

FILIP STANEK

Wykorzystanie katalizy fotoredoks w reakcjach utlenienia amin drugo- i trzeciorzędowych

Praca doktorska przedstawiona Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Promotor: prof. dr hab. Jacek Młynarski

Promotor pomocniczy: dr Maciej Stodulski

Warszawa 2021

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

Org.B.427/21



80000000342981 <https://rcin.org.pl>

A - 21 - 6
K - 8 - 172
K - 8 - 180



B. Org. 427/21

Pragnę serdecznie podziękować
Panu prof. dr. hab. Jackowi Młynarskiemu,
za nieocenioną pomoc w realizacji badań, opiekę merytoryczną,
życzliwość i poświęcony mi czas.

Jednocześnie chciałbym podziękować
wszystkim członkom Zespołu XIII,
dr. Maciejowi Stodulskiemu,
promotorowi pomocniczemu,
za jedyne w swoim rodzaju wsparcie
w trakcie prowadzonych badań.

dr Michałowi Bajczykowi i mgr. Maciejowi Cieślakowi
za pomoc w kryzysowych chwilach.

Dziękuję
Żonie, Rodzicom, Bratu i Przyjaciółom za wsparcie
i motywację do pracy

Pracę dedykuję mojej żonie Lucy

Praca doktorska wykonana w ramach projektu:



N A R O D O W E C E N T R U M N A U K I

*„Inicjowane światłem reakcje utlenienia-addycji i ich wykorzystanie w syntezie
wybranych związków naturalnych.”*

realizowanego w ramach grantu **PRELUDIUM 12**

Narodowego Centrum Nauki

Numer grantu: UMO-2016/23/N/ST5/00117

Suplement

Wyniki badań zebranych w niniejszej rozprawie doktorskiej zostały opublikowane w formie następujących artykułów:

- [1] Pawłowski, R.; Stanek, F.; Stodulski, M. *Molecules* **2019**, *24*;
- [2] Stanek, F.; Pawłowski, R.; Młynarski, J.; Stodulski, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, str. 6624–6628.
- [3] Stanek, F.; Pawłowski, R.; Morawska, P.; Bujok, R.; Stodulski, M. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, str. 2103–2112

Inne publikacje:

- [4] Stanek, F.; Stodulski, M. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, str. 3841–3843.
- [5] Stanek, F.; Stodulski, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, str. 4768–4772.
- [6] Szewczyk, M.; Stanek, F.; Beżłada, A.; Młynarski, J. *Adv. Synth. Catal.*, **2015** *357*, 727–731.

Niektóre z zaprezentowanych zagadnień zostały zaprezentowane na krajowych i międzynarodowych konferencjach w formie komunikatów ustnych i posterów:

- [1] Zjazd Zimowy SSPTChem 2019 (Gdańsk, Polska) 14.12.2019, tytuł wystąpienia: Visible-light-mediated α -oxygenation of 3-(*N,N*-dimethylaminomethyl)-indoles to aldehydes – komunikat ustny
- [2] 21st European Symposium on Organic Chemistry (Wiedeń, Austria) 14–18.07.2019, tytuł wystąpienia: Visible-Light-mediated α -oxygenation of 3-(*N,N*-dimethylaminomethyl)-indoles to aldehydes – poster

Pozostałe konferencje:

[3] XI Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej (Warszawa, Polska), 8–11.04.2018, tytuł wystąpienia: Zastosowanie kwasów Brønsteda w organokatalitycznej reakcji allilowania – poster

[4] V konferencja Związki Biologicznie Czynne Aktywność, Struktura, Synteza (Białystok, Polska), 9–11.06.2017, tytuł wystąpienia: Organokatalityczne allilowanie aldehydów z wykorzystaniem synergistycznego układu kwasu Brønsteda i amin – poster

[5] V Ogólnopolska Konferencja Pomiędzy Naukami Zjazd Fizyków i Chemików (Jaworzno, Polska), 16.09.2016, tytuł wystąpienia: Organokatalityczne allilowanie aldehydów z wykorzystaniem kwasu Brønsteda oraz drugorzędowej aminy – poster

Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń

A	Akceptor elektronów
AcOH	Kwas octowy
Boc	<i>tert</i> -Butoksykarbonyl
CDC (<i>ang.</i> Cross-Dehydrogenative Coupling)	Mechanizm krzyżowo-dehydrogenacyjny
CFL (<i>ang.</i> Compact Fluorescent Lamp)	Świetlówka kompaktowa, żarówka energooszczędna
Cy	Cykloheksyl
d	Dublet
D	Donor elektronów
DABCO	1,4-Diazabicyklo[2.2.2]oktan
DBN	1,5-Diazabicyklo(4.3.0)non-5-en
DCM	Dichlorometan
dd	Dublet dubletów
DFT (<i>ang.</i> Density Functional Theory)	Teoria funkcjonału gęstości
DIPEA	<i>N,N</i> -Diizopropylloetyloamina
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetyloamino)pirydyna
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
ee (<i>ang.</i> Enantiomeric Excess)	Nadmiar enancjometryczny
EY	Eozyna Y
równ.	Równoważnik chemiczny
ESI (<i>ang.</i> Electrospray Ionisation)	Jonizacja elektronami
Et	Etyl
EtOAc	Octan etylu

FK	Fotokatalizator
h ν	Promieniowanie świetlne
IR	Spektroskopia w podczerwieni lub promieniowanie podczerwone
Kat.	Katalizator
LAH	Glinowodorek litu
LED (<i>ang.</i> Light-Emitting Diode)	Dioda elektroluminescencyjna
m	Multiplet
Me	Metyl
MeCN	Acetonitryl
MeOH	Metanol
MS	Spektroskopia mas
MLCT (<i>ang.</i> Metal To Ligand Charge Transfer)	Mechanizm przeniesienia ładunku metal-ligand
MTBE	Eter <i>tert</i> -butylowo-metylowy
NBS	<i>N</i> -Bromosukcynoimid
NMR	Magnetyczny rezonans jądrowy
NMP	<i>N</i> -Metylopirolidyna
OMe	Metoksyl
Ph	Fenyl
PhMe	Toluen
Pr	Propyl
SET (<i>ang.</i> Single Electron Transfer)	Mechanizmie pojedynczego transferu elektronu
q	Kwartet
rt. (<i>ang.</i> Room Temperature)	Temperatura pokojowa
s	Singlet
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -Butanolan potasu

t	Tryplet
TBHP	Wodorodtlenek <i>tert</i> -butylu
td	Tryplet dubletów
TEA	Trietyloamina
TEMPO	2,2,6,6-(Tetrametylopiperydyn-1-ylo) oksyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
THF	Tetrahydrofuran
THIQ	1,2,3,4-Tetrahydroizochinolina
TLC	Chromatografia cienkowarstwowa
TMS	Tetrametylosilan
UV	Promieniowanie ultrafioletowe
VIS	Promieniowanie widzialne

Abstract

The following doctoral thesis describes the research regarding the development of new methods of oxidizing tertiary amines to aldehydes as well as dehydrating secondary amines to corresponding imines, using catalytic photoredox processes. The research methodology involves the model substrate synthesis, reaction conditions optimization, mechanistic studies as well as the applicability scope assessment of the studied transformations. The reaction products were confirmed and characterized by the analytical techniques, i.e.: NMR, IR, HRMS.

The developed methodology for obtaining imines as described herein has been successfully applied in the synthesis of quinoline derivatives in a tandem oxidation-addition reaction catalyzed by the Bi(OTf)₃ complex. In result, the two-step conversion was executed in a single process.

Present doctoral dissertation was divided in three parts consisting of eight chapters in total. The first part is the purpose and scope of the research, the second one is the literature introduction comprising chapters regarding (1) photoredox catalysis (2) tertiary amine functionalization (3) secondary amine functionalization (4) primary amine functionalization and concluded with (5) the literature studies summary. The final part describes in detail the performed research (experimental data included) regarding the oxidation of tertiary amines to aldehydes and secondary amines to imines.

Streszczenie

Niniejsza praca opisuje badania dotyczące opracowania nowych metod utleniania amin trzeciorzędowych do aldehydów oraz dehydratację amin drugorzędowych do odpowiednich imin, z wykorzystaniem katalitycznych procesów fotoredoks. Metodyka badań obejmuje syntezę substratów modelowych, optymalizację warunków reakcji, badania mechanistyczne oraz ocenę zakresu stosowalności badanych przemian. Produkty reakcji zostały scharakteryzowane technikami analitycznymi tj. NMR, IR, HRMS.

Opracowana metodologia otrzymywania imin została skutecznie zastosowana w syntezie pochodnych chinoliny w tandemowej reakcji utlenienia–addycji katalizowanej kompleksem $\text{Bi}(\text{OTf})_3$. W rezultacie przeprowadzano dwuetapową przemianę w jednym procesie.

Niniejsza praca doktorska została podzielona na trzy części, obejmujące w sumie 8 rozdziałów. Pierwsza część to cel i zakres prowadzonych badań, druga to wstęp literaturowy zawierający rozdziały poświęcone (1) katalizie fotoredoks (2) funkcjonalizacji amin trzeciorzędowych (3) funkcjonalizacji amin drugorzędowych (4) funkcjonalizacji amin pierwszorzędowych, oraz (5) podsumowaniu badań literaturowych. Ostatnia część opisuje badania własne (z uwzględnieniem danych doświadczalnych), dotyczące reakcji utlenienia amin trzeciorzędowych do aldehydów oraz amin drugorzędowych do imin.



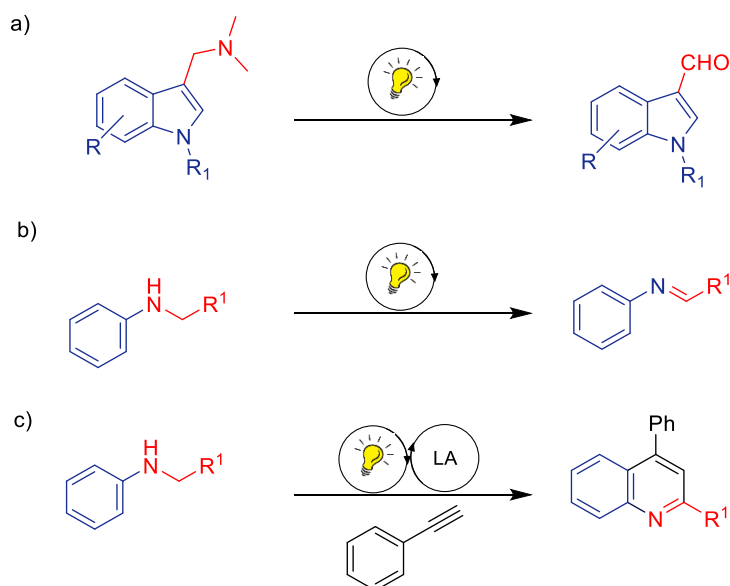
Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń	7
Abstract.....	12
Streszczenie	13
Cel i zakres badań.....	16
PRZEGLĄD LITERATUROWY	17
Rozdział 1. Wstęp do katalizy fotoredoks	18
1.1. Mechanizm działania katalizatorów fotoredoks.....	19
1.2. Kryteria doboru odpowiedniego fotokatalizatora.....	21
1.3. Dobór odpowiedniego źródła światła do reakcji fotoredoks.....	24
Rozdział 2. Funkcjonalizacja amin trzeciorzędowych	25
2.1. Reakcje α -funkcjonalizacji amin trzeciorzędowych.....	25
2.2. Funkcjonalizacja amin trzeciorzędowych z wygenerowaniem α -aminorodników.....	35
2.3. Kooperatywna kataliza fotoredoks w reakcjach funkcjonalizacji amin trzeciorzędowych.....	39
2.4. Fotoindukowane reakcje demetylowania amin trzeciorzędowych.....	46
Rozdział 3. Funkcjonalizacja amin drugorzędowych.....	50
3.1 Reakcja utlenienia amin drugorzędowych w syntezie pochodnych chinoliny.....	56
Rozdział 4. Funkcjonalizacja amin pierwszorzędowych.....	60
Rozdział 5. Podsumowanie badań literaturowych.....	64
BADANIA WŁASNE	65
Rozdział 6. Omówienie wyników badań własnych.....	66
6.1 Reakcja utlenienia amin trzeciorzędowych do aldehydów.....	66
6.1.1 Synteza substratu modelowego i katalizatora fotoredoks oraz optymalizacja warunków modelowej syntezy 3-formylo- <i>N</i> -metyloindolu.....	67
6.1.2 Zbadanie zakresu stosowalności metody.....	71
6.1.3 Badania mechanistyczne	74
6.2 Reakcja utlenienia amin drugorzędowych do imin	80

6.2.1 Synteza substratu modelowego i następcze utlenienie z wykorzystaniem reakcji inicjowanej światłem widzialnym – optymalizacja warunków reakcji.....	81
6.2.2 Zbadanie zakresu stosowalności metody syntezy imin	88
6.2.3 Badania mechanistyczne.	95
6.2.4 Reakcja addycji nukleofilowej do iminy generowanej <i>in situ</i>	100
Rozdział 7. Podsumowanie.....	105
Rozdział 8. Część eksperymentalna	107
8.1 Ogólne procedury stosowane w projekcie „utlenienie amin trzeciorzędowych do aldehydów” (Rozdział 6.1).....	108
8.2 Charakterystyka otrzymanych związków.....	109
8.3 Ogólne procedury stosowane w projekcie „reakcja utleniania amin drugorzędowych do imin” (Rozdział 6.2).....	117
8.4 Charakterystyka otrzymanych związków.....	119
Bibliografia.....	134

Cel i zakres badań

Celem niniejszej pracy doktorskiej było opracowanie warunków prowadzenia reakcji inicjowanych światłem widzialnym w celu transformacji amin trzeciorzędowych do aldehydów (Rysunek 1a), utleniania amin drugorzędowych do imin (Rysunek 1b) oraz ich dalszej funkcjonalizacji w reakcji z odpowiednim nukleofilem (Rysunek 1c). Kolejnym celem pracy było ustalenie mechanizmu i zbadanie zakresu stosowalności badanych przemian.



Rysunek 1. Schemat przedstawiający etapy badań (a) transformacji amin trzeciorzędowych do aldehydów, (b) utleniania amin drugorzędowych do imin oraz (c) funkcjonalizacja imin.

Realizacja powyższych celów zakłada optymalizację warunków reakcji utleniania poprzez dobór odpowiednich rodzajów i ilości katalizatorów fotoredoks i utleniaczy oraz określenie optymalnego czasu i temperatur prowadzonych reakcji. Niezbędnym etapem była również optymalizacja źródła światła i długości fali.

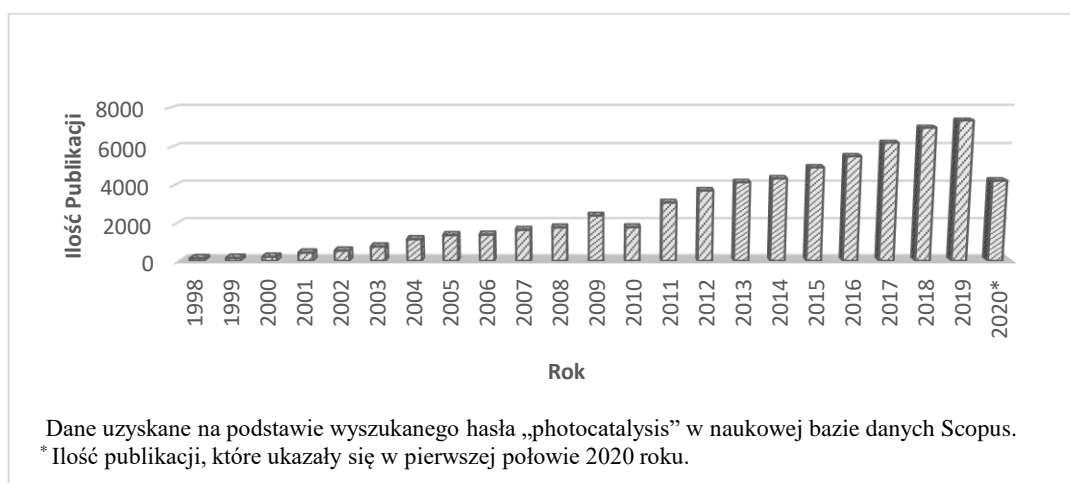
Projekt uwzględnia również badania mechanistyczne dotyczące opracowanych reakcji, oparte na pomiarach spektroskopowych oraz szeregu prób z użyciem selektywnych wyłapywaczy rodników (m. in. benzochinonu, DABCO czy TEMPO).

PRZEGLĄD LITERATUROWY

Rozdział 1. Wstęp do katalizy fotoredoks

Światło jest jedną z metod dostarczania energii dla przemian chemicznych, znaną od wieków. Już starożytni Grecy i Egipcjanie praktykowali rozmaite formy leczenia światłem słonecznym zwane helioterapią.¹ W 1777 r. Carl Wilhelm Scheele, odkrywca aż siedmiu pierwiastków, opisał przebieg ciemnienia chlorku srebra pod wpływem światła, czyli reakcji fotoredoks, mającej istotny wpływ na rozwój fotografii. W 1790 r. Macquer wykorzystując światło słoneczne dokonał fotochemicznej syntezy FeCl_2 , która obecnie znajduje zastosowanie w wielu dziedzinach przemysłu – od syntezy materiałów superparamagnetycznych do celowanej terapii nowotworowej po ceramikę artystyczną i pigmenty malarskie.^{2,3} Liczne odkrycia reakcji zachodzących pod wpływem światła doprowadziły do powstania nowej gałęzi nauki – fotochemii. To z kolei przyczyniło się do rozwoju technologicznego m.in. fotowoltaiki, stosowanej w produkcji paneli słonecznych oraz fotokatalizy redoks, służącej do wytwarzania wielu związków chemicznych na skalę przemysłową.⁴

Choć pierwsze zastosowanie katalizy fotoredoks w syntezie organicznej odnotowano ponad 100 lat temu,²⁰ to dopiero badania MacMillana z końca poprzedniej dekady spowodowały szybki wzrost zainteresowania tą metodologią (Rysunek 2).⁵ W 2008 roku opisał on zastosowanie organicznego kompleksu rutenowego $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ jako fotokatalizatora w reakcji asymetrycznego alkilowania aldehydów.⁶ Obecnie badania związane z wykorzystaniem reakcji inicjowanych światłem widzialnym, prowadzone są przez liczne grupy badawcze na całym świecie.⁷

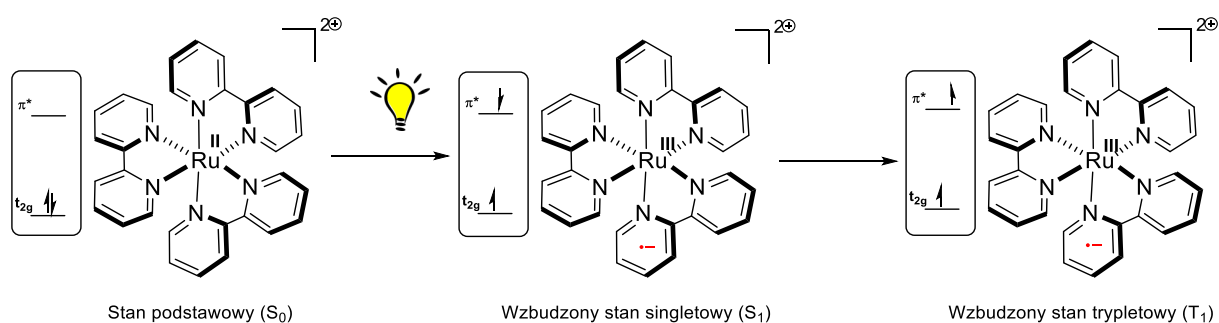


Rysunek 2. Liczba publikacji, które ukazały się w latach 1998–2020 w dziedzinie fotokatalizy.

Tego typu reakcje w odróżnieniu od klasycznych metod syntetycznych, prowadzone są zwykle w łagodniejszych warunkach w obecności odpowiedniego źródła światła oraz katalizatora fotoredoks.⁸ Opracowane katalizatory to przede wszystkim kompleksy metali przejściowych takich jak ruten, iryd oraz barwniki organiczne.^{9,10} Odpowiednie katalizatory dobiera się do poszczególnych syntez na podstawie danych eksperymentalnych, pomiarów elektrochemicznych i spektroskopowych oraz obliczeń komputerowych.^{8d,11} Zastosowanie katalizy fotoredoks w syntezie organicznej okazuje się być skuteczną metodą tworzenia wiązań węgiel–węgiel, węgiel–wodór, węgiel–heteroatom oraz heteroatom–heteroatom.¹² Reakcje te, mogą zostać wykorzystane w syntezie związków pochodzenia naturalnego oraz związków biologicznie aktywnych.^{11c,13,14}

1.1. Mechanizm działania katalizatorów fotoredoks

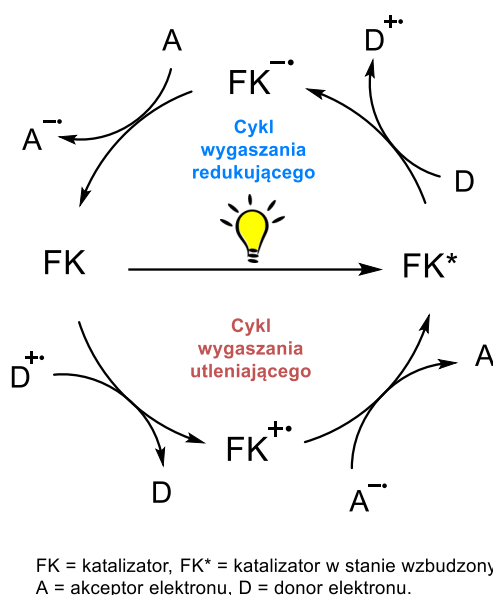
Kluczowym etapem w zrozumieniu istoty przebiegu reakcji inicjowanej światłem jest w pierwszej kolejności poznanie mechanizmu działania samego katalizatora (Schemat 1).



Schemat 1. Uproszczony mechanizm przejść fotochemicznych na przykładzie kompleksu $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$.

Do opisu przebiegu procesów fotochemicznych można wykorzystać kompleks $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$, którego maksimum absorpcji promieniowania elektromagnetycznego mieści się w zakresie światła widzialnego ($\lambda_{\text{max}}=452$ nm, zakres światła niebieskiego).^{11a} Elektron znajdujący się w metalu pod wpływem fotonu może ulec wzbudzeniu z orbitalu t_{2g} (orbital HOMO) na wolny orbital antywiązący π^* ligandu, przechodząc we wzbudzony stan singletowy S_1 . To przejście określane jest jako przeniesienie ładunku metal–ligand (ang. *metal to ligand charge transfer*, *MLCT*). Warunkiem umożliwiającym opisane przejście jest niska energia orbitalu π^* liganda. Tę regułę spełniają szczególnie ligandy aromatyczne. Przykłady ligandów biorących udział w MLCT obejmują: 2,2'-bipirydynę (bpy), 1,10-fenantrolinę (phen), ale również CO, CN^- i SCN^- . Przejście MLCT można traktować jako jednoczesne utlenianie

centrum metalu i redukcję liganda, które jest odpowiedzialne za zwiększoną aktywność katalityczną kompleksu $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{bpy}^-)(\text{bpy})_2]_2^{2+}$ w stosunku do stanu podstawowego $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$. Powstały stan singletowy szybko ulega przemianom, pełniąc rolę utleniacza przyjmując elektron od drugiej cząsteczki. Jest to możliwe ze względu na pojedynczo obsadzony orbital o niskiej energii. Kompleks bipirydylowy znajdujący się w stanie trypletowym, może również oddać pojedynczy elektron do układu, co będzie czyniło go reduktorem (Schemat 2).

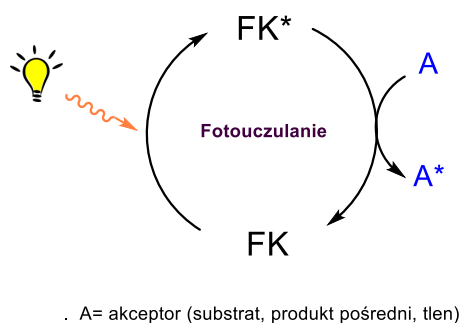


Schemat 2. Ogólny cykl katalityczny reakcji fotoredoks.

Na podstawie schematu 2, można stwierdzić, że wspólnym elementem zarówno dla cyklu utleniającego jak i redukującego jest etap przejścia fotokatalizatora ze stanu podstawowego **FK** w stan wzbudzony **FK***. Po naświetleniu próbki światłem o długości fali równej λ_{max} (maksimum absorpcji) dla katalizatora, następuje jego przejście w stan wzbudzony **FK*** według wcześniej opisanego mechanizmu. W cyklu utleniającym, aktywna forma katalizatora **FK*** zdolna jest przekazać pojedynczy elektron obecnemu w układzie akceptorowi a (może nim być np. substrat, tlen, nadsiarczan potasu lub inny związek o odpowiednim potencjale elektrochemicznym) przechodząc tym samym w jon o silnych właściwościach utleniających **FK⁺**. Cykl katalityczny ulega zamknięciu w wyniku transferu elektronu z donora elektronów na jon **FK⁺**, co skutkuje odtworzeniem podstawowej formy katalizatora **FK**.

W przypadku cyklu redukującego, wzbudzona forma katalizatora \mathbf{FK}^* ulega początkowo reakcji redukcji w obecności samego substratu lub zewnętrznego donora elektronów \mathbf{D} (np. substrat, kwas askorbinowy lub aminy trzeciorzędowe) z utworzeniem anionorodnika $\mathbf{FK}^{\bullet-}$, który następnie pełni rolę reduktora oddając elektron akceptorowi \mathbf{A} .

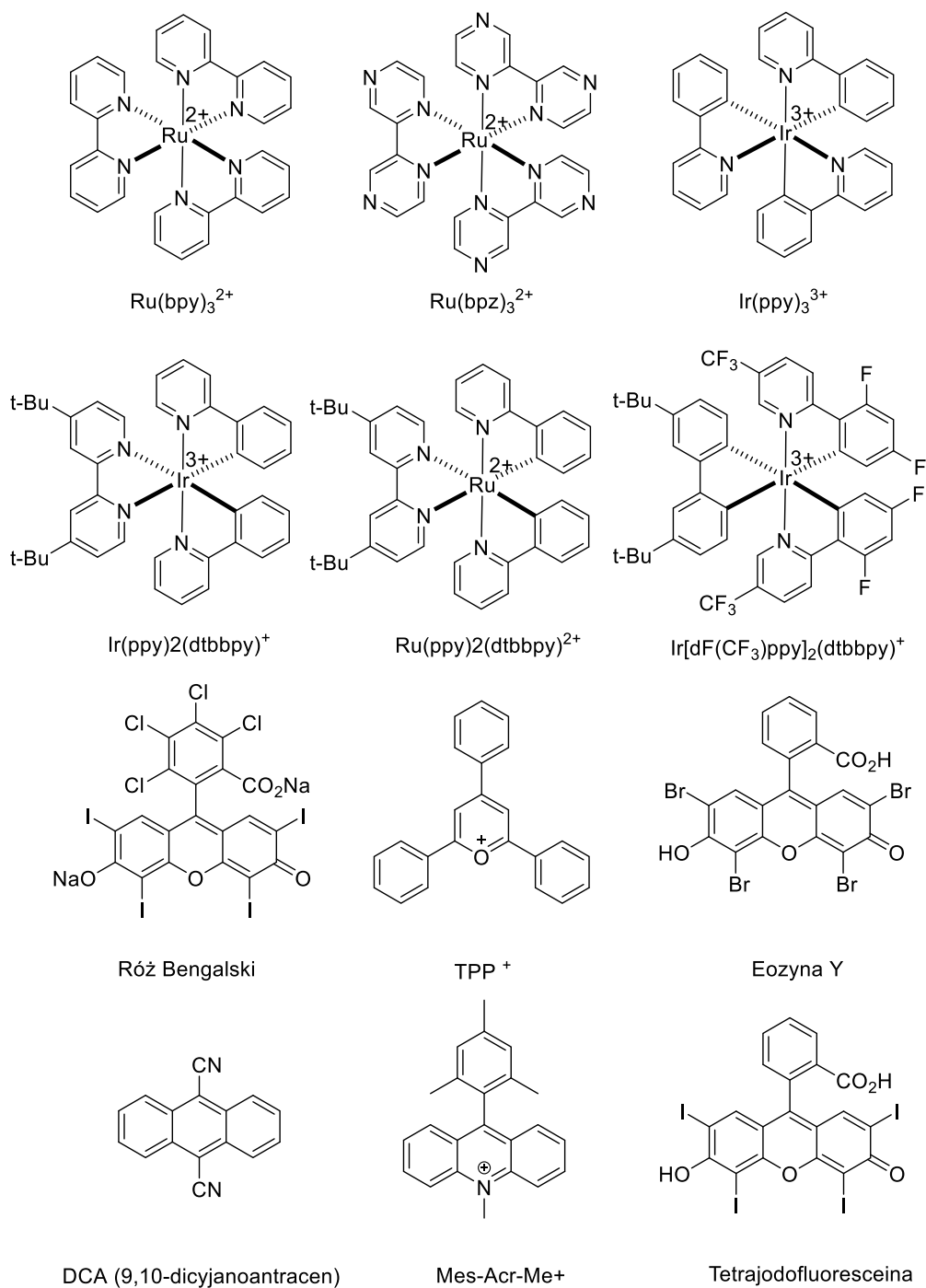
Omówiony powyżej cykl katalityczny, opiera się na mechanizmie pojedynczego transferu elektronu, tzw. *Single Electron Transfer* (SET), gdzie katalizator \mathbf{FK} bierze bezpośredni udział w reakcjach redoks. Istnieje jednak możliwość, że forma \mathbf{FK}^* odpowiedzialna jest wyłącznie za transfer energii na substrat, przekształcając go w jego reaktywną formę \mathbf{A}^* , biorącą udział w dalszych etapach reakcji. Wówczas katalizator \mathbf{FK} pełni rolę fotouczulacza, a cykl katalityczny nosi nazwę fotoindukowanego transferu energii (Schemat 3).



Schemat 3. Mechanizm reakcji fotoindukowanego transferu energii.

1.2. Kryteria doboru odpowiedniego fotokatalizatora

Obecnie znanych jest wiele związków stosowanych jako katalizatory reakcji fotoredoks. Na rysunku 3 przedstawiono grupę najczęściej stosowanych katalizatorów kompleksów metaloorganicznych oraz barwników organicznych.^{7a}



Rysunek 3. Najczęściej stosowane katalizatory reakcji fotoredoks.

Poddając analizie ogólny mechanizm reakcji fotoredoks (Schemat 2), omówiony w rozdziale 1.1, można wnioskować o podstawowych cechach, które powinien posiadać katalizator fotoredoks.

Pierwszy etap reakcji, polegający na przejściu cząsteczki katalizatora ze stanu podstawowego w stan wzbudzony, determinuje jedną z najważniejszych jego cech – katalizator powinien absorbować energię w jak najszerszym zakresie długości światła (Schemat 4). Właściwość ta umożliwia dobranie odpowiedniej długości światła, w której nie będą ulegały wzbudzeniu pozostałe reagenty. Odpowiednia modyfikacja struktury fotokatalizatora pozwala na zaprojektowanie związku o pożądanym właściwościach fizykochemicznych. Zmiana centrum koordynacyjnego kompleksu lub modyfikacja ligandów mogą skutkować poprawą właściwości stanu wzbudzonego (energii, czasu życia i wydajności kwantowej), zmianą potencjałów redoks i zwiększeniem stabilności katalizatora.¹⁶ Może mieć również wpływ na jego rozpuszczalność, czy toksyczność.¹⁷ W doborze odpowiedniego katalizatora użyteczne okazują się również metody obliczeniowe pozwalające na zaprojektowanie cząsteczki o określonych właściwościach elektrochemicznych i fizykochemicznych.¹⁸



Schemat 4. Przejście katalizatora fotoredoks ze stanu podstawowego wzbudzony pod wpływem światła.

