂⁺ (M - BF₄)⁺: 437.2229;

otrzymano: 437.2231.

tetrafluoroboran 1-(((benzyloksy)karbonylo)amino)pirydyniowy (36j)



Wychodząc z jodku *N*-aminopirydyniowego (**38**, 4.0 mmol) i chloromrówczanu benzylu (1.2 ekwiw.) sól **36j** została otrzymana według procedury **C** w postaci białego ciała stałego (0.77 g, wydajność 61%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ 10.42 (br s, 1H), 8.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.66 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.17–8.13 (m, 2H), 7.44–7.38 (m, 5H), 5.29 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN): δ 154.0, 147.9, 146.6, 135.0, 129.0, 128.8, 128.7, 128.4, 69.2.

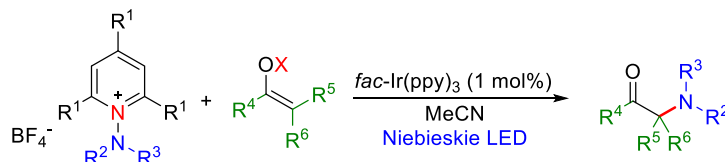
¹⁹F NMR (375 MHz, CD₃CN): δ -151.7 (¹¹BF₄), -151.8 (¹⁰BF₄).

HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₃H₁₃N₂O₂⁺ (M - BF₄)⁺: 229.0977;

otrzymano: 229.0977.

5.3.3. Procedura fotokatalitycznej reakcji aminowania π -nukleofili solami pirydyniowymi

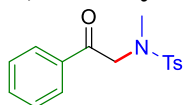
Procedura D



W szklanej fiołce zaopatrzonej w element magnetyczny umieszczono enol (jeśli jest ciałem stałym, 0.25 mmol, 1.0 ekwiw.), *fac*-Ir(ppy)₃ (0.04 mmol, 1.0 mol%) i sól *N*-aminopirydiniową (0.3 mmol, 1.2 ekwiw.). Fiolkę zamknięto gumową septą i w atmosferze Ar wprowadzono bezwodny MeCN (5 ml). Mieszaninę reakcyjną odgazowano poprzez przepuszczanie argonu przez 20 minut. Następnie, do fiołki wprowadzono enol (jeśli jest ciekły, 0.25 mmol, 1.0 ekwiw.) i naczynie reakcyjne umieszczono w fotoreaktorze. Reakcję prowadzono do pełnej konwersji enolu, w atmosferze Ar, naświetlając roztwór światłem o barwie niebieskiej. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej stosując żel krzemionkowy i mieszaninę heksan/Et₂O jako eluent (gradient w zakresie od 100% heksanu do 50% Et₂O w heksanie).

5.3.4. Charakterystyka produktów fotokatalitycznej reakcji aminowania π -nukleofili solami pirydyniowymi

***N*,4-dimetylo-*N*-(2-okso-2-fenyletylo)benzenosulfonamid (155b)**

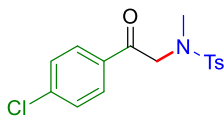


Wychodząc z enolu **47a** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydiniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155b** został otrzymany według procedury **D** w postaci beżowego ciała stałego (72 mg, wydajność 95%, 1 h). Widma ¹H i ¹³C NMR są zgodne z danymi literaturowymi.¹⁶²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00–7.94 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.7, 143.6, 134.9, 134.8, 133.8, 129.7, 128.8, 128.3, 127.6, 56.1, 35.6, 21.5.

***N*-(2-(4-chlorofenylo)-2-oksoetylo)-*N*,4-dimetylobenzenosulfonamid (155c)**

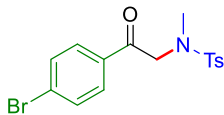


Wychodząc z enolu **47b** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155c** został otrzymany według procedury **D** w postaci białego ciała stałego (79 mg, wydajność 94%, 5 h). Widma ^1H i ^{13}C NMR są zgodne z danymi literaturowymi.¹⁶²

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.96–7.93 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.48–7.43 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 192.8, 143.8, 140.4, 134.5, 133.1, 129.8, 129.7, 129.2, 127.6, 56.1, 35.6, 21.5.

***N*-(2-(4-bromofenylo)-2-oksoetylo)-*N*,4-dimetylobenzenosulfonamid (155d)**

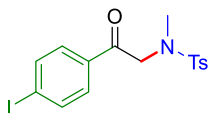


Wychodząc z enolu **47c** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155d** został otrzymany według procedury **D** w postaci białego ciała stałego (80 mg, wydajność 87%, 5 h). Widma ^1H i ^{13}C NMR są zgodne z danymi literaturowymi.¹⁶²

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 193.0, 143.8, 134.5, 133.5, 132.2, 129.9, 129.8, 129.1, 127.6, 56.1, 35.6, 21.5.

***N*-(2-(4-jodofenylo)-2-oksoetylo)-*N*,4-dimetylobenzenosulfonamid (155e)**



Wychodząc z enolu **47d** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155e** został otrzymany według procedury **D** w postaci białego ciała stałego (89 mg, wydajność 83%, 5 h).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.76–7.58 (m, 4H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 193.3, 143.8, 138.2, 134.5, 134.0, 129.7, 129.7, 127.6, 102.0, 56.1, 35.6, 21.6.

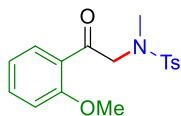
HRMS (ESI, m/z): obliczono dla $C_{16}H_{17}INO_3S$ ($M + H$)⁺: 429.9974;

otrzymano: 429.9973.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{16}H_{16}INO_3S$: C 44.77, H 3.76, N 3.26, S 7.47;

otrzymano: C 44.94, H 3.73, N 3.25, S 7.42.

***N*-(2-(2-metoksyfenylo)-2-oksoetylo)-*N*,4-dimetylobenzenosulfonamid (155f)**



Wychodząc z enolu **47e** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155f** został otrzymany według procedury **D** w postaci białego ciała stałego (67 mg, wydajność 80%, 16 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77–7.69 (m, 3H), 7.53–7.46 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J = 16.5, 8.1$ Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 195.1, 159.1, 143.2, 135.9, 134.6, 130.8, 129.5, 127.6, 125.5, 120.9, 111.5, 60.1, 55.6, 35.7, 21.5.

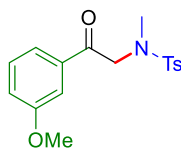
HRMS (ESI, m/z): obliczono dla $C_{17}H_{19}NO_4SNa$ ($M + Na$)⁺: 356.0932;

otrzymano: 356.0923.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{17}H_{19}NO_4S$: C 61.24, H 5.74, N 4.20, S 9.62;

otrzymano: C 61.25, H 5.89, N 4.08, S 9.68.

***N*-(2-(3-metoksyfenylo)-2-oksoetylo)-*N*,4-dimetylobenzenosulfonamid (155g)**



Wychodząc z enolu **47f** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155g** został otrzymany według procedury **D** w postaci białego ciała stałego (56 mg, wydajność 67%, 16 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.57–7.52 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 2.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.41–7.29 (m, 3H), 7.16–7.10 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.6, 159.9, 143.6, 136.1, 134.9, 129.8, 129.7, 127.6, 120.8, 120.5, 112.5, 56.2, 55.5, 35.6, 21.5.

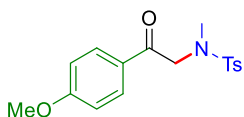
HRMS (ESI, m/z): obliczono dla $C_{17}H_{19}NO_4SNa$ ($M + Na$)⁺: 356.0932;

otrzymano: 356.0929.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{17}H_{19}NO_4S$: C 61.24, H 5.74, N 4.20, S 9.62;

otrzymano: C 61.09, H 5.64, N 4.10, S 9.48.

***N*-(2-(4-metoksyfenylo)-2-oksoetylo)-*N*,4-dimetylobenzenosulfonamid (155h)**

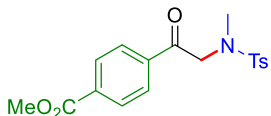


Wychodząc z enolu **47g** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155h** został otrzymany według procedury **D** w postaci białego ciała stałego (79 mg, wydajność 95%, 4 h). Widma ¹H i ¹³C NMR są zgodne z danymi literaturowymi.¹⁶²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98–7.96 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.95–6.92 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 192.2, 164.1, 143.6, 134.7, 130.7, 129.7, 127.8, 127.6, 114.0, 55.9, 55.5, 35.6, 21.5.

4-(2-(*N*,4-dimetylofenylosulfonamido)acetylo)benzoesan metylu (155i)



Wychodząc z enolu **47h** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155i** został otrzymany według procedury **D** w postaci białego ciała stałego (70 mg, wydajność 77%, 16 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.7, 166.2, 143.9, 138.1, 134.9, 134.7, 130.1, 129.9, 128.4, 127.7, 56.5, 52.7, 35.8, 21.7.

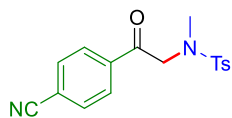
HRMS (ESI, m/z): obliczono dla $C_{18}H_{19}NO_5SNa$ ($M + Na$)⁺: 384.0882;

otrzymano: 384.0869.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{18}H_{19}NO_5S$: C 59.82, H 5.30, N 3.88, S 8.87;

otrzymano: C 59.65, H 5.43, N 3.81, S 8.88.

N-(2-(4-cyjanofenyl)-2-oksoetylo)-*N*,4-dimetylobenzenosulfonamid (155j)



Wychodząc z enolu **47i** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155j** został otrzymany według procedury **D** w postaci białego ciała stałego (66 mg, wydajność 80%, 16 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11–8.09 (m, 2H), 7.79–7.77 (m, 2H), 7.71–7.69 (m, 2H), 7.35–7.33 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.0, 144.0, 137.7, 134.2, 132.6, 129.8, 128.9, 127.6, 117.7, 117.1, 56.5, 35.7, 21.6.

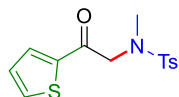
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₇H₁₆N₂O₃SNa (M + Na)⁺: 351.0779;

otrzymano: 351.0770.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₇H₁₆N₂O₃S: C 62.18, H 4.91, N 8.53, S 9.76;

otrzymano: C 61.90, H 4.75, N 8.63, S 9.86.

N,4-dimetylo-*N*-(2-okso-2-(tiofen-2-ylo)etylo)benzenosulfonamid (155k)



Wychodząc z enolu **161a** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155k** został otrzymany według procedury **D** w postaci białego ciała stałego (56 mg, wydajność 67%, 24 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (dd, *J* = 3.8 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.72–7.68 (m, 3H), 7.34–7.31 (m, 2H), 7.17–7.15 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 186.8, 143.7, 141.0, 134.5, 134.4, 133.2, 129.7, 128.4, 127.5, 56.3, 35.7, 21.5.

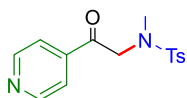
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₄H₁₅NO₃S₂Na (M + Na)⁺: 332.0391;

otrzymano: 332.0388.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₄H₁₅NO₃S₂: C 54.35, H 4.89, N 4.53, S 20.72;

otrzymano: C 54.55, H 4.86, N 4.55, S 20.67.

***N*,4-dimetylo-*N*-(2-okso-2-(pirydyn-4-ylo)etylo)benzenosulfonamid (155l)**



Wychodząc z enolu **161b** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155l** został otrzymany według procedury **D** w postaci białego ciała stałego (46 mg, wydajność 60%, 16 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85–7.83 (m, 2H), 7.78–7.76 (m, 2H), 7.72–7.70 (m, 2H), 7.36–7.34 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.7, 151.1, 143.9, 140.5, 134.4, 129.8, 127.5, 121.1, 56.4, 35.7, 21.5.

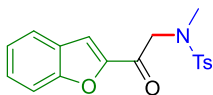
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₅H₁₇N₂O₃S (M + H)⁺: 305.0960;

otrzymano: 305.0961.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₅H₁₆N₂O₃S: C 59.19, H 5.30, N 9.20, S 10.53;

otrzymano: C 59.20, H 5.32, N 9.05, S, 10.62.

***N*-(2-(benzofuran-2-ylo)-2-oksoetylo)-*N*,4-dimetylobenzenosulfonamid (155m)**



Wychodząc z enolu **161c** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155m** został otrzymany według procedury **D** w postaci białego ciała stałego (67 mg, wydajność 78%, 16 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75–7.72 (m, 4H), 7.58–7.56 (m, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.35–7.31 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 184.8, 155.7, 150.5, 143.7, 134.8, 129.7, 128.8, 127.5, 126.8, 124.2, 123.6, 114.6, 112.4, 56.0, 35.8, 21.5.

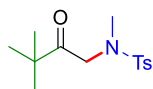
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₈H₁₈NO₄S (M + H)⁺: 344.0957;

otrzymano: 344.0954.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₈H₁₇NO₄S: C 62.96, H 4.99, N 4.08, S 9.34;

otrzymano: C 62.85, H 4.89, N 3.93, S 9.15.

N-(3,3-dimetylo-2-oksobutylo)-*N*,4-dimetylobenzenosulfonamid (**155n**)



Wychodząc z enolu **161d** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155n** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (56 mg, wydajność 79%, 5 h).

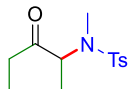
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.14 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 209.1, 143.3, 135.7, 129.5, 127.4, 77.3, 77.0, 76.7, 53.7, 43.3, 35.4, 26.2, 21.5.

HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₄H₂₁NO₃SNa (M + Na)⁺: 306.1140;
otrzymano: 306.1129.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₄H₂₁NO₃S: C 59.34, H 7.47, N 4.94, S 11.31;
otrzymano: C 59.56, H 7.43, N 4.78, S 11.28.

N,4-dimetylo-*N*-(3-oksopentan-2-yl)benzenosulfonamid (**155o**)



Wychodząc z enolu **161e** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155o** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (44 mg, wydajność 65%, 16 h).

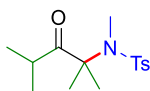
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.57 (q, *J* = 7 Hz, 1H), 2.69–2.61 (m, 4H), 2.58–2.52 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 209.1, 143.6, 136.0, 129.8, 127.1, 59.9, 32.4, 30.0, 21.5, 11.4, 7.7.

HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₃H₁₉NO₃SNa (M + Na)⁺: 292.0983;
otrzymano: 292.0979.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₃H₁₉NO₃S: C 57.97, H 7.11, N 5.20, S 11.90;
otrzymano: C 57.83, H 6.97, N 5.04, S 12.06.

N-(2,4-dimetylo-3-oksopentan-2-ylo)-*N*,4-dimetylobenzenosulfonamid (**155p**)



Wychodząc z enolu **161f** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155p** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (38 mg, wydajność 52%, 24 h).

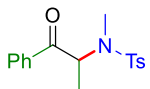
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.42–3.32 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 215.0, 143.4, 137.2, 129.5, 127.8, 68.0, 34.3, 32.0, 23.7, 21.5, 20.9.

HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₅H₂₃NO₃SNa (M + Na)⁺: 320.1289;
otrzymano: 320.1296.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₅H₂₃NO₃S: C 60.58, H 7.80, N 4.71, S 10.78;
otrzymano: C 60.48, H 7.68, N 4.76, S, 10.81.

N,4-dimetylo-*N*-(1-okso-1-fenylpropan-2-ylo)benzenosulfonamid (**155r**)



Wychodząc z enolu **161g** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155r** został otrzymany według procedury **D** w postaci beżowego ciała stałego (72 mg, wydajność 91%, 16 h).

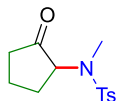
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.12–8.07 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.62–7.55 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.66 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 197.5, 143.6, 136.0, 135.1, 133.5, 129.7, 129.0, 128.71, 127.4, 55.3, 29.8, 21.5, 12.4.

HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₇H₂₀NO₃S (M + H)⁺: 318.1164;
otrzymano: 318.1161.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₇H₁₉NO₃S: C 64.33, H 6.03, N 4.41, S 10.10;
otrzymano: C 64.08, H 5.99, N 4.31, S 10.21.

***N*,4-dimetylo-*N*-(2-oksocyklopentylo)benzenosulfonamid (155s)**



Wychodząc z enolu **161h** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155s** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (29 mg, wydajność 44%, 24 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.46–4.41 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.33–2.25 (m, 1H), 2.20–2.14 (m, 1H), 2.06–1.99 (m, 2H), 1.87–1.78 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 212.8, 143.3, 136.4, 129.5, 127.4, 64.8, 35.4, 30.4, 25.7, 21.4, 17.8.

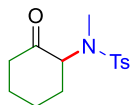
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₃H₁₈NO₃S (M + H)⁺: 268.1007;

otrzymano: 268.1002.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₃H₁₇NO₃S: C 58.41, H 6.41, N 5.24, S 11.99;

otrzymano: C 58.66, H 6.28, N 5.15, S 11.82.

***N*,4-dimetylo-*N*-(2-oksocykloheksylo)benzenosulfonamid (155t)**



Wychodząc z enolu **161i** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155t** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (38 mg, wydajność 54%, 24 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.65 (dd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.45–2.42 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.33–2.25 (m, 1H), 2.15–2.02 (m, 2H), 1.99–1.93 (m, 1H), 1.87–1.75 (m, 2H), 1.62–1.53 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 205.6, 143.1, 136.7, 129.5, 127.2, 64.6, 41.8, 32.2, 30.5, 26.6, 24.7, 21.5.

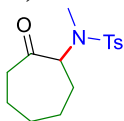
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₄H₂₀NO₃S (M + H)⁺: 282.1164;

otrzymano: 282.1155.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₄H₁₉NO₃S: C 59.76, H 6.81, N 4.98, S 11.39;

otrzymano: C 59.75, H 6.79, N 4.90, S 11.46.

***N*,4-dimetylo-*N*-(2-oksocykloheptylo)benzenosulfonamid (155u)**



Wychodząc z enolu **161j** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155u** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (62 mg, wydajność 84%, 24 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.74 (dd, *J* = 9.5 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.54 (ddd, *J* = 16.4 Hz, *J* = 5.9 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35–2.27 (m, 1H), 1.95–1.76 (m, 4H), 1.73–1.60 (m, 3H), 1.36–1.26 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 209.0, 143.1, 136.6, 129.5, 127.2, 65.4, 42.0, 30.8, 30.3, 29.5, 28.3, 23.3, 21.5.

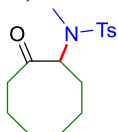
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₅H₂₁NO₃SNa (M + Na)⁺: 318.1140;

otrzymano: 318.1133.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₅H₂₁NO₃S: C 60.99, H 7.17, N 4.74, S 10.85;

otrzymano: C 60.93, H 7.21, N 4.55, S 10.69.

***N*,4-dimetylo-*N*-(2-oksocyklooktylo)benzenosulfonamid (155w)**



Wychodząc z enolu **161k** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155w** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (70 mg, wydajność 90%, 24 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.76 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.50 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.22–2.15 (m, 1H), 2.06–1.94 (m, 1H), 1.85–1.62 (m, 5H), 1.56–1.43 (m, 3H), 1.13–1.07 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 213.9, 143.3, 136.5, 129.6, 127.0, 60.2, 42.6, 31.5, 31.2, 27.8, 24.9, 23.6, 23.6, 21.5.

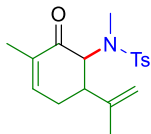
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₆H₂₃NO₃SNa (M + Na)⁺: 332.1296;

otrzymano: 332.1286.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₆H₂₃NO₃S: C 62.11, H 7.49, N 4.53, S 10.36;

otrzymano: C 62.26, H 7.40, N 4.36, S 10.47.

***N*,4-dimetylo-*N*-(3-metylo-2-okso-6-(prop-1-en-2-ylo)cykloheks-3-en-1-ylo)benzeno-sulfonamid (155x)**



Wychodząc z enolu **161l** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155x** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (33 mg, wydajność 39%, 5 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.72–6.70 (m, 1H), 4.93–4.90 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.01–2.94 (m, 1H), 2.72–2.65 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.40–2.37 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.73 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 195.4, 144.0, 143.9, 142.9, 136.6, 135.4, 129.1, 128.0, 114.8, 65.3, 48.4, 31.6, 29.6, 21.5, 17.7, 15.7.

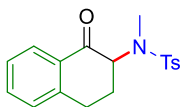
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₈H₂₄NO₃S (M + H)⁺: 334.1477;

otrzymano: 334.1468.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₈H₂₃NO₃S: C 64.84, H 6.95, N 4.20, S 9.61;

otrzymano: C 64.62, H 6.93, N 4.25, S 9.44.

***N*,4-dimetylo-*N*-(1-okso-1,2,3,4-tetrahydropentalen-2-ylo)benzenosulfonamid (155y)**



Wychodząc z enolu **161m** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155y** został otrzymany według procedury **D** w postaci beżowego ciała stałego (47 mg, wydajność 57%, 16 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.32–7.30 (m, 2H), 7.29–7.23 (m, 2H), 4.93 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 3.26 (ddd, *J* = 17.3, 12.2, 5.3 Hz, 1H), 3.10–3.02 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.40–2.29 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.4, 143.3, 143.2, 136.8, 133.9, 132.3, 129.5, 128.7, 127.8, 127.5, 126.9, 63.5, 30.3, 29.3, 29.2, 21.6.

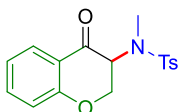
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₈H₁₉NO₃SNa (M + Na)⁺: 352.0983;

otrzymano: 352.0978.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₈H₁₉NO₃S: C 65.63, H 5.81, N 4.25, S 9.73;

otrzymano: C 65.52, H 5.85, N 4.25, S 9.73.

***N*,4-dimetylo-*N*-(4-oksochroman-3-ylo)benzenosulfonamid (155z)**



Wychodząc z enolu **161n** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **155z** został otrzymany według procedury **D** w postaci białego ciała stałego (36 mg, wydajność 44%, 24 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.51–7.46 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.04–6.97 (m, 2H), 5.11 (dd, *J* = 12.6 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 10.8 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 12.6 Hz, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 188.6, 161.4, 143.6, 136.5, 135.9, 129.6, 127.5, 127.5, 122.0, 120.8, 118.0, 69.3, 59.6, 31.3, 21.6.