Na schemacie 4 przedstawiono proces przejścia katalizatora ze stanu podstawowego **FK** w stan wzbudzony **FK***. Jest to proces odwracalny, zależny od czasu trwania formy **FK***. Dłuższy czas życia formy wzbudzonej (powyżej 10^{-9} s) umożliwia transfer elektronów pomiędzy katalizatorem fotoredoks i donorem lub akceptorem obecnym w układzie. W przypadku kiedy czas trwania **FK*** jest krótszy niż 10^{-9} s, równowaga reakcji przesunięta jest w stronę tworzenia formy podstawowej **FK** uniemożliwiając dalszy przebieg reakcji. Cechą dobrego katalizatora fotoredoks jest więc także odpowiednio długi czas życia formy wzbudzonej **FK***.

Równie istotnym parametrem określającym właściwości katalizatorów fotoredoks jest jego wydajność kwantowa ϕ , którą definiuje się jako stosunek liczby wyemitowanych fotonów do liczby fotonów promieniowania wzbudzającego, pochłoniętych przez substancję (katalizatora fotoredoks) w tym samym czasie i tej samej objętości (Równanie 1).¹⁹

$$\Phi = \frac{n_E}{n_A} = \frac{I_E}{I_A}$$

n_E – Liczba kwantów promieniowania wyemitowanego

n_A – Liczba kwantów zaabsorbowanych promieniowania wzbudzającego

I_E – Intensywność emisyjna światła

I_A – Intensywność absorpcyjna światła

Równanie 1. Wydajność kwantowa ϕ .

Wartość wydajności kwantowej ϕ można wyznaczyć na podstawie pomiarów spektroskopowych, poprzez określenie stosunku intensywności fluorescencji emisyjnej i absorpcyjnej dla badanego związku. Wysoka wydajność kwantowa wpływa korzystnie na szybkość oraz równowagę reakcji tworzenia aktywnej formy katalizatora **FK***.

Możliwość zastosowania reakcji inicjowanych światłem widzialnym w syntezie związków biologicznie czynnych implikuje konieczność stosowania związków o niskiej toksyczności, dlatego dodatkowym atutem każdego katalizatora będzie jego niska toksyczność, lub też łatwość oczyszczenia mieszaniny poreakcyjnej ze szkodliwego związku.

Kompleksy przedstawione na rysunku **3** cechuje szczególnie silna absorpcja światła w zakresie widzialnym oraz wysoka wydajność kwantowa bliska 100%, a czas życia stanu wzbudzonego np. dla kompleksów Ru^{II} i Ir^{III} mieści się w zakresie 300 ns do 6 ms.²⁰ Nic więc dziwnego, że kompleksy polipirydylowe rutenu i irydu są jednymi z najczęściej stosowanych w reakcjach fotoredoks.

1.3. Dobór odpowiedniego źródła światła do reakcji fotoredoks

Przeprowadzenie procesów fotochemicznych wymaga wykorzystania odpowiedniego źródła światła inicjującego reakcję. Początkowo prowadzono badania z wykorzystaniem najpowszechniejszego źródła światła – światła słonecznego.²¹ Jednak ograniczenia spowodowane chociażby jego dostępnością w zależności od pory dnia czy roku sprawiły, że zaczęto prowadzić badania nad zastosowaniem innych emiterów promieniowania świetlnego. Obecnie w syntezie organicznej stosuje się lampy rtęciowe, jarzeniowe, lasery oraz diody LED.²² Te ostatnie zasługują na szczególną uwagę, ze względu na ich długą żywotność, stosunkowo niską cenę zakupu oraz eksploatacji (niskie zużycie energii), kompaktowość, wąskie pasmo promieniowania i różnorodność ich barwy.^{22a}

Rozdział 2. Funkcjonalizacja amin trzeciorzędowych

Jak pokazano w rozdziale 1.1, aminy takie jak trietyloamina bądź diizopropylamina, mogą pełnić rolę donora elektronów w cyklu fotoredoks odpowiedzialnym za aktywację substratu w cyklu katalitycznym.^{11b,23} *Równie interesującym zagadnieniem jest wykorzystanie amin jako reagentów, które w reakcjach fotoredoks można przekształcić w szereg użytecznych produktów.*

Związki organiczne zawierające w swojej strukturze atom azotu stanowią ważną grupę wykazującą cenne właściwości, dzięki którym znajdują zastosowanie w różnych dziedzinach naszego życia (przemysł kosmetyczny, spożywczy oraz farmaceutyczny).²⁴ Liczna grupa produktów z wiązaniem węgiel–azot to związki pochodzenia naturalnego.²⁵ Z tego powodu od wielu lat naukowcy koncentrują swoje działania w poszukiwaniu nowych rozwiązań syntetycznych, umożliwiających otrzymanie oraz funkcjonalizację tej grupy związków.²⁶

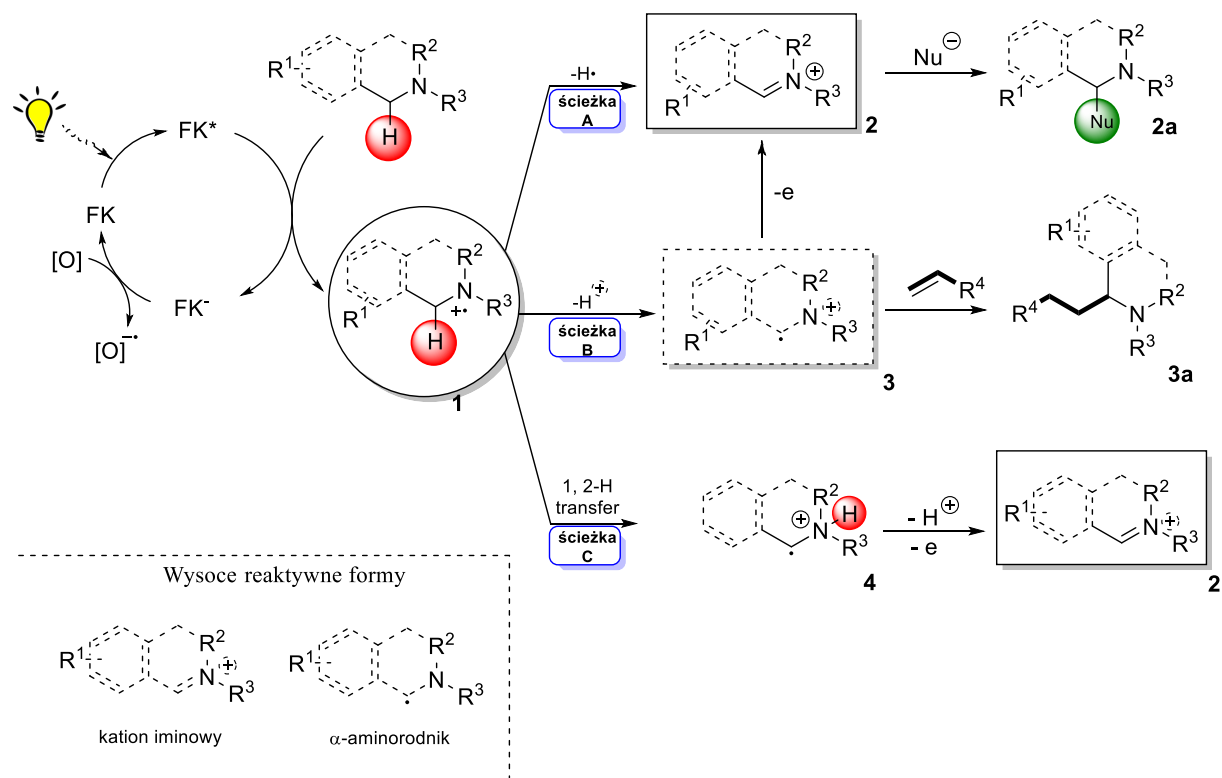
Jedną z podstawowych reakcji funkcjonalizacji amin jest ich α -funkcjonalizacja. Należy zwrócić uwagę na znaczący wpływ katalizy fotoredoks na rozwój nowych i wydajnych metod syntetycznych. Opracowane do tej pory klasyczne metody C-H aktywacji niejednokrotnie wymagają zastosowania kosztownych, toksycznych katalizatorów, wysokiej temperatury, ciśnienia lub też ścisłych warunków bezwodnych i beztlenowych w czasie prowadzenia syntezy.²⁷ Z tego powodu, możliwość zastosowania katalizy inicjowanej światłem widzialnym stała się tematem o ogromnym znaczeniu. W przeciwieństwie do klasycznych metod, funkcjonalizacja amin indukowana światłem widzialnym odbywa się na drodze generowania reaktywnych form związków przy zastosowaniu łagodniejszych warunków reakcji. Wiele z reakcji można przeprowadzić bez konieczności posiadania specjalistycznej aparatury i zaawansowanego przeszkolenia w pracy z odczynnikami wrażliwymi na wilgoć i tlen, co znacząco ułatwia ich aplikację w syntezie organicznej.

2.1. Reakcje α -funkcjonalizacji amin trzeciorzędowych

Dokonując przeglądu literaturowego na temat reakcji funkcjonalizacji amin trzeciorzędowych, można stwierdzić, że dotychczas opublikowane prace wykorzystują polipirydylowe kompleksy metali przejściowych oraz barwniki organiczne jako katalizatory

fotoredoks.^{8a,28} Opracowane metodologie sfunkcjonalizowania amin trzeciorzędowych skoncentrowane są głównie wokół reakcji α -funkcjonalizacji, opartych na mechanizmie krzyżowo–dehydrogenacyjnym CDC (ang. *Cross-Dehydrogenative Coupling*).²⁹ Szczegółowe badania prowadzone nad wyznaczeniem mechanizmu reakcji C–H funkcjonalizacji inicjowanej światłem widzialnym doprowadziły do wyodrębnienia trzech alternatywnych ścieżek umożliwiających przebieg reakcji addycji nukleofilowej do aminy trzeciorzędowej (Schemat 5).

Wspólnym etapem dla każdej z proponowanych ścieżek jest etap pierwszy, w którym katalizator fotoredoks ulega wzbudzeniu pod wpływem światła widzialnego do stanu **FK***, wygaszonego przez aminę trzeciorzędową z utworzeniem kationorodnikowej formy przejściowej **1**. Katalizator przechodzi w formę zredukowaną **FK⁻** która ulega reakcji utlenienia do stanu podstawowego **FK** w obecności zewnętrznego utleniacza **[O]**. Powstały kationorodnik **1** ulega reakcji eliminacji **H[•]** w obecności wcześniej powstałego anionorodnika **[O]⁻**, prowadząc do powstania jonu iminowego **2** (Schemat 5, ścieżka A). Powstały kation iminowy **2** może z łatwością reagować z szeroką gamą nukleofili tworząc nowe, sfunkcjonalizowane aminy.

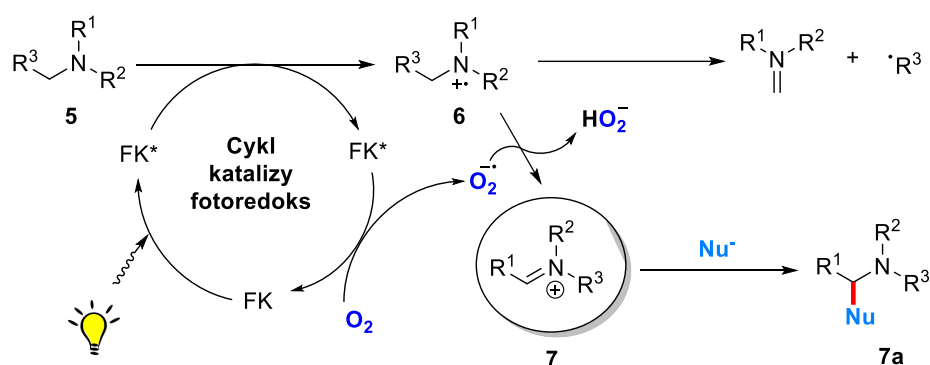


Schemat 5. Możliwe ścieżki syntetyczne α -funkcjonalizacji amin w reakcji inicjowanej światłem widzialnym.

Istnieje jednak możliwość alternatywnego przebiegu reakcji (Schemat 5, ścieżka B). Związek pośredni **1** może zostać przekształcony w α -aminorodnik **3**, który jako wysoce reaktywny związek pośredni ulega reakcji sprzęgania z innymi rodnikami.

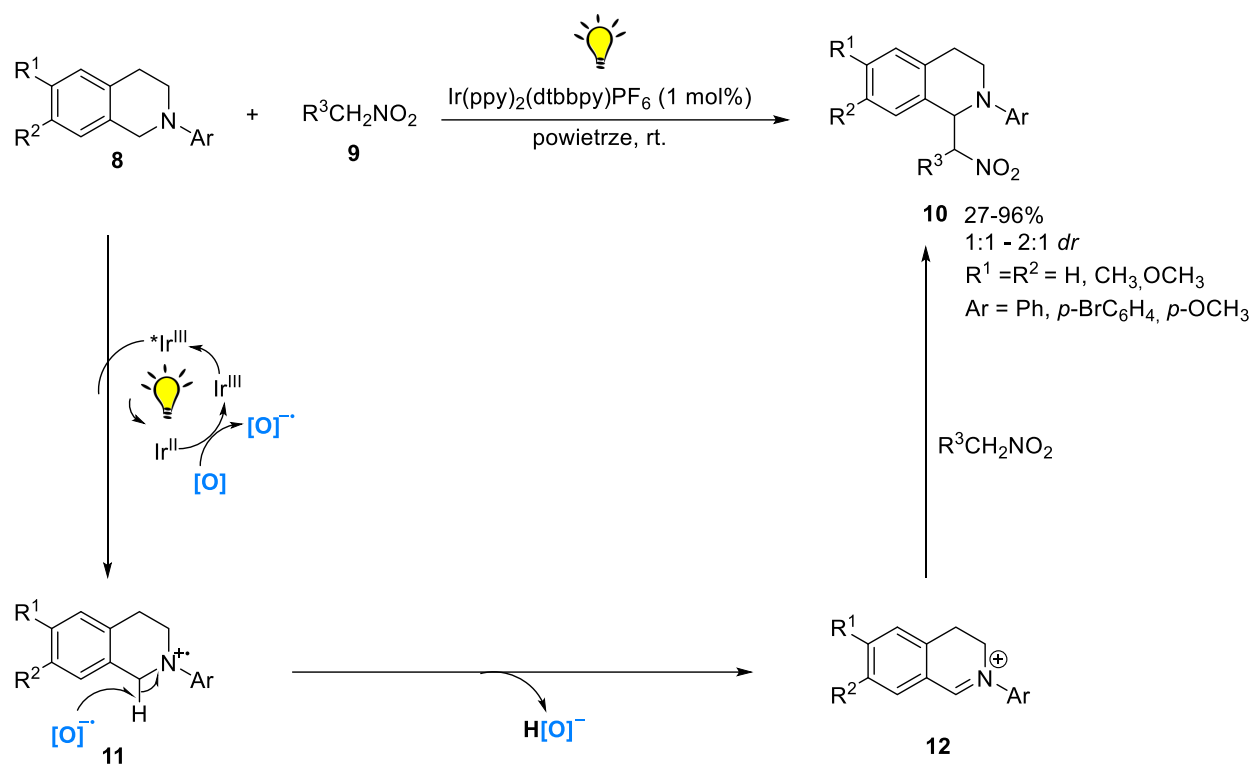
Ścieżka C (Schemat 5) przedstawia trzecią możliwość, w której kationorodnik **4** ulega następczej reakcji eliminacji wodoru N–H, co prowadzi do powstania kationu iminowego **2**.

Związki organiczne zawierające w swojej strukturze heteroatom azotu mogą pełnić rolę donora elektronu ze względu na wolne pary elektronowe, które posiada azot. Aminy trzeciorzędowe są często stosowanymi wygaszaczami redukcyjnymi w katalizie fotoredoks. Ogólny cykl katalityczny z udziałem aminy trzeciorzędowej został przedstawiony na Schemat 6. Związki te mogą zostać łatwo utlenione do kationorodnika aminowego **6** w wyniku transferu pojedynczego elektronu z aminy **5** na wzbudzoną cząsteczkę katalizatora fotoredoks **FK***. Jednocześnie tlen lub inny utleniacz obecny w cyklu reakcyjnym może utlenić zredukowany katalizator **FK**. Powstały anionorodnik $O_2^{\cdot -}$ odpowiedzialny jest za eliminację atomu wodoru i przejście kationorodnika **6** w kation iminowy **7**, który w reakcji addycji odpowiedniego nukleofila ulega przekształceniu w końcowy produkt **7a** (Schemat 6).



Schemat 6. Mechanizm fotokatalitycznej reakcji α -funkcjonalizacji amin trzeciorzędowych w reakcji addycji nukleofilowej do kationu iminowego.

Pierwsza publikacja opisująca wydajną reakcję α -funkcjonalizacji amin inicjowaną światłem widzialnym, została opublikowana przez grupę Stephensona w 2010 roku.³⁰ Przedstawiony na Schemat 7, mechanizm reakcji aza–Henrego (lub inaczej reakcja nitro–Mannicha) opiera się na generowaniu jonu iminowego **12** pochodnej 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny (THIQ) w obecności 1% molowego kompleksu $[Ir(ppy)_2(dtbbpy)_2](PF_6)$. Kompleks ten, pod wpływem światła widzialnego przechodzi we wzbudzoną formę $[Ir(ppy)_2(dtbbpy)_2]^{+*}$ odpowiedzialną za powstanie kationorodnika **11**.

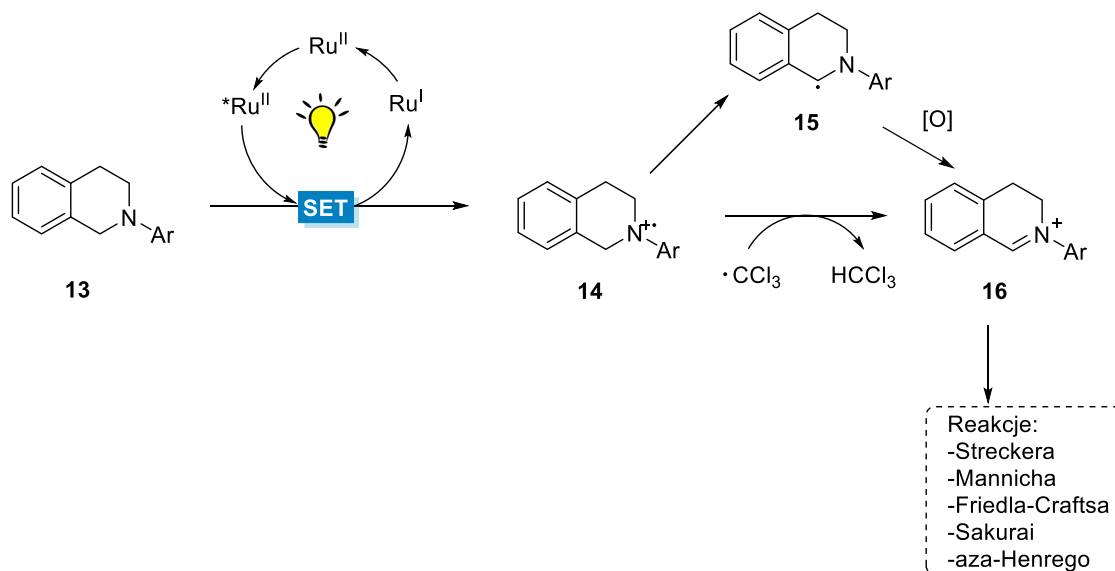


Schemat 7. Mechanizm reakcja aza-Henrego inicjowanej światłem widzialnym.

Powstały kation iminowy **12** może ulec następczej reakcji addycji nukleofilowej z pochodnymi nitroalkanów, prowadząc do otrzymania produktu reakcji **10** z wysoką wydajnością 90–96% (Schemat 7). Cykl katalityczny ulega zamknięciu przez ponowne utlenienie metalu Ir^{II} do stanu podstawowego Ir^{III} w obecności akceptora elektronu – tlenu. Opracowana metodologia nie wymaga stosowania dodatkowych utleniaczy takich jak np. H_2O_2 czy wodoronadtlenku *tert*-butylu – TBHP, wykorzystywanych w reakcjach katalizowanych kompleksami metali przejściowych.³¹ Reakcja możliwa jest do przeprowadzenia w atmosferze powietrza, gdzie rolę utleniacza pełni zawarty w nim tlen.

W 2012 roku ukazała się inna publikacja grupy Stephenson, w której tlen odpowiedzialny za generowanie kationu iminowego został zastąpiony stechiometryczną ilością BrCCl_3 .³² Zmiana ta spowodowała spadkiem wydajności reakcji, jednak opracowane warunki pozwoliły na poszerzenie biblioteki nukleofili (CN^- , indol, 2-(trimetylosiloksy)-furan), które mogą zostać wykorzystane w syntezie nowych pochodnych 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny. Najlepsze wyniki otrzymano przy zastosowaniu 1% molowego katalizatora $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ i niebieskich diod LED.

Należy zwrócić szczególną uwagę na fakt, że autorzy publikacji zdecydowali się na rozdzielenie w czasie dwóch etapów reakcji tj. generowania iminy THIQ i reakcji addycji nukleofilowej, ponieważ obecność BrCCl_3 w układzie uniemożliwia prowadzenie reakcji typu *one pot*.

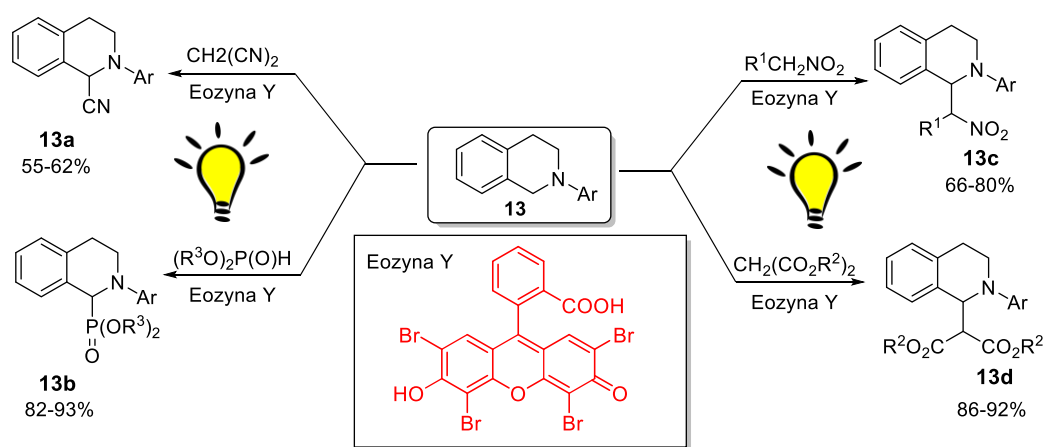


Schemat 8. Funkcjonalizacja wiązania C-H sp^3 trzeciorzędowych amin z zastosowaniem BrCCl_3 jako utleniacza inicjowana światłem widzialnym.

Pierwszy etap reakcji polega na generowaniu kationu THIQ **16** w obecności 3 równ. BrCCl_3 oraz 1% molowego katalizatora $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (Schemat **8**). Etap ten wymaga dostępu do światła, którego źródło stanowi niebieska dioda LED. Produkt pośredni – jon iminiowy THIQ **16** – powstaje w sposób ilościowy w czasie krótszym niż 3 godziny. Autorzy publikacji poddali analizie podstawowe właściwości amin, postulując, że powstawanie związku **16** może przebiegać zarówno na drodze bezpośredniej eliminacji protonu α kationorodnika **14** lub też z utworzeniem rodnika **15** i następczemu utlenieniu.³³ Etap addycji nukleofilowej do związku pośredniego **16** prowadzony jest bez dostępu do światła, przy zastosowaniu nadmiaru czynnika nukleofilowego.

Opracowanie nowych metod przekształceń pochodnych 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny okazuje się być bardzo istotne ze względu na ich potencjalnie wysoką aktywność biologiczną.³⁴ Obecnie znanych jest wiele związków zawierających w swojej strukturze ugrupowanie tetrahydroizochinoliny, znajdujących swoje zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej, czy chorobie Parkinsona.³⁵

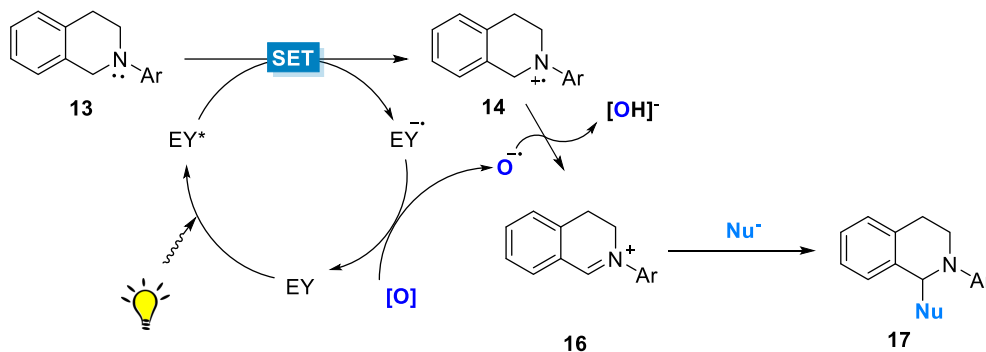
Wykorzystanie w syntezie leków, choćby katalitycznych ilości związków zawierających metale przejściowe, implikuje wzrost kosztów syntezy związku docelowego. Spowodowane jest to nie tylko ciągłym wzrostem cen związków zawierających metale z grupy platynowców, lecz również wysokim kosztem oczyszczania mieszaniny poreakcyjnej z toksycznych metali. Doskonałą alternatywę dla nieorganicznych fotokatalizatorów opartych na metalach przejściowych mogą stanowić barwniki organiczne, które są tanie, nie wykazują toksyczności i charakteryzują się wysoką stabilnością na powietrzu.³⁶ König i współpracownicy po raz pierwszy przedstawili wariant reakcji fotoredoks nitrometanu z THIQ – reakcji aza–Henrygo bez wykorzystania katalizatorów opartych na metalach. W przeciwieństwie do opisanej procedury Stephensona z 2010 roku, zakładającej wykorzystanie kompleksu irydowego,³⁰ König i jego współpracownicy opisali zastosowanie organicznego barwnika – Eozyny Y – pełniącego funkcję katalizatora fotoredoks (Schemat 9).^{8b} Autorzy wykazali katalityczne właściwości 2 mol% eozyny Y osiągając wydajność reakcji, w zależności od zastosowanego czynnika nukleofilowego, do 93%. Optymalnym źródłem światła okazały się diody LED emitujące światło o barwie zielonej. Najlepsze wyniki uzyskano w syntezie α -aminofosfonianowych **13b** pochodnych tetrahydroizochinolin.



Schemat 9. Zastosowanie Eozyny Y w reakcji aza–Henrygo.

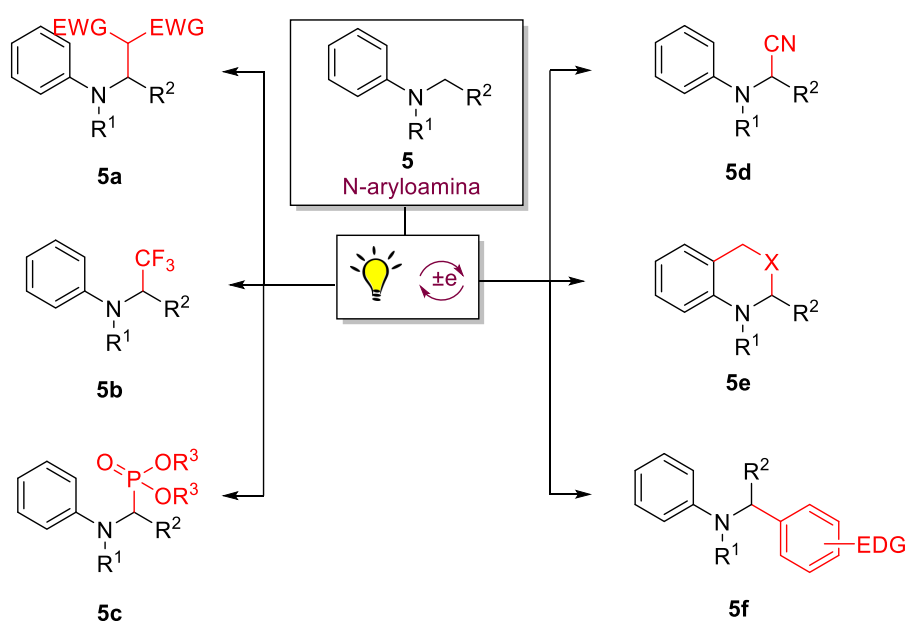
Autorzy badań zaproponowali mechanizm reakcji opierając się na wcześniej publikowanych pracach poświęconych badaniom mechanistycznym reakcji inicjowanych światłem widzialnym (Schemat 10).^{30,37} König i jego współpracownicy postulują powstawanie wzbudzonej formy Eozyny Y (EY*), która jest akceptorem pojedynczego elektronu z *N*-pochodnej tetrahydroizochinoliny **13**. Powstały kationorodnik aminowy **14** ulega dalszemu

przekształceniu w jon iminowy **16**, który może ulegać następczej reakcji z nukleofilem, prowadząc do uzyskania końcowego produktu reakcji **17**.



Schemat 10. Postulowany przez König mechanizm reakcji katalizowanej Eozyną Y.

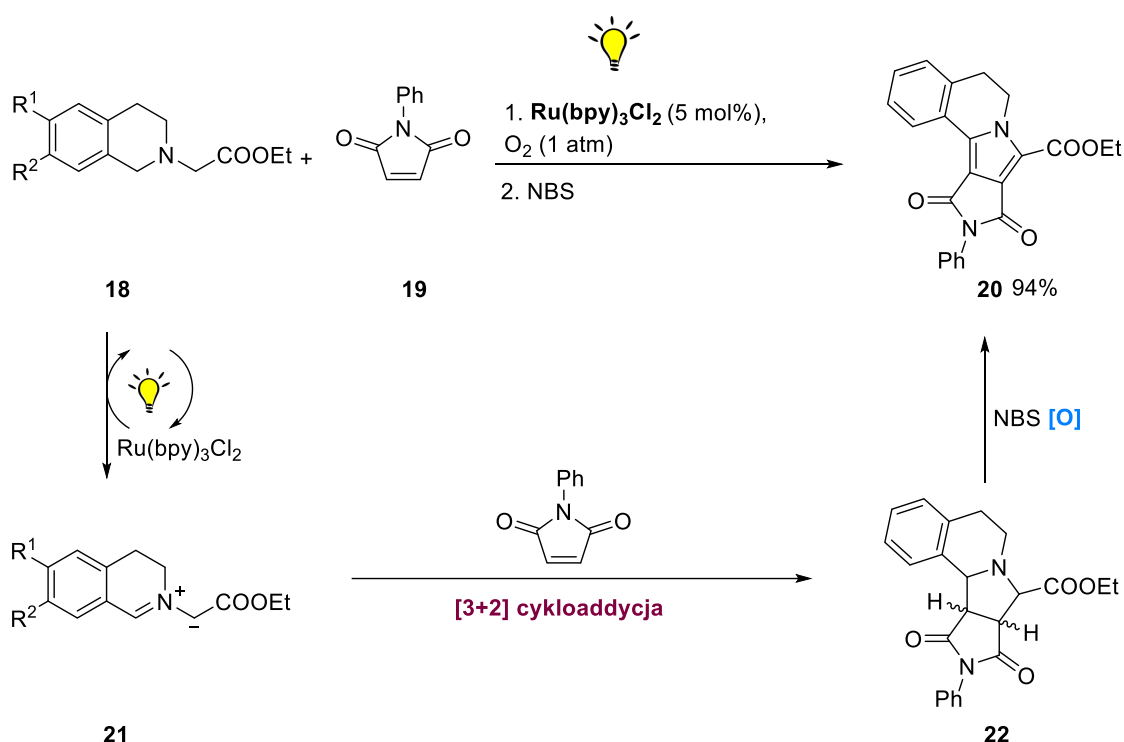
Opracowane przez Stephenson i Königa warunki posłużyły jako punkt wyjściowy do dalszych modyfikacji i opracowania szeregu reakcji.^{29,38} Schemat **11** przedstawia szeroką gamę reakcji inicjowanych światłem widzialnym - α -funkcjonalizacji amin, do których można zaliczyć między innymi reakcje z wykorzystaniem nukleofili takich jak: maloniany, cyjanki, anion trifluorometylowy, bogatych w elektrony związki aromatyczne oraz fosfoniany.³⁹



Schemat 11. Funkcjonalizacja wiązania C-H sp^3 trzeciorzędowych amin z zastosowaniem różnych nukleofili.

W kolejnych latach opisano również metody umożliwiające wewnątrzcząsteczkowy wariant C–H aktywacji, prowadzący do cyklicznego produktu reakcji z utworzeniem wiązania C–C lub C–heteroatom.⁴⁰

Xiao i współpracownicy przedstawili inicjowaną światłem widzialnym tandemową reakcję C–H utlenienia pochodnej THIQ **18** i [3+2] cykloaddycji związku **19** z następującą aromatyzacją utworzonego pierścienia **22**. Reakcja ta prowadzi do powstania pochodnych pirolo[2,1- α]izochinolin **20** (Schemat 12).⁴¹ Należy podkreślić fakt, że tego typu ugrupowania często występują w biologicznie czynnych związkach naturalnych, a opracowana metoda może znaleźć szerokie zastosowanie w syntezie organicznej.⁴²

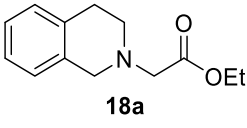
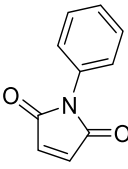
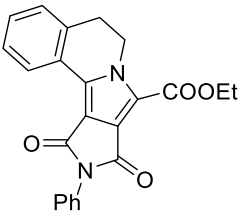
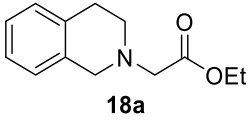
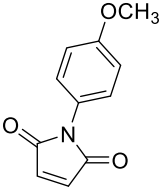
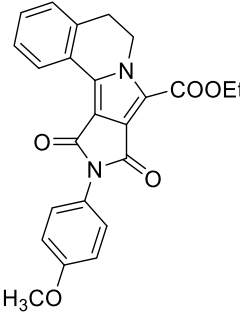
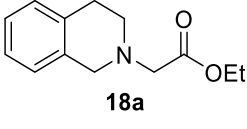
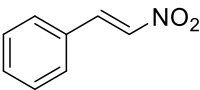
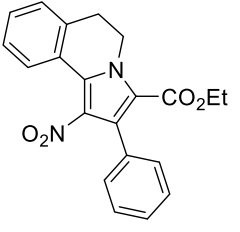


Schemat 12. Inicjowana światłem widzialnym tandemowa reakcja C–H utlenienia i [3+2] cykloaddycji z następującą aromatyzacją utworzonego pierścienia.

Reakcja opisana przez grupę Xiao opiera się na transferze pojedynczego elektronu (SET) z aminy **18** na aktywną formę katalizatora $^*\text{Ru(bpy)}_3\text{Cl}_2$, dając produkt przejściowy **21**, który jako doskonały elektrofil może ulegać reakcji cykloaddycji [3+2] z *N*-fenylmaleimidem do związku **22**. Ten z kolei może ulegać reakcji utlenienia do pirolo[2,1- α]izochinolin **20** w obecności 1.1 równoważnika NBS. W zoptymalizowanych warunkach przeprowadzono szereg reakcji z wykorzystaniem różnych dipolarofilów, między innymi pochodnych

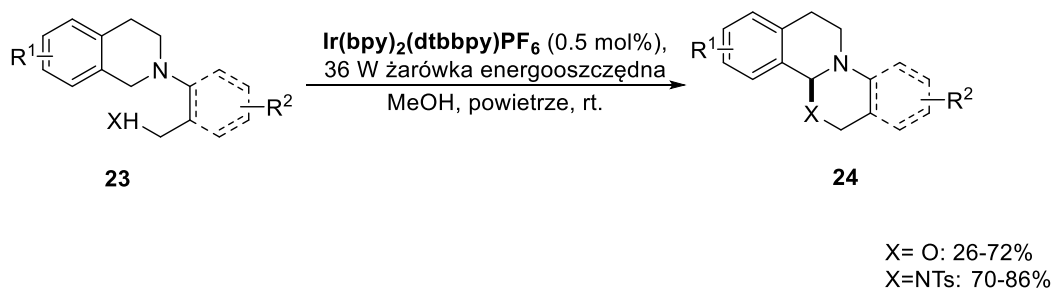
N-fenyloimadimidowych i nitroolefin, zawierających w swojej strukturze grupy zarówno elektronoakceptorowe, jak i elektronodonorowe. Reakcja możliwa jest do przeprowadzenia również z zastosowaniem aktywowanych alkinów oraz pochodnych bezwodnika maleinowego. Użycie wymienionych reagentów nie wymaga zastosowania NBS jako utleniacza (Tabela 1). Wydajność tych reakcji, w zależności od użytego dipolarofila, osiąga wartości 51–94%.

Tabela 1. Wydajności inicjowanej światłem widzialnym reakcji następczej C–H utlenienia/ cykloaddycji [3+2] i utleniającej aromatyzacji.

Ester 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliy	Dipolarofil	Produkt	Czas reakcji [h]	Wydajność [%]
 18a	 19a	 20a	12	94
 18a	 19b	 20b	12.5	81
 18a	 19c	 20c	15	64

Niemal równocześnie ukazała się publikacja grupy Ruepinga, w której opisano syntezę pochodnych pirolo-[2,1- α]-izochinolin w reakcji cykloaddycji [3+2] diestrowych pochodnych THIQ z *N*-metylomaleimidem.⁴³ Otrzymane produkty z wydajnością do 67% stanowiły mieszaninę diastereoizomerów.

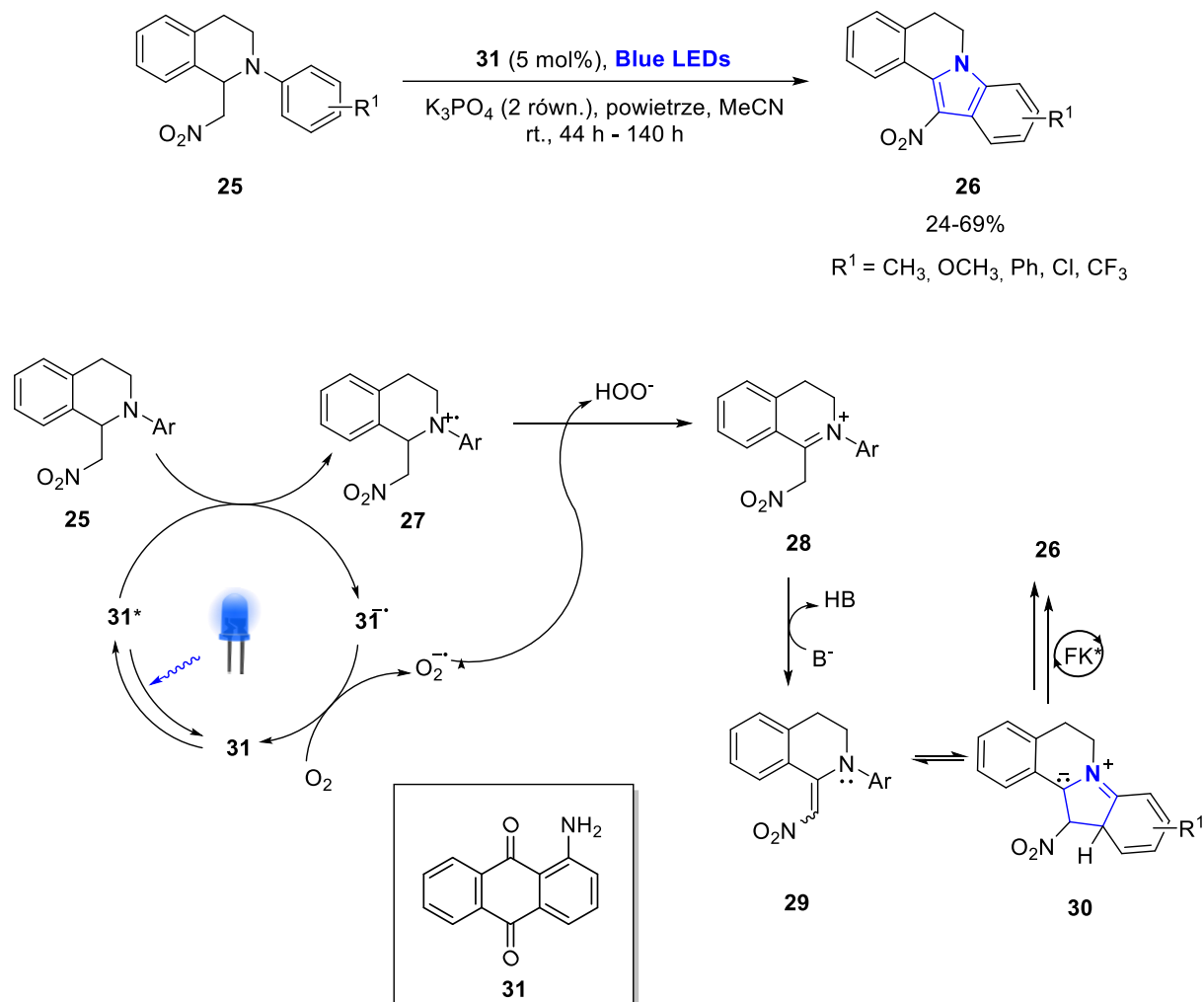
W roku 2012 grupa Xiao opublikowała wewnątrzcząsteczkową reakcję cykloaddycji *N*-arylowych pochodnych THIQ **23** prowadzącą do otrzymania izochinolino-[2,1- α]-oksazyny i izochinolino-[2,1- α]-pirymidyn **24** z wydajnością do 86% (Schemat 13). Należy podkreślić fakt, że reakcja przebiega w atmosferze powietrza, oraz w temperaturze pokojowej już w obecności 0.5 mol% $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})_2]\text{PF}_6$. Opracowane warunki reakcji wymagają zastosowania lampy jarzeniowej o mocy 36 W. Najlepsze wyniki otrzymano przy użyciu metanolu jako rozpuszczalnika.



Schemat 13. Wewnątrzcząsteczkowy wariant reakcji α -funkcjonalizacji amin.

W 2015 roku, grupa Brasholza zaproponowała innowacyjne podejście do syntezy pochodnych 1,2,3,4-tetrahydroizochinolin. W tym celu wykorzystano pochodną antrachinonu pełniącą rolę katalizatora fotoredoks (Schemat 14).⁴⁴ To nowa metoda syntezy pierścienia heterocyklicznego, która opiera się na kaskadowej reakcji eliminacji wodoru, cyklizacji i następczej aromatyzacji. W wyniku reakcji, pochodne 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny **25** przekształcane są w tetracykliczne związki heterocykliczne **26**. Postulowany przez autorów mechanizm reakcji rozpoczyna transfer elektronu pomiędzy aminą **25**, a aktywną formą katalizatora **31*** z utworzeniem kationorodnika aminowego **27**. Eliminacja protonu ze związku **27** do kationu iminowego **28** zachodzi pod wpływem rodnika nadtlenkowego, powstałego na skutek reakcji redukcji fotokatalizatora przez tlen obecny w warunkach reakcji. Z kolei następcze deprotonowanie formy pośredniej **28** prowadzi do powstania nitroenaminy **29**, ulegającej reakcji elektrocyklicznej cyklizacji do ylidu **30**. W etapie końcowym następuje

proces fotoindukowanego utlenienia–aromatyzacji pierścienia heterocyklicznego – prowadząc do odpowiedniej pochodnej 1,2-nitroindoloizochinoliny **26** z wydajnością sięgającą 69%.

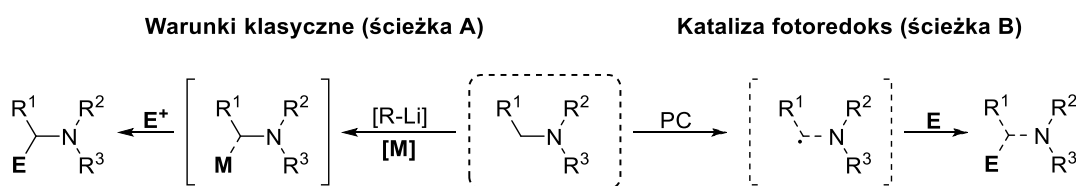


2.2. Funkcjonalizacja amin trzeciorzędowych z wygenerowaniem α -aminorodników

Reaktywne α -aminorodniki stanowią cenną klasę związków pośrednich w syntezie organicznej. Mogą być generowane z kationorodnika aminowego na drodze reakcji inicjowanej światłem widzialnym. W przeciwieństwie do jonów iminowych, rodniki aminowe wykazują charakter nukleofilowy.⁴⁵ Reakcje oparte na generowaniu α -aminorodników nie są jednak tak popularne jak w przypadku reakcji addycji nukleofilowej do generowanego kationu iminowego. Reakcje wolnorodnikowe wymagają ściśle beztlenowych warunków, co stanowi

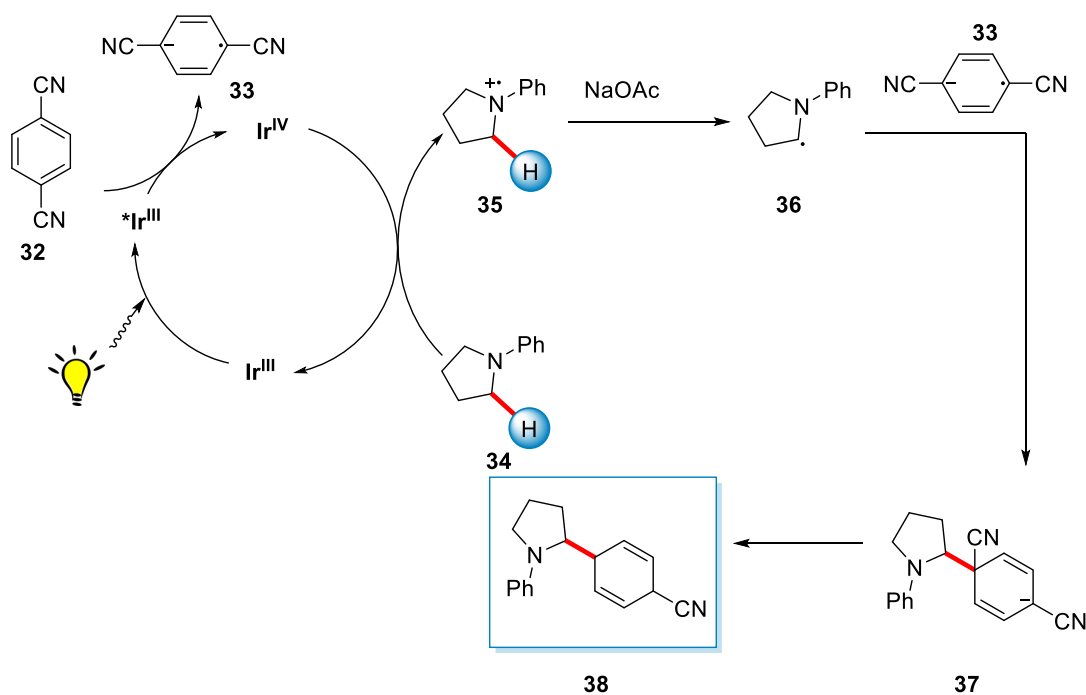
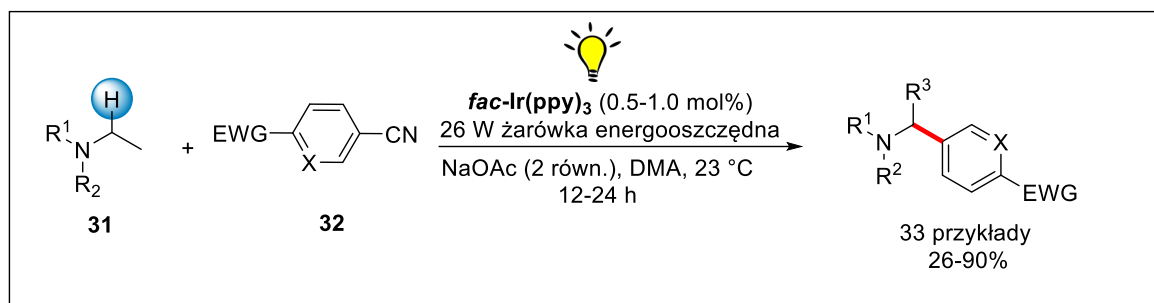
nie lada wyzwanie przy zastosowaniu tego typu syntezy w dużej skali. Ze względu na naturę rodnikową układ ten nie wymaga jednak zastosowania stechiometrycznej ilości utleniacza, jak to było konieczne w reakcjach α -funkcjonalizacji amin na drodze addycji nukleofilowej do kationu iminowego.

Prawdopodobnie jedną z najstarszych prób reakcji generowania α -aminorodnika jako czynnika nukleofilowego jest metoda α -litowania amin. Generowane w ten sposób wolne rodniki α -aminowe mogą reagować z różnymi elektrofilami, co zostało opisane w wielu publikacjach.⁴⁶ Z powodu wysokiej reaktywności związków litoorganicznych, transmetalacja związkami cynku i miedzi okazała się niejednokrotnie cenniejszą strategią, umożliwiającą dalszy rozwój tego typu przekształceń (Rysunek 4, Ścieżka A). Wykorzystanie katalizy fotoredoks umożliwia przeprowadzenie procesu generowania α -aminorodników w łagodniejszych warunkach, przy zastosowaniu bezpieczniejszych w użyciu reagentów (Rysunek 4, Ścieżka B).



Rysunek 4. Możliwości syntetyczne przy zastosowaniu strategii addycji elektrofilowej, generowanego α -aminorodnika metodą klasyczną i fotoredoks.

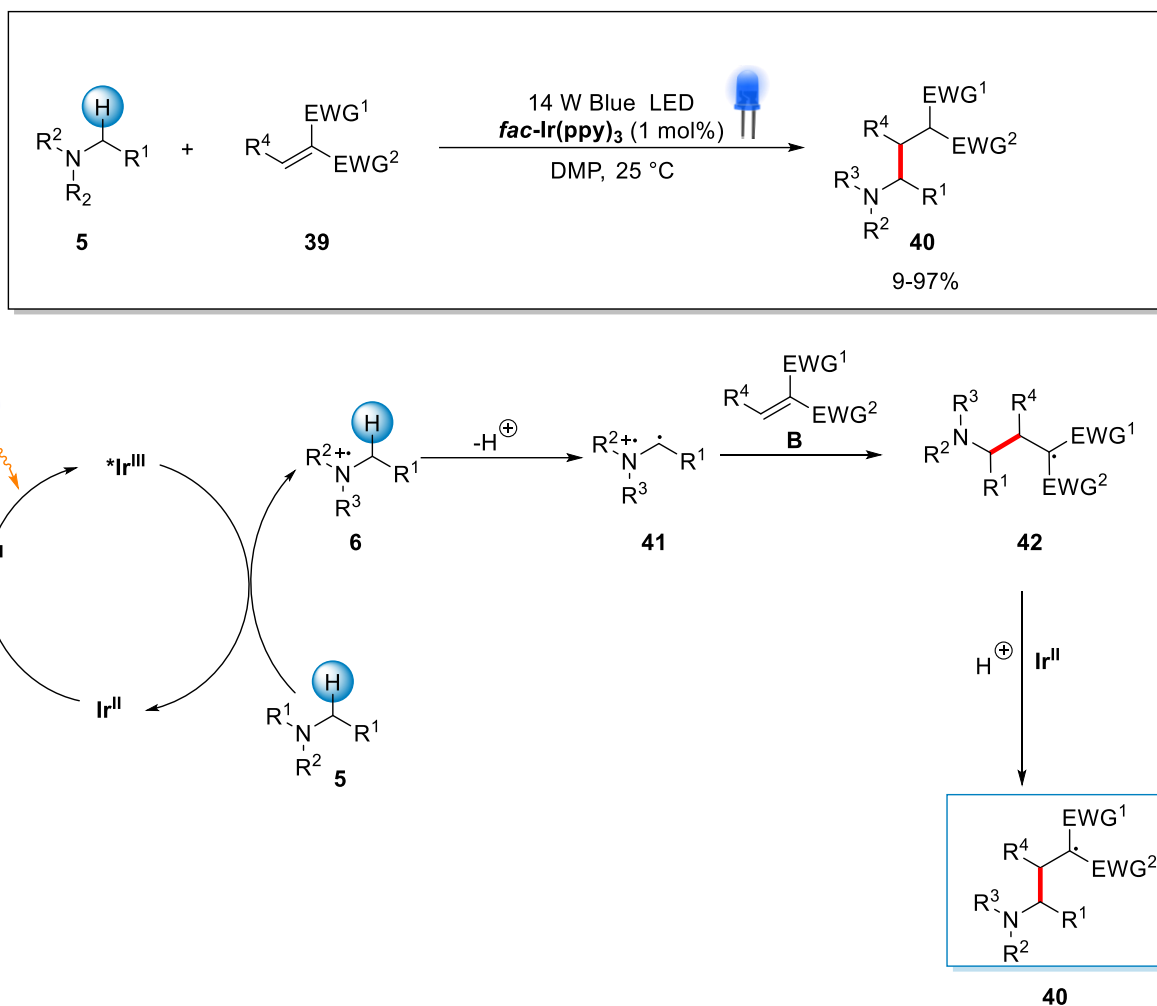
Innowacyjne podejście zaprezentowała grupa MacMillana i jego współpracowników, opisując inicjowaną światłem widzialnym reakcję α -arylowania amin z cyjanoarenami.⁴⁷ Autorzy wykazali, że zarówno cykliczne jak i alifatyczne aminy trzeciorzędowe wykazują swoją reaktywność z szeroką gamą związków aromatycznych z deficytem elektronowym, zawierających w swojej strukturze grupę nitrylową (Schemat 15). Postulowany mechanizm zakłada w pierwszej kolejności wygaszenie stanu wzbudzonego katalizatora irydowego $^*Ir^{III}$ przez 1,4-dicyjanobenzen **32**, prowadząc do powstania anionorodnika **33**. Jednocześnie powstała utleniona forma katalizatora Ir^{IV} odpowiedzialna jest za proces utlenienia substratu aminowego **34** do kationorodnika **35** z ponownym odtworzeniem katalizatora Ir^{III} . Powstały rodnik aminowy **35** ulega reakcji deprotonowania w obecności zasady NaOAc. Ostatni etap polega na reakcji sprzęgania dwóch rodników **33** i **36** z równoczesną eliminacją grupy opuszczającej CN^- , prowadząc do uzyskania produktu końcowego reakcji α -arylowania **38**.



Schemat 15. Inicjowana światłem widzialnym reakcja rodnikowego α -amino C-H arylowania.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że zarówno reaktywne formy **33** jak i **35** generowane są równocześnie, a produkty końcowe mają szczególne znaczenie w syntezie związków biologicznie aktywnych.⁴⁸

W roku 2012 ukazała się publikacja Nishibayashego przedstawiająca indukowaną światłem widzialnym reakcję międzycząsteczkowej addycji pochodnych α -aminoalkilowych **5** do alkenów o zmniejszonej gęstości elektronowej **39** (Schemat **16**).⁴⁹ Autorzy zwracają uwagę na kluczowy etap doboru odpowiedniego rozpuszczalnika, mający ogromny wpływ na końcową wydajność reakcji. *N*-metylopirolidyna (NMP) okazała się być najlepszym rozpuszczalnikiem dla tego typu reakcji. Dalsza optymalizacja warunków wykazała katalityczne właściwości kompleksu irydu $\text{Ir(ppy)}_2(\text{dtbpy})\text{BF}_4$ jako najskuteczniejszego katalizatora fotoredoks.



Schemat 16. Indukowana światłem widzialnym reakcja międzycząsteczkowej addycji rodników α -aminowych do alkenów o zmniejszonej gęstości elektronowej.

W celu wyjaśnienia mechanizmu reakcji, przeprowadzono eksperymenty znakowania izotopowego deuterem. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że proton α aminy trzeciorzędowej **5** ulega reakcji eliminacji prowadząc do rodnikowego produktu pośredniego **41**. Sekwencyjny eksperyment prowadzony z dostępem światła widzialnego i bez niego, wykazał jego kluczową rolę w procesie generowania formy rodnikowej **6**. Reakcja prowadzona bez dostępu światła ulega całkowitemu zahamowaniu. W oparciu o wyniki przeprowadzonych badań zaproponowano mechanizm reakcji. Cykl katalityczny rozpoczyna wygenerowany kationorodnik aminowy **6**, który pod wpływem rozpuszczalnika ulega przekształceniu w rodnik α -aminoalkilowy **41**. Ten z kolei jako czynnik nukleofilowy ulega reakcji addycji z odpowiednim alkenem **39**. Powstały związek **42** ulega redukcji pod wpływem kompleksu Ir^{II}, prowadząc do końcowego produktu **40** z wysoką wydajnością do 97%.

Na uwagę zasługuje praca Reisera i jego współpracowników, w której opisano metodę α -funkcjonalizowania pochodnych THIQ w reakcji z α,β -nienasyconymi alkenami. Warto zauważyć, że ta sama praca przedstawia syntezę laktamowych pochodnych THIQ na drodze reakcji rodnikowej, prowadzonej w warunkach tlenowych.^{8a}

Obecnie wiele źródeł literaturowych przedstawia możliwość zastosowania światła widzialnego w rodnikowej α -funkcjonalizacji amin trzeciorzędowych. Strategia ta, ze względu na łagodne warunki reakcji i niską toksyczność reagentów, wykorzystywana jest w syntezie pochodnych amin o potencjalnej aktywności biologicznej.^{8a,28b,38,50}

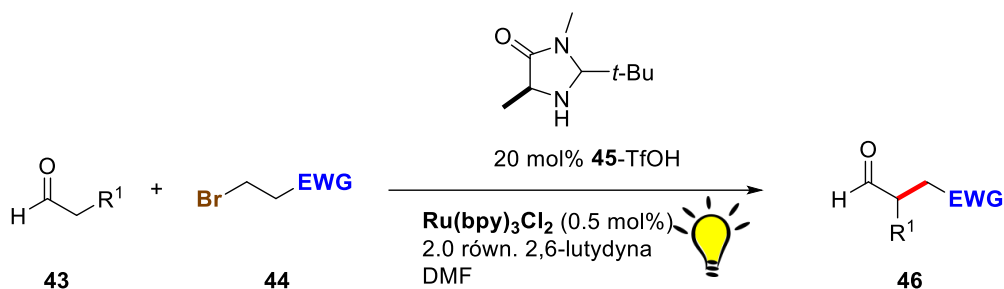
2.3. Kooperatywna kataliza fotoredoks w reakcjach funkcjonalizacji amin trzeciorzędowych

Kooperatywna kataliza jest strategią syntetyczną, która zakłada równoczesną aktywację nukleofila jak i elektrofila użytego w reakcji przez dwa oddzielne, nie wpływające na siebie systemy katalityczne. Przez dekady strategia wykorzystująca pojedynczy system katalityczny stanowiła podstawę syntezy organicznej. Podejście to przyczyniło się do opracowania ogromnej liczby nowych reakcji chemicznych. Zastosowanie dwóch odrębnych cykli katalitycznych w jednej reakcji daje jeszcze większe możliwości czasami okazuje się być jedyną metodą syntezy związków, które wcześniej nie mogły zostać otrzymane przy zastosowaniu pojedynczego katalizatora.⁵¹

Koncepcja kooperatywnej katalizy spowodowała gwałtowny rozwój badań prowadzonych w tej dziedzinie przez naukowców z całego świata. Obecnie opublikowano wiele prac przedstawiających skuteczne połączenie katalizy metali przejściowych z kwasami lub zasadami Lewisa.⁵² Szczególnie interesującym wydaje się być zastosowanie kooperatywnej katalizy w reakcjach fotoredoks.⁵³ Strategia ta zakłada połączenie dwóch układów katalitycznych – cyklu aktywowanego fotochemicznie z drugim układem, który nie wykazuje tej cechy. Oba cykle pozostają od siebie niezależne i nie oddziałują bezpośrednio na siebie.

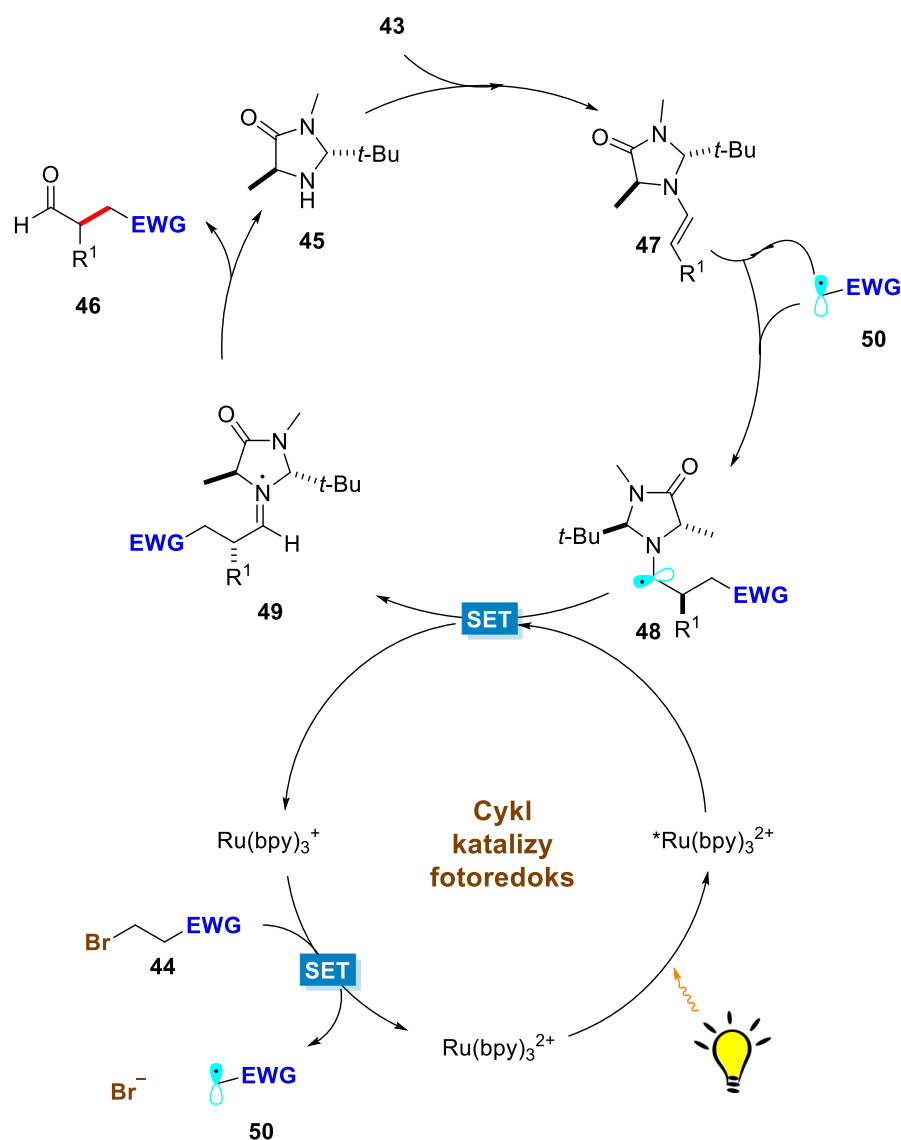
Pierwsza publikacja opisująca zastosowanie kooperatywnej katalizy fotoredoks i organokatalizy ukazała się w 2008 roku. Grupa MacMillana jako pierwsza przedstawiła asymetryczny wariant alkilowania aldehydów na drodze reakcji addycji aktywowanego

fotokchemicznie bromku alkilowego z chiralnym jonem iminowym, generowanym w obecności katalitycznej ilości aminy drugorzędowej z odpowiedniego aldehydu (Schemat 17).⁶



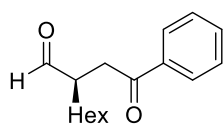
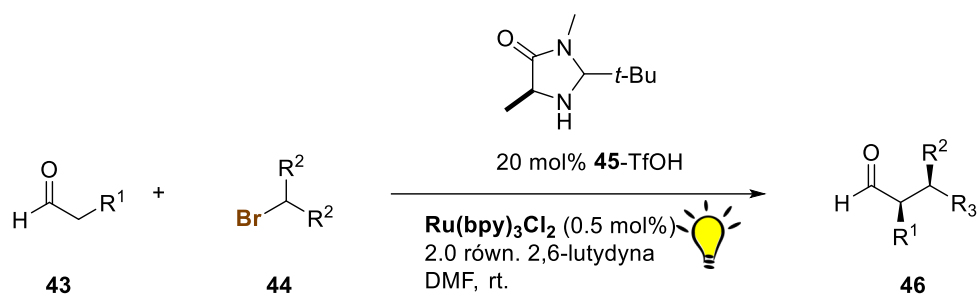
Schemat 17. Synergistyczny wariant reakcji α -alkilowania aldehydów.