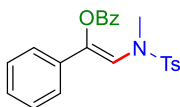
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₇H₁₈NO₄S (M + H)⁺: 332.0957;

otrzymano: 332.0941.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₇H₁₇NO₄S: C 61.62, H 5.17, N 4.23, S 9.67;

otrzymano: C 61.71, H 5.12, N 4.12, S 9.86.

benzoesan 2-(*N*,4-dimetylofenylosulfonamido)-1-fenyłowinylowy (160)



Wychodząc z enolu **156** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **160** został otrzymany według procedury **D** w postaci beżowego ciała stałego (46 mg, wydajność 45%, 16 h).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.03–7.98 (m, 4H), 7.64–7.59 (m, 4H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.6, 143.8, 135.3, 134.9, 134.4, 129.6, 129.1, 128.6, 127.6, 65.2, 32.4, 21.6.

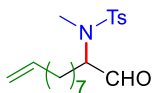
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₂₃H₂₁NO₄SNa (M + Na)⁺: 430.1089;

otrzymano: 430.1094.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₂₃H₂₁NO₄S: C 67.79, H 5.19, N 3.44, S 7.87;

otrzymano: C 67.62, H 5.20, N 3.26, S 8.01.

***N*,4-dimetylo-*N*-(1-okso-2-en-2-yl)benzenosulfonamid (166a)**



Wychodząc z enolu **162a** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **166a** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (59 mg, wydajność 67%, 16 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.47 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.86–5.75 (m, 1H), 5.02–4.96 (m, 1H), 4.95–4.91 (m, 1H), 4.41 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.06–2.01 (m, 2H), 1.87–1.78 (m, 1H), 1.44–1.24 (m, 11H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 199.3, 143.6, 139.0, 136.6, 129.7, 127.2, 114.2, 65.6, 33.7, 30.4, 29.1, 29.0, 28.9, 28.8, 25.9, 25.6, 21.5.

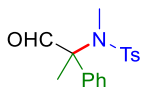
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₉H₂₉NO₃SNa (M + Na)⁺: 374.1766;

otrzymano: 374.1761.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₉H₂₉NO₃S: C 64.92, H 8.32, N 3.98, S 9.12;

otrzymano: C 65.03, H 8.34, N 3.96, S 9.19.

***N*,4-dimetylo-*N*-(1-okso-2-fenylpropan-2-yl)benzenosulfonamid (166b)**



Wychodząc z enolu **162b** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **166b** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (72 mg, wydajność 91%, 10 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.74 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.42–7.32 (m, 7H), 2.48 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.71 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 191.9, 144.1, 135.9, 135.7, 129.8, 129.4, 128.8, 128.1, 127.5, 72.7, 31.7, 21.6, 14.6.

HRMS (ESI, m/z): obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}$ ($M + \text{Na}$) $^+$: 340.0983;

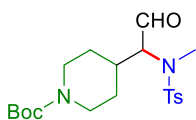
otrzymano: 340.0973.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$: C 64.33, H 6.03, N 4.41, S 10.10;

otrzymano: C 64.07, H 5.93, N 4.38, S 9.94.

4-(1-(*N*,4-dimetylofenylosulfonamido)-2-oksoetylo)piperidyno-1-karboksylan

tert-butylu (**166c**)



Wychodząc z enolu **162c** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **166c** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (48 mg, wydajność 47%, 7 h).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.44 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.13–4.08 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.72–2.65 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.01–1.93 (m, 1H), 1.85–1.80 (m, 1H), 1.59–1.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.33–1.17 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 197.6, 154.6, 143.9, 136.4, 129.8, 127.2, 79.6, 68.7, 33.8, 30.9, 29.5, 28.7, 28.4, 21.5.

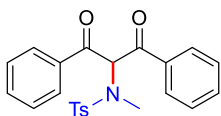
HRMS (ESI, m/z): obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$ ($M + \text{Na}$) $^+$: 433.1773;

otrzymano: 433.1773.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C 58.51, H 7.37, N 6.82, S 7.81;

otrzymano: C 58.40, H 7.34, N 6.79, S, 7.94.

N-(1,3-diokso-1,3-difenylopropan-2-yl)-*N*,4-dimetylobenzenosulfonamid (**167a**)



Wychodząc z 1,3-diketonu **163a** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **167a** został otrzymany według procedury **D** w postaci beżowego ciała stałego (47 mg, wydajność 46%, 16 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 4H), 7.65–7.59 (m, 4H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.6, 143.8, 135.3, 134.9, 134.2, 129.6, 129.1, 128.6, 127.6, 65.2, 32.4, 21.6.

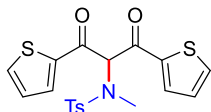
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₂₃H₂₁NO₄SNa (M + Na)⁺: 430.1089;

otrzymano: 430.1081.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₂₃H₂₁NO₄S: C 67.79, H 5.19, N 3.44, S 7.87;

otrzymano: C 67.72, H 5.30, N 3.36, S 7.86.

***N*-(1,3-diokso-1,3-di(tiofen-2-ylo)propan-2-ylo)-*N*,4-dimetylobenzenosulfonamid (167b)**



Wychodząc z 1,3-diketonu **163b** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **167b** został otrzymany według procedury **D** w postaci żółtego ciała stałego (47 mg, wydajność 45%, 16 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00–7.95 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 4.9, 0.7 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 4.8, 4.1 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 185.6, 144.0, 141.6, 135.5, 135.1, 133.9, 129.6, 128.8, 127.5, 66.6, 32.7, 21.6.

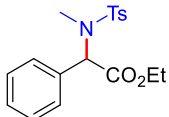
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₉H₁₇NO₄S₃Na (M + Na)⁺: 442.0217;

otrzymano: 442.0210.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₉H₁₇NO₄S₃: C 54.39, H 4.08, N 3.34, S 22.93;

otrzymano: C 54.43, H 3.96, N 3.42, S 22.87.

2-(*N*,4-dimetylofenylosulfonamido)-2-fenyloctan etylu (168)



Wychodząc z enolu **164** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **168** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (9 mg, wydajność 10%, 24 h).

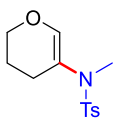
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35–7.22 (m, 7H), 5.85 (s, 1H), 4.08–4.02 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.6, 143.4, 136.3, 133.8, 129.5, 128.8, 128.6, 128.6, 127.3, 62.4, 61.2, 30.8, 21.5, 14.0.

HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₈H₂₁NO₄SNa (M + Na)⁺: 370.1089;

otrzymano: 370.1073.

***N*-(3,4-dihydro-2*H*-piran-5-yl)-*N*,4-dimetylobenzenosulfonamid (169a)**



Wychodząc z 3,4-dihydro-2*H*-piranu (**165**, 0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **169a** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (8 mg, wydajność 12%, 16 h).

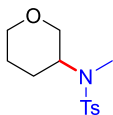
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31–7.26 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.91–3.85 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (td, *J* = 6.2, 1.2 Hz, 2H), 1.87–1.78 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 145.9, 143.3, 135.6, 129.4, 127.6, 117.6, 65.6, 37.5, 22.8, 22.0, 21.5.

HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₁₃H₁₇NO₃SNa (M + Na)⁺: 290.0827;

otrzymano: 290.0831.

***N*,4-dimetylo-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-3-yl)benzenosulfonamid (169b)**



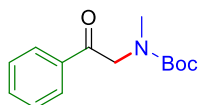
Wychodząc z 3,4-dihydro-2*H*-piranu (**165**, 0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) z dodatkiem cykloheksanotolu (0.5 mmol) związek **169b** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (22 mg, wydajność 33%, 16 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.94–3.85 (m, 1H), 3.85–3.78 (m, 1H), 3.69–3.62 (m, 1H), 3.24–3.15 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.69–1.59 (m, 3H), 1.58–1.55 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.3, 137.0, 129.8, 127.0, 69.3, 67.6, 53.1, 29.7, 27.2, 25.8, 21.5.

HRMS (ESI, m/z): obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}$ ($M + \text{Na}$) $^+$: 292.0983;
otrzymano: 292.0978.

metylo-(2-okso-2-fenyletylo)karbaminian *tert*-butylu (155aa)

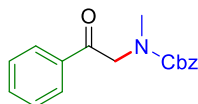


Wychodząc z enolu **158** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36f** (0.3 mmol) związek **155aa** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (55 mg, wydajność 89%, 1 h). Widma ^1H i ^{13}C NMR są zgodne z danymi literaturowymi.¹⁶³

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) mieszanina rotamerów: δ 7.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H + drugi rotamer 2H), 7.60–7.54 (m, 1H + drugi rotamer 1H), 7.49–7.42 (m, 2H + drugi rotamer 2H), 4.66 (s, 2H, pierwszy rotamer), 4.57 (s, 2H, drugi rotamer), 2.96 (s, 3H, drugi rotamer), 2.93 (s, 3H, pierwszy rotamer), 1.48 (s, 9H, pierwszy rotamer), 1.37 (s, 9H, drugi rotamer).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) mieszanina rotamerów: δ 195.2, 194.8, 156.2, 155.7, 135.3, 133.4, 128.8, 128.7, 127.9, 127.7, 80.00, 55.7, 55.1, 35.7, 35.6, 28.4, 28.2.

metylo-(2-okso-2-fenyletylo)karbaminian benzylu (155ab)



Wychodząc z enolu **158** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36g** (0.3 mmol) związek **155ab** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (30 mg, wydajność 42%, 1 h).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) mieszanina rotamerów: δ 7.97–7.86 (m, 2H + drugi rotamer 2H), 7.62–7.55 (m, 1H + drugi rotamer 1H), 7.50–7.20 (m, 7H + drugi rotamer 7H), 5.19 (s, 2H, pierwszy rotamer), 5.11 (s, 2H, drugi rotamer), 4.74 (s, 2H, pierwszy rotamer), 4.68 (s, 2H, drugi rotamer), 3.04 (s, 3H), 3.03 (s, 3H, drugi rotamer).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) mieszanina rotamerów: δ 194.6, 194.2, 156.9, 156.4, 136.7, 136.6, 135.2, 135.1, 133.63, 133.60, 128.81, 128.76, 128.5, 128.4, 128.0, 127.91, 127.89, 127.80, 127.78, 67.5, 67.3, 55.6, 55.3, 36.2, 35.5.

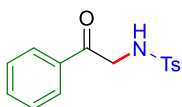
HRMS (ESI, m/z): obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$: 306.1106;

otrzymano: 306.1092.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C 72.07, H 6.05, N 4.94;

otrzymano: C 72.35, H 5.99, N 4.74.

4-metylo-*N*-(2-okso-2-fenyletylo)benzenosulfonamid (155ac)

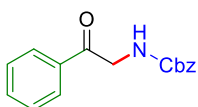


Wychodząc z enolu **47a** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36a** (0.3 mmol) związek **155ac** został otrzymany według procedury **D** w postaci białego ciała stałego (67 mg, wydajność 92%, 16 h). Widma ^1H i ^{13}C NMR są zgodne z danymi literaturowymi.⁶⁰

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.45 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 192.6, 143.7, 136.2, 134.4, 133.8, 129.8, 129.0, 127.9, 127.2, 48.7, 21.5.

(2-okso-2-fenyletylo)karbaminian benzylu (155ad)

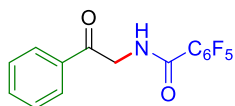


Wychodząc z enolu **47a** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36j** (0.3 mmol) związek **155ad** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (32 mg, wydajność 48%, 48 h). Widma ^1H i ^{13}C NMR są zgodne z danymi literaturowymi.¹⁶⁴

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.41–7.29 (m, 5H), 5.80 (br s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.72 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 194.0, 156.3, 136.4, 134.4, 134.0, 128.9, 128.5, 128.2, 128.1, 127.9, 67.0, 47.9.

2,3,4,5,6-pentafluoro-*N*-(2-okso-2-fenyletylo)benzamid (155ae)



Wychodząc z enolu **47a** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36k** (0.3 mmol) związek **155ae** został otrzymany według procedury **D** w postaci białego ciała stałego (47 mg, wydajność 57%, 16 h).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 2H), 7.69–7.60 (m, 1H), 7.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.25 (br s, 1H), 4.96 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 193.0, 157.4, 145.4 (m), 143.4 (m), 141.4 (m), 138.7 (m), 136.7 (m), 134.5, 133.9, 129.0, 128.0, 111.0 (t, $J = 18.5$ Hz), 46.9.

$^{19}\text{F NMR}$ (375 MHz, CDCl_3): δ -139.92–140.18 (m, 2F), -150.30 (tt, $J = 20.7, 3.2$ Hz, 1F), -159.82–160.18 (m, 2F).

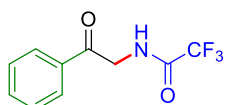
HRMS (ESI, m/z): obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{NO}_2\text{F}_5\text{Na}$ ($M + \text{Na}$) $^+$: 352.0373;

otrzymano: 352.0365.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_5\text{NO}_2$: C 54.72, H 2.45, N 4.25;

otrzymano: C 54.66, H 2.39, N, 4.44.

2,2,2-trifluoro-*N*-(2-okso-2-fenyletylo)acetamid (155af)



Wychodząc z enolu **47a** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36l** (0.3 mmol) związek **155af** został otrzymany według procedury **D** w postaci białego ciała stałego (42 mg, wydajność 72%, 16 h). Widma ^1H i ^{13}C NMR są zgodne z danymi literaturowymi.¹⁶⁵

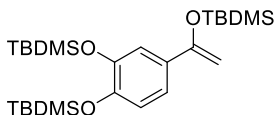
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.48 (br s, 1H), 4.82 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 192.0, 157.2 (q, $J = 37.8$ Hz), 134.7, 133.7, 129.1, 128.0, 115.7 (q, $J = 287.3$ Hz), 46.2.

$^{19}\text{F NMR}$ (375 MHz, CDCl_3): δ -75.7.

5.3.5. *Synteza adrenalonu*

((4-(1-((*tert*-butylodimetylosililo)oksy)winylo)-1,2-fenyleno)bis-(oksy))bis(*tert*-butylodimetylosilan) (171)



Roztwór 3,4-dihydroksyacetoenu (**170**, 0.5 mmol, 1.0 ekwiw.) w bezwodnym DCM (0.1 M) umieszczono w łaźni lodowej i schłodzono do 0 °C. Następnie wkroplono Et₃N (1.75 mmol, 3.5 ekwiw.) i TBDMSOTf (1.75 mmol, 3.5 ekwiw.). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej, w atmosferze Ar przez 16 h. Po tym czasie, do mieszaniny reakcyjnej dodano nasycony roztwór NaCl. Fazę organiczną oddzielono, a fazę wodną przemyto chlorkiem metylenu. Połączone fazy organiczne osuszono Na₂SO₄, przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na zdezaktywowanym Al₂O₃ (obojętny Al₂O₃ zdezaktywowany przez dodatek 15% wag. H₂O), stosując heksan jako eluent. Otrzymano 226 mg związku **171** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność 91%).

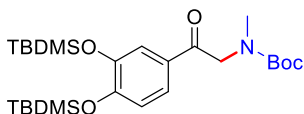
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 1.03–0.98 (m, 27H), 0.21 (d, *J* = 3.7 Hz, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.7, 147.1, 146.3, 131.4, 120.4, 118.6, 118.4, 89.0, 25.9, 25.9, 18.5, 18.4, 18.3, –4.08, –4.12, –4.6.

HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₂₆H₅₁O₃Si₃ (M + H)⁺: 495.3146;

otrzymano: 495.3138.

(2-(3,4-bis((*tert*-butylodimetylosililo)oksy)fenylo)-2-oksoetylo)(metylo)karbaminian *tert*-butylu (155ag)



Wychodząc z enolu **171** (0.46 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36f** (0.55 mmol) związek **155ag** został otrzymany według procedury **D** w postaci bezbarwnego oleju (188 mg, wydajność 80%, 16 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) miesznina rotamerów: δ 7.46–7.41 (m, 2H + drugi rotamer 2H), 6.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H + drugi rotamer 1H), 4.59 (s, 2H, pierwszy rotamer), 4.48 (s, 2H, drugi rotamer), 2.95 (s, 3H, pierwszy rotamer), 2.92 (s, 3H, drugi rotamer), 1.48 (s, 9H, pierwszy rotamer), 1.36 (s, 9H, drugi rotamer), 0.98 (s, 18H + drugi rotamer 18H), 0.21–0.21 (m, 12H + drugi rotamer 12H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) miesznina rotamerów: δ 192.1, 152.7, 147.2, 143.5, 134.8, 129.6, 128.6, 127.6, 122.8, 120.7, 120.5, 55.8, 35.6, 25.9, 25.8, 21.5, 18.5, 18.4.

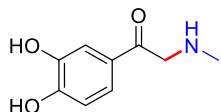
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla C₂₆H₄₇NO₅Si₂Na (M + Na)⁺: 532.2890;

otrzymano: 532.2879.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₂₆H₄₇NO₅Si₂: C 61.25, H 9.29, N 2.75;

otrzymano: C 61.13, H 9.16, N, 2.65.

Adrenalon (172)



Związek **155ag** (188 mg, 0.37 mmol) rozpuszczono w DCM (10 ml), a następnie wkroplono TFA (1.3 mmol, 3.5 ekwiw.). Reakcję prowadziło w temperaturze pokojowej przez 1 h. Po tym czasie, do mieszaniny reakcyjnej dodano wodny nasycony roztwór NaHCO_{3(nas.)} do osiągnięcia pH ≈ 8. Oddzielono fazę organiczną, a fazę wodną przemyto DCM (3 × 30 mL). Połączone fazy organiczne osuszono Na₂SO₄, przesączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 67 mg związku **172** w postaci żółtego oleju (wydajność ilościowa). Widma ¹H i ¹³C NMR są zgodne z danymi literaturowymi.¹⁶⁶

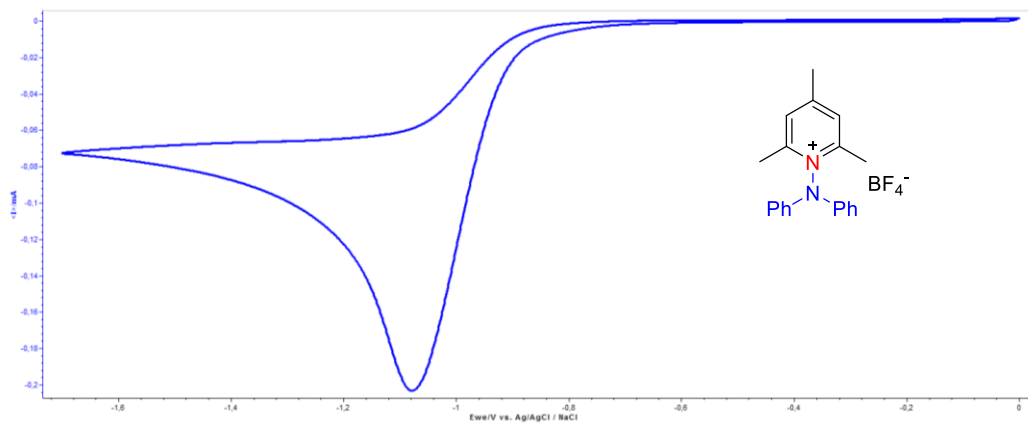
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.82–9.70 (m, 2H), 7.40–7.39 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 1H), 4.56–4.54 (m, 2H), 2.90 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 192.1, 152.7, 147.2, 128.6, 127.6, 120.7, 120.5, 55.8, 35.6.

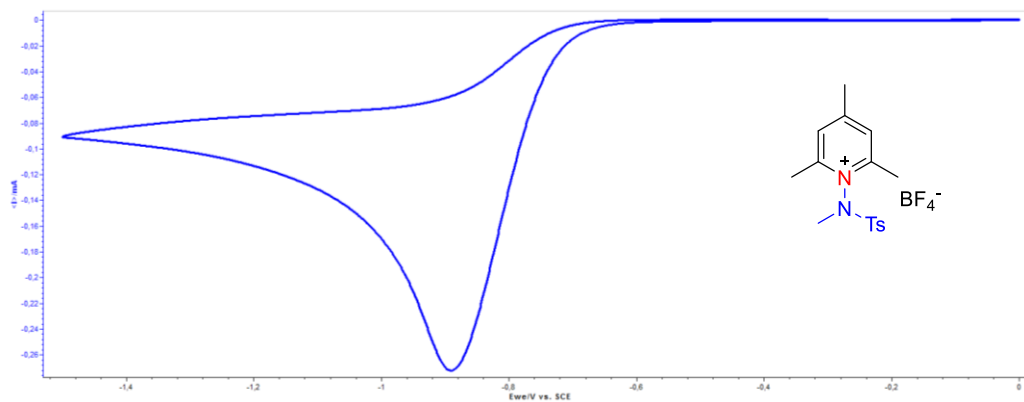
5.3.6. Pomiary woltamperometrii cyklicznej

Pomiary woltamperometrii cyklicznej soli *N*-aminopirydyniowych **36** wykonywano przy użyciu układu pomiarowego opisanego w podpunkcie 5.2.3 stosując bezwodny MeCN jako rozpuszczalnik (Rysunek 5.6.).