Autorzy dokładnie zbadali mechanizm reakcji, posługując się m.in. metodami obliczeniowymi, które nie tylko umożliwiły dobór odpowiedniego katalizatora, mającego wpływ na wydajność, ale i enancjoselektywność reakcji. Obliczenia DFT dostarczyły również istotnej wiedzy na temat związków pośrednich, które powstają w trakcie całego cyklu katalitycznego, jednoznacznie potwierdzając postulowany przez autorów mechanizm reakcji. Połączenie katalizy enaminowej i fotoredoks pozwoliło na jednoczesne generowanie chiralnego związku pośredniego z aldehydu – enaminy, oraz wysoce reaktywnego rodnika elektrofilowego **50** z bromków alkilowych. W pierwszym etapie zredukowana forma katalizatora $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ pełni rolę donora elektronu do cząsteczki bromku alkilowego **44** z utworzeniem rodnika alkilowego **50**, który ulega reakcji addycji do chiralnej enaminy **47**, powstałej na drodze aktywacji aldehydu przez katalizator imidazolidynonowy **45**. Powstały α -aminorodnik **48** przechodzi w jon iminowy **49** poprzez przeniesienie elektronu na wzbudzoną światłem widzialnym cząsteczkę katalizatora rutenowego. Końcowy etap reakcji polega na hydrolizie jonu iminowego **49** z utworzeniem produktu końcowego – α -alkilowanego aldehydu i aktywnej formy katalizatora imidazolidynonowego **45**, która zamyka cykl katalityczny (Schemat 18).

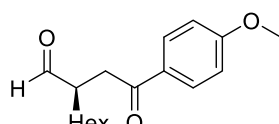


Schemat 18. Cykl katalityczny reakcji α -alkilowania aldehydów.

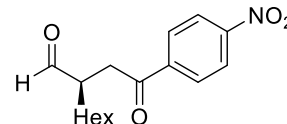
Nicewicz i MacMillan wykazali w swojej publikacji, że kooperatywna kataliza fotoredoks i organokataliza prowadzą do uzyskania produktów końcowych z wysoką wydajnością sięgającą 93%, jak również enancjoselektywnością sięgającą 95% *ee* (Schemat 19). Przeprowadzona optymalizacja warunków reakcji wykazała, że najlepsze wyniki osiągalne są przy zastosowaniu DMFu jako rozpuszczalnika w obecności 0.5 mol% katalizatora rutenowego, a także 20 mol% katalizatora aminowego. Reakcja ta jest prowadzona w temperaturze pokojowej, a optymalnym źródłem światła okazuje się być świetlówka energooszczędna (CFL) o mocy 15 W.



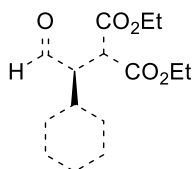
46a
84%
95% ee



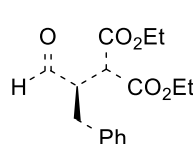
46b
87%
96% ee



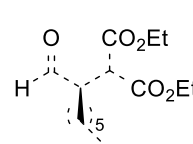
46c
84%
95% ee



46d
83%
95% ee



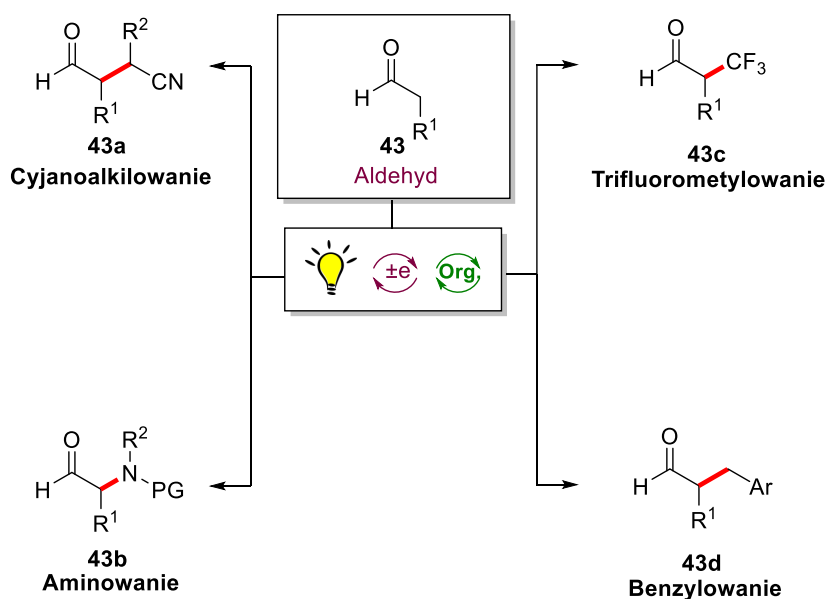
46e
92%
90% ee



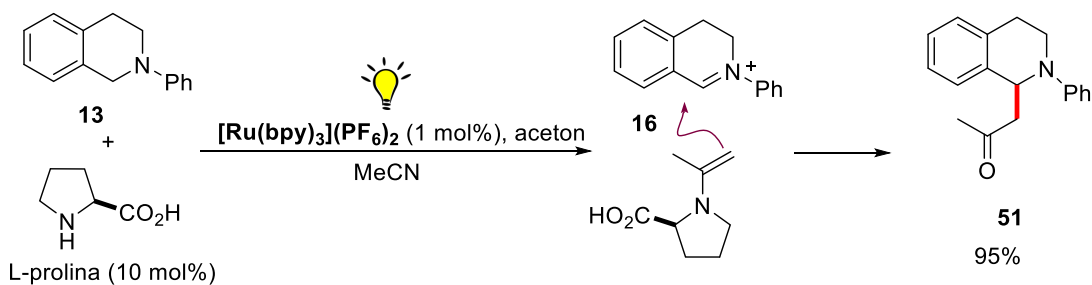
46f
93%
90% ee

Schemat 19. Zakres stosowalności reakcji α -alkilowania aldehydów.

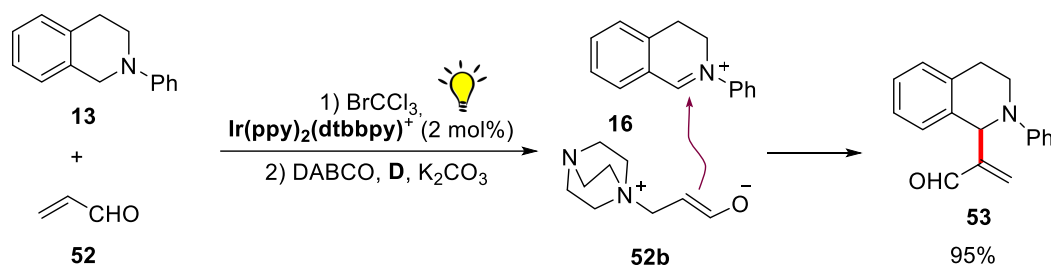
Dzięki opracowanej metodologii, obecnie znanych jest wiele przekształceń aldehydów z wykorzystaniem kooperatywnej katalizy fotoredukcji i organokatalizy. Opracowano między innymi wydajne i enancjoselektywne warianty reakcji trifluorometylowania, benzylowania, cyjanoalkilowania, czy aminowania (Schemat **20**).⁵⁴

Schemat 20. Przykłady α -funkcjonalizacji aldehydów.

Zastosowanie kooperatywnej katalizy fotoredoks pozwoliło na rozszerzenie zastosowania amin w syntezie.^{54d,55} Doskonałym przykładem zastosowania synergistycznej katalizy jest praca Ruepinga, w której autorzy opisują synergistyczne działanie L-proliny i $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ jako wydajnego zespołu katalitycznego w reakcji Aza-Mannicha pochodnych *N*-arylotetrahydroizochinoliny z acetonem i jego pochodnymi (Schemat 21).³⁷ Proponowany mechanizm reakcji, zakłada addycję enaminy (powstałej w wyniku kondensacji proliny ze związkem karbonylowym) do generowanego w trakcie cyklu fotoredoks jonu iminowego 16. Autorzy publikacji zwracają jednak uwagę na fakt, że pomimo zastosowania chiralnej proliny, nie odnotowano enancjoselektywności reakcji. Reakcja biegnie z wydajnością do 95% w czasie 24h, przy zastosowaniu 1 mol% katalizatora $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$, 10 mol% L-proliny oraz acetonitrylu jako rozpuszczalnika. Najlepszym źródłem światła okazała się być świetlówka CFL o mocy 5 W.

Schemat 21. Zastosowanie kooperatywnej katalizy fotoredoks i organokatalizy w reakcji reakcji Aza-Mannicha pochodnych *N*-arylotetrahydroizochinoliny z acetonem.

Odmienne podejście do reakcji funkcjonalizacji arylowych pochodnych tetrahydroizochinoliny na drodze synergistycznej katalizy fotoredoks zaprezentowała grupa Lu i Xiao.^{54c} Autorzy rozdzielili w czasie reakcję inicjowaną światłem widzialnym oraz reakcję addycji nukleofilowej akroleiny. Opracowana procedura zakłada w pierwszej kolejności reakcję fotoaktywacji pochodnej tetrahydroizocholinowej do jonu iminowego i następczej reakcji prowadzonej bez dostępu światła – addycji akroleiny aktywowanej DABCO **52b** (1,4-diazabicyklo [2.2.2] oktan), który pełni rolę organokatalizatora (Schemat **22**).

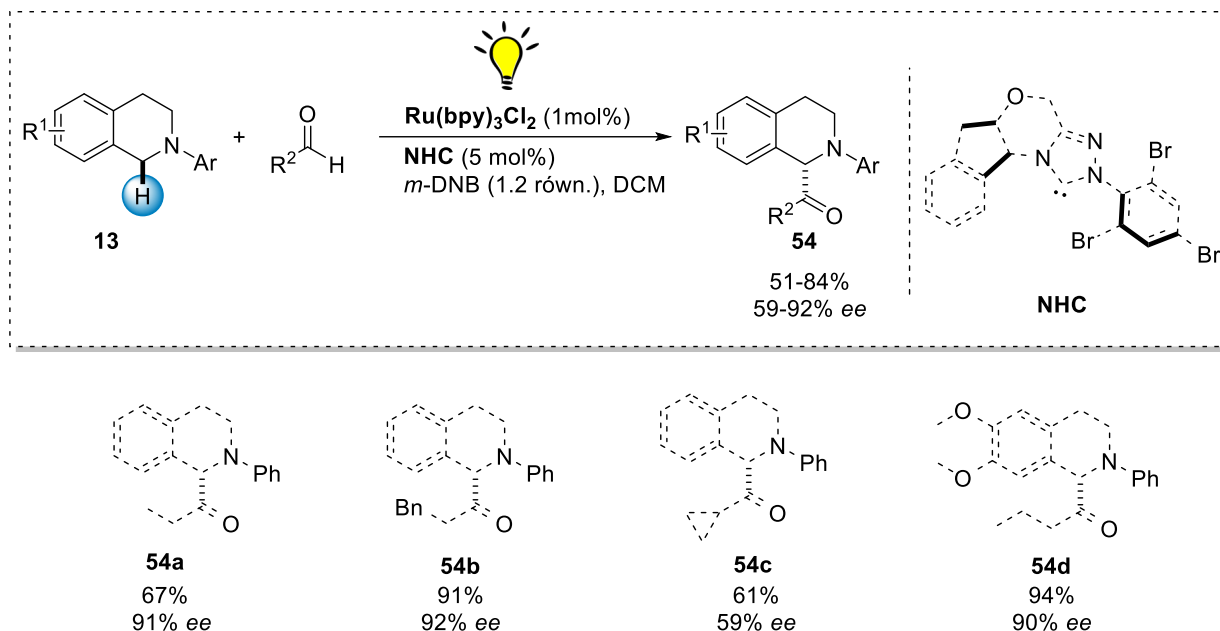


Schemat 22. Zastosowanie kooperatywnej katalizy fotoredoks i organokatalizy w reakcji reakcji Aza–Mannicha pochodnych *N*-arylotetrahydroizochinoliny z akroleiną.

To dwuetapowe podejście zaowocowało otrzymaniem produktu reakcji **53** z wysoką wydajnością 50–91% oraz enancjoselektywnością do 85% *ee*. Doskonałą alternatywą okazała się praca grupy Jianga, który przedstawił enancjoselektywną metodę olefinacji pochodnych *N*-arylo-tetrahydroisochinoliny i akroleiny w warunkach tlenowych. Autorzy publikacji postulują, że reakcja zachodzi w odmienny sposób niż dotychczas znane reakcje, a mianowicie przez stan pośredni chiralnego enolu, który ulega asymetrycznej addycji do jonu iminowego generowanego w cyklu fotoredoks.^{40c}

Interesującą pracą jest publikacja z 2012, w której Rovis i współpracownicy opisują reakcję asymetrycznego α -acylowania pochodnej tetrahydroizochinoliny **13**.⁵⁶ Połączenie katalizy fotoredoks i katalizy *N*-heterocyklicznymi karbenami (NHC) umożliwia syntezę szerokiej gamy pochodnych THIQ z wysokimi wydajnościami do 94% i enancjoselektywnościami do 92% *ee* (Schemat **23**). Autorzy przeprowadzający badania mechanistyczne reakcji postulują, że elektrofilowy jon iminowy generowany w cyklu inicjowanym światłem widzialnym ulega reakcji z acylowym anionem nukleofilowym, stanowiącym chiralny produkt pośredni reakcji soli NHC z aldehydem **52** prowadząc do powstania docelowego produktu reakcji **54**. Stwierdzono również, że kluczowym

elementem w przeprowadzeniu omówionej powyżej syntezy jest odpowiedni dobór wydajnego utleniacza. Najlepsze wyniki otrzymano przy zastosowaniu *m*-dinitrobenzenu (*m*-DNM), znanego jako utleniający wygaszacz wzbudzonego katalizatora rutenowego $*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$.

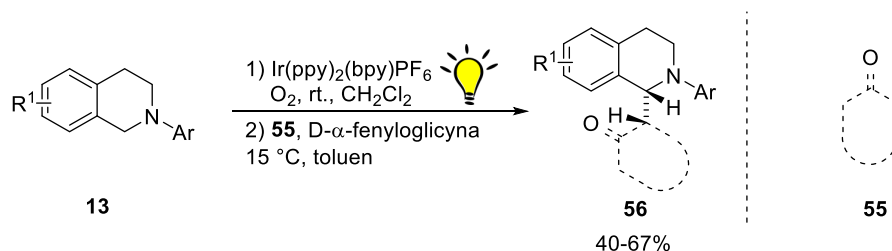


Schemat 23. Kooperatywna kataliza fotoredoks i katalizy *N*-heterocyklicznymi karbenami.

Pochodne THIQ odgrywają ważną rolę w syntezie organicznej m.in. ze względu na ogromną liczbę pochodnych tetrahydroizochinolin, wykazujących wysoką aktywność biologiczną. Z tego powodu wielu naukowców z całego świata zajmuje się poszukiwaniem nowych układów katalitycznych fotoredoks umożliwiających dalsze przekształcanie tych użytecznych związków.^{8c,57}

W roku 2018 ukazała się publikacja Ruepinga i jego współpracowników, opisująca asymetryczną reakcję α -alkilowania tetrahydroizochinoliny **13** z cyklicznymi ketonami **55**, katalizowaną kompleksem irydu $\text{Ir}(\text{ppy})_2\text{PF}_6$ oraz pierwszorzędową aminą – *D*- α -fenyloglicyną (Schemat **24**).⁵⁸ Reakcja ta prowadzi do uzyskania pochodnych THIQ z wydajnością sięgającą 67% oraz enancjoselektywnością 92% *ee*. Opisana powyżej reakcja jest metodą sekwencyjną, polegającą na rozdeleniu w czasie dwóch etapów reakcji. Pierwszy polega na wygenerowaniu jonu iminowego THIQ w cyklu fotoredoks w ciągu 16 godzin, przy zastosowaniu żarówki energooszczędnej o mocy 11 W jako źródła światła, katalitycznej ilości kompleksu irydowego i chlorku metylenu jako rozpuszczalnika. Po wyznaczonym czasie odparowany rozpuszczalnik zastąpiono toluenem. W następnej kolejności dodano *D*- α -fenyloglicynę w ilości 20 mol%

oraz odpowiedni keton. Reakcję prowadzono przez kolejne 24 h do uzyskania końcowego produktu reakcji **56**. Próby zastosowania wariantu *one pot* prowadziły do otrzymania produktów końcowych z niższą wydajnością, jednak wyższą enancjoselektywnością reakcji. Autorzy nie podają jednak przyczyny otrzymanych wyników.



Schemat 24. Asymetryczna reakcja α -alkilowania THIQ z cyklicznymi ketonami.

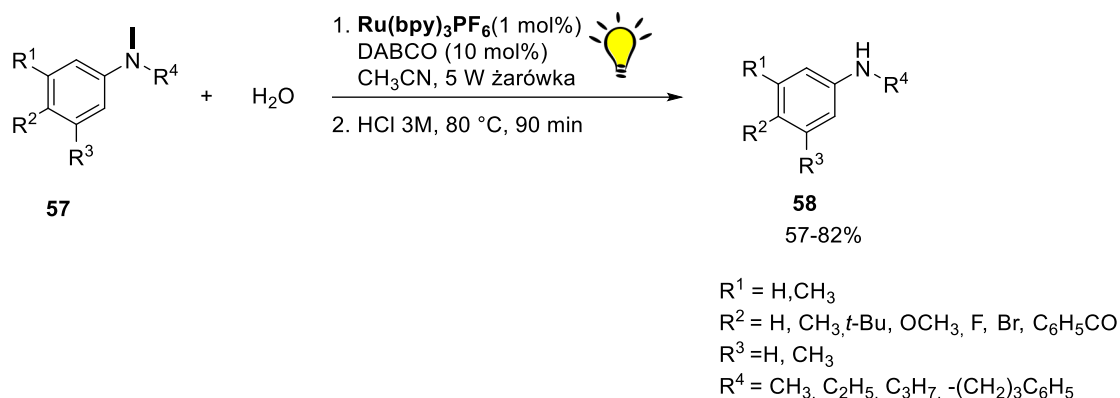
Koncepcja katalizy synergistycznej, wynikającej z połączenia dwóch cykli katalitycznych daje ogromne możliwości syntetyczne i stanowi rozwiązanie problemu enancjoselektywności w reakcjach inicjowanych światłem widzialnym.⁵⁵ Strategia ta umożliwia również aktywację grup funkcyjnych, które zazwyczaj nie są aktywne w reakcjach fotoredoks przez ko-katalizator i w tej formie włączyć się w cykl inicjowany światłem widzialnym.

2.4. Fotoindukowane reakcje demetylowania amin trzeciorzędowych

Wcześniejsze badania koncentrowały się głównie nad rozwojem reakcji α -funkcjonalizacji amin trzeciorzędowych i aldehydów, międzycząsteczkowych i wewnątrzcząsteczkowych reakcjach cyklizacji, reakcjach cykloaddycji oraz reakcji dehalogenowania. Obecnie można jednak zaobserwować wzrost zainteresowania w obszarze nowych metodologii umożliwiających przekształcenie amin trzeciorzędowych w aminy drugorzędowe, amidy czy związki 1,3-dikarbonylowe.⁵⁹ Reakcje te dają zupełnie nowe możliwości syntetyczne, umożliwiając syntezę nowych związków organicznych.

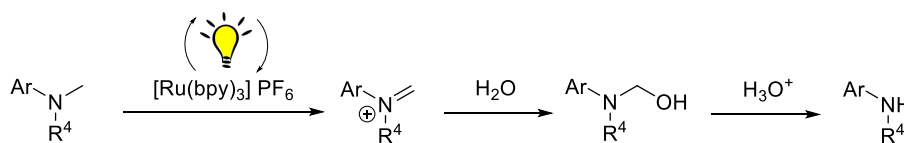
Ze względu na wysoką stabilność grupy *N*-metylowej reakcja demetylowania stanowiła ogromne wyzwanie w syntezie organicznej. Do tej pory ukazało się zaledwie kilka prac opisujących reakcje syntezy amin drugorzędowych przez utlenienie *N*-metylowych pochodnych amin trzeciorzędowych. Reakcje te w większości charakteryzowały się jednak niską wydajnością i ograniczoną chemoselektywnością.⁶⁰

W 2012 roku ukazała się praca Ruepinga, opisująca zastosowanie katalizy fotoredoks w syntezie amin drugorzędowych w reakcji oksydacyjnego demetylowania aromatycznych amin trzeciorzędowych (Schemat 25).^{59d}



Schemat 25. Zastosowanie katalizy fotoredoks w syntezie amin drugorzędowych w reakcji oksydacyjnego demetylowania aromatycznych amin trzeciorzędowych.

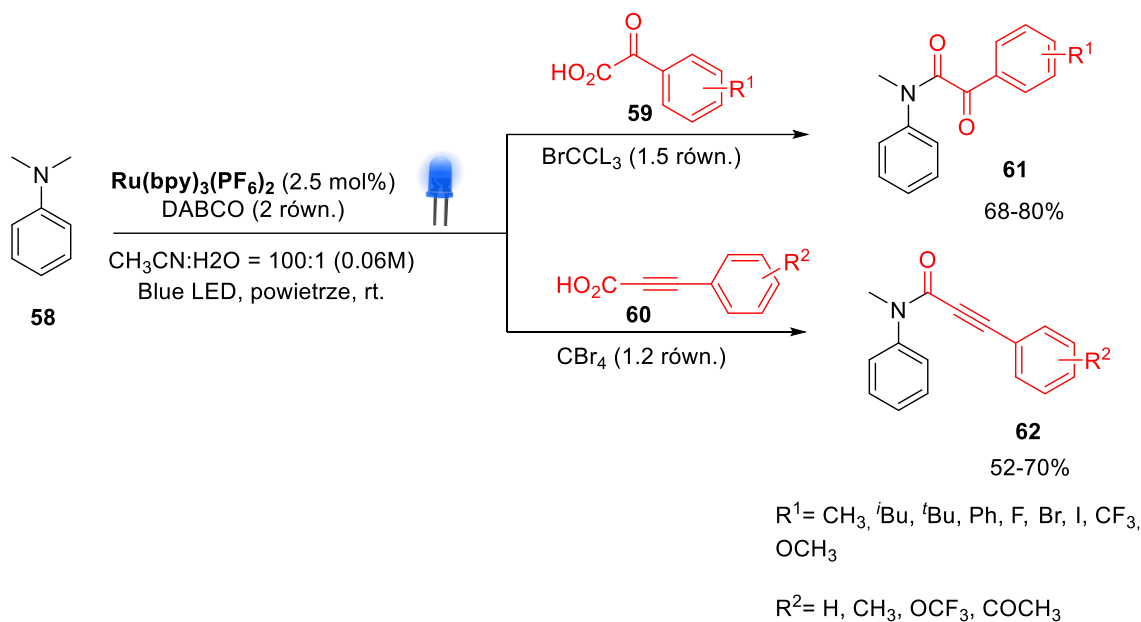
Rueping i współpracownicy opisali innowacyjne podejście do reakcji demetylowania inicjowanego światłem widzialnym. Reakcja ta prowadzona jest w obecności kompleksu rutenu $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{PF}_6$ (1 mol%) i żarówki o mocy 5 W. Istotny wpływ na wydajność reakcji ma DABCO użyty w ilości 10 mol%, który pełni rolę zasady. DABCO ma znaczący wpływ na wydajność procesu generowania jonu iminowego. Autorzy postulują mechanizm reakcji, który polega na hydrolizie hemiaminalu generowanego *in situ* z kationu iminowego powstałego w cyklu fotoredoks (Schemat 26).



Schemat 26. Mechanizm reakcji oksydacyjnego demetylowania aromatycznych amin trzeciorzędowych.

Opisana reakcja umożliwia syntezę szerokiej gamy pochodnych amin drugorzędowych z wydajnością sięgającą 82%. Wydajność końcowa reakcji ściśle zależy od rodzaju podstawników w pierścieniu aromatycznym. Wprowadzenie grupy elektronodonorowej ma korzystny wpływ na końcową wydajność. Silnie elektronoakceptorowy podstawnik PhCO wpływa na obniżenie wydajności procesu do 35%. Omówioną powyżej reakcją demetylowania charakteryzuje wysoka chemoselektywność, kiedy $\text{R}_4 = \text{Et, Pr-(CH}_2\text{)}_3\text{Ph}$ (Schemat 25).

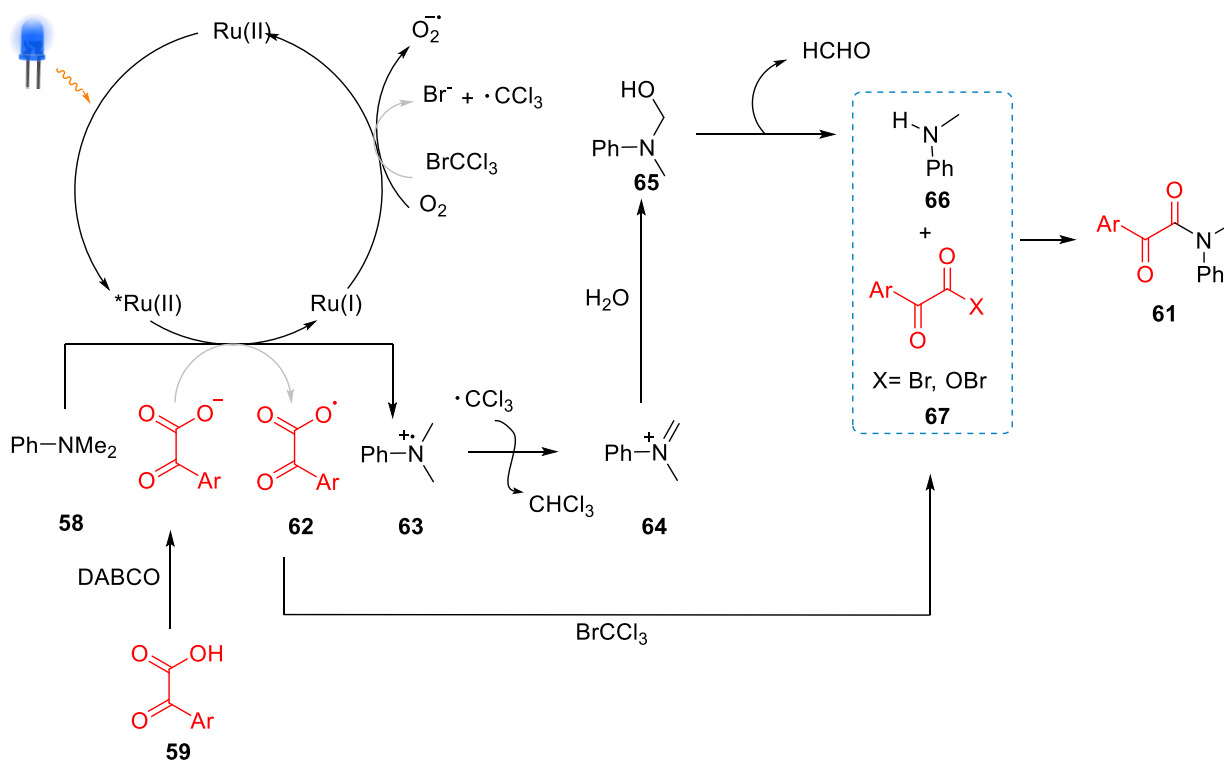
W roku 2019 zostały opublikowane wyniki badań grupy Jana przedstawiające reakcję demetylowania pochodnych *N,N*-dimetyloaniliny w tandemowej syntezie α -ketoamidów oraz alkinoamidów. Są to dwie ważne klasy związków organicznych, które powszechnie występują w lekach (Schemat 27).⁶¹ Autorzy publikacji przedstawili biomimetyczną syntezę α -ketoamidów oraz alkinoamidów w tandemowej reakcji demetylowania pochodnych *N,N*-dimetyloaniliny i następczej addycji do α -ketokwasów lub alkinowych pochodnych kwasów karboksylowych. Reakcja ta prowadzi do otrzymania produktów końcowych z wydajnościami sięgającymi 90%. Najlepsze rezultaty uzyskano stosując układ rozpuszczalników MeCN:H₂O 100:1. Reakcja ta zachodzi w temperaturze pokojowej, z dodatkiem 2.5 mol% standardowego katalizatora fotoredoks Ru(bpy)₃(PF₆)₂ oraz 2 równ. DABCO. Niebieskie diody LED okazały się najlepszym źródłem światła dla omówionej powyżej reakcji.



Schemat 27. Reakcja demetylowania pochodnych *N,N*-dimetyloaniliny w tandemowej syntezie α -ketoamidów oraz alkinoamidów.

Zaproponowany przez autorów mechanizm reakcji w pełni tłumaczy jej przebieg (Schemat 28). W pierwszym etapie następuje wzbudzenie katalizatora fotoredoks pod wpływem światła z wygenerowaniem wzbudzonej formy ^{*}Ru^{II}, która ulega procesowi redukcji do Ru^I w obecności pochodnej *N,N*-dimetyloaniliny 58. Kompleks Ru^I może powrócić do stanu podstawowego przez następczy transfer elektronu z tlenem lub BrCCl₃. Powstały kation α -aminorodnikowy 63 przechodzi w kation iminowy 64. W wyniku reakcji addycji wody

do kationu **64** powstaje hemiaminal **65**, który następnie może zostać utleniony do demetylowanej pochodnej **66**. Równocześnie, w drugim cyklu katalitycznym $*\text{Ru}^{\text{II}}$ utlenia anion karboksylowy **59** do rodnika karboksylowego **62**, który w obecności BrCCl_3 tworzy reaktywną halogenopochodną **67**, reagującą ze związkim **66** generując produkt **61**.



Schemat 28. Postulowany mechanizm tandemowej reakcji demetylowania-addycji *N,N*-dimetyloanilin do α -ketokwasów i alkinylowych pochodnych kwasów karboksylowych.