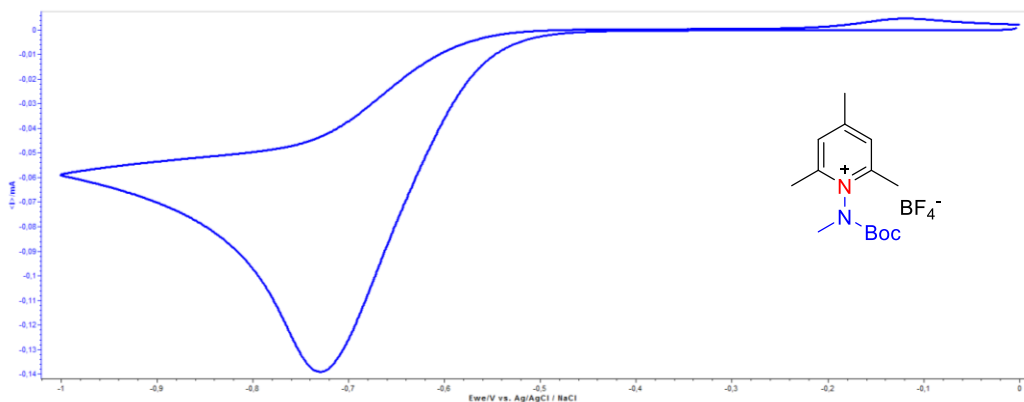
- Sól *N*-aminopirydyniowa **36d**



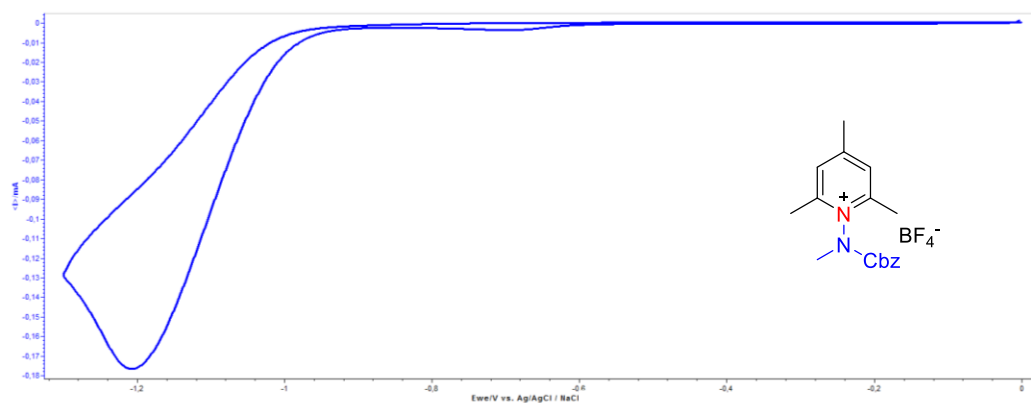
- Sól *N*-aminopirydyniowa **36e**



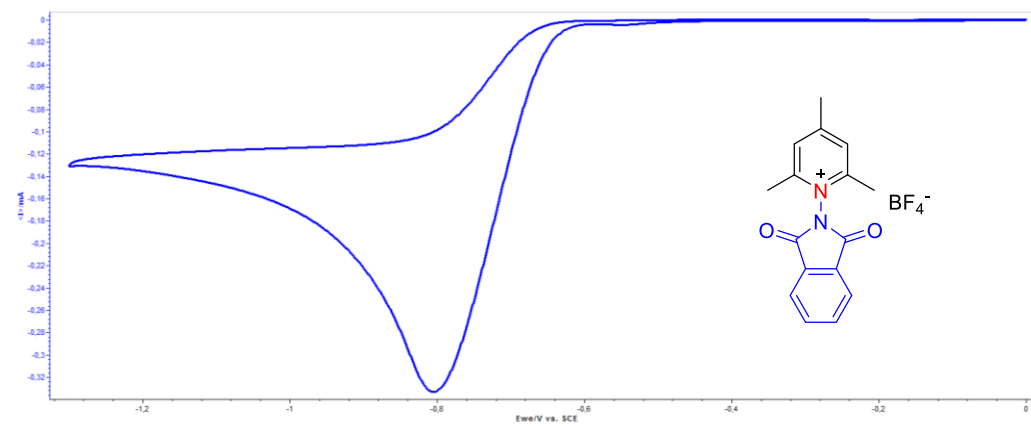
- Sól *N*-aminopirydyniowa **36f**



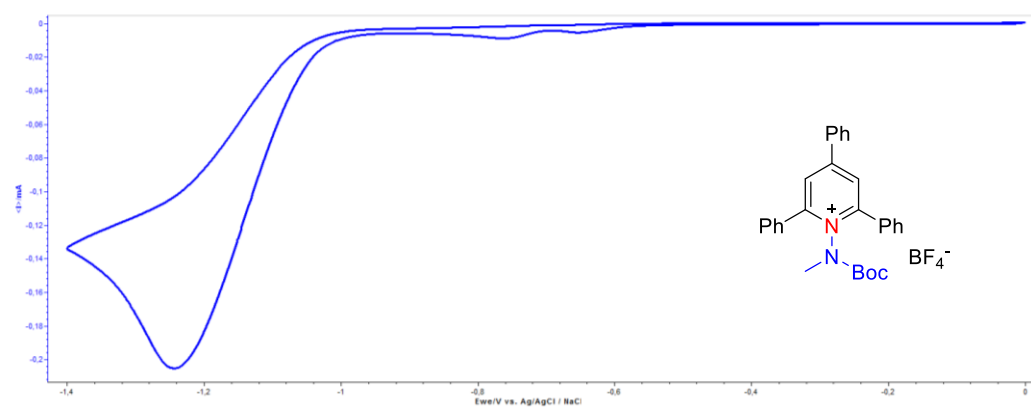
- Sól *N*-aminopirydyniowa **36g**



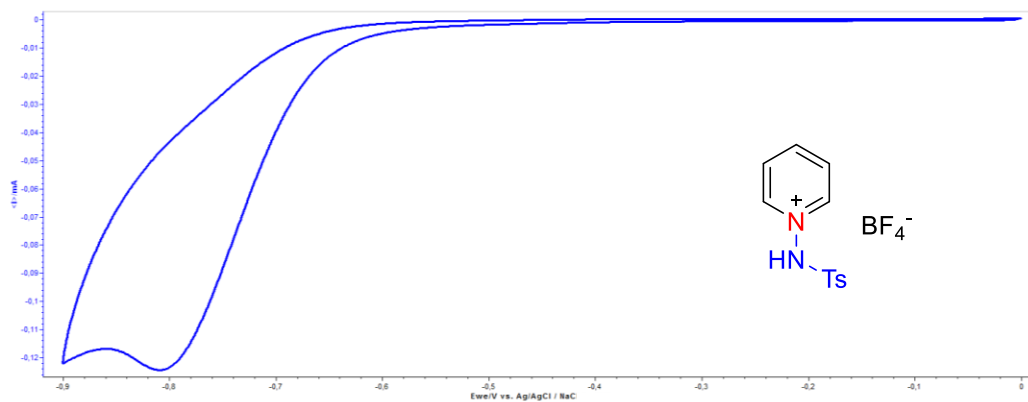
- Sól *N*-aminopirydyniowa **36h**



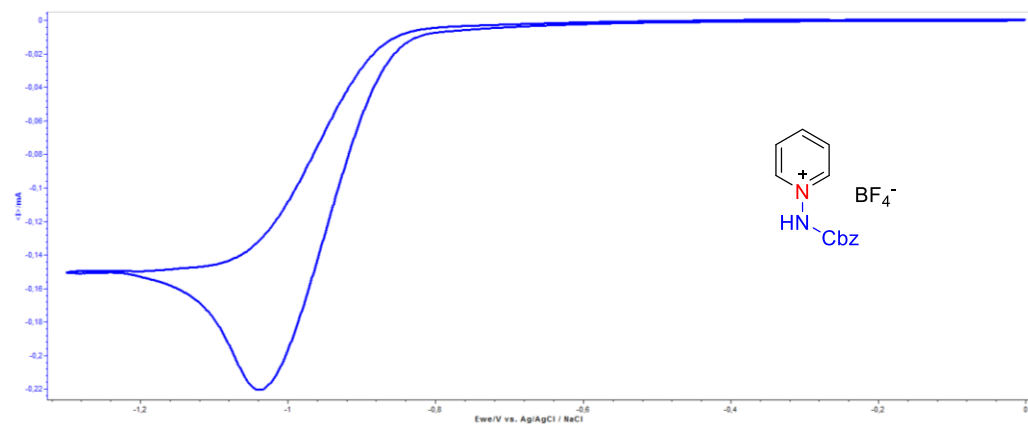
- Sól *N*-aminopirydyniowa **36i**



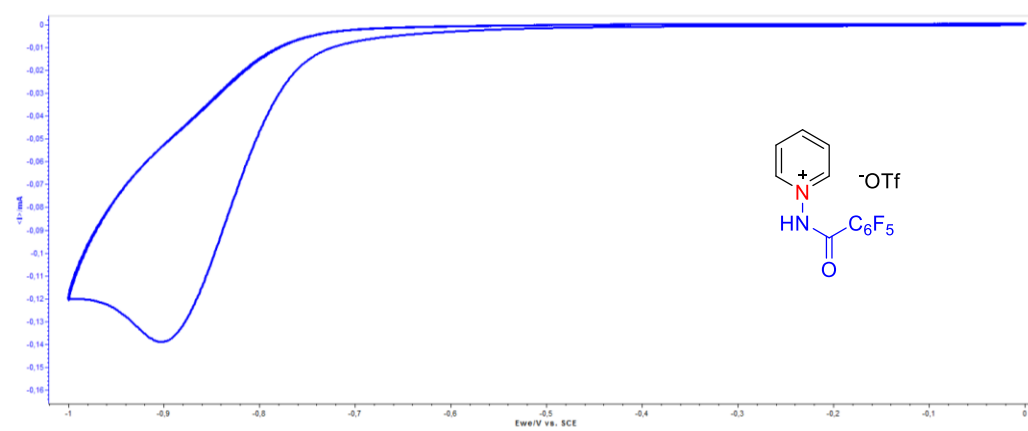
- Sól *N*-aminopirydyniowa **36a**



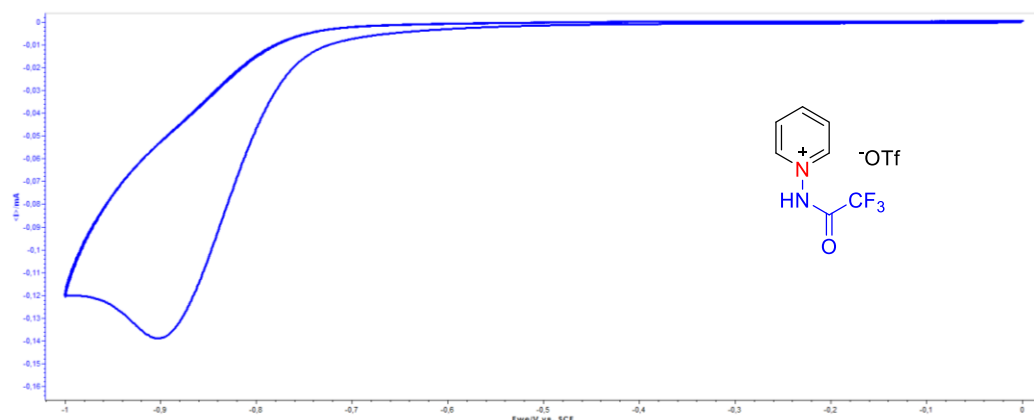
- Sól *N*-aminopirydyniowa **36j**



- Sól *N*-aminopirydyniowa **36k**



- Sól *N*-aminopirydyniowa **36l**



Rysunek 5.6. Woltamperogramy cykliczne soli *N*-aminopirydyniowych **36**.

Do wyznaczenia potencjałów redukcji soli *N*-aminopirydyniowych **36** użyto punktów przegięcia fal woltamperometrycznych. Wartości potencjałów względem elektrody kalomelowej (*vs.* SCE) obliczano odejmując 0.0045 V od potencjałów wyznaczonych eksperymentalnie (Tabela 5.3.).

Tabela 5.3. Wartości potencjałów redukcji soli *N*-aminopirydyniowych **36**.^a

Sól <i>N</i> -aminopirydyniowa	$E_{\text{red}}^{(0)}$ [V]
36d	-1.02
36e	-0.85
36f	-0.68
36g	-1.14
36h	-0.76
36i	-1.17
36a	-0.77
36j	-0.98
36k	-0.86
36l	-0.82

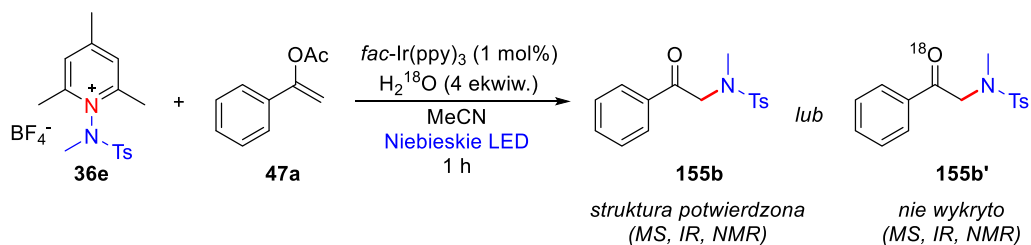
^aZ pomiarów woltamperometrii cyklicznej wykonanych w bezwodnym MeCN, w obecności 100 mM (*n*-C₄H₉)₄NClO₄, przy szybkości skanowania $\nu = 100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$, potencjały *vs.* SCE.

5.3.7. Badania mechanistyczne

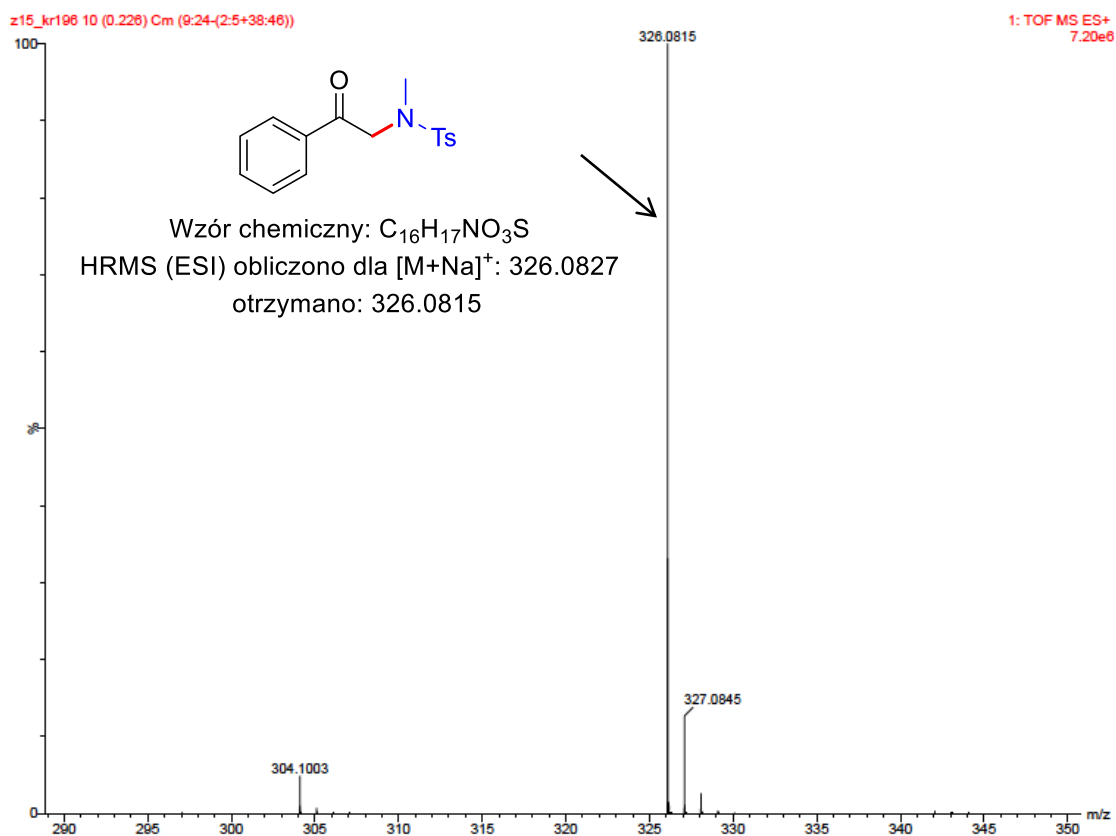
Eksperyment z dodatkiem H₂¹⁸O

Reakcja enolu **47a** z solą *N*-aminopirydyniową **36e**, w obecności *fac*-Ir(ppy)₃ i pod wpływem naświetlania światłem widzialnym, prowadzi do ketonu **155b**. W celu ustalenia w jaki sposób przebiega etap odbezpieczenia enolu przeprowadziłam eksperyment

z dodatkiem H_2^{18}O . Wykluczył on możliwość nukleofilowej addycji cząsteczki H_2O do kationu **Int-96** (Schemat 3.15), ponieważ nie otrzymałam nawet śladowych ilości produktu **155b'** z atomem ^{18}O (Schemat 5.1., Rysunek 5.7.).



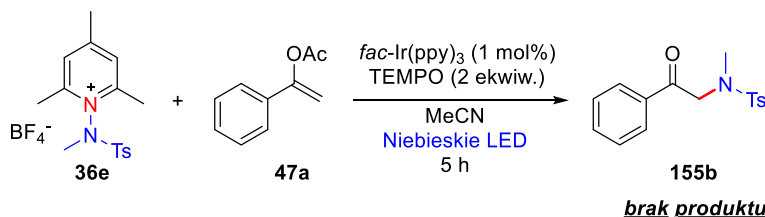
Schemat 5.1. Eksperyment z dodatkiem H_2^{18}O . Warunki reakcji: enol **47a** (0.1 mmol), sól **36e** (1.2 ekwiw.), $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ (1 mol%), H_2^{18}O (4.0 ekwiw.), suchy MeCN ($c = 0.05 \text{ M}$), temp. pok. (20-22 °C), w atmosferze Ar. Po 1 h naświetlania niebieskimi diodami LED zarejestrowano widmo HRMS – nie zaobserwowano obecności **155b'** z atomem ^{18}O .



Rysunek 5.7. Widmo HRMS mieszaniny reakcyjnej po eksperymencie z dodatkiem H_2^{18}O .

Eksperyment z dodatkiem TEMPO

Aby potwierdzić rodnikowy charakter reakcji aminowania wiązań podwójnych bogatych w elektrony solami *N*-aminopirydynowymi **36** przeprowadziłam eksperyment z dodatkiem 2,2,6,6-tetrametylopiperidynylooksylu (TEMPO), który stosowany jest jako pułapka rodnikowa (Schemat 5.2.). Brak produktu **155b** po 5 h prowadzenia reakcji potwierdza całkowite zahamowanie procesu.



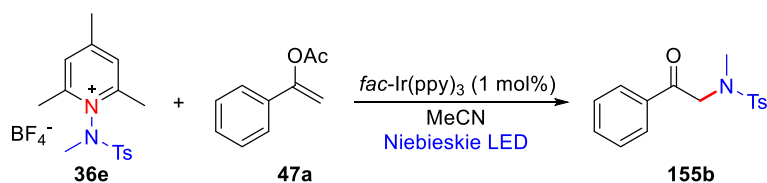
Schemat 5.2. Eksperyment z dodatkiem TEMPO. Warunki reakcji: enol **47a** (0.1 mmol), sól **36e** (1.2 ekwiw.), *fac*-Ir(ppy)₃ (1 mol%), TEMPO (2.0 ekwiw.), suchy MeCN (*c* = 0.05 M), temp. pok. (20-22 °C), w atmosferze Ar. Po 5 h naświetlania niebieskimi diodami LED nie zaobserwowano żadnych śladów produktu **155b**.

Pomiary spektroskopii EPR

Widma EPR rejestrowane były na spektrometrze Magnostech MS200. Ponieważ stężenie wolnych rodników w mieszaninie reakcyjnej jest zbyt niskie, aby można je było wykryć bezpośrednio, pomiary EPR przeprowadzono w obecności pułapki spinowej – *N*-tlenku 5,5-dimetylopirolidyny (DMPO). Warunki pomiaru:

- pułapka spinowa: *N*-tlenek 5,5-dimetylopirolidyny (DMPO)
- indukcja pola magnetycznego: 333 mT
- szerokość linii rezonansowej: 7.9 mT
- amplituda linii rezonansowej: 0.06 mT
- moc mikrofalowa: 6.3 mW
- szybkość skanowania: 30 s
- liczba skanów: 4

Widma EPR zarejestrowano po 10 minutach naświetlania niebieskimi diodami LED mieszaniny reakcyjnej (Schemat 5.3.) oraz roztworu soli *N*-aminopirydynowej **36e** w MeCN. Ten sam wzór zarejestrowanych sygnałów (Rysunek 3.11A.) potwierdza obecność indywidualów paramagnetycznych tego samego rodzaju w obu badanych próbkach.



Schemat 5.3. Pomiary spektroskopii EPR. Warunki reakcji: enol **47a** (0.1 mmol), sól **36e** (1.2 ekwiw.), *fac*-Ir(ppy)₃ (1 mol%), suchy MeCN ($c = 0.05$ M), temp. pok. (20–22 °C), w atmosferze Ar. Po 10 min naświetlania niebieskimi diodami LED dodano DMPO i zarejestrowano widmo EPR.

Eksperymenty wygaszania fluorescencji Sterna-Volmera

Eksperymenty wygaszania fluorescencji *fac*-Ir(ppy)₃ Sterna-Volmera wykonano dla obu reagentów stosowanych w modelowej reakcji aminowania enoli. Przygotowano roztwór *fac*-Ir(ppy)₃ w bezwodnym MeCN o stężeniu $1.21 \cdot 10^{-5}$ M. Przed wykonaniem eksperymentów SV roztwór odgazowano poprzez przepuszczanie argonu na płucze ultradźwiękowej przez 20 minut. Następnie, w atmosferze Ar, przeniesiono 2 ml roztworu do kwarcowej kuwety zaopatrzonej w silikonową septę PTFE. Reagenty wygaszające fluorescencję PC dodawano małymi porcjami (maksymalna zmiana stężenia reagenta wynosiła 0.005 M) w postaci stałej (sól pirydyniowa **36e**) lub ciekłej (enol **47a**), przepuszczając strumień Ar przez roztwór *fac*-Ir(ppy)₃ po każdej porcji. Stałe szybkości wygaszania fluorescencji, $k_{q(36e)}$ i $k_{q(47a)}$ wyznaczono zgodnie z poniższym równaniem:

$$\frac{I_0}{I} = 1 + k_q \cdot \tau \cdot C_q$$

gdzie: I_0 – wartość fluorescencji *fac*-Ir(ppy)₃ bez reagenta wygaszającego fluorescencję, I – wartość fluorescencji dla danej próbki, τ – czas życia fotokatalizatora w stanie wzbudzonym bez dodatku reagentów wygaszających fluorescencję, k_q – stała szybkości wygaszania fluorescencji, C_q – stężenie reagenta wygaszającego fluorescencję w próbce dla wartości I .

Wyznaczone stałe szybkości wygaszania fluorescencji:

$$k_{q(36e)} = 5.90 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

$k_{q(47a)}$ – nie zaobserwowano wygaszania fluorescencji

Wyznaczanie wydajności kwantowej aminowania π -nukleofili

Do wyznaczenia wydajności kwantowej reakcji aminowania π -nukleofili użyto specjalnie przystosowanego zestawu znajdującego się na Uniwersytecie w Razybonie.

Do kwarcowej kuwety zaopatrzonej w magnetyczny element mieszający wprowadzono sól *N*-aminopirydyniową **36e** (0.12 mmol, 1.2 ekwiw.) oraz *fac*-Ir(ppy) (1 mol%). Kuwetę

zamknięto gumową septą i w atmosferze Ar dodano bezwodny MeCN (2 ml). Mieszaninę reakcyjną odgazowano przepuszczając strumień Ar przez 20 min, a następnie dodano enol **47a** (0.1 mmol, 1.0 ekwiw.). Pomiar wydajności kwantowej przeprowadzono w szczelnie zakrytym aparacie, aby zminimalizować wpływ światła pochodzącego z otoczenia.

W pierwszym pomiarze w wiązce diody LED o $\lambda = 446$ nm umieszczono kuwetę z czystym MeCN (2 ml) i przy użyciu skalibrowanej fotodiody umieszczonej poziomo względem kuwety zmierzono moc transmitowaną przez rozpuszczalnik (P_{ref}). Następnie, w wiązce diody umieszczono kuwetę zawierającą mieszaninę reakcyjną i w analogiczny sposób zmierzono moc transmitowaną przez próbkę ($P_{próbka}$). Próbkę była naświetlana przez ściśle określony czas, po którym wyznaczono wydajność powstającego produktu **155b** (metodą chromatografii gazowej) oraz transmitowaną moc (Tabela 5.4.).

Wydajność kwantową obliczono ze wzoru:

$$\Phi = \frac{N_{produkt}}{N_f} = \frac{N_A \cdot n_{produkt}}{\frac{E_{\text{światło}}}{E_f}} = \frac{N_A \cdot n_{produkt}}{\frac{P_{abs} \cdot t}{\frac{h \cdot c}{\lambda}}} = \frac{h \cdot c \cdot N_A \cdot n_{produkt}}{\lambda \cdot (P_{ref} - P_{próbka}) \cdot t}$$

gdzie: Φ – wydajność kwantowa; $N_{produkt}$ – liczba utworzonych cząsteczek produktu; N_f – liczba zaabsorbowanych fotonów; N_A – stała Avogadra [mol^{-1}]; $n_{produkt}$ – liczba moli utworzonych cząsteczek produktu [mol]; $E_{\text{światło}}$ – energia zaabsorbowanego światła [J]; E_f – energia pojedynczego fotonu [J]; P_{abs} – pochłonięta moc promieniowania [W]; t – czas naświetlania [s]; h – stała Plancka [$\text{J}\cdot\text{s}$]; c – prędkość światła [$\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$]; λ – długość fali źródła światła (446 nm) [m]; P_{ref} – moc światła transmitowana przez rozpuszczalnik [W]; $P_{próbka}$ – moc światła transmitowana przez mieszaninę reakcyjną [W].

Tabela 5.4. Wyznaczanie wydajności kwantowej aminowania π -nukleofili dla różnych czasów naświetlania mieszaniny reakcyjnej.

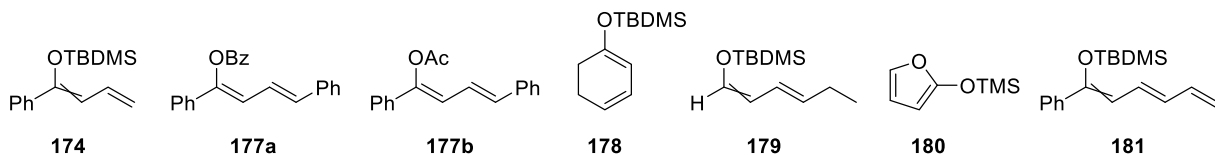
Czas naświetlania [min]	P_{ref} [mW]	$P_{próbka}$ [μ W]	Wydajność 155b ^a [%]	Φ
20	116.0	761.0	20	0.078
51	114.1	191.5	67	0.104

^aWydajność określona na podstawie GC.

Na podstawie wykonanych eksperymentów obliczono średnią wartość wydajności kwantowej: $\Phi = 0.091 \pm 0.013$.

5.3.8. Aminowanie enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych - synteza i charakterystyka π -nukleofili

W fotokatalitycznych reakcjach aminowania enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych stosowane były poniższe substraty:

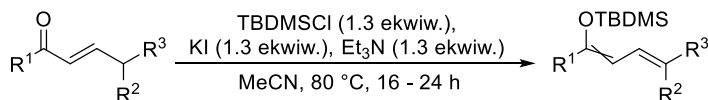


Związki **177a**,¹⁶⁷ **177b**¹⁶⁷ i **178**¹⁴⁰ zostały przygotowane według procedur literaturowych.

Związek **180** jest odczynnikiem dostępnym handlowo i był wykorzystywany bez dodatkowego oczyszczania.

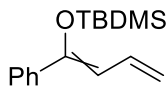
Związek **179** otrzymano zgodnie z procedurą **A**, natomiast związki **174** i **181** zgodnie z poniższą procedurą:

Procedura E



Do roztworu związku karbonylowego (5.0 mmol, 1.0 ekwiw.) i KI (6.5 mmol, 1.3 ekwiw.) w bezwodnym MeCN (0.5 M), w atmosferze Ar, wkroplono Et_3N (6.5 mmol, 1.3 ekwiw.) i dodano w jednej porcji TBDMSCl (6.5 mmol, 1.3 ekwiw.). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do 80 °C i reakcję prowadzono przez 16-24 godziny (stopień konwersji substratu karbonylowego określano metodą TLC) w atmosferze Ar. Po tym czasie reakcję schłodzono do temperatury pokojowej i zatrzymano dodając nasycony roztwór NaCl. Fazę organiczną oddzielono, a fazę wodną ekstrahowano dwukrotnie Et_2O . Połączone fazy organiczne przemyto wodą i nasyconym roztworem solanki, osuszono Na_2SO_4 , przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na zdeaktywowanym Al_2O_3 (obojętny Al_2O_3 zdeaktywowany przez dodatek 15% wag. H_2O), stosując heksan jako eluent.

tert-butylodimetylo((1-fenylobuta-1,3-dien-1-ylo)oksy)silan (mieszanina izomerów Z/E) (174)



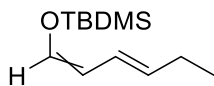
Wychodząc z 1-fenylobut-2-en-1-onu (5.0 mmol) związek **174** został otrzymany według procedury **E**. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej otrzymując 1.18 g bezbarwnego oleju (wydajność = 91%, 24 h, stosunek izomerów *Z/E* ~ 8:7).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.54–7.52 (m, 2H), 7.48–7.42 (m, 2H), 7.40–7.28 (m, 6H + CHCl₃), 6.81 (dt, *J* = 17.1, 10.6 Hz, 1H), 6.51 (dt, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 17.1, 1.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 16.8, 1.5 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 10.3, 1.4 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.12 (s, 6H), 0.02 (s, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 153.3, 150.8, 138.9, 137.5, 133.7, 132.0, 128.8, 128.2, 128.0, 128.0, 127.9, 125.9, 114.2, 113.2, 112.7, 112.5, 25.9, 25.7, 18.4, 18.2, -4.0, -4.4.

HRMS (EI, *m/z*): obliczono dla C₁₆H₂₄OSi: 260.1596;
otrzymano: 260.1592.

tert-butylo((3E)-heksa-1,3-dien-1-iloxy)dimetylosilan (mieszanina izomerów Z/E) (179)



Wychodząc z heks-2-enalu (5.0 mmol) związek **179** został otrzymany według procedury **A**. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej otrzymując 0.84 g bezbarwnego oleju (wydajność = 79%, 16 h, stosunek izomerów *Z/E* ~ 6:5).

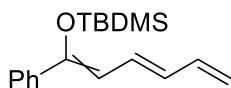
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.53 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 5.97 – 5.78 (m, 2H + 1H), 5.68 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.49 (dt, *J* = 15.2, 6.5 Hz, 1H), 5.19 (dt, *J* = 10.6, 7.4 Hz, 1H), 2.17 – 2.01 (m, 2H + 2H), 1.01 – 0.96 (m, 3H + 3H), 0.93 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.16 (s, 6H), 0.14 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.6, 142.8, 131.0, 129.0, 124.9, 123.6, 113.6, 109.2, 25.8, 25.6, 21.0, 18.3, 14.3, 13.8, -5.3.

HRMS (EI, *m/z*): obliczono dla C₁₂H₂₄OSi: 212.1596;
otrzymano: 212.1602.

tert-butylodimetylo(((3E)-1-fenylheksa-1,3,5-trien-1-yl)oksy)silan

(mieszanina izomerów Z/E) (179)



Wychodząc z 1-fenyl-2,4-heksendien-1-onu (3.5 mmol, otrzymany zgodnie z procedurą literaturową¹⁶⁸) związek **181** został otrzymany według procedury **E**. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej otrzymując 0.68 g żółtej, oleistej cieczy (wydajność = 68%, 20 h, stosunek izomerów *Z/E* ~ 3:2).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.51 – 7.49 (m, 2H), 7.44 – 7.42 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 2H + 1H), 7.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.66 (ddd, *J* = 15.1, 11.1, 0.6 Hz, 1H), 6.48 – 6.37 (m, 1H + 1H), 6.34 – 6.15 (m, 1H + 2H), 5.99 (dd, *J* = 11.1, 0.5 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.20 (dt, *J* = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 5.12 (dt, *J* = 16.8, 0.8 Hz, 1H), 5.04 (dt, *J* = 10.1, 0.7 Hz, 1H), 4.97 (dt, *J* = 10.1, 0.7 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.09 (s, 6H), -0.00 (s, 6H).

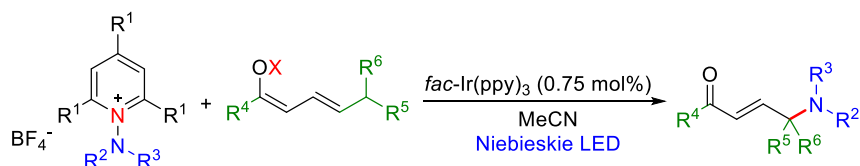
¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 153.7, 151.4, 138.7, 137.8, 137.5, 137.4, 130.5, 130.2, 130.0, 128.73, 128.71, 128.3, 128.03, 127.96, 127.9, 125.7, 115.7, 114.8, 112.1, 111.8, 25.9, 25.7, 18.4, 18.2, -4.0, -4.4.

HRMS (EI, *m/z*): obliczono dla C₁₈H₂₆OSi: 286.1753;

otrzymano: 286.1758.

5.3.9. Procedura fotokatalitycznej reakcji aminowania enoli α,β-nienasyconych związków karbonylowych

Procedura F

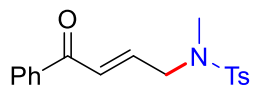


W szklanej fiolce zaopatrzonej w element magnetyczny umieszczono enol (jeśli jest ciałem stałym, 0.25 mmol, 1.0 ekwiw.), *fac*-Ir(ppy)₃ (0.01875 mmol, 0.75 mol%) i sól *N*-aminopirydyniową (0.325 mmol, 1.3 ekwiw.). Fiolkę zamknięto gumową septą i w atmosferze Ar wprowadzono bezwodny MeCN (5 ml). Mieszaninę reakcyjną

odgazowano poprzez przepuszczanie argonu przez 20 minut. Następnie, do fiolki wprowadzono enol (jeśli jest ciekły, 0.25 mmol, 1.0 ekwiw.) i naczynie reakcyjne umieszczono w fotoreaktorze. Reakcję prowadzono do pełnej konwersji enolu, w atmosferze Ar, naświetlając roztwór światłem o barwie niebieskiej. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej stosując żel krzemionkowy i mieszaninę heksan/EtOAc jako eluent (gradient w zakresie od 100% heksanu do 50% EtOAc w heksanie).

5.3.10. Charakterystyka produktów fotokatalitycznej reakcji aminowania enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych

(E)-N,4-dimetylo-N-(4-okso-4-fenylbut-2-en-1-yl)benzenosulfonamid (175a)



Wychodząc z enolu **174** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **175a** został otrzymany według procedury **F** w postaci białego ciała stałego (74 mg, wydajność 90%, 1 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.91 – 7.88 (m, 2H), 7.72 – 7.70 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (dt, J = 15.4, 1.7 Hz, 1H), 6.85 (dt, J = 15.4, 5.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 189.8, 143.8, 141.8, 137.3, 134.4, 133.1, 129.9, 128.6, 128.6, 127.6, 127.4, 51.5, 35.2, 21.5.

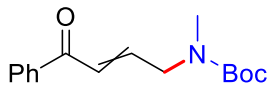
HRMS (ESI, m/z): obliczono dla (C₁₈H₁₉NO₃S + Na)⁺: 352.0983;

otrzymano: 352.0984.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₈H₁₉NO₃S: C 65.63, H 5.81, N 4.25, S 9.73;

otrzymano: C 65.57, H 5.85, N 4.21, S 9.50.

metylo(4-okso-4-fenylobut-2-en-1-ylo)karbaminian *tert*-butylu (mieszanina izomerów *E/Z*) (175b)



Wychodząc z enolu **174** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36f** (0.3 mmol) związek **175b** został otrzymany według procedury **F** w postaci bezbarwnego oleju (52 mg, wydajność 76%, 1 h, stosunek izomerów *E/Z* ~ 6:5).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.08 – 6.77 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 190.5, 190.0, 155.5, 143.8, 137.5, 132.9, 128.6, 128.5, 128.3, 126.3, 125.2, 80.00, 50.5, 49.8, 34.5, 28.4.

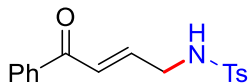
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla (C₁₆H₂₁NO₃ + Na)⁺: 298.1419;

otrzymano: 298.1423.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₆H₂₁NO₃: C 69.79, H 7.69, N 5.09;

otrzymano: C 69.65, H 7.70, N 5.18.

(*E*)-4-metylo-*N*-(4-okso-4-fenylobut-2-en-1-ylo)benzenosulfonamid (175c)



Wychodząc z enolu **174** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36a** (0.3 mmol) związek **175c** został otrzymany według procedury **F** w postaci beżowego ciała stałego (58 mg, wydajność 74%, 1 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.01 (dt, *J* = 15.4, 1.8 Hz, 1H), 6.83 (dt, *J* = 15.4, 4.9 Hz, 1H), 5.30 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.87 (ddd, *J* = 6.3, 4.9, 1.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 189.8, 143.9, 142.3, 137.2, 136.8, 133.1, 129.9, 128.6, 127.1, 126.4, 44.3, 21.5.

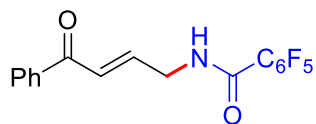
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla (C₁₇H₁₇NO₃S + Na)⁺: 338.0827;

otrzymano: 338.0825.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₇H₁₇NO₃S: C 64.74, H 5.43, N 4.44, S 10.17;

otrzymano: C 65.50, H 5.48, N 4.48, S 10.27.

(E)-2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(4-okso-4-fenylobut-2-en-1-ylo)benzamid (175d)



Wychodząc z enolu **174** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36k** (0.3 mmol) związek **175d** został otrzymany według procedury **F** w postaci białego ciała stałego (41 mg, wydajność 46%, 16 h).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.15 (dt, *J* = 15.5, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dt, *J* = 15.5, 4.8 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.42 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 190.2, 157.5, 145.2 (m), 143.2 (m), 142.3, 141.4 (m), 138.7 (m), 137.1, 136.6 (m), 133.3, 128.7, 128.5, 126.3, 111.2 (m), 41.2.

¹⁹F NMR (375 MHz, CDCl₃): δ -140.32–140.63 (m, 2F), -150.13 (tt, *J* = 20.8, 2.9 Hz, 1F), -159.55–159.84 (m, 2F).

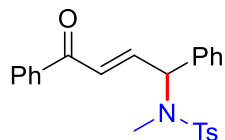
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla (C₁₇H₁₀NO₂F₅ + Na)⁺: 378.0529;

otrzymano: 378.0526.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₇H₁₀NO₂F₅: C 57.47, H 2.84, N 3.94;

otrzymano: C 57.75, H 2.85, N 3.87.

(E)-N,4-dimetylo-N-(4-okso-1,4-difenylobut-2-en-1-ylo)benzenosulfonamid (182)



Wychodząc z enolu **177a** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **182** został otrzymany według procedury **F** w postaci żółtego oleju (80 mg, wydajność 79%, 16 h).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 3H), 7.26 – 7.22 (m, 4H + CHCl₃), 7.05 (dd, *J* = 15.5, 6.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 15.5, 0.9 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 189.3, 143.6, 142.1, 137.2, 136.8, 136.7, 133.2, 129.7, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 127.3, 61.5, 30.2, 21.4.

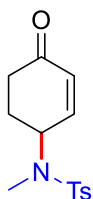
HRMS (ESI, m/z): obliczono dla $(\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na})^+$: 428.1296;

otrzymano: 428.1288.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$: C 71.09, H 5.72, N 3.45, S 7.91;

otrzymano: C 70.83, H 5.67, N 3.69, S 8.08.

N,4-dimetylo-*N*-(4-oksocykloheks-2-en-1-ylo)benzenosulfonamid (**183**)



Wychodząc z enolu **178** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **183** został otrzymany według procedury **F** w postaci białego ciała stałego (31 mg, wydajność 45%, 1 h).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.45 (dt, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.01 (ddd, $J = 10.3, 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 4.93 (ddd, $J = 10.2, 5.4, 2.5$ Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.59 – 2.37 (m, 5H), 2.08 – 1.95 (m, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 197.1, 150.2, 143.8, 136.3, 132.2, 130.0, 127.1, 54.5, 36.6, 29.8, 27.2, 21.5.

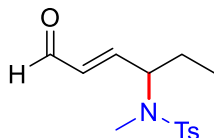
HRMS (ESI, m/z): obliczono dla $(\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na})^+$: 302.0827;

otrzymano: 302.0818.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: C 60.19, H 6.13, N 5.01, S 11.48;

otrzymano: C 60.13, H 6.11, N 5.22, S 11.56.

(*E*)-*N*,4-dimetylo-*N*-(6-oksoheks-4-en-3-ylo)benzenosulfonamid (**184**)



Wychodząc z enolu **179** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **184** został otrzymany według procedury **F** w postaci bezbarwnego oleju (20 mg, wydajność 28%, 16 h).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.48 (dd, *J* = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 6.01 (ddd, *J* = 15.9, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.61 (ddd, *J* = 10.5, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.75 – 1.50 (m, 2H + H₂O), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 192.8, 153.0, 143.6, 136.6, 133.2, 129.7, 127.2, 59.2, 28.6, 24.1, 21.5, 10.7.

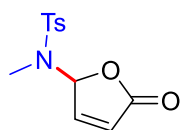
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla (C₁₄H₁₉NO₃S + Na)⁺: 304.0983;

otrzymano: 304.0980.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₄H₁₉NO₃: C 59.76, H 6.81, N 4.98, S 11.40;

otrzymano: C 59.73, H 6.86, N 5.12, S 11.52.

***N*,4-dimetylo-*N*-(5-okso-2,5-dihydrofuran-2-yl)benzenosulfonamid (185)**



Wychodząc z enolu **180** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **185** został otrzymany według procedury **F** w postaci białego ciała stałego (50 mg, wydajność 74%, 1 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H + CHCl₃), 6.87 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 5.6, 1.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.0, 151.2, 144.5, 134.1, 129.9, 128.0, 125.7, 88.8, 28.3, 21.6.

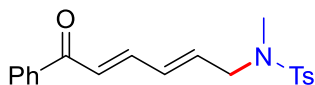
HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla (C₁₂H₁₃NO₄S + Na)⁺: 290.0463;

otrzymano: 290.0464.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₂H₁₃NO₄S: C 53.92, H 4.90, N 5.24, S 12.00;

otrzymano: C 53.73, H 4.91, N 5.09, S 11.93.

***N*,4-dimetylo-*N*-((2*E*, 4*E*)-6-okso-6-fenylheksa-2,4-dien-1-yl)benzenosulfonamid (186)**



Wychodząc z enolu **181** (0.25 mmol) i soli *N*-aminopirydyniowej **36e** (0.3 mmol) związek **186** został otrzymany według procedury **F** w postaci żółtego oleju (36 mg, wydajność 41%, 3 h).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 14.9, 11.3 Hz, 1H), 6.04 (dt, *J* = 15.2, 6.2 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 190.4, 143.7, 142.9, 137.0, 137.3, 134.5, 132.9, 131.9, 129.8, 128.6, 128.4, 127.4, 126.2, 51.9, 34.8, 21.5.

HRMS (ESI, *m/z*): obliczono dla (C₂₀H₂₁NO₃S + Na)⁺: 378.1140;

otrzymano: 378.1136.