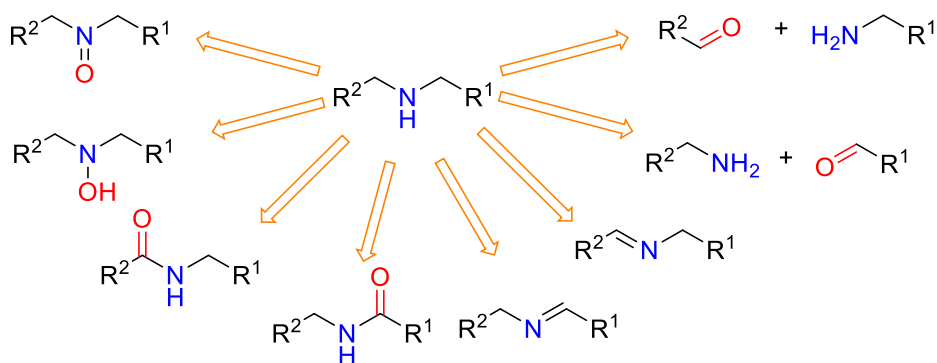
Przedstawione reakcje utlenienia amin trzeciorzędowych stanowią ważny przykład reakcji fotoredoks. Mają one znaczący wpływ na kierunek rozwoju dalszych badań prowadzonych nad reakcjami inicjowanymi światłem widzialnym. Obecny stan wiedzy na temat przemian trzeciorzędowych pochodnych amin skoncentrowany jest głównie na reakcjach α -funkcjonalizacji, demetylowania i syntezy amidów, czego potwierdzeniem jest powyższy rozdział.^{59a,59b,59e,62}

Rozdział 3. Funkcjonalizacja amin drugorzędowych.

Obecnie można zaobserwować gwałtowny wzrost badań prowadzonych nad lekami generycznymi. Synteza leków generycznych wymaga jednak opracowania nowych metodologii, umożliwiających otrzymanie związków docelowych w wydajny, bezpieczny dla środowiska i tani sposób. W ostatnich latach wiele substancji spośród 100 najlepiej sprzedawanych leków zawiera w swojej strukturze ugrupowanie aminowe (głównie aminy drugo- i trzeciorzędowe).³⁸ Biorąc pod uwagę ten fakt, niezwykle ważne wydaje się opracowanie nowych metod, które umożliwią selektywną syntezę tej klasy związków.

Współczesna literatura dysponuje znaczną liczbą reakcji utlenienia, umożliwiających przekształcenie drugorzędowych amin w ich pochodne (Rysunek 5). Większość z tych metod wymaga zastosowania stechiometrycznych ilości kompleksów toksycznych metali takich jak: chrom, pallad czy miedź.⁶³ Wysoki koszt stosowanych reagentów znacząco ogranicza możliwości ich stosowania także na skalę przemysłową. Rozwiązaniem tego problemu może stać się zastosowanie katalizy fotoredoks.⁶⁴

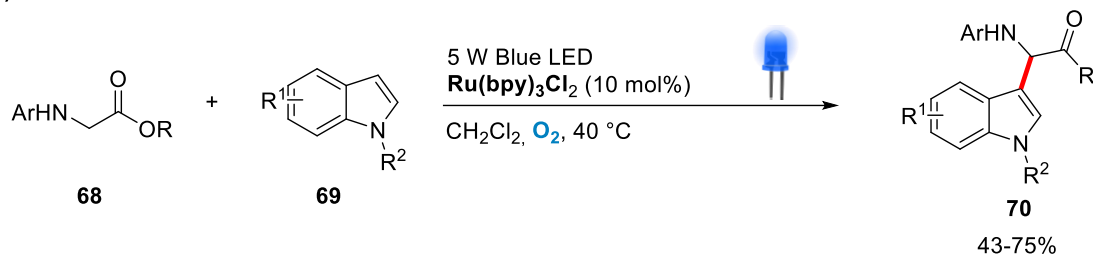
Drugorzędowe aminy



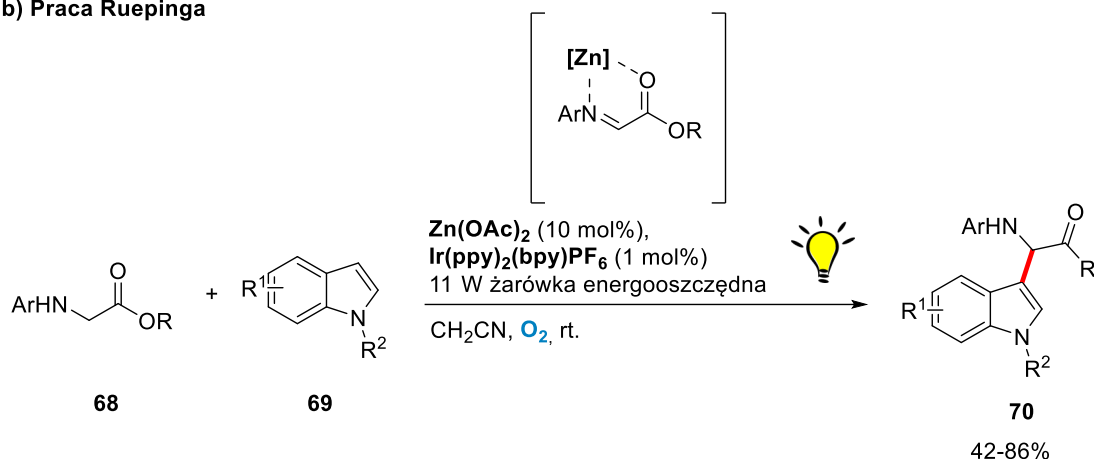
Rysunek 5. Synteza pochodnych amin drugorzędowych na drodze reakcji utlenienia.

W 2012 roku grupa Li opracowała nową metodę funkcjonalizacji amin drugorzędowych **68** pochodnymi indolu **69** (Schemat **29a**).⁶⁵ Reakcje prowadzono w atmosferze tlenu z 10 mol% dodatkiem katalizatora Ru(bpy)₂Cl₂. Całość naświetlano niebieskimi diodami LED. Autorzy otrzymali pochodne amin **70** z wydajnościami do 75%.

a) Praca Li



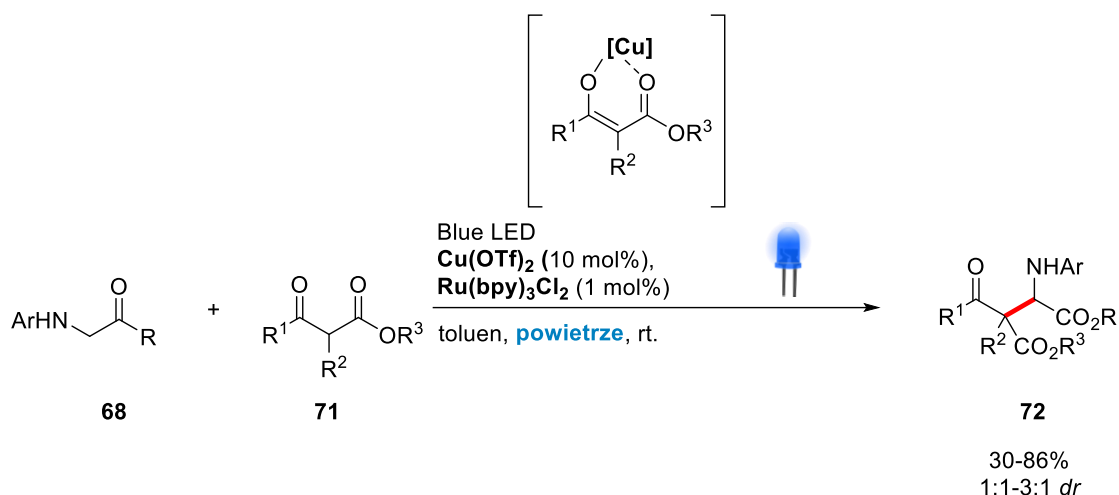
b) Praca Ruepinga



Schemat 29. Funkcjonalizacja amin drugorzędowych w reakcjach inicjowanych światłem widzialnym.

Równocześnie ukazała się praca grupy Ruepinga, opisująca strategię syntezy pochodnych indoli **70** z wydajnością do 86%, przy zastosowaniu podwójnego systemu katalitycznego – katalizy fotoredoks i katalizy kwasem Lewisa (Schemat **29b**).⁶⁶ Dodatek 10 mol% kwasu Lewisa – $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ okazał się kluczowym czynnikiem w tej reakcji. Opracowana metodologia zakłada zastosowanie warunków tlenowych, żarówki energooszczędnej o mocy 11 W, 1 mol% $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{bpy})\text{PF}_6$ oraz 10 mol% $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ jako ko-katalizatora.

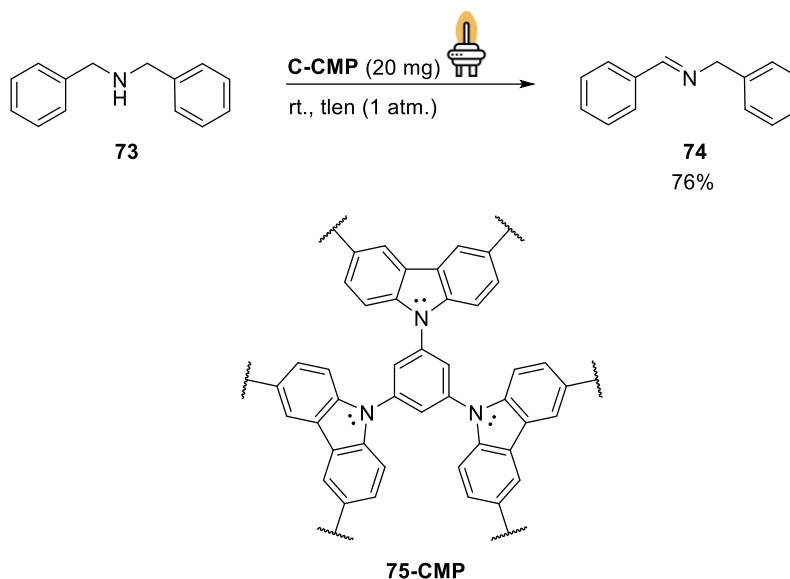
Niedługo po tym ukazała się praca grupy Wu, w której przedstawiono koncepcję syntezy aminokwasów **72** na drodze alkilowania amin **68**. Opracowana metodologia jest wynikiem połączenia dwóch cykli katalitycznych: – fotoredoks i katalizy kompleksem metalu przejściowego – miedzi (Schemat **30**).⁶⁷ Pochodne α -aminokwasów **72** otrzymano jako mieszaninę dwóch diastereoizomerów z wydajnościami do 86%. Reakcję prowadzono w atmosferze powietrza z dodatkiem 1 mol% $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$, 10 mol% $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Optymalnym źródłem światła okazały się być niebieskie diody LED.



Schemat 30. Synteza aminokwasów w reakcji funkcjonalizacji amin drugorzędowych katalizowanych $\text{Cu}(\text{OTf})_2$.

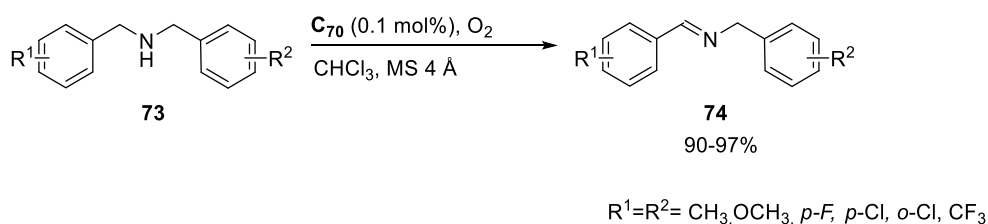
Jedną z istotnych metod funkcjonalizacji amin jest ich przekształcenie w iminy. Ze względu na wysoką reaktywność, iminy stanowią cenny substrat w syntezie organicznej.⁶⁸ z tego powodu istnieje ciągła potrzeba rozwoju metodologii umożliwiających przekształcenie amin pierwszo- i drugorzędowych w tę klasę związków.⁶⁹ W ostatniej dekadzie opublikowano zaledwie kilka prac dotyczących otrzymywania imin z drugorzędowych amin w wyniku reakcji inicjowanych światłem widzialnym.^{13c,70}

W 2016 roku grupa Loha zaprezentowała metodę syntezy dibenzyliminy **74** w reakcji utlenienia dibenzylaminy **73** inicjowanej światłem widzialnym (Schemat **31**).¹¹⁵ W toku przeprowadzonych badań wykazano katalityczne właściwości polimerowej pochodnej karbazolu **75-CMP**, umożliwiającej przekształcenie substratu **73** w iminę **74** z wydajnością do 76%. Reakcję należy prowadzić w atmosferze tlenu, stosując lampę ksenonową o wysokiej mocy 150 W. Wadą tej metody jest wąski zakres substratów (tylko aminy benzytowe) i produktów jakie można tym samym otrzymać.



Schemat 31. Synteza dibenzylidminy w reakcji inicjowanej światłem widzialnym, katalizowanej C-CMP.

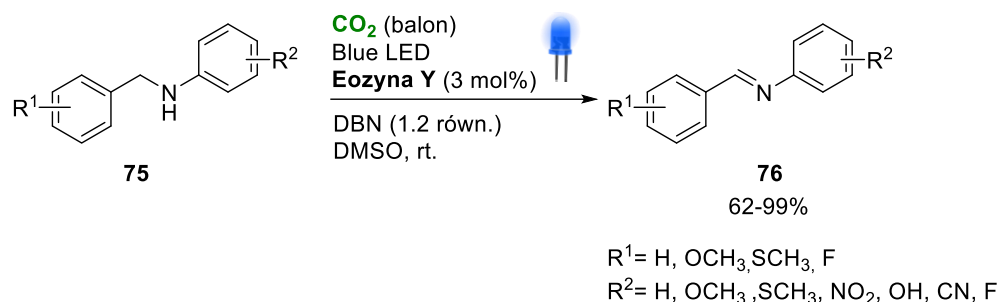
W tym samym roku, grupa Yamakoshi przedstawiła koncepcję syntezy pochodnych dibenzylidminy **74** stosując fuleren C_{70} jako katalizator fotoredoks (Schemat **32**). Reakcje przeprowadzono w atmosferze tlenu, w obecności lampy o mocy 200 W, otrzymując produkt końcowy z wydajnością do 97%. Podejście to pozwoliło na zastosowanie substratów **73** zawierających w swojej strukturze grupy elektronodonorowe (CH_3 , OCH_3) jak i elektronoakceptorowe (F , Cl , CF_3).¹¹⁶



Schemat 32. Synteza pochodnych dibenzylidminy w reakcji inicjowanej światłem widzialnym, katalizowanej fulerenem C_{70} .

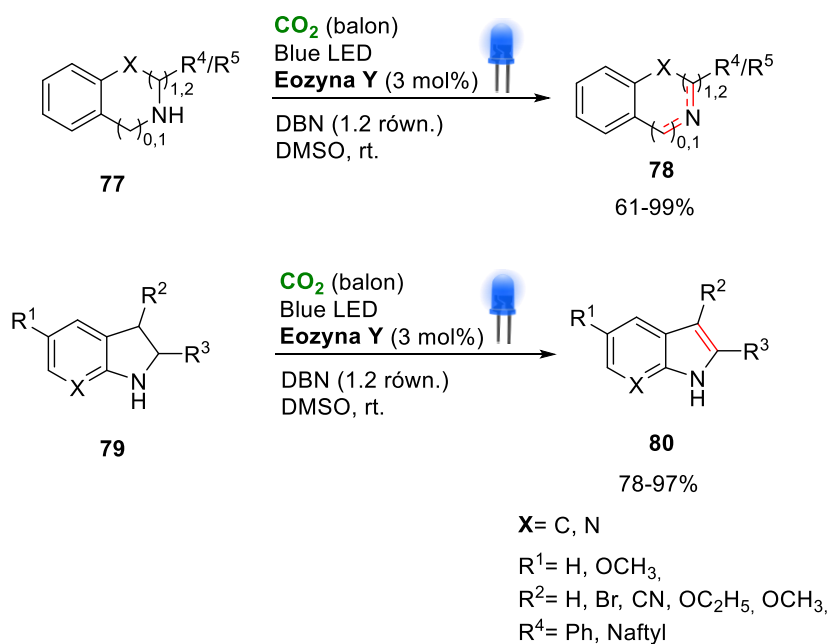
W 2018 roku ukazała się publikacja grupy Dasa, w której przedstawiono innowacyjną reakcję utlenienia drugorzędowych pochodnych aniliny **75** do odpowiednich imin **76** w obecności tlenku węgla (IV).⁷¹ Reakcja ta zakłada wykorzystanie Eozyny Y jako fotouczulacza oraz niebieskich diod LED jako źródła światła. Opracowana metodologia wykazuje wysoką skuteczność dla substratów, które w swojej strukturze zawierają grupy funkcyjne takie jak: nityle, grupy estrowe, halogenki, etery, tioetery, grupy karbonylowe czy

kwasy karboksylowe. Metoda ta pozwala na konwersję drugorzędowych amin do imin w łagodnych warunkach reakcji oraz wydajnościami sięgającymi 99% (Schemat 33).



Schemat 33. Zakres stosowalności reakcji fotokatalitycznego utlenienia drugorzędowych anilin do imin w obecności CO₂.

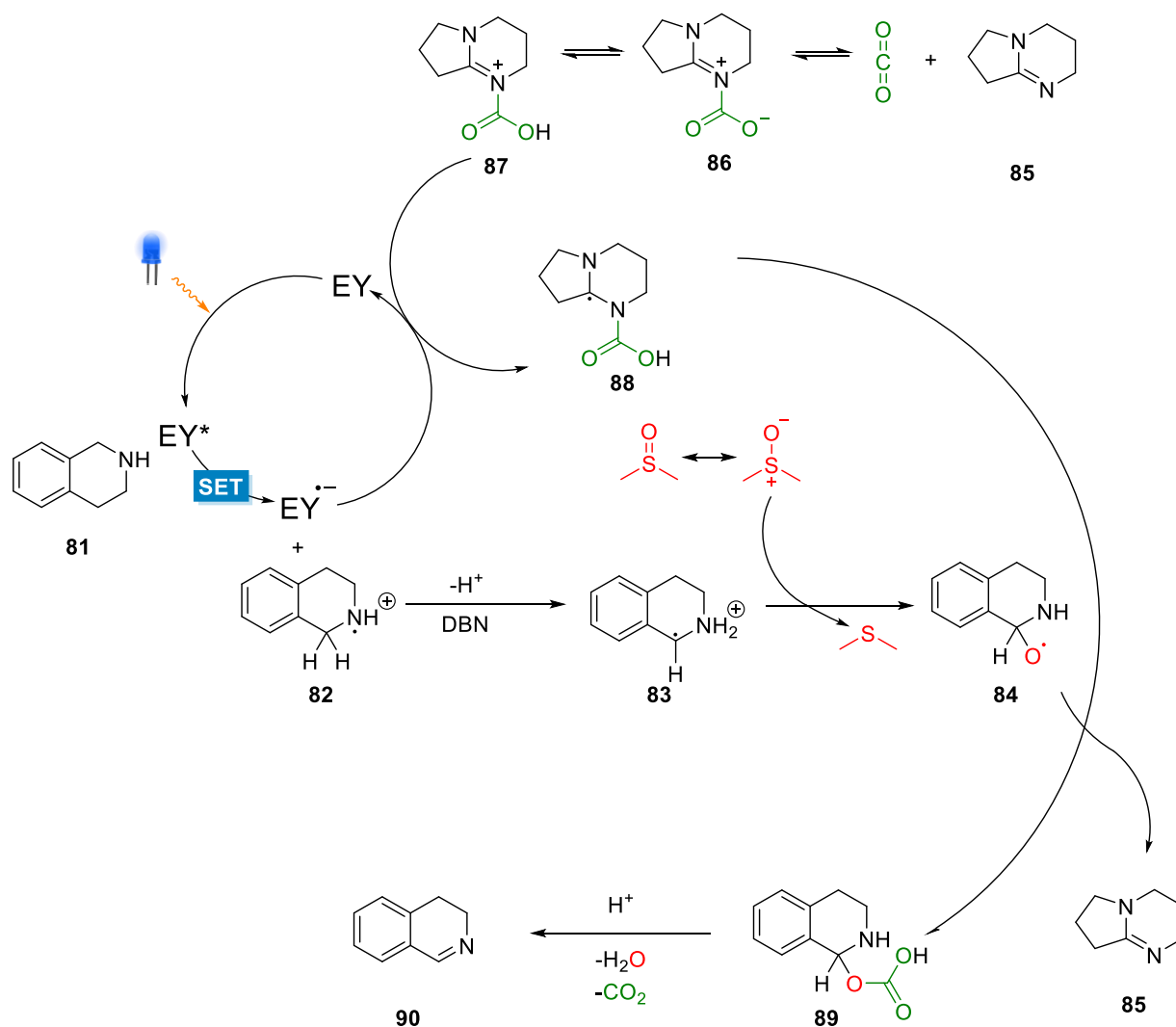
Zoptymalizowane warunki reakcji, mogą zostać wykorzystane w reakcji utleniania amin cyklicznych. Autorzy w swoich badaniach przedstawili skuteczność opisanej metody w reakcji utlenienia m.in. pochodnych 1,2,3,4-tetrahydroizochinolin, 3,4-dihydroizochinolin oraz pochodnych indoliny (Schemat 34).



Schemat 34. Reakcja utlenienia cyklicznych amin do imin.

W oparciu o wyniki przeprowadzonych doświadczeń, wykazujących charakter rodnikowy reakcji, obliczeń DFT i badań fizykochemicznych, przedstawiono mechanizm reakcji (Schemat 35). W pierwszej kolejności następuje wzbudzenie cząsteczki katalizatora **EY** pod wpływem światła widzialnego do **EY***. Powstały kationorodnik aminowy **82**, w wyniku

transferu elektronu z substratu **81** na katalizator **EY***, ulega deprotonowaniu w obecności zasady – DBN. Powstały związek przejściowy **82** reaguje z DMSO przechodząc w reaktywną pochodną rodnikową **84**. Anion katalizatora **EY^{-*}** odpowiedzialny jest za redukcję adduktu DBN-CO₂H **87**, który bierze udział w przekształceniu rodnika tlenowego **84** w związek pośredni **89**, który następnie ulega reakcji rozkładu do tlenku węgla (IV), wody i docelowego produktu reakcji **90**.

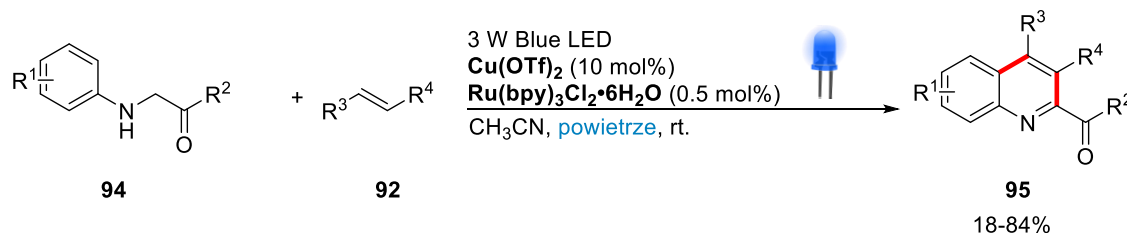


Schemat 35. Mechanizm fotokatalicznego utlenienia amin drugorzędowych katalizowanych tlenkiem węgla (IV).

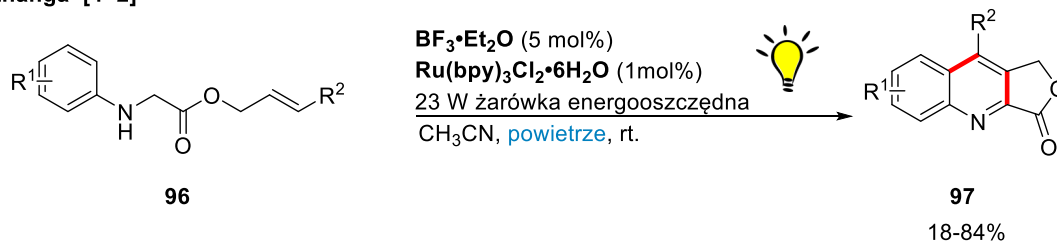
Patrząc na przedstawione powyżej prace, można sformułować wniosek, że zastosowanie katalizy fotoredoks jest bardzo użyteczną metodą w syntezie pochodnych amin drugorzędowych. Omówione przykłady dotyczące syntezy tej klasy związków w reakcjach inicjowanych światłem widzialnym obejmowały głównie reakcje generowania imin

Otrzymanie pochodnych chinolin z wysoką chemoselektywnością jest istotne i możliwe również do realizacji z zastosowaniem katalizy fotoredoks.⁷⁶ W roku 2016 grupa Li przedstawiła innowacyjne zastosowanie reakcji inicjowanej światłem widzialnym w jednoetapowej syntezie chinolin **95** na drodze cykloaddycji [4+2] drugorzędowych pochodnych glicyny **94** z nieaktywowanymi alkenami **92** (Schemat **37a**).⁷⁷ Zastosowanie synergistycznego układu katalitycznego Cu(OTf)₂ i Ru(bpy)₃Cl₂•6H₂O, oraz niebieskich diod LED pozwoliło na otrzymanie związku końcowego z wydajnością do 84%. W tym samym roku podobne podejście zaprezentowała grupa Zhanga, przedstawiając wewnątrzcząsteczkowy wariant cykloaddycji [4+2] w syntezie pochodnych chinoliny ze skondensowanym pierścieniem laktonowym katalizowanej 5 mol% BF₃•Et₂O i 1 mol% Ru(bpy)₃Cl₂•6H₂O (Schemat **37b**).⁷⁸ Najnowsze doniesienia wskazują na wykorzystanie pochodnych estrowych glicyny **98** i indolu **99** w syntezie związków o właściwościach antymalarycznych – izokryptolepin **100** (Schemat **37c**).⁷⁹ Doskonałe wydajności do 99% otrzymano dzięki zastosowaniu układu katalitycznego 2,4,6-trifenylpiryliowej soli **TPP•BF₄** i jodku tetrabutloamoniowego **TBAI**.

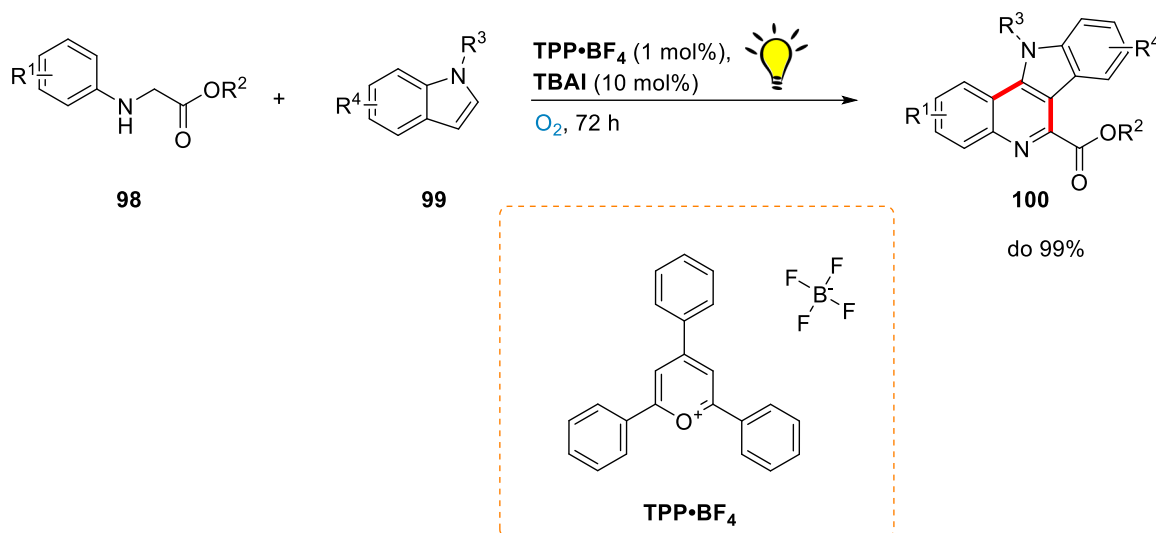
a) praca Li [4+2]



b) praca Zhanga [4+2]



c) praca Brasholza [4+2]



Schemat 37. Fotokatalityczna oksydacyjna cykloaddycja amin drugorzędowych w syntezie pochodnych chinolin.

Opracowanie jednoetapowej syntezy pierścienia chinolinowego jest znaczącym osiągnięciem w dziedzinie katalizy fotoredoks, wskazującym na jej duży potencjał w syntezie pochodnych chinoliny. Przytoczone pozycje literaturowe wskazują jednak na ciągłą potrzebę poszukiwania metod syntetycznych możliwych do przeprowadzenia w standardowo wyposażonym laboratorium, z użyciem prostych, dostępnych handlowo substratów.

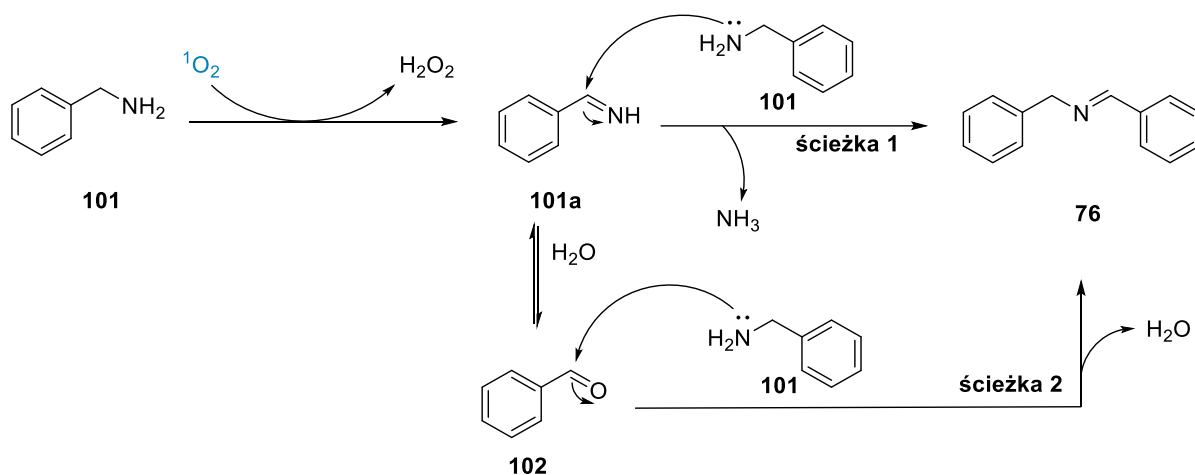
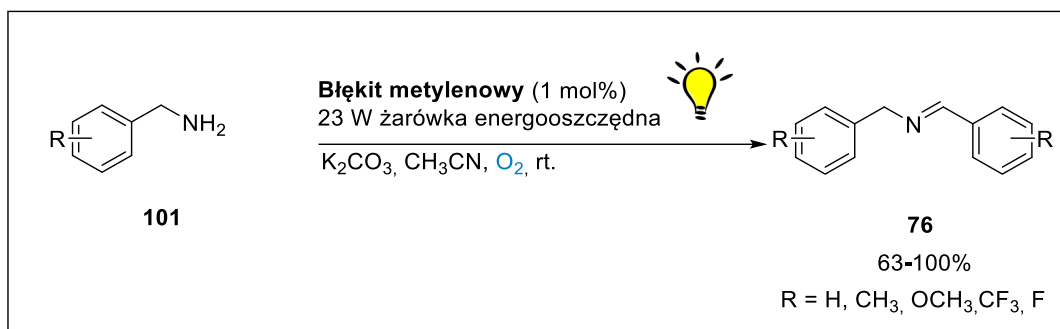
W rozdziale 3 przedstawiono obecny stan wiedzy na temat funkcjonalizacji drugorzędowych amin z wykorzystaniem światła widzialnego. Ciągły postęp w dziedzinie katalizy fotoredoks pozwolił na opracowanie skutecznych metod otrzymywania tej klasy związków na drodze reakcji utlenienia–addycji. Zastosowanie katalizy fotoredoks umożliwia

także syntezę związków o potencjalnej aktywności biologicznej – pochodnych dibenzylloiminy oraz pochodnych chinoliny.