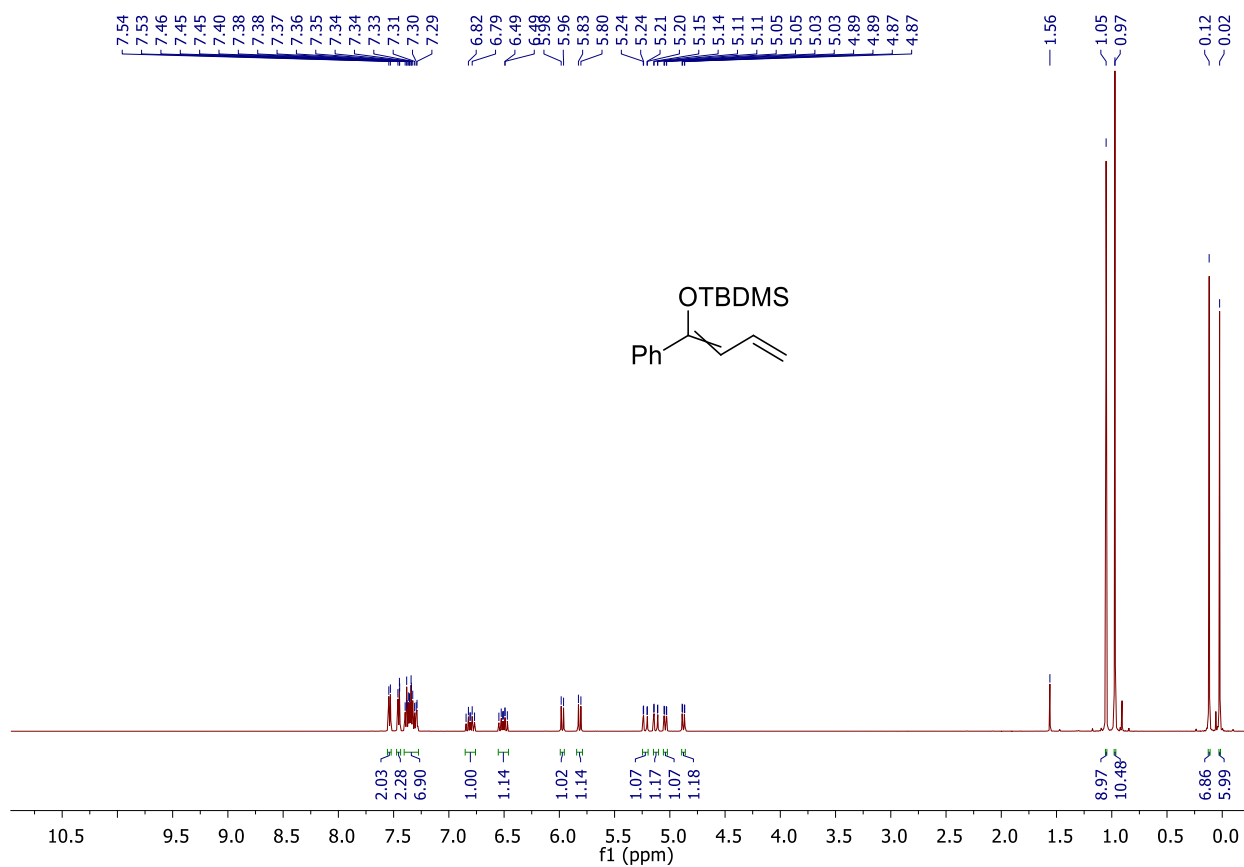
Analiza elementarna (%) obliczono dla C₂₀H₂₁NO₃S: C 67.58, H 5.95, N 3.94, S 9.02;

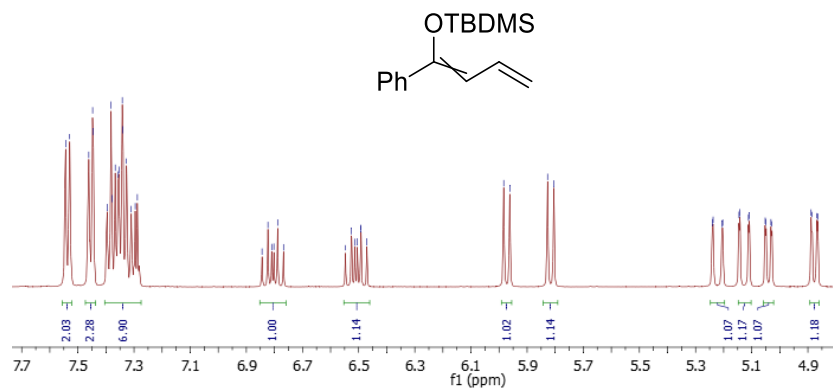
otrzymano: C 67.35, H 5.94, N 4.05, S 8.99.

5.3.11. Aminowanie enoli α,β -nienasyconych związków karbonylowych – widma $^1\text{H NMR}$ i $^{13}\text{C NMR}$

W poniższym podrozdziale zamieszczam jedynie widma $^1\text{H NMR}$ i $^{13}\text{C NMR}$ związków dotychczas nieopublikowanych. Widma pozostałych związków dostępne są w materiałach uzupełniających do publikacji *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 15834–15844.

***tert*-butylodimetylo((1-fenylbuta-1,3-dien-1-yl)oksy)silan (mieszanina izomerów *Z/E*)
(174)**

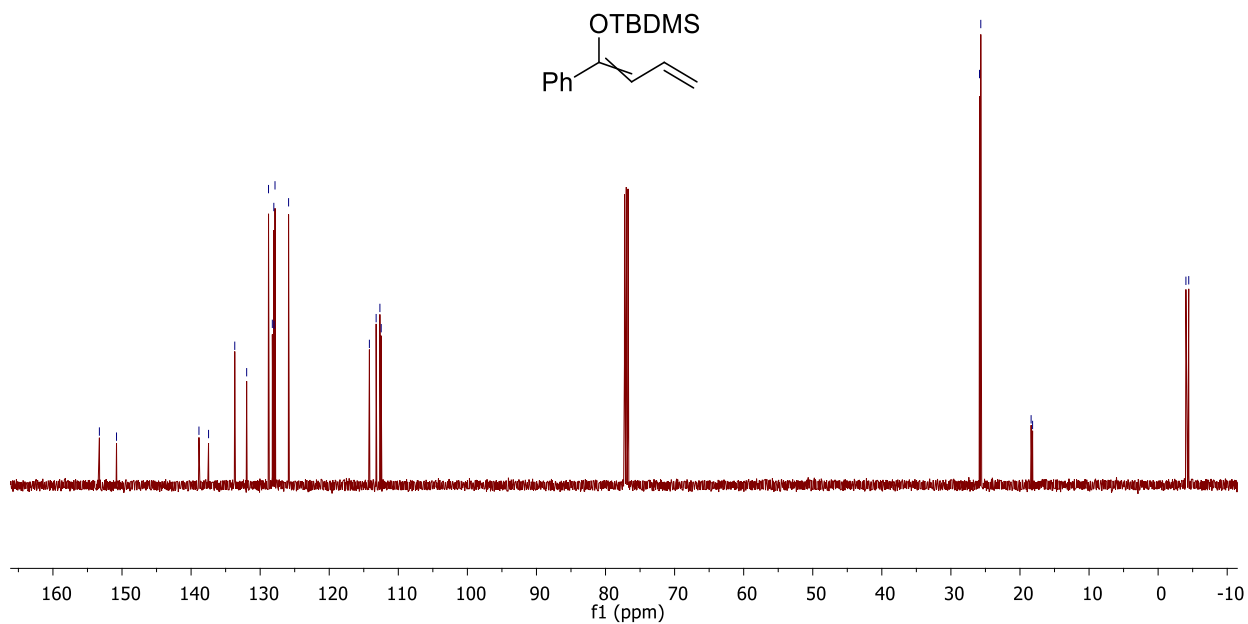




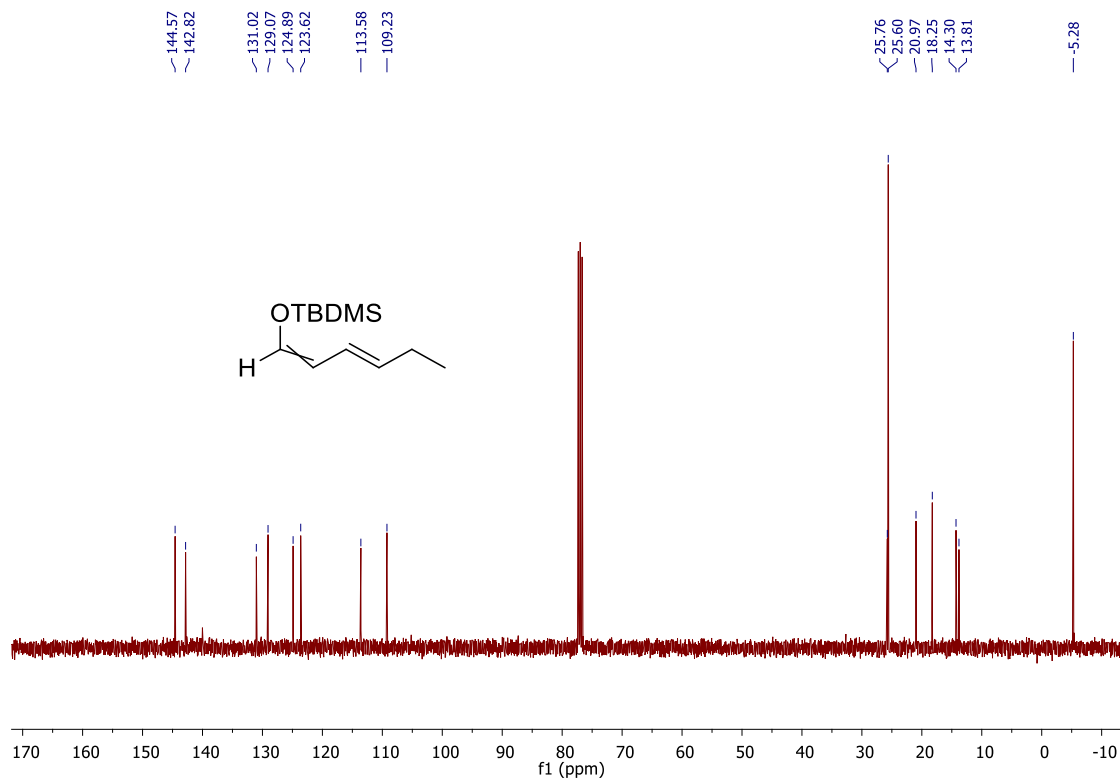
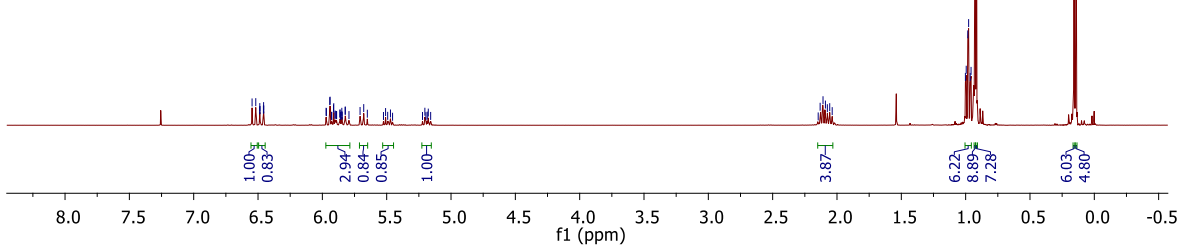
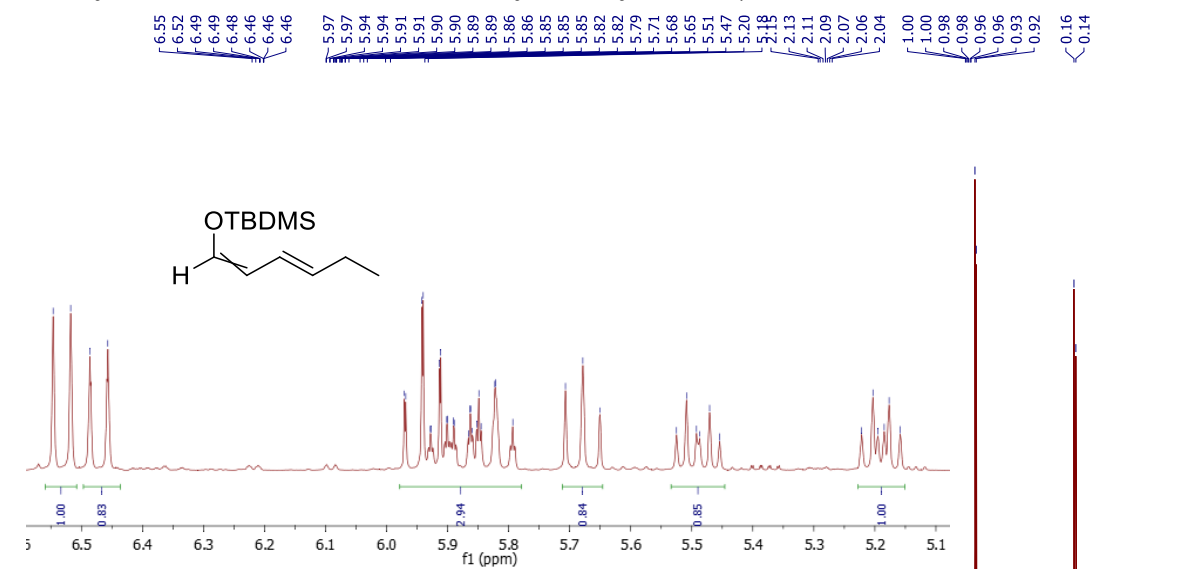
153.27
150.80
138.86
137.47
133.68
131.95
128.79
128.24
128.02
127.99
127.85
125.88
114.18
113.21
112.67
112.47

25.86
25.67
18.39
18.17

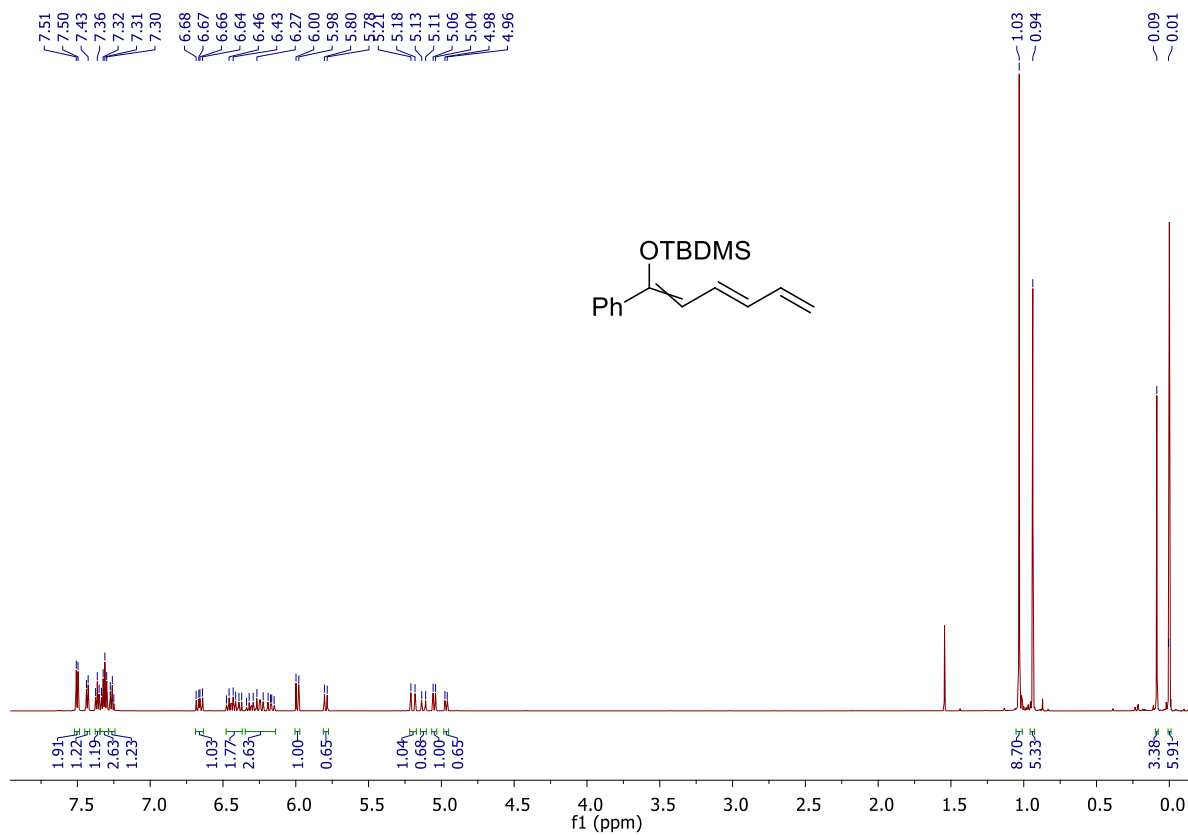
-4.02
-4.43



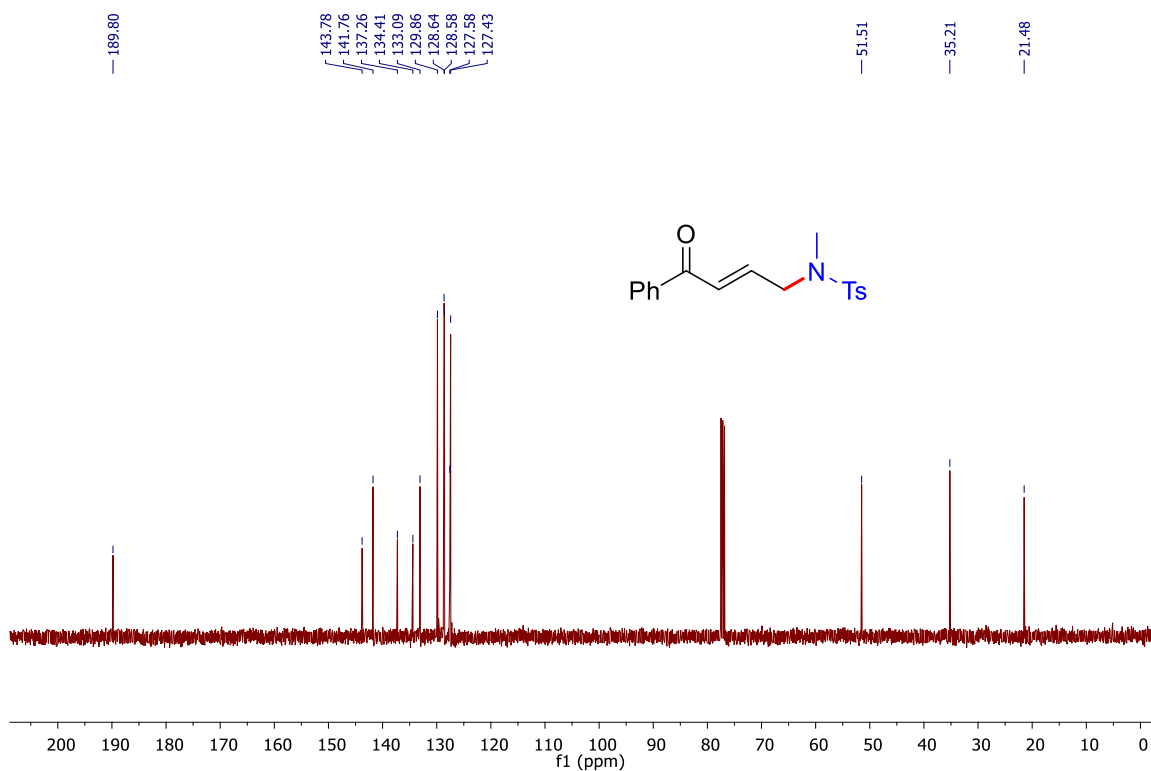
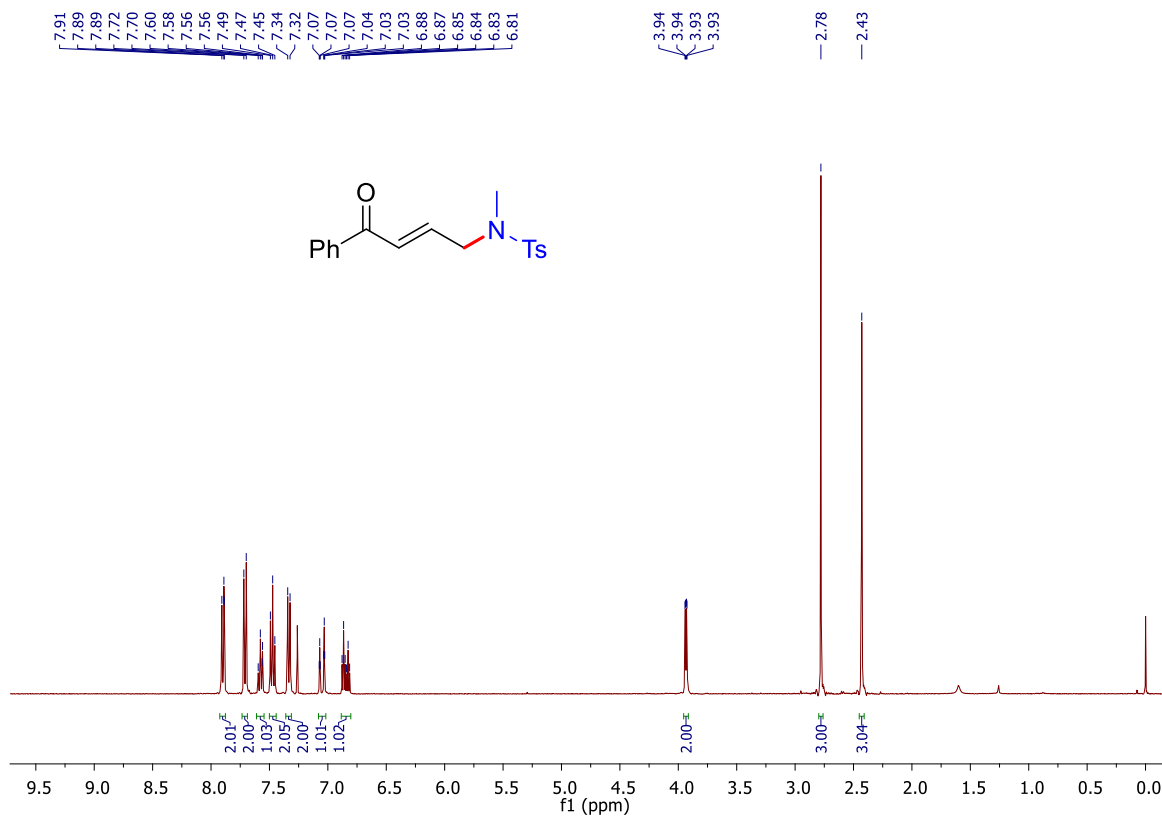
tert-butyl((3E)-heksa-1,3-dien-1-iloxy)dimetylosilan (mieszanina izomerów Z/E) (179)



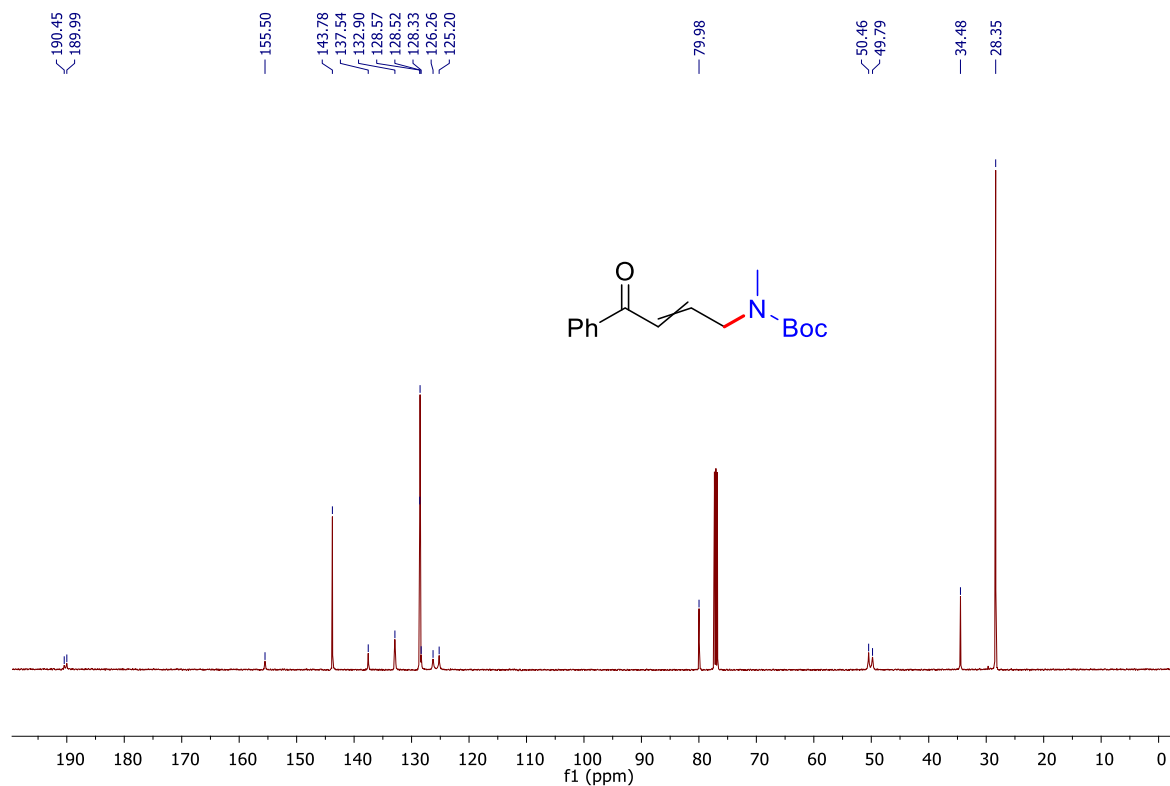
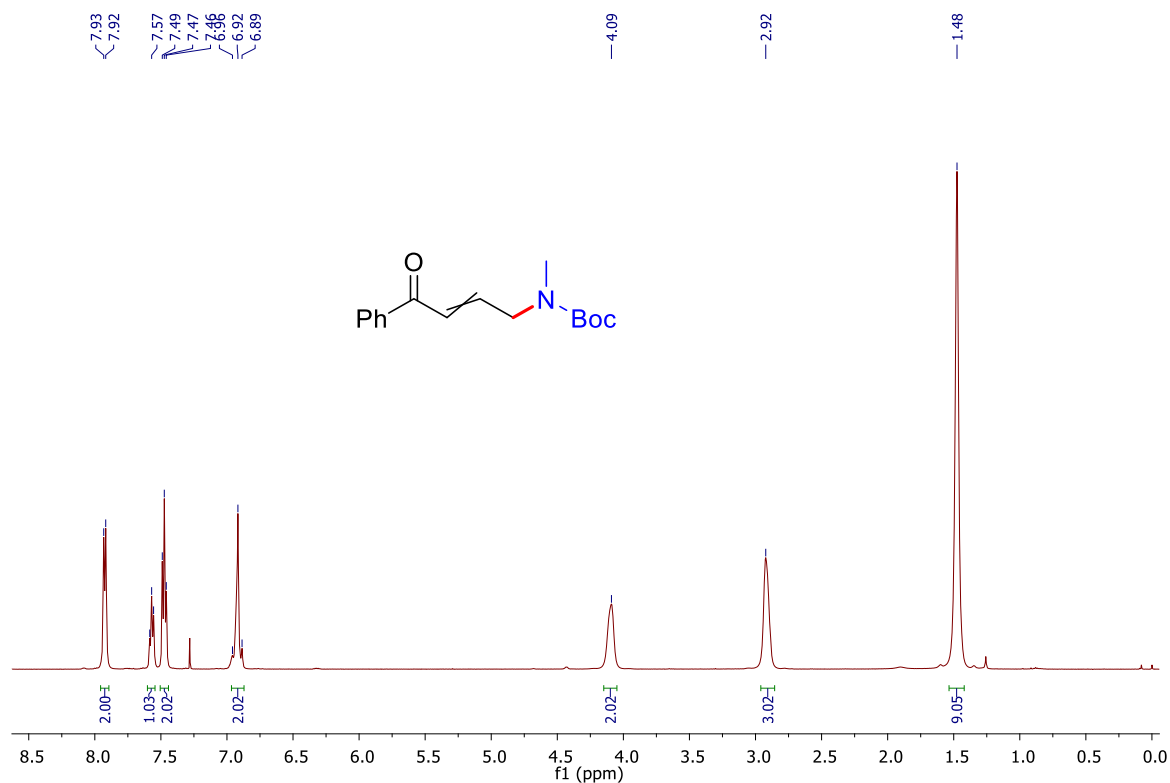
***tert*-butyldimetylo(((3*E*)-1-fenylheksa-1,3,5-trien-1-yl)oksy)silan
(mieszanina izomerów *Z/E*) (179)**



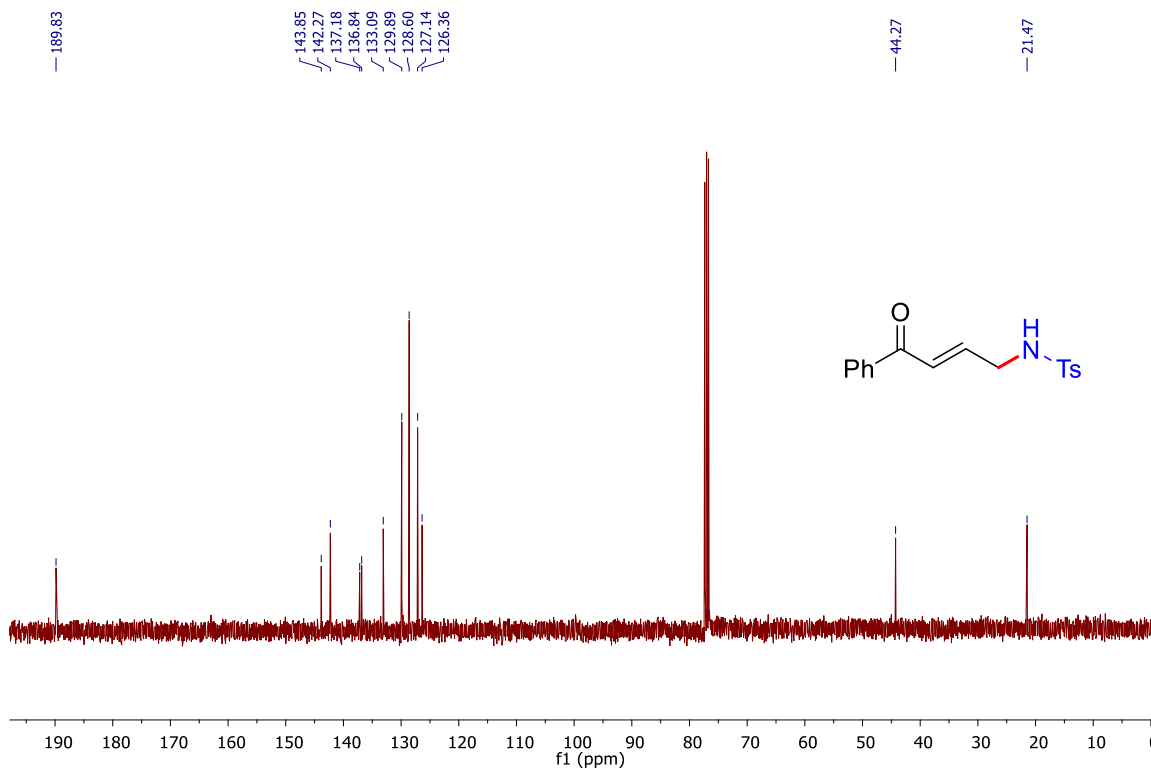
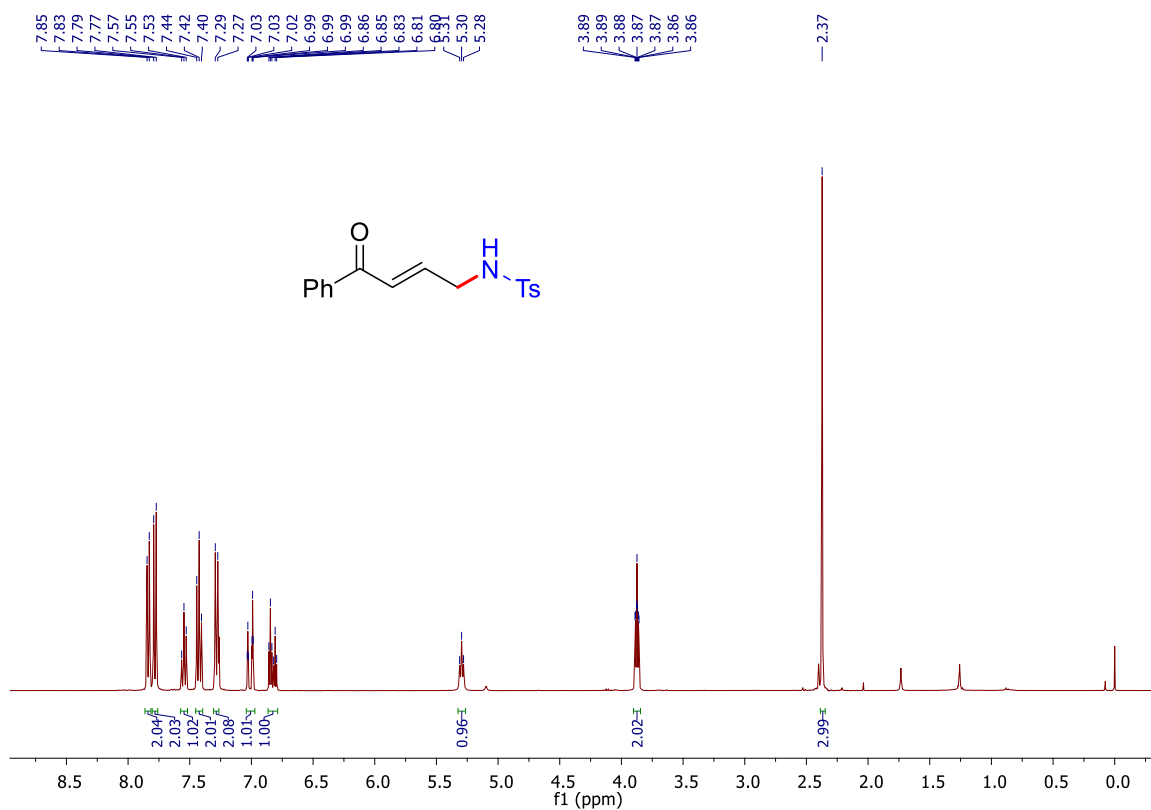
(E)-N,4-dimetylo-N-(4-okso-4-fenylobut-2-en-1-ylo)benzenosulfonamid (175a)



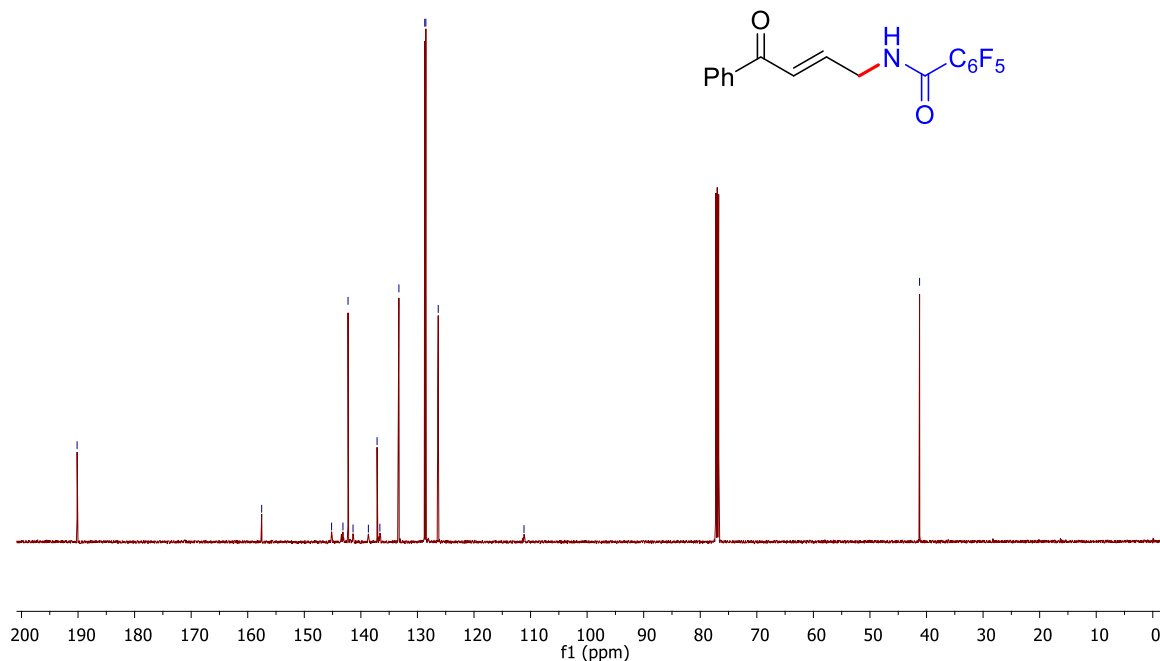
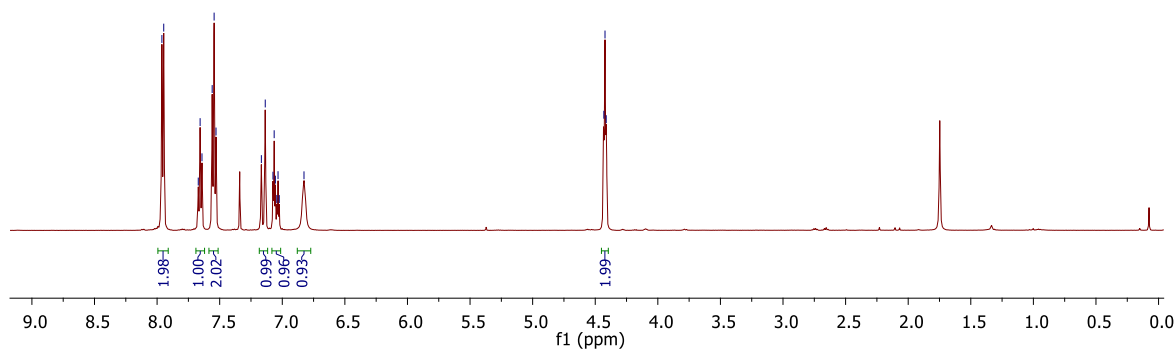
metylo(4-okso-4-fenylobut-2-en-1-ylo)karbaminian *tert*-butylu (mieszanina izomerów *E/Z*) (175b)



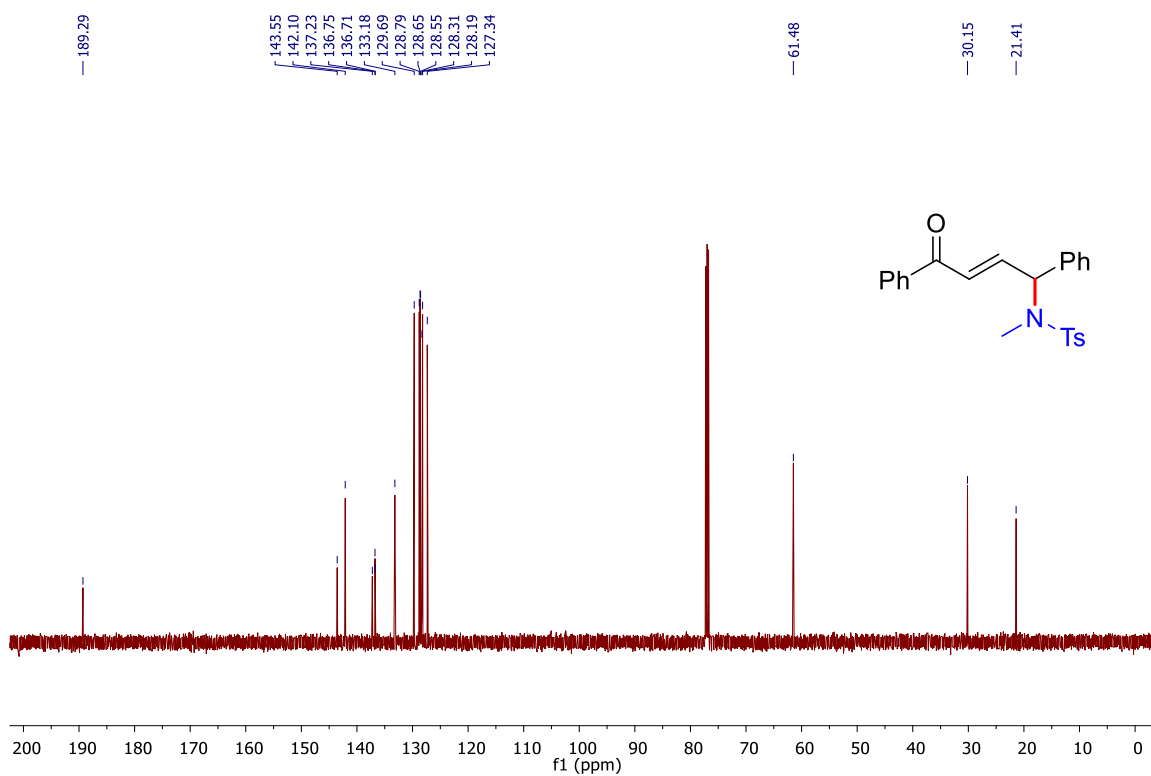
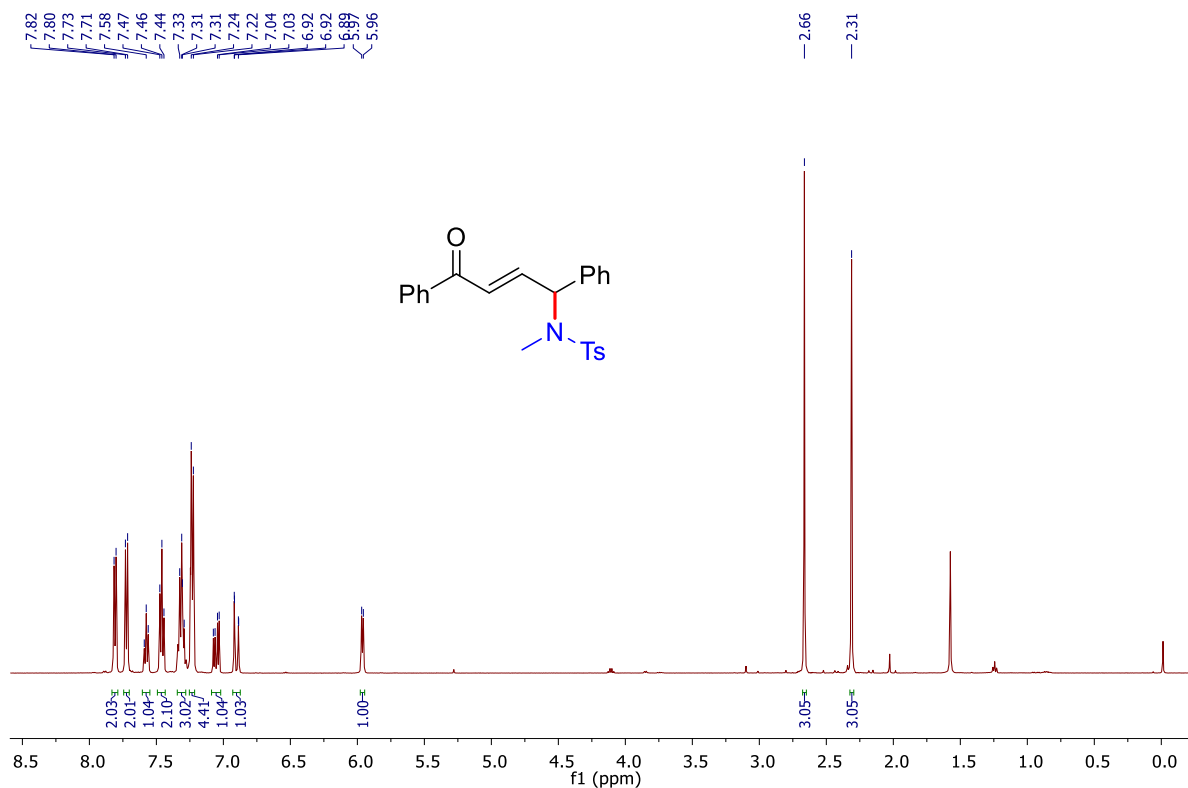
(E)-4-metylo-N-(4-okso-4-fenylobut-2-en-1-ylo)benzenosulfonamid (175c)