Rozdział 4. Funkcjonalizacja amin pierwszorzędowych

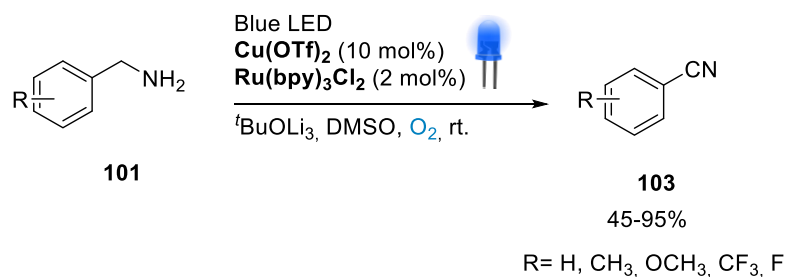
Zastosowanie reakcji fotoredoks w funkcjonalizacji amin pierwszorzędowych jest mniej znana w porównaniu z możliwościami przekształceń amin drugorzędowych czy trzeciorzędowych. Spowodowane jest to relatywnie wysokim potencjałem oksydacyjnym w porównaniu do amin o wyższej rzędowości.^{13c}

W 2015 roku Itoh i współpracownicy opracowali metodę otrzymywania imin w wyniku utleniania fotoredoks benzyloowych amin pierwszorzędowych (Schemat **38**).⁸⁰ Reakcja wymaga zastosowania katalitycznej ilości błękitu metylenowego, a optymalnym źródłem światła okazała się być 23 W żarówka energooszczędna. Podejście to zasługuje na szczególną uwagę ze względu na wysokie wydajności otrzymanych produktów nawet do 100%. Opracowana metodologia zawiera jednak ograniczenia związane z zakresem stosowalności substratów. Wydajna synteza możliwa jest jedynie przy zastosowaniu benzyloaminy **101**, zawierającej silnie elektronodonorowe podstawniki (OCH₃, *t*-Bu). Użycie innych pochodnych każdorazowo skutkuje spadkiem wydajności. Autorzy publikacji postulują mechanizm reakcji, w którym generowany w cyklu fotoredoks tlen singletowy odpowiedzialny jest za przekształcenie benzyloaminy **101** w iminę **76** poprzez usunięcie protonu benzyloвого. Powstała imina **101a** może ulec następczej reakcji addycji nukleofilowej z benzyloaminą **101**, prowadząc do powstania aminy drugorzędowej **76** – ścieżka **1**. Alternatywą do zaproponowanego cyklu jest ścieżka **2**, w której związek **101a** ulega reakcji hydrolizy do benzaldehydu **102** i następczej reakcji kondensacji z benzyloaminą **101** prowadząc do powstania związku **76**.



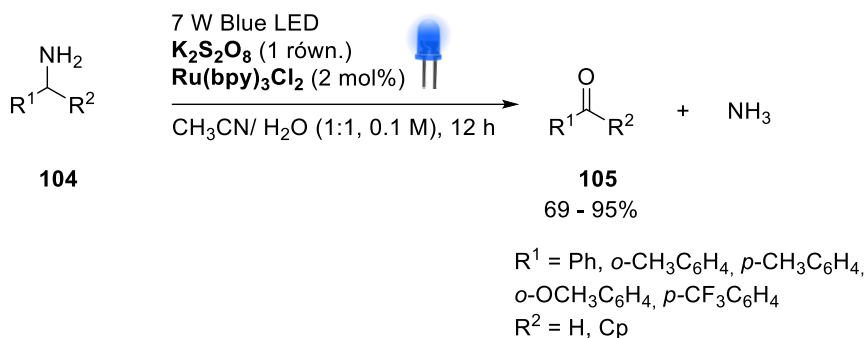
Schemat 38. Inicjowana światłem widzialnym synteza imin z pochodnych benzyloaminy, katalizowana błękitem metylenowym.

W odniesieniu do wyników badań grupy Itoh, Tao i współpracownicy zaprezentowali synergistyczny układ katalityczny fotoredoks i katalizy kompleksem metali przejściowych w wydajnej reakcji utleniania benzyloaminy do nitryli z wydajnością do 95% (Schemat 39).⁸¹ Do syntezy pochodnych nitrylowych **103** użyto 10 mol% $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ jako kwasu Lewisa oraz 2 mol% $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ pełniącego funkcję katalizatora fotoredoks. Reakcję prowadzono w DMSO w atmosferze tlenu jako utleniacza.



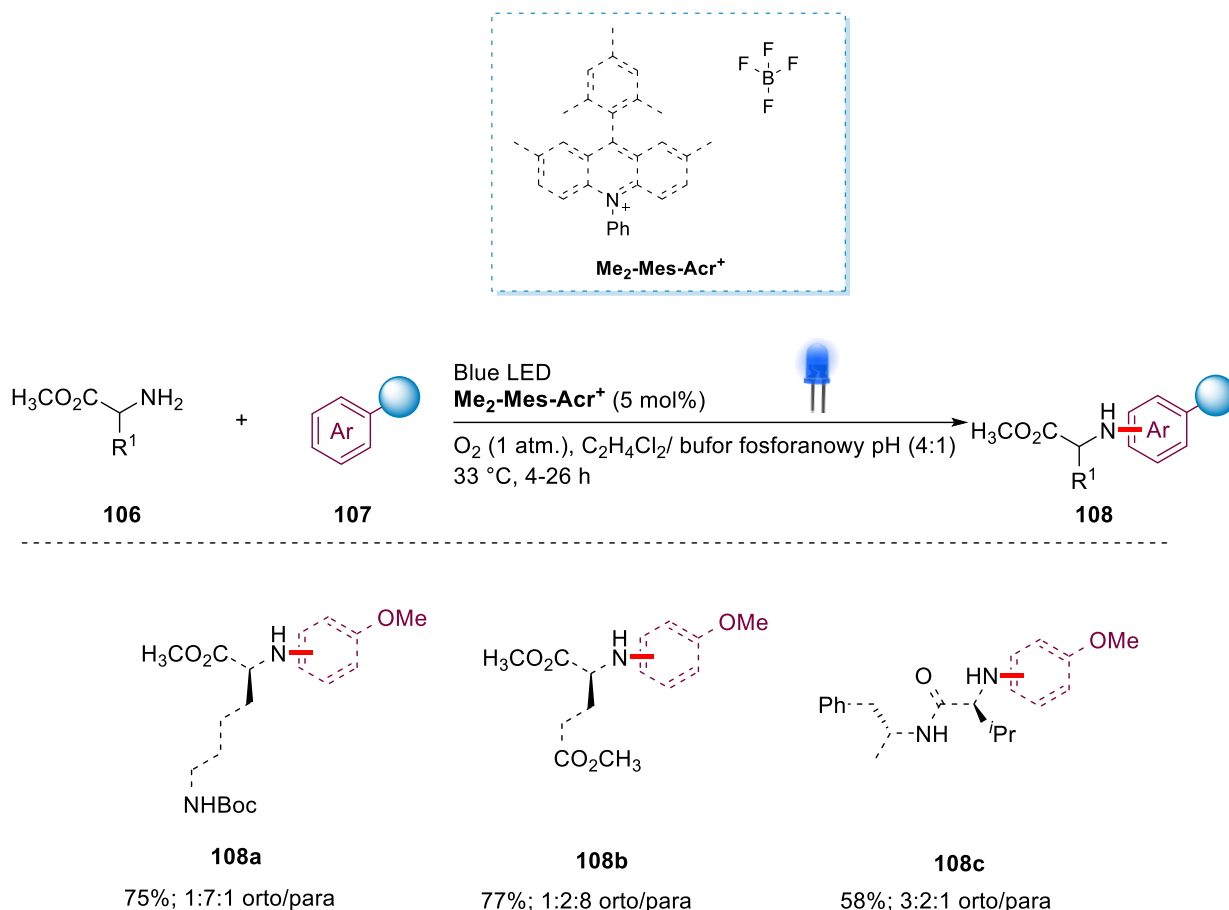
Schemat 39. Reakcja inicjowanego światłem widzialnym utlenienia amin pierwszorzędowych do nitryli.

W 2015 roku ukazała się również publikacja grupy Cho, w której przedstawiono wydajną syntezę związków karbonylowych na drodze bezpośredniej reakcji utlenienia amin pierwszorzędowych.⁸² Autorzy podają, że zastosowanie katalizy inicjowanej światłem widzialnym oraz stechiometrycznej ilości $K_2S_2O_8$, pełniącego rolę utleniacza, prowadzi do uzyskania pochodnych związków karbonylowych **105** z wydajnościami do 95% (Schemat 40).



Schemat 40. Reakcja utlenienia amin pierwszorzędowych do związków karbonylowych.

Ostatnio ukazała się publikacja grupy Nicewicza, w której autorzy opisali nowatorską metodę arylowania alifatycznych amin pierwszorzędowych **106** w reakcji inicjowanej światłem widzialnym. Zastosowanie soli $\text{Me}_2\text{-Mes-Acr}^+$, zasadowego środowiska reakcji oraz atmosfery tlenowej, pozwoliło na otrzymanie szeregu związków stanowiących drugorzędowe, aryłowe pochodne amin **108a-c** z wydajnością do 77% (Schemat 41).



Schemat 41. Inicjowana światłem widzialnym, reakcja arylowania pierwszorzędowych amin alifatycznych.

Omówione przykłady funkcjonalizacji amin pierwszorzędowych stanowią ważny przykład reakcji fotoredoks. Na podstawie dokonanego przeglądu literaturowego można jednak zaobserwować dysproporcję pomiędzy dużą liczbą publikacji na temat funkcjonalizacji amin drugo- czy trzeciorzędowych (Rozdział 2 i 3), a ich nielicznymi przykładami zastosowania są reakcje funkcjonalizacji amin pierwszorzędowych (Rozdział 4). Przyczyną takiego stanu rzeczy jest mała reaktywność monopodstawionych amin, ich wysoki potencjał oksydacyjny oraz duża niestabilność.

Rozdział 5. Podsumowanie badań literaturowych

Zagadnienie katalizy fotoredoks cieszy się ogromnym zainteresowaniem chemików na świecie, czego dowodem jest nieustanny wzrost ilości publikacji ukazujących się w tej tematyce każdego roku. Szczególnie istotnym okazuje się być zastosowanie światła widzialnego w syntezie związków zawierających atom azotu.

Część literaturowa niniejszej pracy doktorskiej ma na celu przybliżenie Czytelnikowi podstawowych zagadnień dotyczących katalizy fotoredoks (Rozdział 1) oraz przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat funkcjonalizacji amin pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowych w reakcjach inicjowanych światłem widzialnym (Rozdział 2-4).

Obecny stan wiedzy na temat zastosowania katalizy fotoredoks w reakcjach utlenienia amin trzeciorzędowych opiera się głównie na reakcjach z udziałem tetrahydroizochinolin (reakcje α -funkcjonalizacji). Zastosowanie amin trzeciorzędowych obejmuje również reakcje demetylowania, a także syntezę amidów.

Opracowanie wydajnej metodologii o szerokim zastosowaniu, umożliwiającej przekształcenie grupy *N,N*-dialkylowej do grupy karbonylowej niewątpliwie przyczyniłoby się do rozszerzenia dróg syntez z udziałem amin trzeciorzędowych.

Rozdział 3. poświęcony jest selektywnym reakcjom utlenienia drugorzędowych amin w reakcjach inicjowanych światłem widzialnym. To zagadnienie cieszy się ogromnym zainteresowaniem wśród chemików, głównie ze względu na możliwości zastosowania tego typu przekształceń w syntezie związków biologicznie aktywnych. Omówione w niniejszym rozdziale przykłady dotyczą reakcji generowania *in situ* imin i ich następczej reakcji addycji nukleofilowej. Opublikowano również pojedyncze przykłady reakcji otrzymywania imin z drugorzędowych amin, jednak ograniczony zakres stosowalności reakcji implikuje potrzebę poszukiwania nowych rozwiązań syntetycznych.

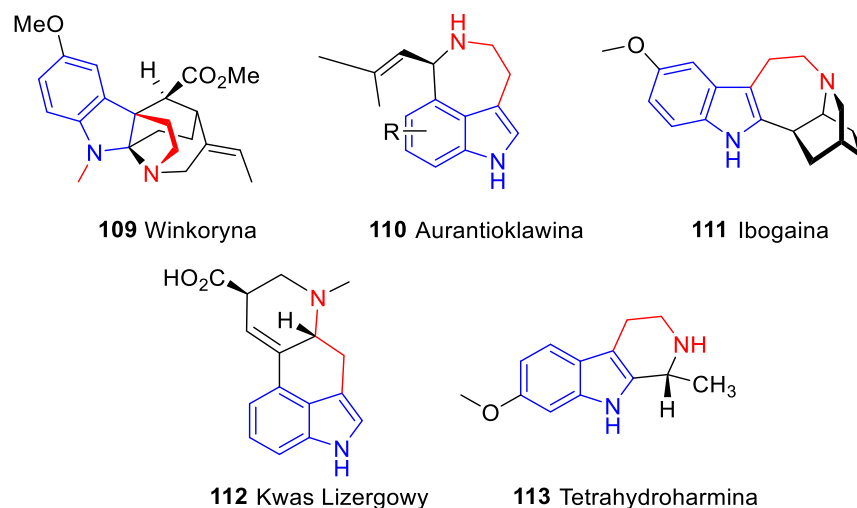
Dokonany przegląd literaturowy na temat reakcji wykorzystujących aminy pierwszorzędowe (Rozdział 4), wskazuje na użyteczność katalizy fotoredoks w syntezie imin, nitryli oraz związków karbonylowych.

BADANIA WŁASNE

Rozdział 6. Omówienie wyników badań własnych

6.1 Reakcja utlenienia amin trzeciorzędowych do aldehydów

Strukturę indolu można spotkać w wielu związkach naturalnych wykazujących istotne właściwości farmakologiczne, takie jak: przeciwmigrenowe (*Sumatryptan*), przeciwpasożytnicze (*Flustramina*), antyretrowirusowe (*Atewirdina*) oraz cytotoksyczne (*Dragmacydyna*) (Rysunek 6).⁸³ W związku z powyższym poszukiwania nowych i wydajnych strategii syntezy pochodnych indoli stanowi istotny element badań współczesnej chemii organicznej.⁸⁴

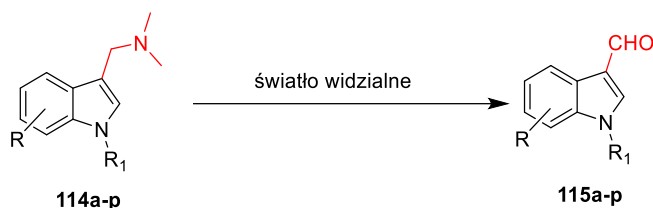


Rysunek 6. Przykłady związków naturalnych opartych na strukturze indolu.

W ostatnich latach opublikowano wiele prac dotyczących nowych metod syntezy oraz modyfikacji pierścienia indolu w reakcjach inicjowanych światłem. Metody te to, przede wszystkim, reakcje α -alkilowania, C-N alkilowania oraz cykloaddycji.⁸⁵ Obiecującym zagadnieniem wydaje się również wykorzystanie katalizy fotoredoks w reakcjach utlenienia amin trzeciorzędowych do aldehydów, jednak to zagadnienie nie zostało dotąd zbadane.

Biorąc pod uwagę obecny stan wiedzy (Rozdział 2-4) oraz potrzebę opracowania nowych syntez indoli, postanowiłem ukierunkować swoje badania w stronę reakcji inicjowanej światłem widzialnym, umożliwiającej transformację pochodnych graminy do aldehydów

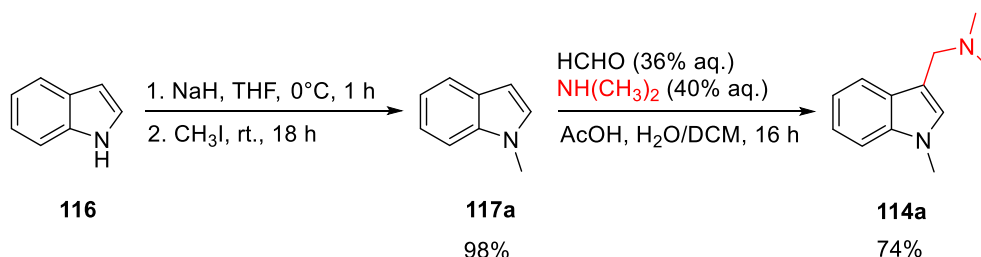
(Rysunek 7). Struktura ta stanowi istotny element budulcowy, który może być wykorzystany w syntezie szeregu pochodnych związków naturalnych.



Rysunek 7. Ogólny koncept projektu utleniania pochodnych graminy do aldehydów.

6.1.1 Synteza substratu modelowego i katalizatora fotoredoks oraz optymalizacja warunków modelowej syntezy 3-formylo-*N*-metyloindolu

Pierwszym etapem moich badań była dwuetapowa synteza substratu modelowego 3-(*N,N*-dimetyloaminometyleno)-*N*-metyloindolu **114a**. Wstępne próby syntezy **114a**, które zakończyły się niepowodzeniem, opierały się na literaturowej procedurze metylowania graminy.^{83d} W wyniku przeprowadzonych eksperymentów otrzymałem mieszaninę wielu produktów, których rozdział okazał się niemożliwy przy zastosowaniu chromatografii kolumnowej i jak również destylacji. Ze względu na niski współczynnik podziału i podobne temperatury wrzenia nie udało mi się wyizolować produktu docelowego od produktów pobocznych. W związku z tym zaplanowałem alternatywną, dwuetapową syntezę *N*-metylograminy **114a**, wychodzącą z taniego i dostępnego handlowo indolu **116**. Zaplanowana przeze mnie synteza zakładała reakcję alkilowania indolu **116** prowadzącą do produktu **117a**, z wykorzystaniem wodoru sodu oraz jodometanu. Otrzymany *N*-metyloindol z wydajnością 98% poddałem następczej reakcji Mannicha, w wyniku której otrzymałem produkt **114a** z wydajnością 74% (Schemat 42).

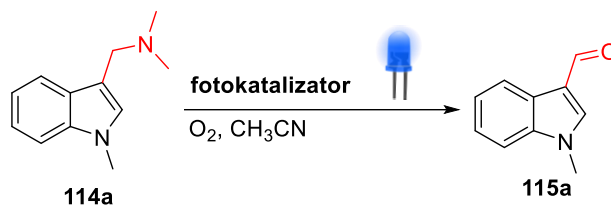


Schemat 42. Synteza 3-(*N,N*-dimetyloaminometyleno)-*N*-metyloindolu **114a**.

Kolejnym krokiem w realizacji projektu, było opracowanie wydajnej syntezy aldehydów w reakcji utlenienia grupy *N,N*-dimetylometylenowej inicjowanej światłem

widzialnym. Badania optymalizacyjne rozpocząłem od doboru odpowiedniego katalizatora fotoredoks spośród trzech przedstawionych poniżej (Tabela 2).

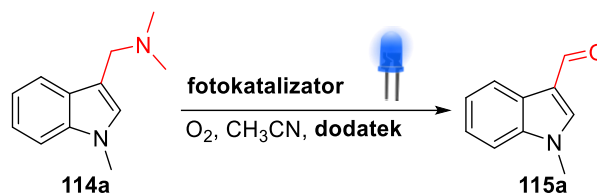
Tabela 2. Optymalizacja warunków reakcji modelowej utleniania *N*-metylograminy **114a** do aldehydu **115a**.



Lp.	Rozpuszczalnik	Katalizator	Wydajność [%]
1	CH ₃ CN	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	31
2	CH ₃ CN	Eozyna Y	12
3	CH ₃ CN	TPP•BF ₄	ślady

Punktem wyjścia moich badań była reakcja, w której wykorzystałem 2 mol% zsyntezowanego wcześniej katalizatora Ru(bpy)₃(PF₆)₂, 2 mL acetonitrylu jako rozpuszczalnika oraz niebieskich diod LED jako źródła światła (Reakcja 1, Tabela 2). Zastosowane warunki pozwoliły na otrzymanie produktu końcowego **115a** z wydajnością 31%. Kontynuując swoje badania postanowiłem zbadać wpływ organicznych katalizatorów na wydajność powyższego procesu. Pierwsza próba polegała na zastąpieniu kompleksu rutenowego Eozyną Y. Zmiana ta spowodowała spadek wydajności reakcji do 12%, czego powodem może być zbyt wysoki potencjał utleniający Eozyny Y wynoszący E⁰ = +0.83V. Dla porównania E₀ użytego wcześniej katalizatora rutenowego jest równe E⁰ = +0.77V (reakcja 2, Tabela 2). W celu potwierdzenia tej tezy, przeprowadziłem reakcję z użyciem soli trifenylpiryliowej TPP•BF₄ (Reakcja 3, Tabela 2), którą cechuje najwyższy potencjał utleniający E⁰ = +2.3 V. W konsekwencji jednak otrzymałem tylko ślady docelowego produktu **115a**.^{8a} Analiza wyników badań wskazuje na kompleks rutenu [Ru(bpy)₃](PF₆)₂, w związku z czym może on zostać wykorzystany w dalszych etapach optymalizacyjnych reakcji.

Chcąc sprawdzić czy odczyn roztworu wpływa na wydajność syntezy 3-formylo-*N*-metyloindolu **115a**, przeprowadziłem badania mające na celu znalezienie optymalnego katalizatora. W tym celu przeprowadzono 6 eksperymentów z dodatkiem katalitycznych ilości czynników o zróżnicowanej kwasowości, których wyniki zamieszczono w Tabeli 3.

Tabela 3. Dobór kokatalizatora i jego wpływ na wydajność reakcji modelowej utleniania *N*-metylograminy **114a** do aldehydu **115a**.

Lp.	Rozpuszczalnik	Katalizator	Dodatek	Wydajność [%]
1	CH ₃ CN	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	Prolina (20 mol%)	53
2	CH ₃ CN	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	PhCO ₂ H (20 mol%)	69
3	CH ₃ CN	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	PhCO ₂ H (100 mol%)	53
4	CH ₃ CN	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	TFA (20 mol%)	44
5	CH ₃ CN	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	<i>p</i> TSA (20 mol%)	41
6	CH ₃ CN	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	NH ₄ Cl (20 mol%)	9

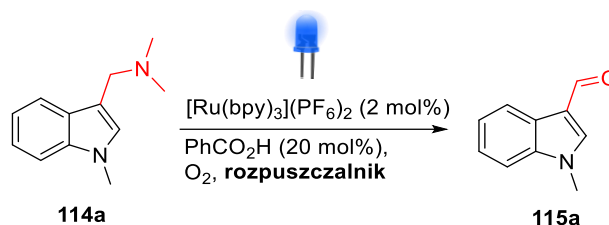
Warunki reakcji: skala reakcji: 0.20 mmol, 2 mol% katalizatora, O₂ (balon), CH₃CN 2 mL, 35 °C, 16 h, niebieskie diody LED.

W pierwszej kolejności zbadałem wpływ dodatku czynnika posiadającego dwojaką naturę kwasowo–zasadową. W tym celu przeprowadziłem modelową syntezę z dodatkiem 20 mol% prolina (Reakcja 1, Tabela 3), obserwując poprawę wydajności z 31% do 53%. Ponieważ próba z wykorzystaniem prolina jako kokatalizatora przebiegła pomyślnie, postanowiłem przetestować dodatek związku charakteryzujący się wyższą kwasowością. W tym celu przeprowadziłem próbę z użyciem 20 mol% kwasu benzoowego, uzyskując produkt końcowy **115a** z wydajnością 69% (Reakcja 2, Tabela 3). Zwiększenie ilości kwasu benzoowego do 100 mol% wpłynęło niekorzystnie na wydajność reakcji (53%). Spadek wydajności spowodowany jest prawdopodobnie dezaktywacją substratu poprzez jego protonowanie (Reakcja 3, Tabela 3). Przeprowadzone badania wskazują na bezpośrednią zależność odczynu kwasowo–zasadowego mieszaniny na wydajność reakcji. Zastosowanie kwasu o większej mocy (takiego jak kwas *p*-toluenosulfonowy) powoduje spadek wydajności, co spowodowane jest promowaniem konkurencyjnych reakcji, w których powstaje między innymi *N*-metyloindol z wydajnością do 20%. Dodatek soli o słabych właściwościach kwasowych (NH₄Cl w ilości 20 mol%) powoduje również spadek wydajności reakcji do 9%, czego przyczyną może być jego słaba kwasowość.

Wyniki zamieszczone w tabeli 3 sugerują, że dodatek czynników o charakterze kwasowym korzystnie wpływa na końcową wydajność reakcji. Produkt z najwyższą wydajnością (69%) uzyskałem przy zastosowaniu 20 mol% kwasu benzoowego (Reakcja 2, Tabela 3).

Kolejnym etapem optymalizacji reakcji był dobór rozpuszczalnika – najlepszym okazał się acetonitryl (Reakcja 1, Tabela 4). Wynik ten znajduje swoje uzasadnienie w literaturze, gdyż forma wzbudzona kompleksu $^*Ru(bpy)_3(PF_6)_2$ w acetonitrylu charakteryzuje się jego najdłuższym czasem trwania.⁸⁶ Zastosowanie innych rozpuszczalników poskutkowało znacznym spadkiem wydajności reakcji (Reakcja 2–7, Tabela 4).

Tabela 4. Badanie wpływu rozpuszczalnika na wydajność reakcji utleniania aromatycznych *N,N*-dimetylometylometylenoamin do aldehydów.



Lp.	Rozpuszczalnik	Katalizator	Dodatek	Wydajność [%]
1	CH ₃ CN	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	PhCO ₂ H (20 mol%)	69
2	CH ₃ CN–H ₂ O (1:1)	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	PhCO ₂ H (20 mol%)	13
3	CH ₃ CN–D ₂ O (1:1)	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	PhCO ₂ H (20 mol%)	22
4	DMF	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	PhCO ₂ H (20 mol%)	13
5	THF	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	PhCO ₂ H (20 mol%)	6
6	Toluen	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	PhCO ₂ H (20 mol%)	13
7	CHCl ₃	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	PhCO ₂ H (20 mol%)	22

Warunki reakcji: skala reakcji: 0.20 mmol, 2 mol% katalizatora, O₂ (balon), rozpuszczalnik 2 mL, 35 °C, 16 h, niebieskie diody LED.

Ostatnim etapem badań optymalizacyjnych utlenienia 3-(*N,N*-dimetyloaminometyleno)-*N*-metyloindolu był dobór odpowiedniego źródła światła (Tabela 5).

Tabela 5. Badanie wpływu rodzaju światła na wydajność reakcji.

Lp.	Źródło światła	Wydajność [%]
1	Niebieskie diody LED	69
2	Zielone diody LED	6
3	Białe diody LED	19
4	Żarówka energooszczędna 14W	66

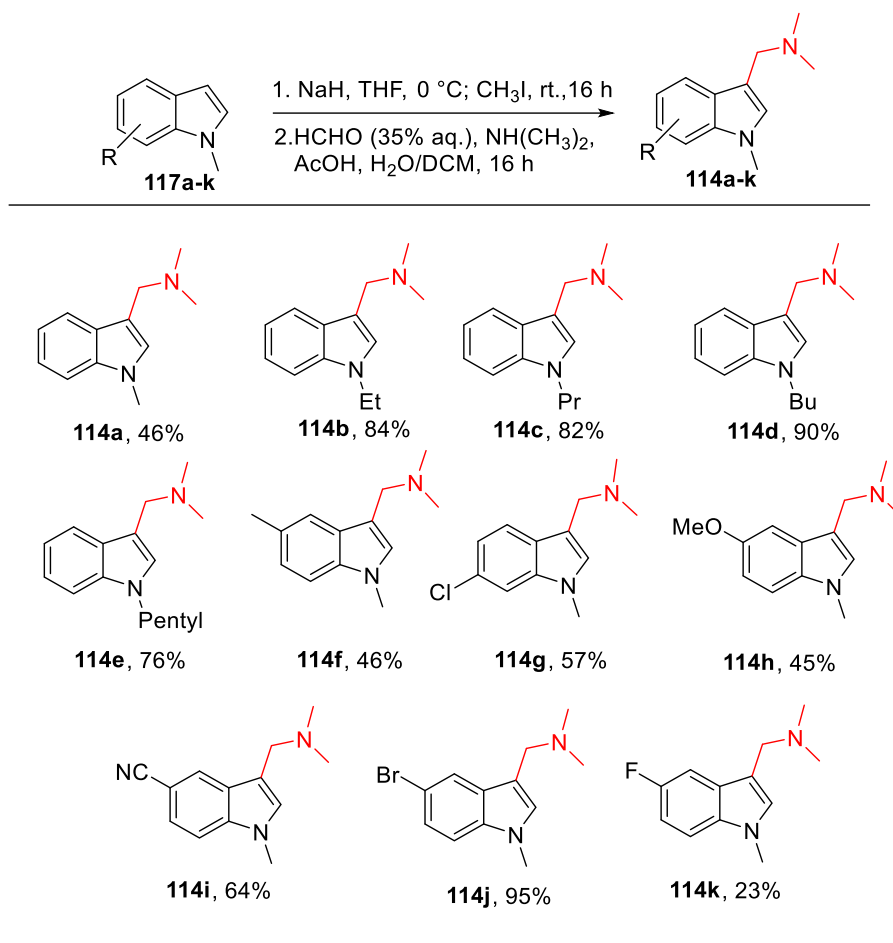
Warunki reakcji: skala reakcji: 0.20 mmol, [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (2 mol%), PhCO₂H (20 mol%), O₂ (balon), CH₃CN 2 mL, 35 °C, 16 h, źródło światła

Zgodnie z oczekiwaniami niebieskie diody LED okazały się być optymalnym źródłem światła. Wynika to z faktu, że katalizator [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ wykazuje maksimum absorpcji przy długości 454 nm ($\lambda_{\text{max}} = 454 \text{ nm}$), gdzie zakres długości światła niebieskiego mieści się w przedziale 420 – 490 nm (Reakcja 1, Tabela 5).⁸⁷

Na podstawie szeregu przeprowadzonych reakcji, opracowałem skuteczną metodę przekształcenia 3-(*N,N*-dimetyloaminometyleno)-*N*-metyloindolu **114a** w 3-formylo-*N*-metyloindol **115a**, wykorzystując do tego celu katalizę fotoredoks. Najwyższe wydajności uzyskałem przy użyciu (i) 2 mol% kompleksu [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ jako katalizatora (ii) 20 mol% dodatku kwasu benzoowego jako kokatalizatora (iii) tlenu jako utleniacza (iv) acetonitrylu jako rozpuszczalnika oraz (v) diody LED jako źródła światła. Niektóre z dotychczas opisanych metod w literaturze charakteryzują się wyższymi wydajnościami otrzymanych produktów, jednak procedury te, wymagają zastosowania dużo wyższych temperatur, wysokiego ciśnienia i/lub kosztownych katalizatorów o wysokiej toksyczności.⁸⁸ Opracowana przeze mnie metoda wymaga zastosowania niższej temperatury 35°C.