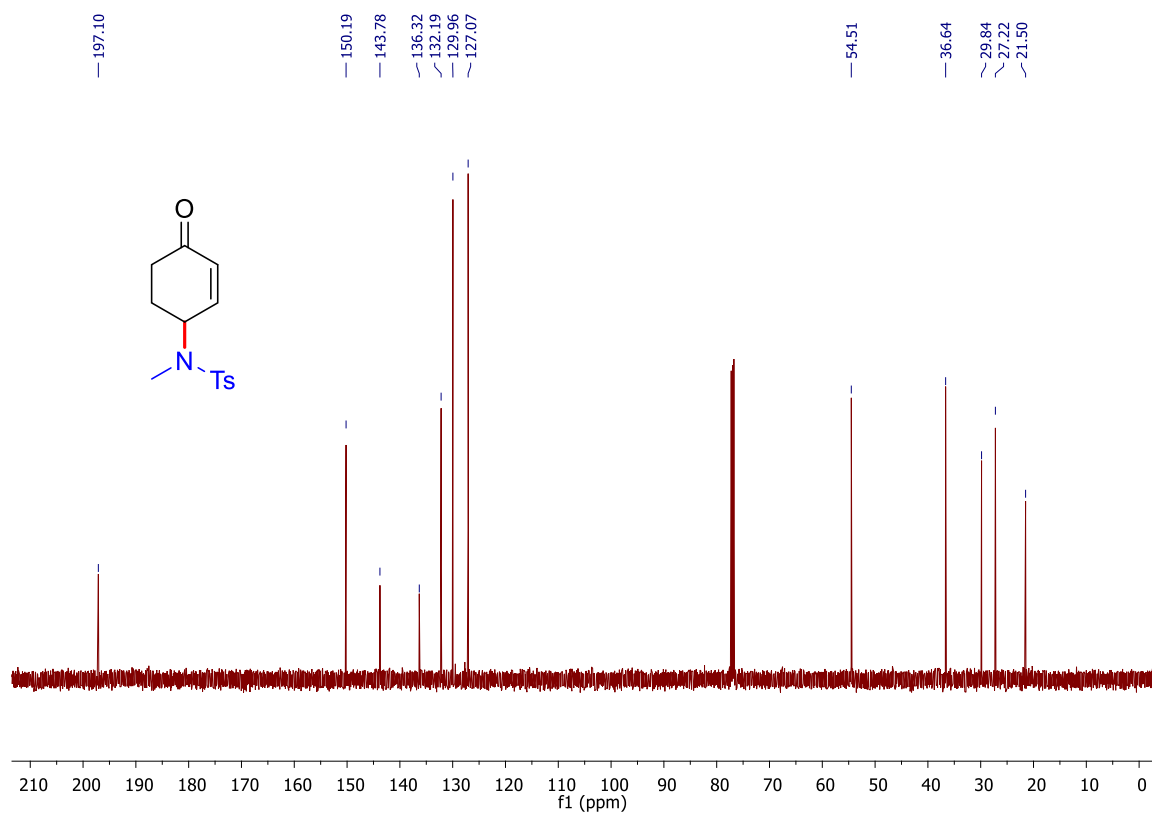
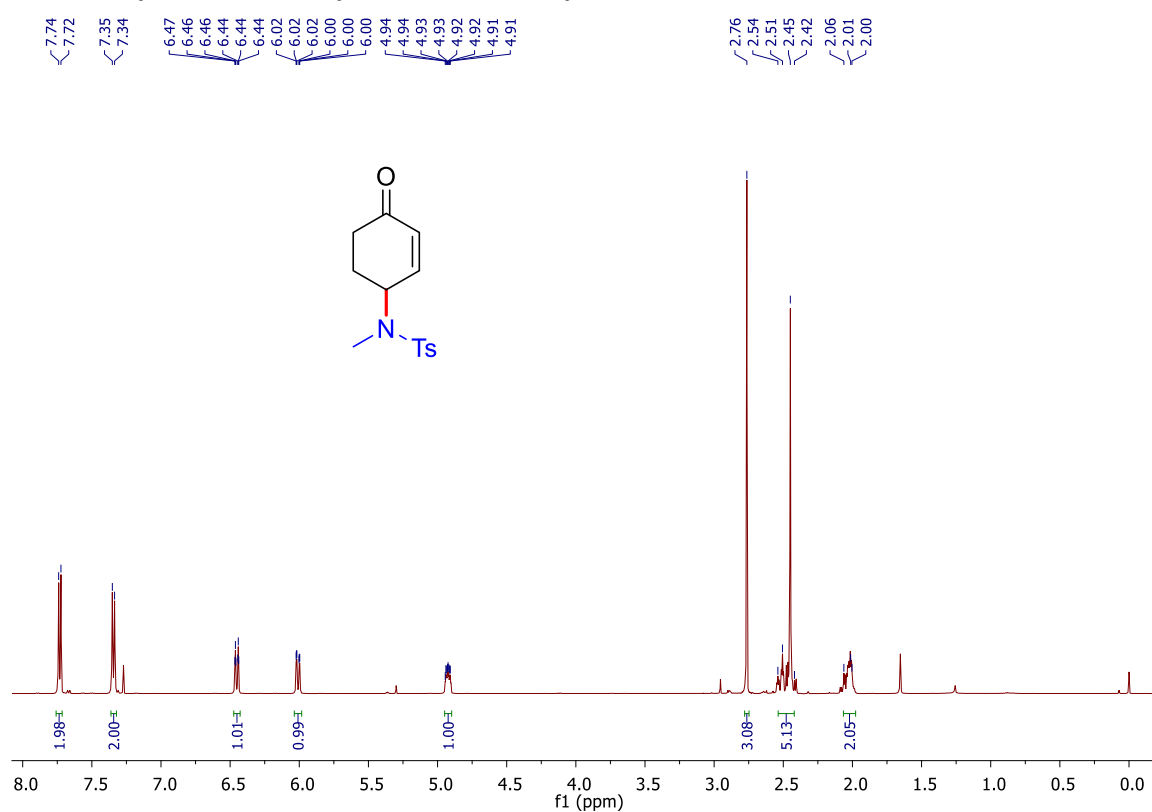
(E)-2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(4-okso-4-fenylbut-2-en-1-yl)benzamid (175d)



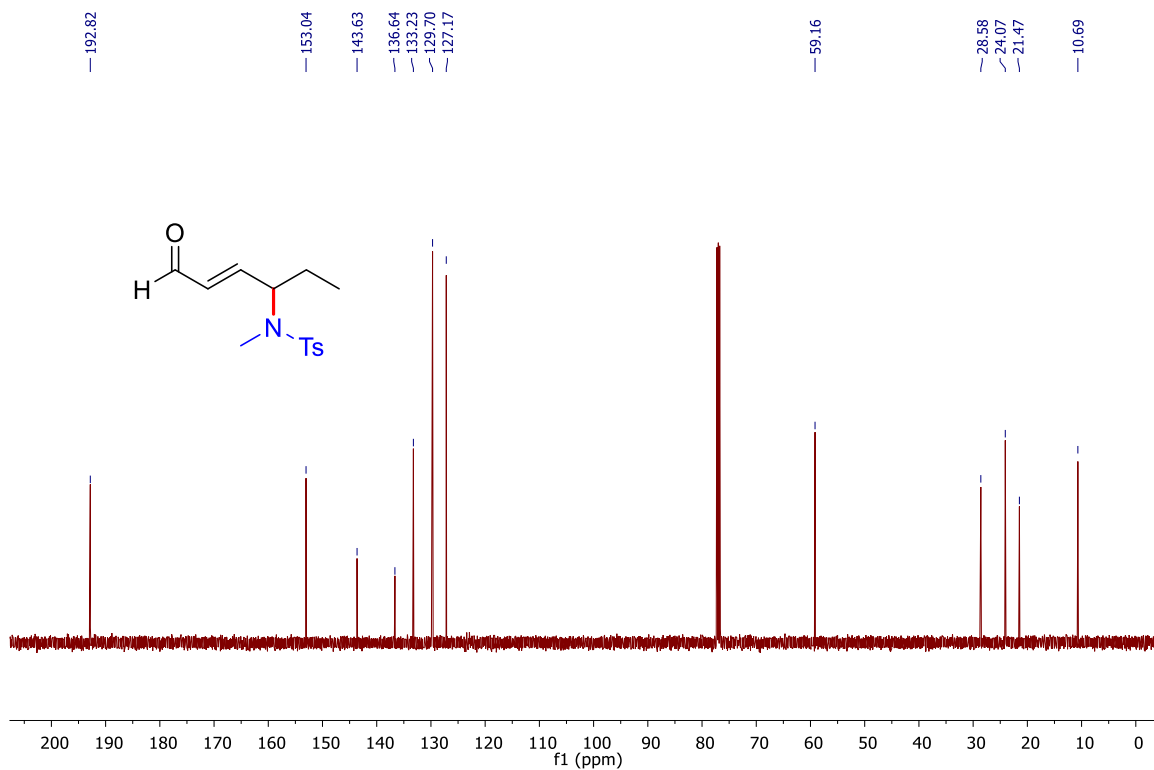
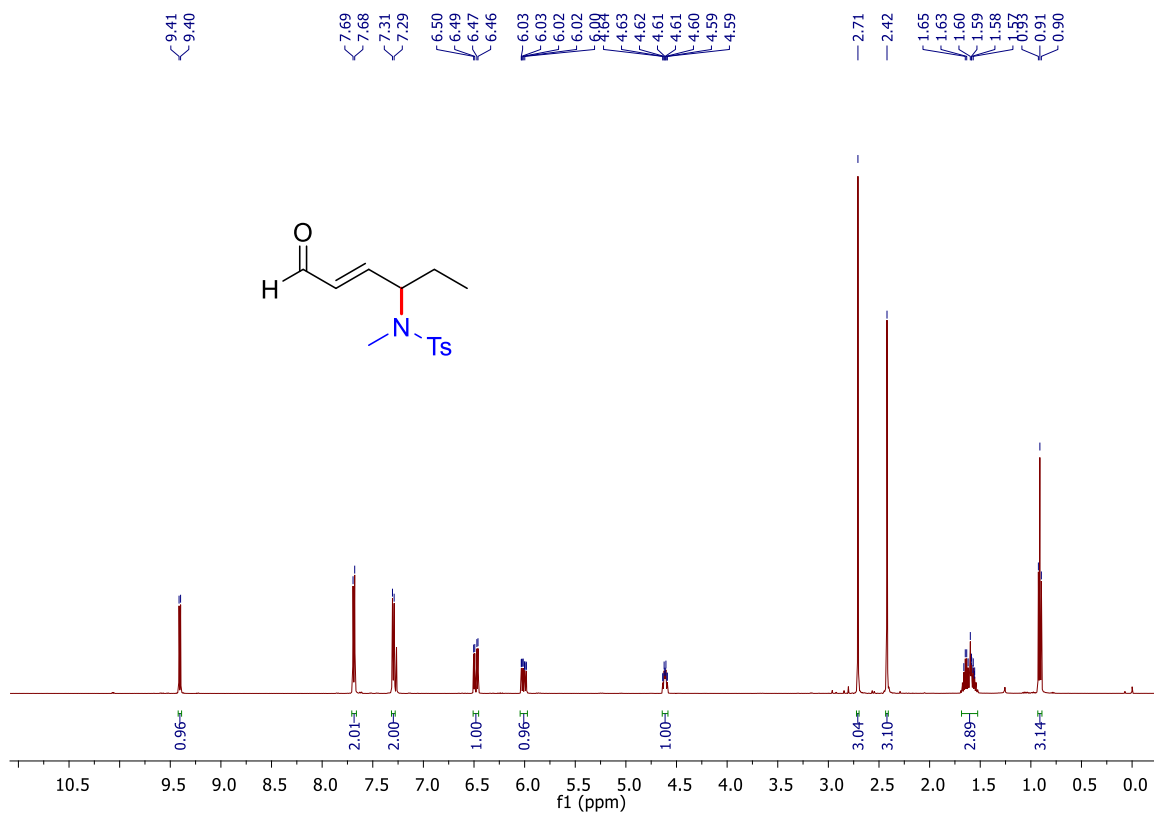
(E)-N,4-dimetylo-N-(4-okso-1,4-difenylobut-2-en-1-ylo)benzenosulfonamid (182)



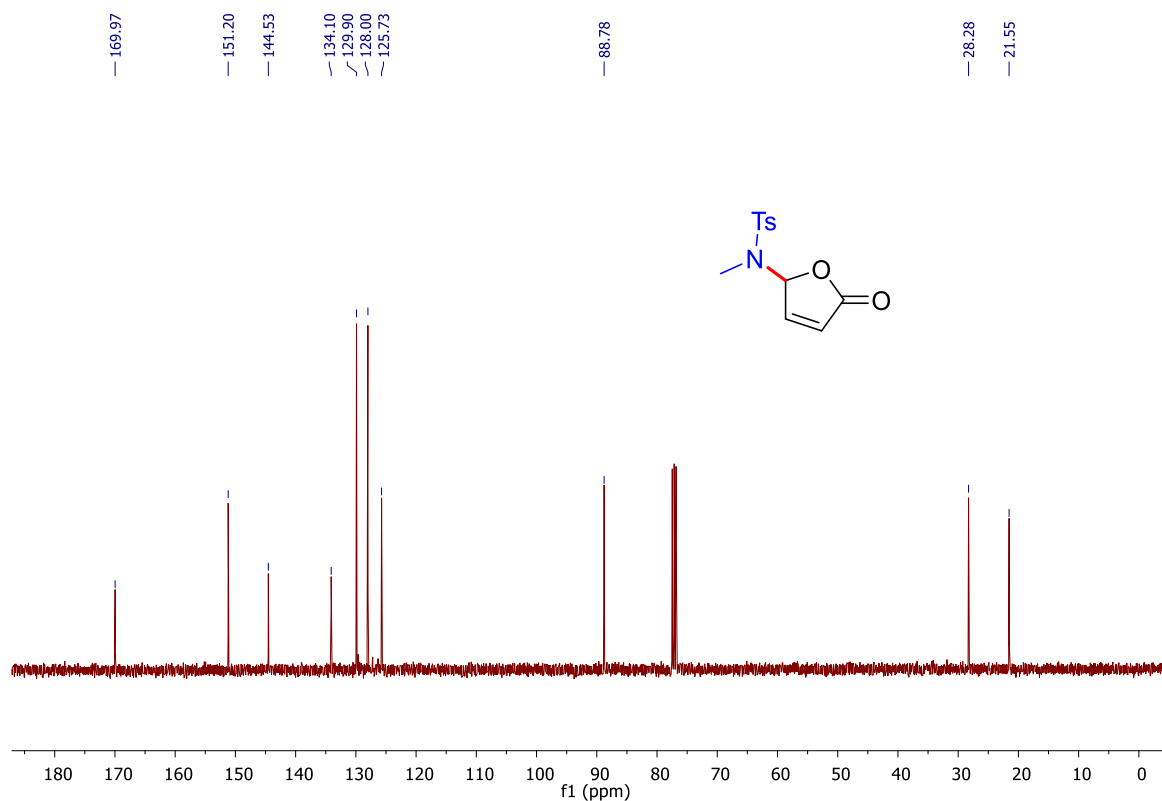
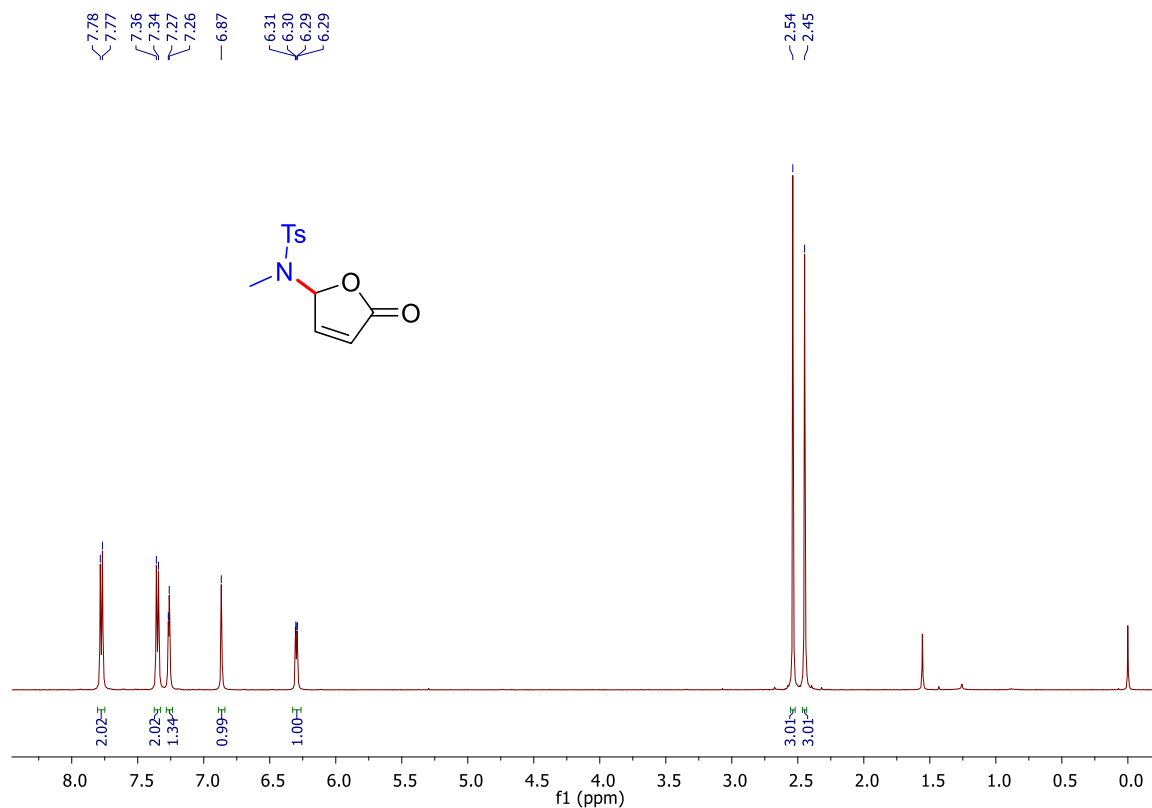
***N*,4-dimetylo-*N*-(4-oksocykloheks-2-en-1-ylo)benzenosulfonamid (183)**



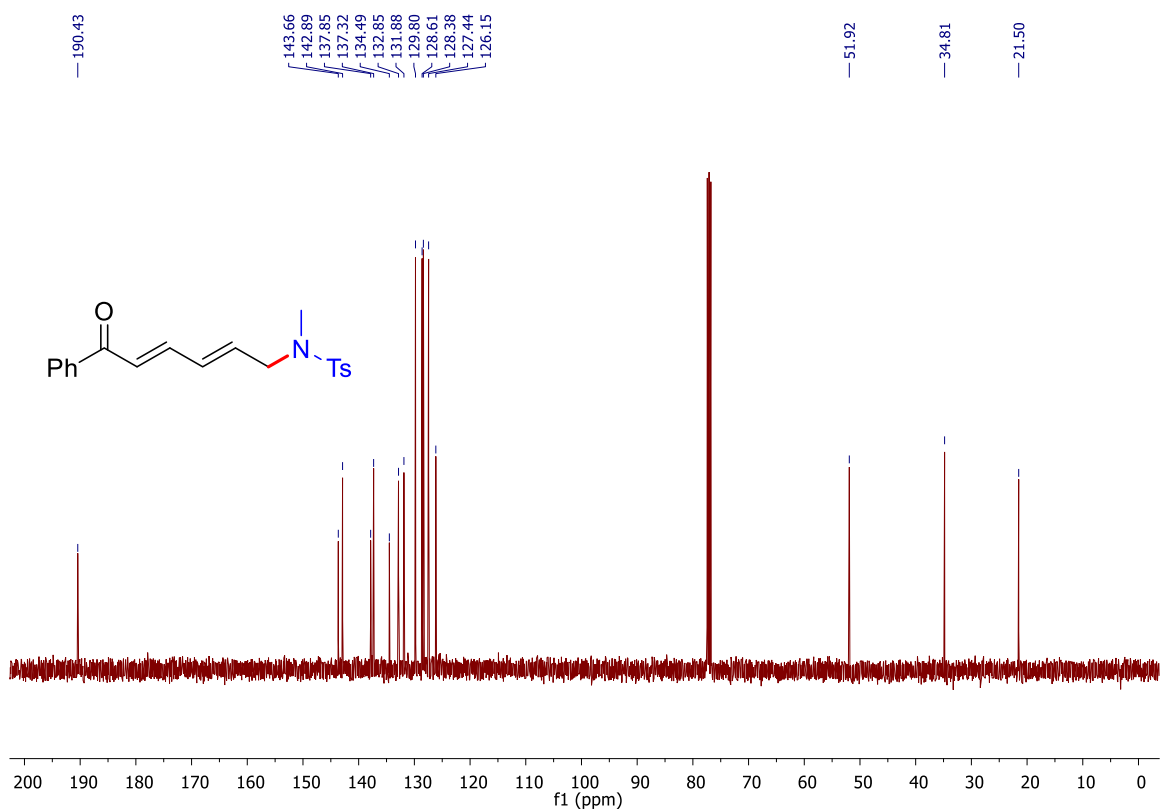
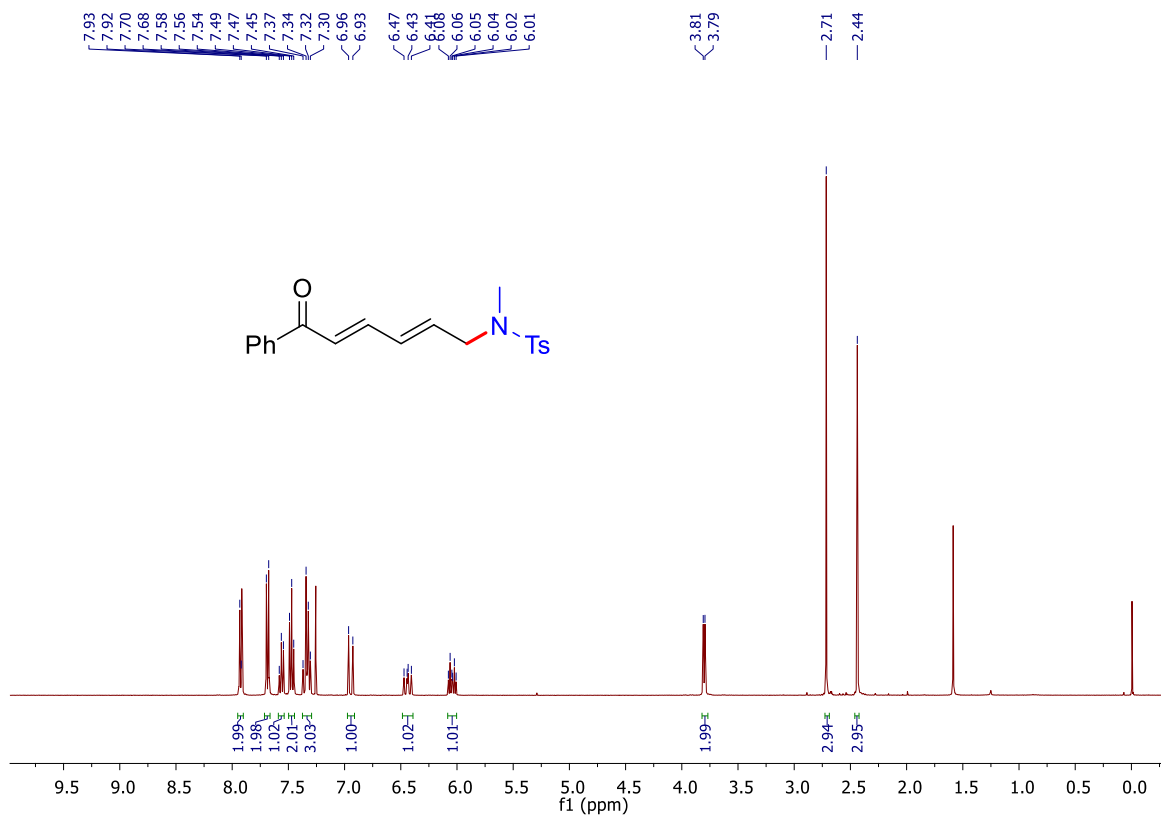
(E)-N,4-dimetylo-N-(6-oksoheks-4-en-3-ylo)benzenosulfonamid (184)



***N*,4-dimetylo-*N*-(5-okso-2,5-dihydrofuran-2-yl)benzenosulfonamid (185)**



***N*,4-dimetylo-*N*-((2*E*, 4*E*)-6-okso-6-fenylheksa-2,4-dien-1-yl)benzenosulfonamid (186)**



6. Spis cytowanej literatury

1. Ciamician, G.; *Science* **1912**, *36*, 385–394.
2. Reckenthäler, M.; Griesbeck, A. G.; *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2727–2744.
3. Michelin, C.; Hoffmann, N.; *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2018**, *10*, 40–45.
4. Zhang, X.; Rakesh, K. P.; Ravindar, L.; Qin, H. L.; *Green Chem.* **2018**, *20*, 4790–4803.
5. Ghosh, T.; Slanina, T.; König, B.; *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2027–2034.
6. Xie, J.; Jin, H.; Hashmi, A. S. K.; *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5193–5203.
7. Wang, C. S.; Dixneuf, P. H.; Soulé, J. F.; *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 7532–7585.
8. Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Albini, A.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725–2756.
9. Zhao, Y.; Xia, W.; *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 2591–2608.
10. Zhu, J.; Yang, W. C.; Wang, X. D.; Wu, L.; *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 386–400.
11. Qin, Q.; Jiang, H.; Hu, Z.; Ren, D.; Yu, S.; *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 754–774.
12. Revathi, L.; Ravindar, L.; Fang, W. Y.; Rakesh, K. P.; Qin, H. L.; *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4652–4698.
13. Buzzetti, L.; Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3730–3747.
14. Ghosh, I.; Bardagi, J. I.; König, B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12822–12824.
15. König, B.; *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1979–1981.
16. Klauck, F. J. R.; James, M. J.; Glorius, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12336–12339.
17. Jin, Y.; Fu, H.; *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 368–385.
18. Ociepa, M.; Turkowska, J.; Gryko, D.; *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11362–11367.
19. Rybicka-Jasińska, K.; Shan, W.; Zawada, K.; Kadish, K. M.; Gryko, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15451–15458.
20. Rybicka-Jasińska, K.; König, B.; Gryko, D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2104–2107.
21. Greulich, T. W.; Daniliuc, C. G.; Studer, A.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 254–257.
22. Miyazawa, K.; Koike, T.; Akita, M.; *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11677–11680.
23. Chen, J.; Yu, W.; Wei, Y.; Li, T.; Xu, P.; *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 243–249.
24. He, F. S.; Ye, S.; Wu, J.; *ACS Catal.* **2019**, *9*, 8943–8960.
25. Nolsøe, J. M. J.; Aursnes, M.; Tungen, J. E.; Hansen, T. V.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5377–5385.
26. Kaplan, L.; Pavlik, J. W.; Wilzbach, K. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3283–3284.
27. Takeuchi, H.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 961–963.
28. Welton, T.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071–2083.
29. Umemoto, T.; Tomita, K.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3271–3274.
30. Yoshida, Y.; Yoshikazu, K.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7199–7202.
31. Bapat, J. G.; Blade, R. J.; Boulton, A. J.; Epsztajn, J.; Katritzky, A. R.; Lewis, J.; Molina-Buendia, P.; Nie, P.-L.; Ramsden, C. A.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2691–2694.
32. Katritzky, A. R.; *Tetrahedron* **1980**, *36*, 679–699.
33. Katritzky, A. R.; Marson, C. M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 420–429.
34. Katritzky, A. R.; de Ville, G. Z.; Patel, R. C.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *22*, 1723–1726.
35. Basch, C. H.; Liao, J.; Xu, J.; Piane, J. J.; Watson, M. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5313–5316.
36. Rössler, S. L.; Jelier, B. J.; Magnier, E.; Dagousset, G.; Carreira, E. M.; Togni, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 9264–9280.
37. James, M. J.; Strieth-Kalthoff, F.; Sandfort, F.; Klauck, F. J. R.; Wagener, F.; Glorius, F.; *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8240–8244.
38. Klauck, F.; Yoon, H.; James, M. J.; Lautens, M.; Glorius, F.; *ACS Catal.* **2019**, *9*, 236–241.
39. Huang, H.; Zhang, G.; Chen, Y.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7872–7876.
40. Huang, H.; Zhang, G.; Gong, L.; Zhang, S.; Chen, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*,

- 2280–2283.
41. Zhang, M. M.; Liu, F.; *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3443–3446.
 42. Jiang, X.; Zhang, M. M.; Xiong, W.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2402–2406.
 43. Yang, Z. K.; Xu, N. X.; Wang, C.; Uchiyama, M.; *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5433–5439.
 44. Yong, Z.; Shihong, L.; Miaomiao, Z.; Feng, L.; *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 916–921.
 45. Wang, X.; Kuang, Y.; Ye, S.; Wu, J.; *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 14962–14964.
 46. Zhu, Z. F.; Zhang, M. M.; Liu, F.; *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1531–1534.
 47. Wu, J.; Grant, P. S.; Li, X.; Noble, A.; Aggarwal, V. K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5697–5701.
 48. Wu, J.; He, L.; Noble, A.; Aggarwal, V. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10700–10704.
 49. Sandfort, F.; Strieth-Kalthoff, F.; Klauck, F. J. R.; James, M. J.; Glorius, F.; *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17210–17214.
 50. Yang, M.; Cao, T.; Xu, T.; Liao, S.; *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8673–8678.
 51. Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034–10072.
 52. Xu, Y.; Xu, Z. J.; Liu, Z. P.; Lou, H.; *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3902–3905.
 53. Wang, A. C.; Qi, R.; Xue, H.; Shen, Y.; Chang, M.; Chen, Y.; Wang, R.; Xu, Z.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 7461–7466.
 54. Hili, R.; Yudin, A. K.; *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 284–287.
 55. Brase, S., rozdział w książce *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*; Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**.
 56. Chen, J. R.; Hu, X. Q.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J.; *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2044–2056.
 57. Jiang, H.; Studer, A.; *CCS Chem.* **2019**, *1*, 38–49.
 58. Kärkäs, M. D.; *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4999–5022.
 59. Mo, J. N.; Yu, W. L.; Chen, J. Q.; Hu, X. Q.; Xu, P. F.; *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4471–4474.
 60. Yu, W. L.; Chen, J. Q.; Wei, Y. L.; Wang, Z. Y.; Xu, P. F.; *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1948–1951.
 61. Liu, W. D.; Xu, G. Q.; Hu, X. Q.; Xu, P. F.; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6288–6291.
 62. Wang, L.; Cheng, P.; Wang, X.; Wang, W.; Zeng, J.; Liang, Y.; Reiser, O.; *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3771–3775.
 63. Xia, W.; Zhao, Y.; Shi, C.; Su, X.; *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 5259–5262.
 64. Capaldo, L.; Ravelli, D.; *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3029–3032.
 65. Murarka, S.; *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1735–1753.
 66. Quint, V.; Morlet-Savary, F.; Lohier, J. F.; Lalevée, J.; Gaumont, A. C.; Lakhdar, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7436–7441.
 67. Kim, I.; Min, M.; Kang, D.; Kim, K.; Hong, S.; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1394–1397.
 68. Kim, K.; Choi, H.; Kang, D.; Hong, S.; *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3417–3421.
 69. Quint, V.; Chouchène, N.; Askri, M.; Lalevée, J.; Gaumont, A. C.; Lakhdar, S.; *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 41–44.
 70. Barthelemy, A. L.; Tuccio, B.; Magnier, E.; Dagousset, G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13790–13794.
 71. Zheng, W.; Lee, J. W.; Morales-Rivera, C. A.; Liu, P.; Ngai, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13795–13799.
 72. Jelier, B. J.; Tripet, P. F.; Pietrasiak, E.; Franzoni, I.; Jeschke, G.; Togni, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13784–13789.
 73. Mcatee, R. C.; Beatty, J. W.; Mcatee, C. C.; Stephenson, C. R. J.; *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3491–3495.
 74. Beatty, J. W.; Douglas, J. J.; Cole, K. P.; Stephenson, C. R. J.; *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 1–6.
 75. Beatty, J. W.; Douglas, J. J.; Miller, R.; McAttee, R. C.; Cole, K. P.; Stephenson, C. R. J.; *Chem* **2016**, *1*, 456–472.

76. Zhang, X.; Li, Y.; Hao, X.; Jin, K.; Zhang, R.; Duan, C.; *Tetrahedron* **2018**, *74*, 1742–1748.
77. Sun, A. C.; McClain, E. J.; Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. J.; *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3487–3490.
78. Tripathi, C. B.; Ohtani, T.; Corbett, M. T.; Ooi, T.; *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 5622–5627.
79. Rao, H.; Wang, P.; Li, C. J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *33*, 6503–6507.
80. Metternich, J. B.; Gilmour, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1040–1045.
81. Ramirez, N. P.; Bosque, I.; Gonzalez-Gomez, J. C.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4550–4553.
82. Miyazawa, K.; Ochi, R.; Koike, T.; Akita, M.; *Org. Chem. Front.*, **2018**, *5*, 1406–1410.
83. Hu, R. Bin; Sun, S.; Su, Y.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10877–10880.
84. Mathi, G. R.; Jeong, Y.; Moon, Y.; Hong, S.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2049–2054.
85. Moon, Y.; Park, B.; Kim, I.; Kang, G.; Shin, S.; Kang, D.; Baik, M. H.; Hong, S.; *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1–9.
86. He, Y. T.; Kang, D.; Kim, I.; Hong, S.; *Green Chem.* **2018**, *20*, 5209–5214.
87. Kim, I.; Kang, G.; Lee, K.; Park, B.; Kang, D.; Jung, H.; He, Y. T.; Baik, M. H.; Hong, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9239–9248.
88. Jung, S.; Lee, H.; Moon, Y.; Jung, H. Y.; Hong, S.; *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9891–9896.
89. Jeon, J.; He, Y. T.; Shin, S.; Hong, S.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 281–285.
90. Kim, N.; Lee, C.; Kim, T.; Hong, S.; *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9719–9723.
91. Ouyang, Y.; Xu, X.; Qing, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6926–6929.
92. Smirnov, V. O.; Maslov, A. S.; Kokorekin, V. A.; Korlyukov, A. A.; Dilman, A. D.; *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 2236–2239.
93. Rössler, S. L.; Jelier, B. J.; Tripet, P. F.; Shemet, A.; Jeschke, G.; Togni, A.; Carreira, E. M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 526–531.
94. Ham, W. S.; Hillenbrand, J.; Ø, J.; Genicot, C.; Ritter, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 532–536.
95. Hillenbrand, J.; Ham, W. S.; Ritter, T.; *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5363–5367.
96. Yi, J.; Badir, S. O.; Kammer, L. M.; Ribagorda, M.; Molander, G. A.; *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3346–3351.
97. Bao, X.; Wang, Q.; Zhu, J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2139–2143.
98. Romero, N. A.; Nicewicz, D. A.; *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
99. Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K.; *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5803–5820.
100. Singh, A.; Teegardin, K.; Kelly, M.; Prasad, K. S.; Krishnan, S.; Weaver, J. D.; *J. Organomet. Chem.* **2015**, *776*, 51–59.
101. Nacsa, E. D.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3322–3330.
102. McCarthy, B. G.; Pearson, R. M.; Lim, C. H.; Sartor, S. M.; Damrauer, N. H.; Miyake, G. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5088–5101.
103. Speckmeier, E.; Fischer, T. G.; Zeitler, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15353–15365.
104. Joshi-Pangu, A.; Lévesque, F.; Roth, H. G.; Oliver, S. F.; Campeau, L. C.; Nicewicz, D.; DiRocco, D. A.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7244–7249.
105. Wallentin, C. J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875–8884.
106. Nguyen, J. D.; Tucker, J. W.; Konieczynska, M. D.; Stephenson, C. R. J.; *ChemInform* **2011**, *42*, 31–34.
107. Xu, K.; Tan, Z.; Zhang, H.; Liu, J.; Zhang, S.; Wang, Z.; *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10719–10722.
108. Kong, W.; Yu, C.; An, H.; Song, Q.; *Org. Lett.* **2018**, *20*, 349–352.
109. Mei, M.; Anand, D.; Zhou, L.; *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3548–3553.
110. Clennan, E. L.; Pace, A.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6665–6691.
111. Espinoza, E. M.; Clark, J. A.; Soliman, J.; Derr, J. B.; Morales, M.; Vullev, V. I.; *J. Electrochem. Soc.* **2019**, *166*, H3175–H3187.
112. Bao, D.; Millare, B.; Xia, W.; Steyer, B. G.; Gerasimenko, A. A.; Ferreira, A.; Contreras, A.;

- Vullev, V. I.; *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 1259–1267.
113. Purc, A.; Espinoza, E. M.; Nazir, R.; Romero, J. J.; Skonieczny, K.; Jeżewski, A.; Larsen, J. M.; Gryko, D. T.; Vullev, V. I.; *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12826–12832.
 114. Derr, J. B.; Clark, J. A.; Krzeszewski, M.; Espinoza, E. M.; Ctirad, C.; Borchardt, D.; Beran, G. J. O.; Gryko, D. T.; Vullev, V. I.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12365–12369.
 115. Bao, D.; Upadhyayula, S.; Larsen, J. M.; Xia, B.; Georgieva, B.; Nun, V.; Espinoza, E. M.; Hartman, J. D.; Wurch, M.; Chang, A.; Lin, C.; Larkin, J.; Vasquez, K.; Beran, G. J. O.; Vullev, V. I.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12966–12973.
 116. Bird, M. J.; Iyoda, T.; Bonura, N.; Bakalis, J.; Ledbetter, A. J.; Miller, J. R.; *J. Electroanal. Chem.* **2017**, *804*, 107–115.
 117. Fuentes, A.; Pineda, M.; Venkata, K.; *Pharmacy* **2018**, *6*, 43–53.
 118. Ricci, A.; *Modern Amination Methods*; John Wiley & Sons, **2007**.
 119. Moran, R. J.; Cramer, C.; Falvey, D. E.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2742–2751.
 120. Fu, M.-C.; Shang, R.; Zhao, B.; Wang, B.; Fu, Y.; *Science* **2019**, *363*, 1429–1434.
 121. Yu, W.; Ouyang, Y.; Xu, X. H.; Qing, F. L.; *Chinese J. Chem.* **2018**, *36*, 1024–1030.
 122. Huang, M.; Li, L.; Zhao, Z. G.; Chen, Q. Y.; Guo, Y.; *Synthesis* **2015**, *47*, 3891–3900.
 123. Herrmann, A. T.; Smith, L. L.; Zakarian, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6976–6979.
 124. Panday, P.; Garg, P.; Singh, A.; *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 111–115.
 125. Liu, S.; Jie, J.; Yu, J.; Yang, X.; *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 267–271.
 126. Schroll, P.; König, B.; *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 309–313.
 127. Hioe, J.; Šakić, D.; Vrček, V.; Zipse, H.; *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 157–169.
 128. Holzer, W.; Penzkofer, A.; Tsuboi, T.; *Chem. Phys.* **2005**, *308*, 93–102.
 129. United States Patent, **1991**, nr patentu: 5,047,592.
 130. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C.; *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
 131. Cordes, M.; Kalesse, M.; *Molecules* **2019**, *24*, 3040–3059.
 132. Hosokawa, S.; *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 77–88.
 133. Kalesse, M.; Cordes, M.; Symkenberg, G.; Lu, H. H.; *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 563–594.
 134. Frías, M.; Padrón, J. M.; Alemán, J.; *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8237–8241.
 135. Cassani, C.; Melchiorre, P.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5590–5593.
 136. Jin, Y. L.; Kim, S.; *Synlett* **2008**, *1*, 49–54.
 137. Kim, S.; Lim, C. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5378–5380.
 138. Liu, X.; Chen, X.; Mohr, J. T.; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3182–3185.
 139. Chen, X.; Liu, X.; Mohr, J. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6364–6367.
 140. Liu, X.; Chen, X.; Mohr, J. T.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3572–3575.
 141. Iii, G. R. G.; Haynes, D. M.; Lindsey, J. S.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1455–1458.
 142. Fisher, J. M.; Kensy, V. K.; Geier, G. R.; *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4429–4434.
 143. Gross, Z.; Galili, N.; Simkhovich, L.; Saltsman, I.; Botoshansky, M.; Bläser, D.; Boese, R.; Goldberg, I.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 599–602.
 144. Song, C. X.; Cai, G. X.; Farrell, T. R.; Jiang, Z. P.; Li, H.; Gan, L. B.; Shi, Z. J.; *Chem. Commun.* **2009**, *40*, 6002–6004.
 145. Khan, I.; Reed-Berendt, B. G.; Melen, R. L.; Morrill, L. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12356–12359.
 146. Wiles, C.; Watts, P.; Haswell, S. J.; Pombo-Villar, E.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2945–2948.
 147. Su, X.; Huang, H.; Yuan, Y.; Li, Y.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1338–1341.
 148. Van Den Berg, M.; Haak, R. M.; Minnaard, A. J.; De Vries, A. H. M.; De Vries, J. G.; Feringa, B. L.; *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1003–1007.
 149. Geibel, I.; Dierks, A.; Müller, T.; Christoffers, J.; *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7245–7254.
 150. Yu, J. Y.; Shimizu, R.; Kuwano, R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6396–6399.
 151. Föll, T.; Rehbein, J.; Reiser, O.; *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5794–5798.
 152. Li, Y.; Liu, J.; Zhao, S.; Du, X.; Guo, M.; Zhao, W.; Tang, X.; Wang, G.; *Org. Lett.* **2018**,

- 20, 917–920.
153. Kocen, A. L.; Brookhart, M.; Daugulis, O.; *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10010–10013.
 154. Langer, P.; Döring, M.; Seyferth, D.; Görls, H.; *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 573–584.
 155. Clark, R. D.; Untch, K. G.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 248–253.
 156. Zhang, J.; Wang, L.; Liu, Q.; Yang, Z.; Huang, Y.; *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11662–11664.
 157. Kang, T.; Cao, W.; Hou, L.; Tang, Q.; Zou, S.; Liu, X.; Feng, X.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2464–2468.
 158. Morrison, C. F.; Vaters, J. P.; Miller, D. O.; Burnell, D. J.; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1160–1165.
 159. Zhang, Q.; Zhu, S. F.; Cai, Y.; Wang, L. X.; Zhou, Q. L.; *Sci. China Chem.* **2010**, *53*, 1899–1906.
 160. Ishii, A.; Nakayama, J.; Kazami, J. ichi; Ida, Y.; Nakamura, T.; Hoshino, M.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 78–82.
 161. House, H. O.; Czuba, L. J.; Gall, M.; Olmstead, H. D.; *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324–2336.
 162. Ishida, N.; Shimamoto, Y.; Murakami, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11750–11752.
 163. Dieter, R. K.; Sharma, R. R.; Yu, H.; Gore, V. K.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1083–1094.
 164. Ramakrishna, I.; Grandhi, G. S.; Sahoo, H.; Baidya, M.; *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13976–13979.
 165. Kobayashi, Y.; Masakado, S.; Takemoto, Y.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 693–697.
 166. He, S.; Wang, Z.; Zou, Y.; Chen, S.; Xu, X.; *Process Biochem.* **2014**, *49*, 1107–1112.
 167. Le Paih, J.; Monnier, F.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H.; Clot, E.; Eisenstein, O.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11964–11975.
 168. Herscovici, J.; Boumaïza, L.; Antonakis, K.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1791–1794.



B. Org. 423/20

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

Org.-B.423/20



80000000341819