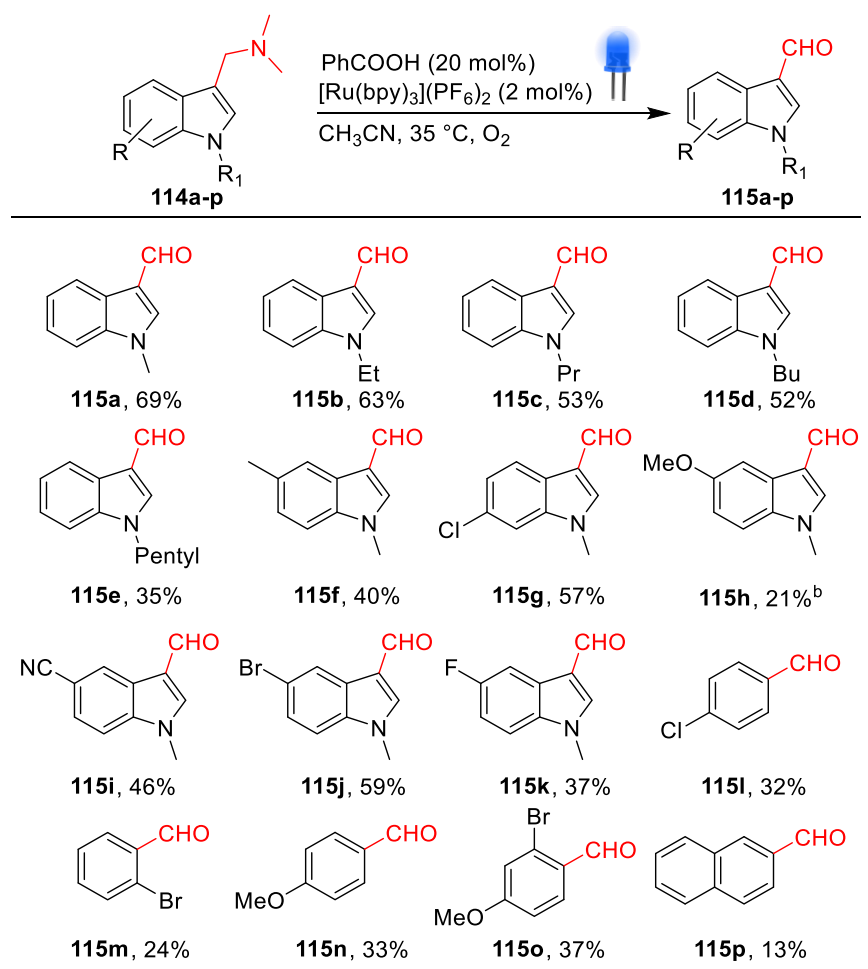
6.1.2 Zbadanie zakresu stosowalności metody

W celu zdefiniowania zakresu stosowalności badanej reakcji przeprowadziłem syntezę pochodnych graminy zawierających w swojej strukturze zarówno podstawniki elektronodonorowe jak i elektronoakceptorowe. W tym celu zastosowałem opracowaną przeze mnie w rozdziale 6.1.1 metodologię, wykorzystując jako substraty handlowo dostępne pochodne indolu (Tabela 6).

Tabela 6. Synteza substratów – pochodnych graminy **114a-k**.

Warunki reakcji: [1] 8 mmol substratu, 8.1 mmol NaH, 10 mL THF, 0 °C, 1 h; [2] 8.8 mmol HCHO, 32 mmol AcOH, 9.2 mmol NH(CH₃)₂, 16 h

Dla otrzymanych pochodnych **114a–p** przeprowadziłem reakcję utlenienia z zastosowaniem uprzednio zoptymalizowanych warunków reakcji (Rozdział **6.1.1**).

Tabela 7. Otrzymane wyniki reakcji utleniania aromatycznych *N,N*-dimetylometylenoamin **114a-p** do aldehydów **115a-p**.

Warunki reakcji: [a] 0.02 mmol substratu, 2 mol % [Ru(bpy)₃](PF₆)₂, 20 mol% PhCOOH, 2 mL CH₃CN, atmosfera O₂, 35 °C, niebieskie diody LED, Wydajność izolowanego produktu na kolumnie chromatograficznej; [b] czas reakcji 72 h.

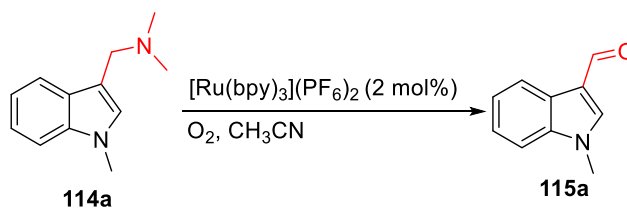
Uzyskane przeze mnie wyniki sugerują szeroki zakres stosowalności opracowanej metodologii dla pochodnych graminy **115a–k** (Tabela 7). Według przeprowadzonych eksperymentów zmiany gęstości elektronowej w pierścieniu aromatycznym mają silny wpływ na końcową wydajność procesu. Wraz ze wzrostem długości łańcucha alkilowego przy atomie azotu można zaobserwować spadek wydajności. Przyczyną tego jest prawdopodobnie wzrost zawady sterycznej wokół ugrupowania *N,N*-dimetylmetylenoaminowego **114a–e**. Chcąc zbadać szerzej zakres stosowalności niniejszej metody przeprowadziłem serię reakcji utlenienia pochodnych *N,N*-dimetylobenzyloamin **114l–p**, zsyntezowanych w oparciu o znane w literaturze procedury. Otrzymane wyniki nie pozwalają jednak jednoznacznie określić zależności wpływu podstawnika na końcową wydajność reakcji. Większość otrzymanych pochodnych indoli charakteryzuje się dużą stabilnością w utleniających warunkach reakcji (Tabela 7, **115a–k**). Przeprowadziłem próby, w których otrzymane aldehydy poddałem

działaniu H_2O_2 . W przypadku związków **115a–k** zaobserwowałem powstanie jedynie śladowych ilości odpowiednich kwasów karboksylowych, co świadczyło o tym, że otrzymane niższe wydajności nie są spowodowane utlenianiem powstałego aldehydu do kwasu karboksylowego. Jednakże obniżona wydajność syntezy pochodnych fenylowych **115l–p** związana jest z następczą reakcją utleniania do kwasów karboksylowych, co również potwierdziłem za pomocą eksperymentu z wykorzystaniem H_2O_2 .

6.1.3 Badania mechanistyczne

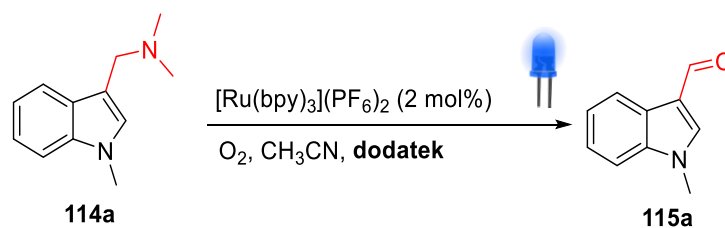
Kolejnym krokiem badań było zaplanowanie eksperymentów potwierdzających mechanizm reakcji. Aby potwierdzić, że reakcja jest procesem fotoredoks przeprowadziłem próbę bez dodatku fotoinicjatora (Reakcja **1**, Tabela **8**), a następnie w jego obecności, lecz bez dostępu światła (Reakcja **2**, Tabela **8**). W obu przypadkach nie stwierdziłem powstania docelowego związku, co świadczyło o tym, że światło widzialne i katalizator fotoredoks są niezbędnymi czynnikami. Zastąpienie czystego tlenu powietrzem (Reakcja **3**) obniżyło wydajność reakcji do śladowych ilości produktu.

Tabela 8. Badania mechanistyczne reakcji.



Lp.	Rozpuszczalnik	Katalizator	Uwagi	Wydajność [%]
1	CH_3CN	–	–	–
2	CH_3CN	$[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$	Brak światła	–
3	CH_3CN	$[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$	Tlen atmosferyczny	Ślady
4	CH_3CN	$[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$	Czysty tlen	69%
5	CH_3CN	$[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$	Atmosfera argonu	–

Warunki reakcji: skala reakcji: 0.20 mmol, 2 mol% katalizatora, tlen atmosferyczny (balon), rozpuszczalnik 2 mL, 35 °C, 16 h, niebieskie diody LED.

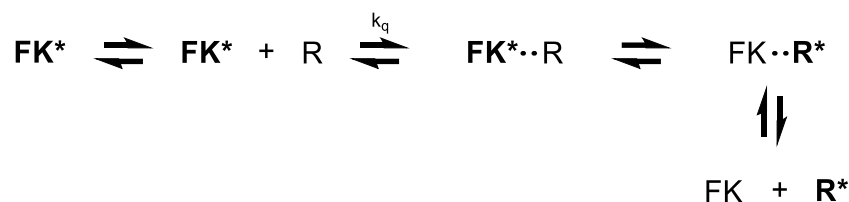
Tabela 9. Wpływ dodatku wyłapywaczy rodników na wydajność reakcji utlenienia aromatycznych *N,N*-dimetylometylometylenoamin do aldehydów.

Lp.	Katalizator	Dodatek	Wydajność [%]
1	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	TEMPO (1 równ.)	Ślady
2	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	Benzochinon (1 równ.)	Ślady
3	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	<i>t</i> -BuOH (1 równ.)	12
4	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	H ₂ O ₂ (3 równ.)	–
5	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	<i>m</i> CPBA (2 równ.)	–
6	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	DABCO (1 równ.)	9

Warunki reakcji: skala reakcji: 0.20 mmol, 2 mol% katalizatora, O₂ (balon), CH₃CN 2 mL, 35 °C, 16 h, niebieskie diody LED.

W celu dokładnego zbadania przebiegu procesów wykonałem szereg reakcji, których wyniki zamieszczone są w tabeli 9. W pierwszej kolejności przeprowadziłem reakcję z dodatkiem wyłapywacza rodników TEMPO (Reakcja 1, Tabela 9).⁸⁹ Otrzymałem jedynie ślady produktu końcowego, co sugeruje, że reakcja ma charakter rodnikowy. Podobny wynik uzyskałem stosując stechiometryczną ilość benzochinonu jako pułapki rodników nadtlenkowych,⁹⁰ co wskazuje na prawdopodobny udział tego rodzaju rodników w cyklu reakcyjnym (Reakcja 2, Tabela 9). Niska wydajność reakcji 3 sugeruje powstawanie *in situ* rodnika hydroksyloвого, który jest selektywnie wyłapywany przez alkohol *tert*-butylowy.⁹¹ W toku przeprowadzonych badań mechanistycznych postanowiłem również sprawdzić, czy zastąpienie tlenu na silniejszy czynnik utleniający wpłynie na końcową wydajność reakcji. W tym celu wykonałem dwie reakcje z użyciem trzech równoważników H₂O₂ (i), oraz z użyciem dwóch równoważników kwasu metachloroperoksybenzoesowego (*m*CPBA) (ii). Obie próby dały wyniki negatywne. Zamiana tlenu na inny utleniacz spowodowała całkowite zahamowanie reakcji, wskazując na jego istotny wpływ w cyklu katalitycznym. Niska wydajność reakcji 6 z użyciem 1 równoważnika DABCO (wygaszacza ¹O₂) wskazuje na obecność tlenu singletowego i jego kluczową rolę w formowaniu produktu.⁹²

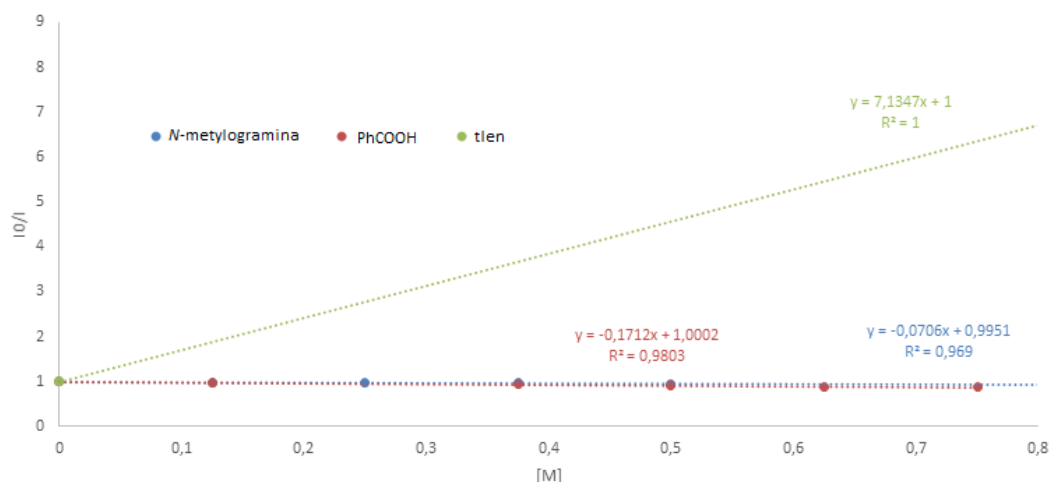
Ogólny mechanizm reakcji inicjowanej światłem widzialnym zakłada powstawanie kompleksu przejściowego $\mathbf{FK}^*\cdot\mathbf{R}$, który jest wynikiem przeniesienia energii z formy wzbudzonej katalizatora \mathbf{FK}^* na substrat obecny w układzie reakcyjnym \mathbf{R} (Równanie 2). Przejście to nosi nazwę efektu wygaszania luminescencji, ponieważ jest ono związane z dezaktywacją stanu wzbudzonego katalizatora fotoredoks na drodze bezpromienistego przekazania energii cząsteczkom substratu, nazwanych wygaszaczami.



Równanie 2. Uproszczony schemat kinetyczny dla reakcji fotoredoks.

Wykonanie pomiarów fluorymetrycznych katalizatora fotoredoks $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ w maksimum jego absorpcji $\lambda_{\text{max}} = 452 \text{ nm}$ pozwoliłoby na zrozumienie mechanizmu badanej reakcji. Na podstawie wyników spektroskopowych, można wyznaczyć stosunek natężenia fluorescencji katalizatora rutenowego do jego natężenia (I_0/I) w obecności wygaszacza. Prosta o największej wartości współczynnika kierunkowego \mathbf{a} (prosta o największym nachyleniu) odpowiada związkowi o najsilniejszych zdolnościach wygaszania luminescencji katalizatora fotoredoks. Efekt wygaszania będzie wskazywał na występujące oddziaływanie pomiędzy katalizatorem, a substancją dodaną.

Przeprowadziłem pomiary wygaszania luminescencji wzbudzonego kompleksu $^*[\text{Ru}(\text{bpy})_3]_2(\text{PF}_6)_2$ przez reagenty używane w reakcji modelowej (*N*-metylogramina, kwas benzoowy, tlen). Badania fluorymetryczne wykonałem w mianowanym roztworze katalizatora w odtlenowanym acetonitrylu o całkowitej objętości 2 mL, w warunkach bezwodnych i beztlenowych (Rysunek 8).



Rysunek 8. Wykres Sterna–Volmera dla kompleksu $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, przeprowadzony w atmosferze gazu obojętnej.

Analiza powyższych wyników sugeruje, że najsilniejsze właściwości wygaszające luminescencję $^*[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ posiada tlen. Potwierdzeniem tej tezy jest wysoka wartość stałej szybkości reakcji wygaszania k_q , wyznaczona na podstawie zależności (I_0/I) Równanie 3.

$$\frac{I_0}{I} = 1 + k_q \cdot \tau \cdot [\text{wygaszacz}]$$

I_0 – Natężenie fluorescencji w nieobecności wygaszacza

I – Natężenie fluorescencji w obecności wygaszacza

τ – Czas życia wzbudzonej formy katalizatora fotoredoks

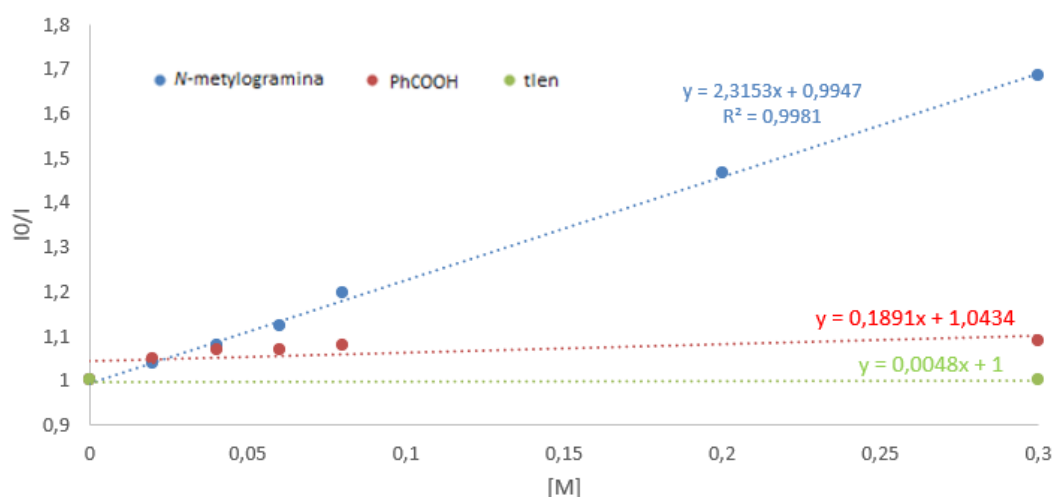
Równanie 3. Równanie Sterna–Volmera.

Wyznaczone wartości stałej szybkości wygaszania k_q

$$\tau = 890 \text{ ns w acetonitrilu}^{93}$$

N-metylogramina 114a	$k_q = 1,36 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$
Kwas benzoesowy	$k_q = 5,43 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$
Tlen	$k_q = 5,51 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$

Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów i wyznaczonych zależności Sterna–Volmera można stwierdzić, że w badanej reakcji nie dochodzi do przeniesienia energii ze stanu wzbudzonego katalizatora bezpośrednio na trzeciorzędową aminę. W pierwszym etapie reakcji zachodzi przekazanie energii pomiędzy cząsteczką katalizatora, a tlenem obecnym w układzie reakcyjnym. Powstały w wyniku transferu energii tlen singletowy $^1\text{O}_2$, może być zaangażowany w tworzenie kompleksu aktywnego z substratem, powodując jego aktywację. Wyniki eksperymentów Sterna–Volmera przeprowadzonych w warunkach tlenowych są potwierdzeniem wyżej poczynionego założenia dotyczącego udziału $^1\text{O}_2$ w tworzeniu kompleksu aktywnego z *N*-metylograminą. Otrzymana przeze mnie seria wyników pozwala stwierdzić, że w obecności tlenu najsilniejszy efekt wygaszający luminescencję katalizatora posiada *N*-metylogramina. Związane jest to z przekazywaniem energii pomiędzy aktywną formą tlenu $^1\text{O}_2$ a użytym w reakcji substratem (Rysunek 9).



Rysunek 9. Wykres Sterna–Volmera dla kompleksu $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, przeprowadzony w warunkach tlenowych.

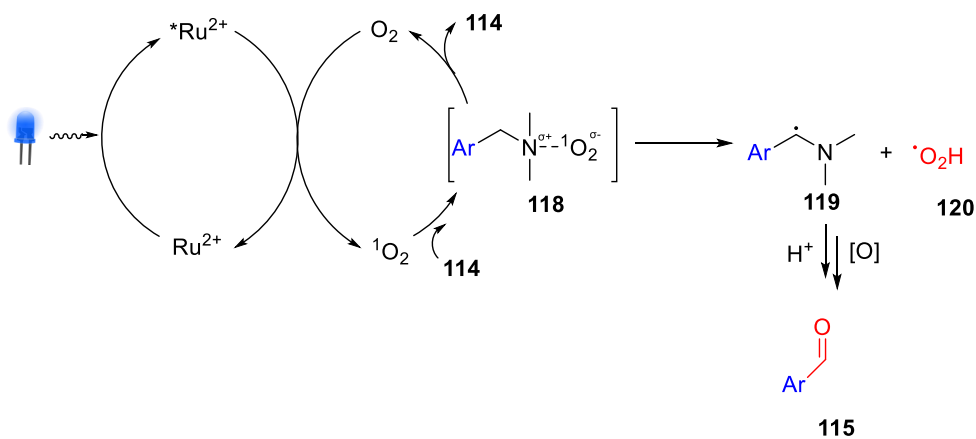
Wartości stałych szybkości wygaszania k_q , obliczone na podstawie równania 3, potwierdzają powyższe wnioski, otrzymując najwyższą wartość $k_q = 8,19 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$ dla *N*-metylograminy.

Wyznaczone wartości stałej szybkości wygaszania k_q

$$\tau = 890 \text{ ns w acetonitrilu}^{93}$$

<i>N</i> -metylogramina 114a	$k_q = 8,19 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$
Kwas benzoesowy	$k_q = 6,07 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$
Tlen	$k_q = 5,62 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$

Uzyskane wyniki pozwoliły określić mechanizm badanej transformacji. Pierwszy etap reakcji zakłada wzbudzenie katalizatora Ru^{2+} do $^*\text{Ru}^{2+}$ pod wpływem światła z następczym przeniesieniem energii z $^*\text{Ru}^{2+}$ na cząsteczkę tlenu, co prowadzi do powstania $^1\text{O}_2$. W konsekwencji, powstała reaktywna forma singletowa $^1\text{O}_2$ zaangażowana jest w tworzenie związku przejściowego **118**. Kompleksy tego typu znane są w literaturze i noszą nazwę ekscymerów.⁹⁴ Dalszy etap to przekształcenie związku **118** w α -rodnik aminowy **119** oraz rodnik wodoronadtlenkowy **120** (Schemat **43**).⁹⁵ Dalsze utlenienie formy **119** w obecności rodnika **120** lub tlenu może przebiegać z utworzeniem hydroksyloaminy, która w obecności kwasu benzoesowego ulega reakcji hydrolizy do związku karbonylowego **115**. Powstawanie odpowiedniej pochodnej hydroksylowej obserwowałem na widmach spektrometrii mas.

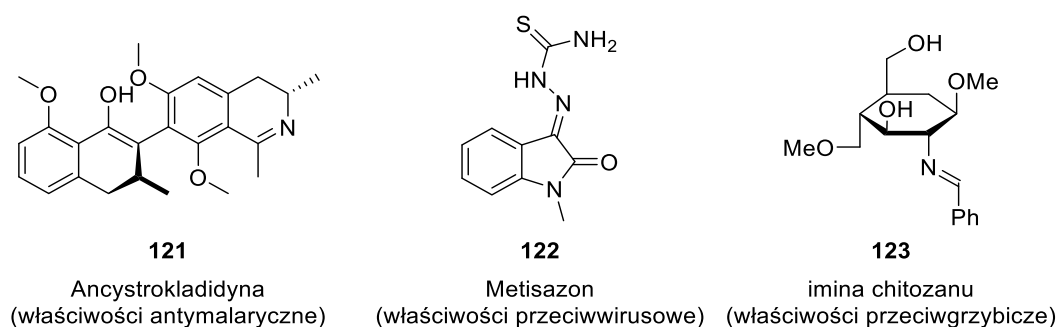


Schemat 43. Postulowany mechanizm reakcji utlenienia pochodnych *N,N*-dimetylometylenowej do grupy karbonylowej.

Przeprowadzone badania dostarczyły dowodu na to, że reakcja ma charakter rodnikowy, zaś czynnikami odgrywającymi kluczową rolę są rodniki α -aminowy i wodoronadtlenkowy. Wyniki uzyskane dla reakcji z dodatkiem odpowiednich wyłapywaczy związków pośrednich (Tabela 9) pozwoliły na przedstawienie koncepcji cyklu katalitycznego (Schemat 43). Opracowana metoda utlenienia pochodnych *N,N*-dimetylometylenowych do aldehydów jest przykładem reakcji inicjowanej światłem widzialnym, w której powstały tlen singletowy zaangażowany jest w aktywację substratu (aminy trzeciorzędowej). Dodatkowe badania spektroskopowe i wyznaczenie zależności Sterna–Volmera pozwoliły na potwierdzenie założenia, co umożliwiło przedstawienie cyklu katalitycznego omawianej reakcji.

6.2 Reakcja utlenienia amin drugorzędowych do imin

Od wielu lat prowadzone są liczne prace badawcze nad nowymi metodami syntezy imin, stanowiących cenną grupę związków stosowanych w przemyśle farmaceutycznym, kosmetycznym i agrochemicznym (Rysunek 10).⁹⁶ Ze względu na wysoką reaktywność oraz możliwość ich dalszej funkcjonalizacji, iminy stanowią również użyteczne substraty w syntezie organicznej.⁹⁷



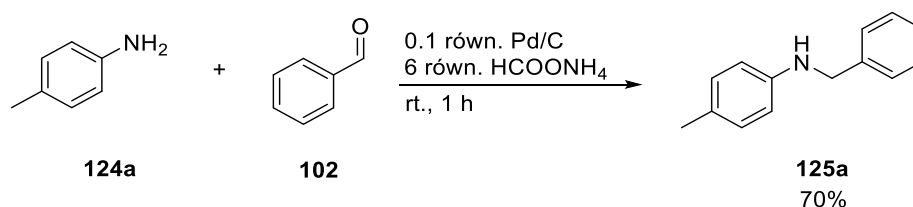
Rysunek 10. Przykłady związków biologicznie czynnych zawierających ugrupowanie iminowe.

Większość opracowanych dotychczas metod syntezy imin charakteryzuje się wąskim zakresem stosowalności oraz nie zawsze przyjaznymi warunkami reakcji (np. destylacja w aparacie Deana–Starka, hydroliza bardziej wrażliwych związków w warunkach kwaśnych, etc.). Ponadto większość reakcji opisana w literaturze koncentruje się głównie na utlenianiu THIQ i jej pochodnych, co przytoczyłem we wstępie teoretycznym. Postanowiłem zatem wykorzystać katalizę fotoredoks do opracowania uniwersalnej metody syntezy imin, skutecznej dla szerokiego spektrum substratów.

Zainspirowany badaniami z rozdziału 3.1, postanowiłem rozwinąć tę metodę o następczą funkcjonalizację imin w tandemowej reakcji utlenienia–addycji w syntezie pochodnych chinoliny. Pomysł zakładał zastosowanie kooperatywnej katalizy fotoredoks i kwasu Lewisa w następczej reakcji utlenienia–addycji acetyleny do generowanej *in situ* iminy.

6.2.1 Synteza substratu modelowego i następcze utlenienie z wykorzystaniem reakcji inicjowanej światłem widzialnym – optymalizacja warunków reakcji

Swoją pracę rozpocząłem od syntezy *N*-benzylo-4-metyloaniliny **125a** jako wybranego przeze mnie związku modelowego (Schemat 44). Wyboru dokonałem w oparciu o literaturę opisującą wysoką aktywność tego związku w reakcjach utlenienia do *N*-benzylideno-4-metyloaniliny.^{69b} W tym celu przeprowadziłem jednoetapową syntezę *N*-benzylo-4-metyloaniliny **125a** stosując procedurę 1 (Schemat 44) opisaną w części eksperymentalnej (Rozdział 8.3). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 1 h, w obecności jednego równoważnika 4-metyloaniliny **124a**, stechiometrycznej ilości benzaldehydu **103**, sześciokrotnego nadmiaru mrówczanu amonu oraz 0.1 równoważnika Pd/C. Produkt otrzymałem z wydajnością 70%.

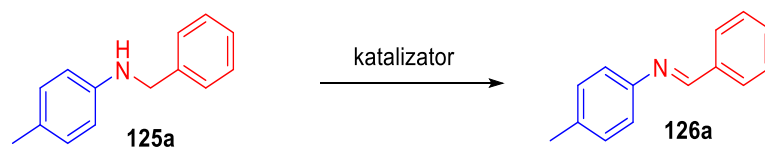


Schemat 44. Synteza związku modelowego *N*-benzylo-4-metyloaniliny **125a**.

Kolejny etap badań polegał na wykorzystaniu otrzymanej przeze mnie aminy **125a** w inicjowanej światłem reakcji utlenienia *N*-benzylo-4-metyloaniliny **125a** do *N*-benzylideno-4-metyloaniliny **126a**. Pierwsza próba zakładała wykorzystanie warunków reakcji utlenienia amin trzeciorzędowych do aldehydów, tzn. katalizatora [Ru(bpy)₃](PF₆)₂, atmosfery tlenu i niebieskiego źródła światła LED (Reakcja 1, Tabela 10), jako punktu odniesienia (Rozdział 6.1). Otrzymałem iminę **126a** z wydajnością 50% (Reakcja 2, Tabela 10). Zmiana źródła światła na żarówkę energooszczędną o mocy 23 W poskutkowało wzrostem wydajności do 75%. Przepuszczalnym powodem zmiany wydajności jest użycie źródła światła o większej mocy, które przyczynia się do efektywniejszego wzbudzenia cząsteczek

katalizatora. Kolejne próby polegały na zastąpieniu tlenu innymi utleniaczami (Reakcja 3-5, Tabela 10). Użycie zarówno atmosfery powietrza jak i stechiometrycznej ilości $K_2S_2O_8$ poskutkowało całkowitym zahamowaniem reakcji. Najlepszy wynik uzyskałem poprzez zastąpienie atmosfery tlenu znacznym nadmiarem nadtlenu *tert*-butylu, osiągając wydajność 86% (Reakcja 5, Tabela 10). Jednakże, w myśl koncepcji „Zielonej Chemii”, dalszą optymalizację postanowiłem przeprowadzić w atmosferze tlenu, stanowiącej wariant utleniacza najbardziej przyjaznego dla środowiska.

Tabela 10. Optymalizacja warunków reakcji syntezy *N*-benzylideno-4-metyloaniliny **125a**.



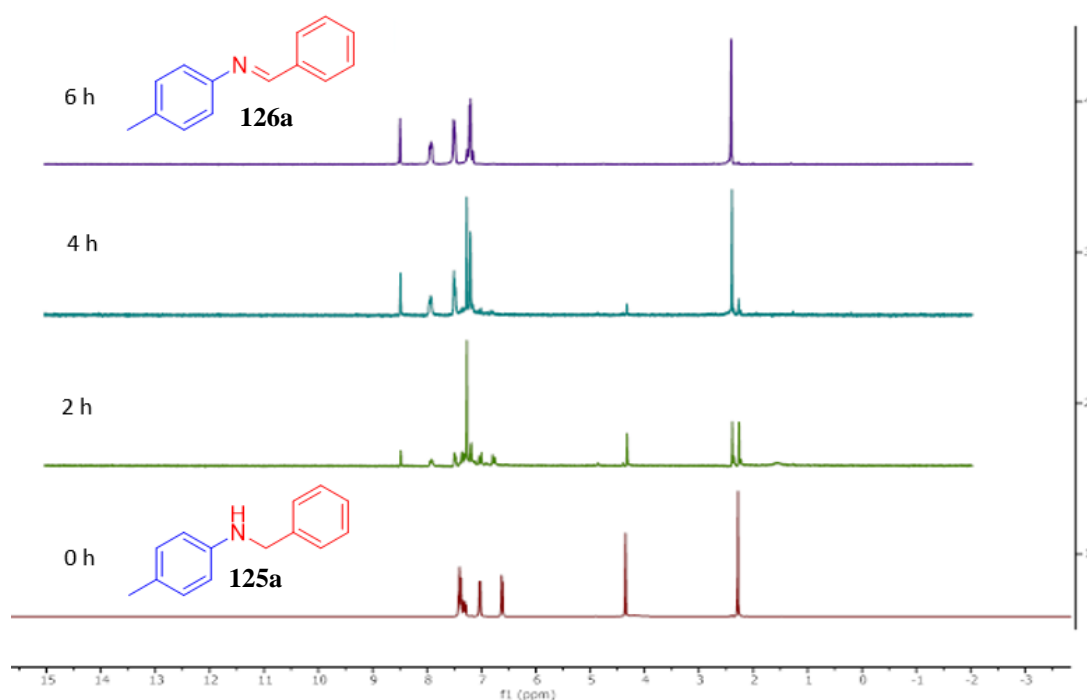
Lp.	Katalizator	Ilość katalizatora	Dodatek	Utleniacz	Wydajność [%]
1	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	2 mol%	—	O ₂	50 ^a
2	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	2 mol%	—	O ₂	75
3	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	2 mol%	—	Powietrze	ślady
4	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	2 mol%	MS 4Å ^b	K ₂ S ₂ O ₈ ^c	ślady
5	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	2 mol%	—	^t BuO ₂ H ^c	86
6	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	2 mol%	MgSO ₄ ^d	O ₂	16
7	[Ru(bpy)₃](PF₆)₂	2 mol%	MS 4Å^b	O₂	> 99

Warunki reakcji: skala reakcji: 0.25 mmol, 2 mol% [Ru(bpy)₃](PF₆)₂, O₂ (balon), CH₃CN 0.8 mL, 35 °C, 16 h, 23 W CFL, wydajność wyizolowanego produktu. [a] Blue LED; [b] 30 mg; [c] 5 równ.

Iminy są związkami bardzo reaktywnymi – w środowisku wodnym mogą ulegać reakcji hydrolizy do odpowiedniego aldehydu i aminy. Praca z tymi związkami wymaga zachowania warunków ściśle bezwodnych. Analizując dane literaturowe na temat reakcji utlenienia amin w reakcjach fotoredoks (Schemat 35, Rozdział 3) stwierdziłem, że jednym z produktów ubocznych syntezy imin w opracowanej przeze mnie metodologii może być woda, która uniemożliwia wydajny przebieg reakcji. Utrzymanie warunków ściśle bezwodnych pozwoliłoby na uniknięcie hydrolizy iminy **126a** do *p*-toluidyny i benzaldehydu. W tym celu przeprowadziłem próbę z dodatkiem jednego równoważnika bezwodnego MgSO₄ jako środka suszącego, uzyskując produkt z wydajnością 16% (Reakcja 6, Tabela 10). Zmiana czynnika odwadniającego na aktywowane sita molekularnych okazała się najlepszym jak dotąd

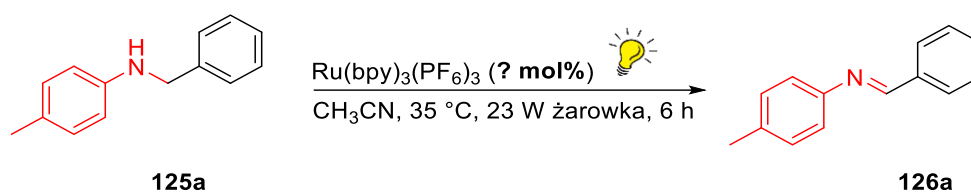
rozwiązaniem syntezy produktu docelowego **126a** ze znakomitą wydajnością >99% (Reakcja 7, Tabela 10).

Po znalezieniu optymalnego utleniacza i katalizatora ($[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$) przystąpiłem do wyznaczenia optymalnego czasu reakcji. W tym celu zastosowałem technikę wielokrotnego pomiaru NMR mieszaniny reakcyjnej, monitorując próbkę co 2 godziny. Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów stwierdziłem, że całkowita konwersja substratu **125a** w iminę **126a** zachodzi po 6 h (Rysunek 11).



Rysunek 11. Optymalizacja czasu reakcji – sekwencyjne pomiary NMR z mieszaniny reakcyjnej co 2 h.

W następnym etapie prowadziłem badania zmierzające do znalezienia optymalnej ilości katalizatora fotoredoks. W tym celu przeprowadziłem serię doświadczeń przy zmniejszającej się ilości kompleksu rutenowego. Na podstawie uzyskanych wyników wykazałem, że synteza iminy **126a** przebiega z bardzo dobrą wydajnością nawet przy zastosowaniu dużo mniejszej ilości katalizatora niż pierwotnie stosowana (Reakcja 3, Tabela 11). Modelową iminę **126a** otrzymałem z niemal ilościową wydajnością >99%, przy zastosowaniu zaledwie 0.5 mol% kompleksu rutenowego. Dalsze próby zmniejszenia ilości katalizatora znacząco wpłynęły na wydajności reakcji obserwując jej spadek do 50% (Reakcja 4–5, Tabela 11). W obu przypadkach wydłużenie czasu reakcji z 6 h do 16 h skutkowało poprawą wydajności do 99%.

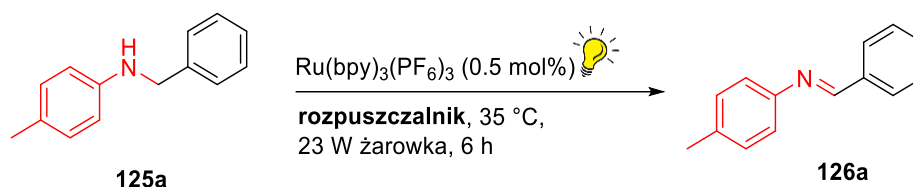
Tabela 11. Optymalizacja ilości katalizatora fotoredoks w syntezie *N*-benzylideno-4-metyloaniliny **125a**.

Lp.	Ilość katalizatora	Wydajność [%]
1	2 mol%	>99
2	1 mol%	>99
3	0.5 mol%	>99
4	0.25 mol%	55 ^a
5	0.125 mol%	50 ^a

Warunki reakcji: skala reakcji: 0.25 mmol, O₂ (balon), CH₃CN 0.8 mL, 35 °C, 23 W CFL, 6 h, wydajność wyizolowanego produktu. [a] 16 h.

Na podstawie analizy wyników zawartych w tabeli **11**, można stwierdzić, że optymalną ilością katalizatora fotoredoks jest 0.5 mol%. Ilość ta pozwala na otrzymanie produktu z wydajnością >99% nie wpływając przy tym na zmianę wcześniej zoptymalizowanych warunków reakcji (Reakcja **3**, Tabela **11**).

Kolejnym podjętym przeze mnie krokiem było sprawdzenie zakresu stosowalności opracowanej metodologii w innych rozpuszczalnikach niż acetonitryl (Tabela **12**).

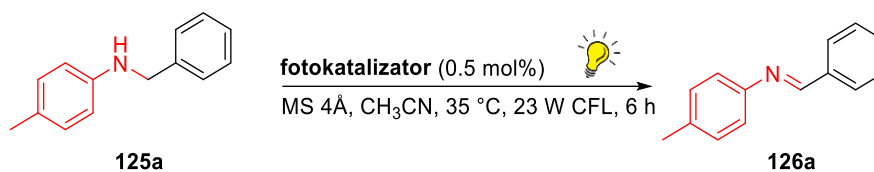
Tabela 12. Dobór odpowiedniego rozpuszczalnika w syntezie *N*-benzylideno-4-metyloaniliny **126a**.

Lp.	Rozpuszczalnik	Katalizator	Dodatek	Wydajność [%]
1	CH ₃ CN	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	MS 4Å	>99
2	DCE/CH ₃ CN (2:1)	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	MS 4Å	78
3	DMSO	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	MS 4Å	—
4	DCM	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	MS 4Å	56
5	CHCl ₃	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	MS 4Å	—
6	CH ₃ OH	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	MS 4Å	42
7	PhCH ₃	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	MS 4Å	—
8	Dioksan	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	MS 4Å	—
9	DCE	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	MS 4Å	25
10	AcOEt	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	MS 4Å	—

Warunki reakcji: skala reakcji: 0.25 mmol, 0.5 mol% fotokatalizatora, 30 mg MS 4Å, O₂ (balon), CH₃CN 0.8 mL, 35 °C, czas reakcji 6 h, 23 W CFL; wydajność wyizolowanego produktu.

Wyniki zamieszczone w tabeli **12**, pokazują, że acetonitryl jest najlepszym rozpuszczalnikiem dla powyższej reakcji (Reakcja **1**, Tabela **12**). Zastosowanie innych rozpuszczalników, w tym: układu DCE/CH₃CN (Reakcja **2**, Tabela **12**), dichlorometanu (Reakcja **4**, Tabela **12**) oraz metanolu (Reakcja **6**, Tabela **12**) również prowadzi do powstania docelowego produktu **126a**, jednak z niższą wydajnością. Przyczyną spadku wydajności może być krótszy czas życia wzbudzonej formy katalizatora w rozpuszczalnikach innych niż acetonitryl (w wyniku oddziaływań katalizator–rozpuszczalnik) powodujących jego silniejsze wygaszanie (Reakcja **2–10**, Tabela **12**).

Ostatnim etapem badań optymalizacyjnych w opracowanej przeze mnie metodzie było sprawdzenie aktywności innych katalizatorów fotoredoks. W tym celu przeprowadziłem reakcję modelową z wykorzystaniem dostępnych handlowo kompleksów rutenu [Ru(bpy)₃]Cl₂ oraz irydu Ir[dFFppy]₂-(4,4'-dCF₃bpy)PF₆, a także wybranych barwników organicznych (Tabela **13**).

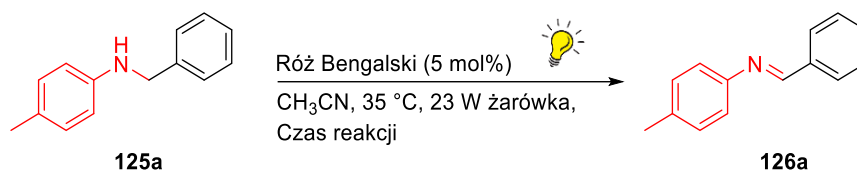
Tabela 13. Dobór kokatalizatora i jego wpływ na wydajność syntezy *N*-benzylideno-4-metyloaniliny **125a**.

Lp.	Katalizator	Wydajność [%]
1	[Ru(bpy)₃](PF₆)₂	>99
2	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	80
3	Ir[dFFppy] ₂ -(4,4'-dCF ₃ bpy)PF ₆	45
4	Róż Bengalski	>99^a
5	Eozyna Y	58 ^a
6	TPP • BF ₄	— ^a
7	Błękit Metylenowy	— ^a

Warunki reakcji: skala reakcji: 0.25 mmol, O₂ (balon), 0.5 mol % fotokatalizatora, CH₃CN 0.8 mL, 35 °C, 23 W CFL, wydajność wyizolowanego produktu. [a] 5 mol % fotokatalizatora, czas reakcji 16 h.

W pierwszej kolejności przeprowadziłem próbę z zastosowaniem 0.5 mol% kompleksu [Ru(bpy)₃]Cl₂ otrzymując iminę **126a** z wydajnością 80%. Spadek wydajności w porównaniu z modelową reakcją (Reakcja 2, Tabela 13) związany jest niewątpliwie ze zmianą przeciwjonu z PF₆⁻ na anion chlorkowy w kompleksie [Ru(bpy)₃]²⁺. Zmiana katalizatora na kompleks irydu (Reakcja 3, Tabela 13) poskutkowała spadkiem wydajności produktu do 45%. Powyższe zamiany katalizatora podyktowane są zmianą ich potencjału utleniającego. Następnym krokiem było zbadanie aktywności wybranych barwników organicznych, różniących się względem siebie potencjałem utleniającym.⁹⁸ Najlepszą wydajność (>99%), porównywalną do reakcji 1, otrzymałem przy zastosowaniu Rózu Bengalskiego jako katalizatora (Reakcja 4, Tabela 13).

Tabela 14. Optymalizacja czasu reakcji otrzymywania *N*-benzylideno-4-metyloaniliny **126a** katalizowanej Różem Bengalskim.



Lp.	Czas reakcji [h]	Wydajność [%]
1	2	5
2	8	30
3	12	50
4	16	>99

Warunki reakcji: skala reakcji: 0.25 mmol, 5 mol% Rózu Bengalskiego, O₂ (balon), CH₃CN 0.8 mL, 35 °C, 23 W CFL, wydajność produktu na podstawie widm NMR.

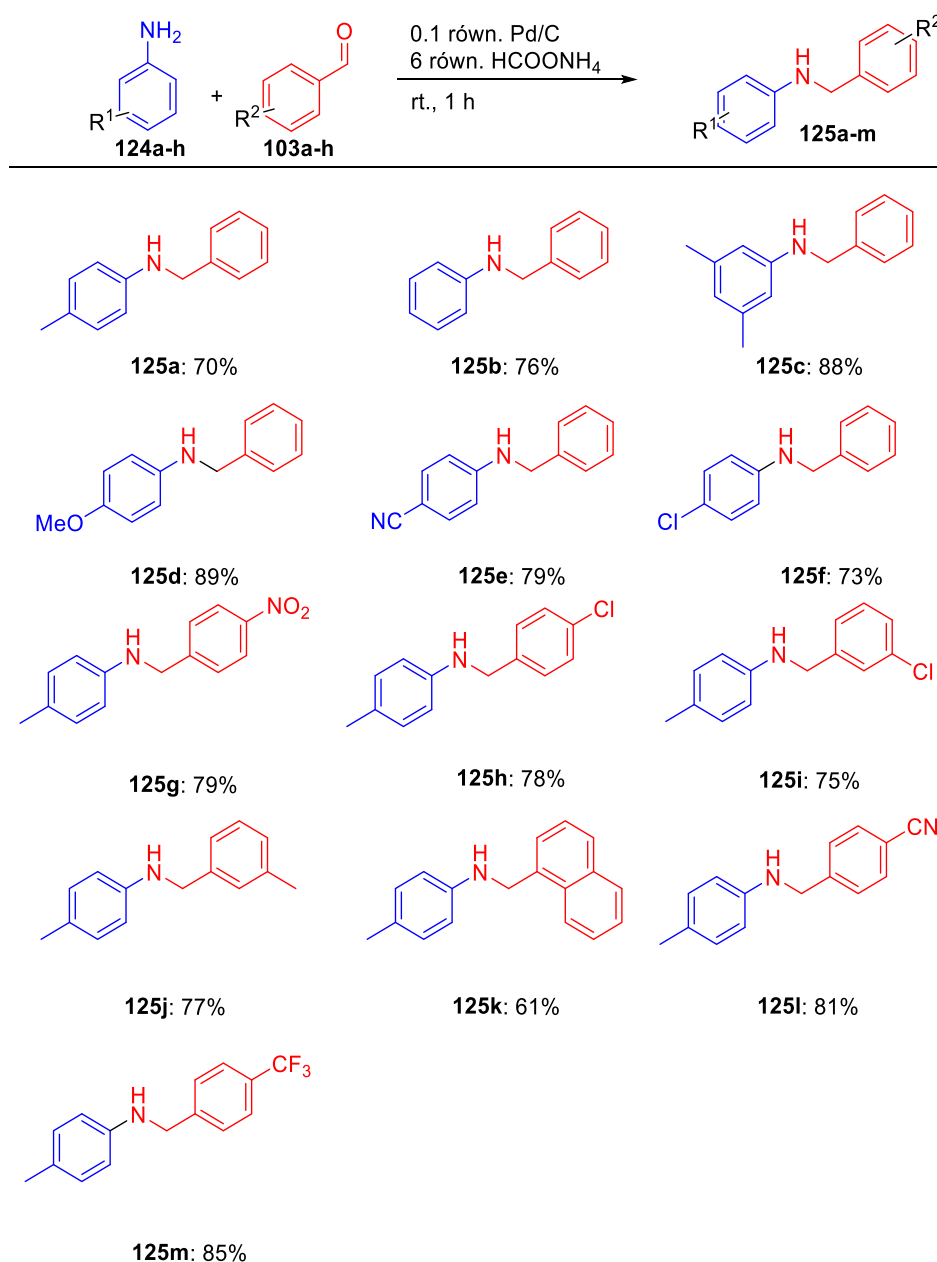
W celu wyznaczenia optymalnego czasu reakcji z użyciem Rózu Bengalskiego, zastosowałem technikę wielokrotnego pomiaru NMR mieszaniny reakcyjnej. Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów stwierdziłem, że całkowita konwersja substratu **125a** w produkt zachodzi po 16 h (Reakcja **4**, Tabela **14**).

Przedstawione powyżej wyniki pozwoliły na dobór optymalnych warunków syntezy *N*-benzylideno-4-metyloaniliny **126a** w reakcji indukowanej światłem widzialnym. Najlepsze rezultaty osiągnąłem przy zastosowaniu 0.5 mol% [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ lub 5 mol% Rózu Bengalskiego jako katalizatora oraz 23 W żarówki energooszczędnej (CFL). W toku przeprowadzonych badań optymalizacyjnych wykazałem również, że opracowana metodologia wymaga zachowania warunków ściśle bezwodnych. Dodatek sit molekularnych (MS 4Å), jako czynnika odwadniającego, spowodował wzrost wydajności produktu do >99%. Reakcję prowadzono w atmosferze tlenu w temperaturze 35 °C, a najlepszym rozpuszczalnikiem okazał się być acetonitryl.

6.2.2 Zbadanie zakresu stosowalności metody syntezy imin

Aby zbadać zakres stosowalności opracowanej metodologii, postanowiłem w pierwszej kolejności zsyntetyzować szereg drugorzędowych amin aromatycznych, stanowiących pochodne aniliny. W tym celu wykorzystałem wcześniej opracowaną metodologię (Rozdział 6.2.1), otrzymując związki zawierające w swojej strukturze podstawniki elektronodonorowe jak i elektronoakceptorowe (Tabela 15).

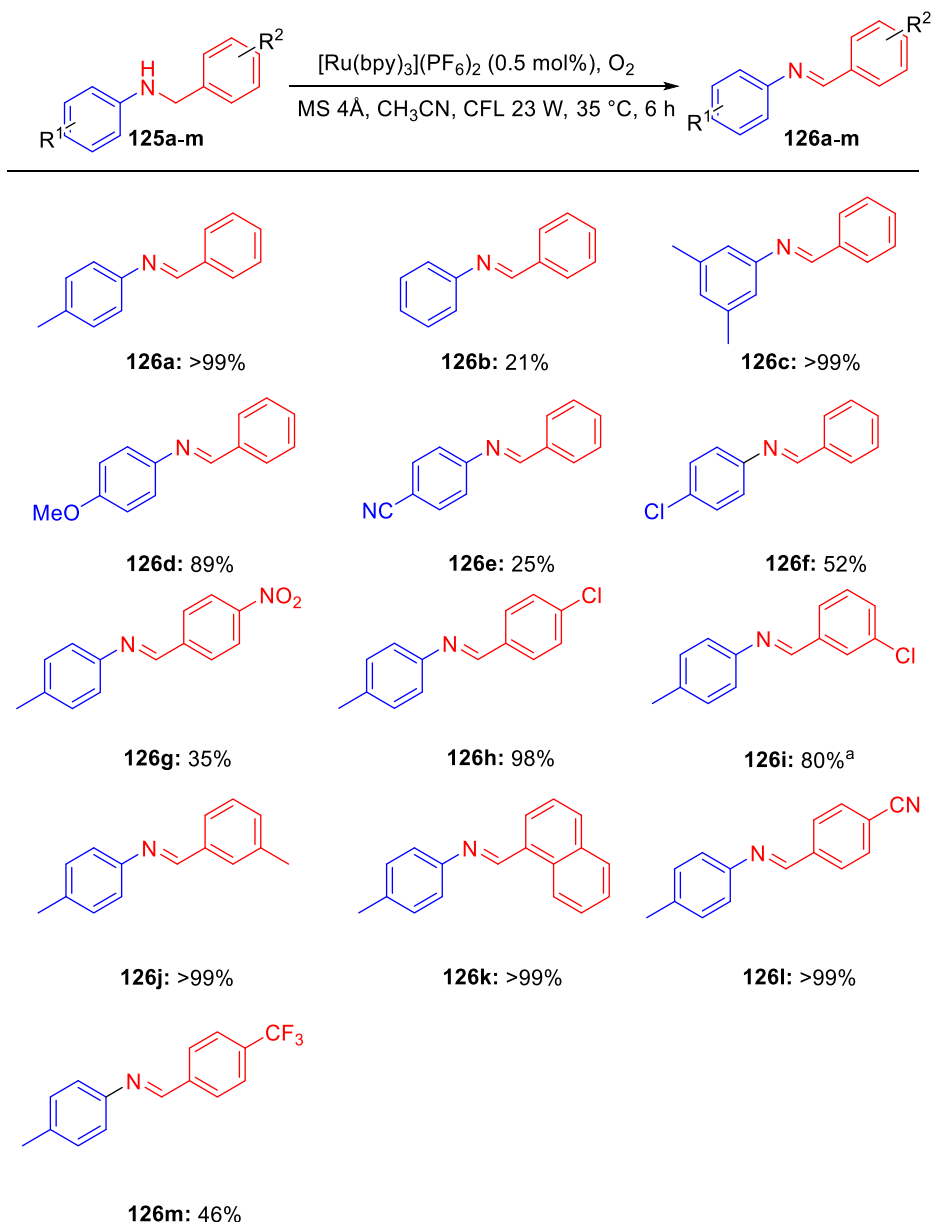
Tabela 15. Synteza drugorzędowych amin aromatycznych **125a-m**.



Otrzymane aminy **125a-m** poddałem reakcji utlenienia z użyciem warunków opisanych we wcześniejszym podrozdziale, uzyskując oczekiwane iminy **126a-m** z wydajnościami

21-99%. Dla dużej ilości substratów otrzymałem produkty z ilościową wydajnością co pozwoliło na uniknięcie żmudnego procesu ich oczyszczania, wykazując tym samym korzyść wykorzystania procesu fotokatalitycznego w syntezie imin. W toku przeprowadzonych badań zaobserwowałem znaczący wpływ rodzaju podstawników w obu pierścieniach aromatycznych na wydajność reakcji syntezy imin (Tabela 16).

Tabela 16. Inicjowana światłem widzialnym reakcja utlenienia N-benzyloanilin **125a-m**.

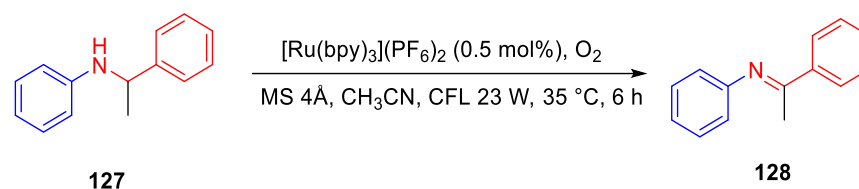


Warunki reakcji: skala reakcji: 0.25 mmol, O_2 (balon), 0.5 mol % $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$, CH_3CN 0.8 mL, 35 °C, 23 W CFL, wydajność wyizolowanego produktu; [a] 48 h

W pierwszej kolejności przeprowadziłem próbę utlenienia niepodstawionej fenyloaminy **125b** w wyniku której otrzymałem iminę **126b** z wydajnością 21%. Gwałtowny spadek wydajności reakcji w porównaniu z reakcją modelową (związek **126a**) może być uzasadniony obniżoną gęstością elektronową wokół grupy aminowej substratu **125b**, co przekłada się na jego niższą reaktywność oraz słabszy efekt wygaszania luminescencji kompleksu rutenowego w porównaniu ze związkiem modelowym **125a**. Powyższa teza znalazła swoje potwierdzenie w przeprowadzonych badaniach spektroskopowych omówionych w rozdziale **6.2.3**. Z tego samego powodu, użycie substratu zawierającego podstawniki o silnych właściwościach elektronoakceptorowych **125e**, również skutkuje spadkiem wydajności procesu **126e**. Modyfikacja pierścienia fenyłowego poprzez wprowadzenie podstawnika halogenowego również przynosi słabsze rezultaty, otrzymując produkt **126f** z wydajnością 52%. Analiza wyników przedstawionych w tabeli **16** wskazuje na korzystny wpływ grupy elektrondonorowej w pierścieniu fenyłowym. Najlepszym podstawnikiem jest grupa metylowa, której wprowadzenie do cząsteczki aminy **125a** i **125c** pozwoliło na osiągnięcie bardzo dobrych wydajności >99% **126a** oraz **126c**. Użycie substratu zawierającego w swojej strukturze grupę OMe **125d** wpływa na nieznaczne obniżenie wydajności reakcji do 89%. Przyczyną tego, mogą być reakcje uboczne. W trakcie zachodzących procesów fotoredoks istnieje możliwość powstawania rodników metoksyłowych aminy **125d**, które mogą wpływać niekorzystnie na wydajność procesu fotoredoks.

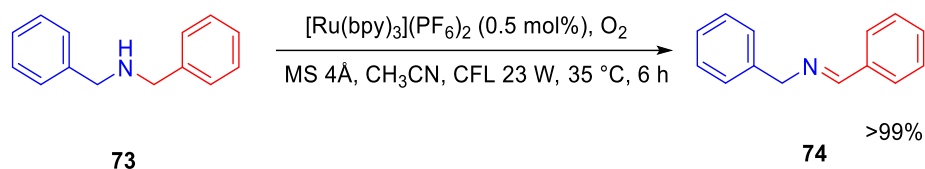
Następnie postanowiłem zbadać wpływ zmiany gęstości elektronowej w drugim pierścieniu fenyłowym na wydajność reakcji. W tym celu wykorzystałem wcześniej zsyntezowane substraty, w których pierścień fenyłowy podstawiony jest grupami elektrondonorowymi oraz elektronoakceptorowymi. Otrzymane wyniki ukazują szeroki zakres stosowalności metody, umożliwiającej syntezę złożonych imin aromatycznych z bardzo dobrymi wydajnościami produktu >99% **126h** – **126l**.

Zmotywowany otrzymanymi wynikami, postanowiłem sprawdzić skuteczność metody reakcji utlenienia aminy, która w swojej strukturze zawierałaby grupę metylową w pozycji α do ugrupowania aminowego. Syntezę substratu przeprowadziłem w oparciu o procedurę opisaną na początku rozdziału **6.2.1** W tym celu użyłem 1 mol *p*-toluidyny i stechiometryczną ilość acetofenonu. Otrzymaną aminę **127** poddałem procesowi utlenienia (Schemat **45**). Nie zaobserwowałem jednak tworzenia spodziewanego produktu reakcji – związek **128** okazał się być nieaktywnym substratem w syntezie imin.



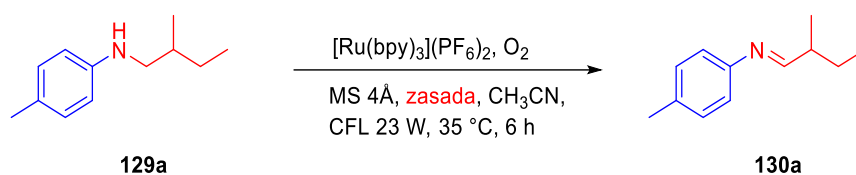
Schemat 45. Reakcja utlenienia *N*-(1-fenylol-etylideno)-4-metyloaniliny **127** indukowana światłem widzialnym.

Zainspirowany badaniami grupy Yamakoshi, na temat reakcji utlenienia dibenzyloaminy, postanowiłem sprawdzić użyteczność opracowanej przeze mnie metody dla tej klasy związków.¹¹⁶ W tym celu przeprowadziłem jednoetapową syntezę substratu **73** a następnie poddałem go reakcji utlenienia z zastosowaniem wcześniej opracowanych warunków (Schemat 46).



Schemat 46. Indukowana światłem widzialnym reakcja utlenienia dibenzyloaminy **73**.

W wyniku reakcji utlenienia dibenzyloaminy **73** otrzymałem produkt docelowy **74** z bardzo dobrą wydajnością >99%. Kontynuując prace nad wyznaczeniem zakresu stosowalności opracowanej metodologii, postanowiłem zbadać aktywność *N*-alkilowych pochodnych amin. W tym celu jako związek modelowy obrałem stabilną i prostą w syntezie aminę: 4-metylo-*N*-(2-metylobutylo)anilinę **129a** (Tabela 17).

Tabela 17. Optymalizacja warunków reakcji utlenienia *N*-alkilo toluidyny **129a**.

Lp.	Katalizator	Dodatek	Zasada	Wydajność [%]
1	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂ (0.5 mol%)	MS 4Å	—	—
2	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂ (0.5 mol%)	MS 4Å	Na ₃ PO ₄	48
3	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂ (0.5 mol%)	MS 4Å	K ₂ CO ₃	33
4	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂ (0.5 mol%)	MS 4Å	NaOH	—
5	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂ (0.5 mol%)	MS 4Å	<i>t</i> -BuOK	—
6	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂ (0.5 mol%)	MS 4Å	DBU	—
7	[Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (2 mol%)	MS 4Å	Na₃PO₄	> 99^a
8	Róż Bengalski (2 mol%)	MS 4Å	—	—
9	Róż Bengalski (2 mol%)	MS 4Å	Na ₃ PO ₄	— ^a
10	Róż Bengalski (5 mol%)	MS 4Å	Na ₃ PO ₄	— ^a

Warunki reakcji: skala reakcji: 0.25 mmol, O₂ (balon), 2 mol % Ru[(bpy)₃](PF₆)₂, 30 mg of MS 4Å, 1 równ. zasady, CH₃CN 0.8 mL, 35 °C, 23 W CFL, wydajność wyizolowanego produktu; [a] 16 h.

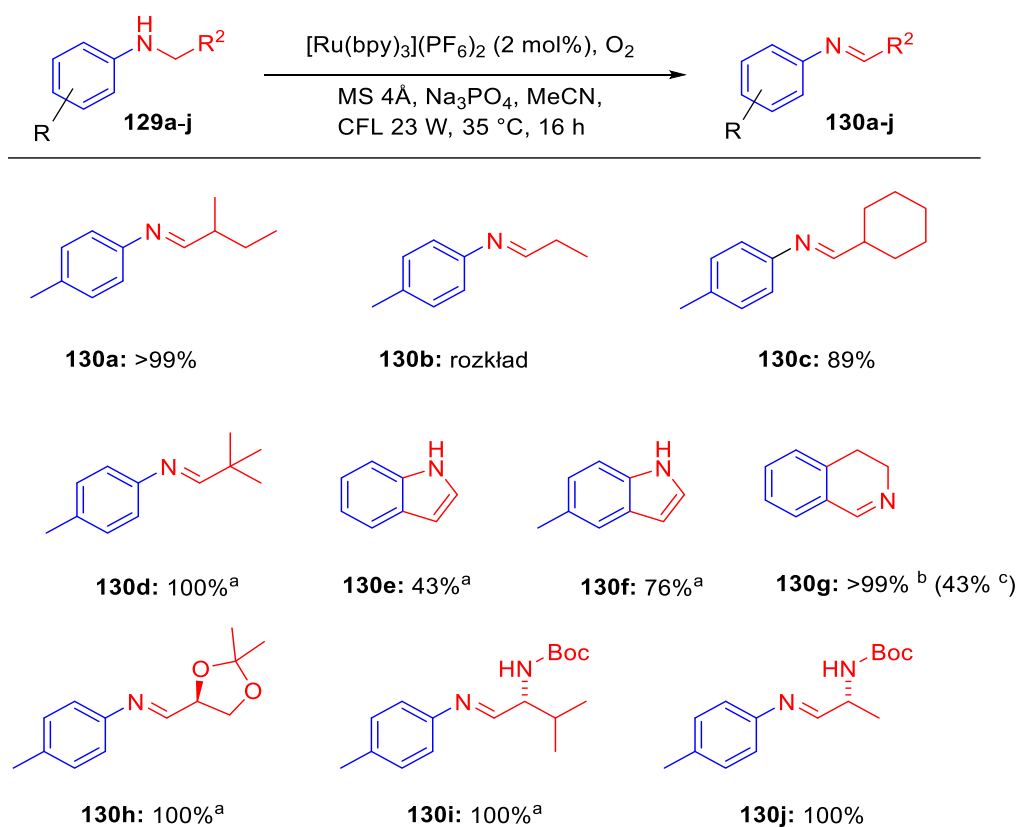
Pierwsza przeprowadzona przeze mnie próba utlenienia aminy **129a** zakładała zastosowanie wcześniej zoptymalizowanych warunków reakcji (Reakcja 1, Tabela 17). Podjęte przeze mnie działania nie przyniosły jednak pożądanego efektu – nie zaobserwowałem powstawania docelowego związku **130a**. W toku dalszych badań optymalizacyjnych postanowiłem sprawdzić wpływ dodatku stechiometrycznej ilości zasady na końcową wydajność reakcji. W tym celu przeprowadziłem szereg reakcji z użyciem dostępnych zasad, o różnych wartościach pK_b (Reakcja 2–7, Tabela 17). Dodatek 1 równ. Na₃PO₄, pozwolił na otrzymanie iminy **130a** z wydajnością 48% (Reakcja 2, Tabela 17). Wzrost zasadowości dodanego czynnika wpływał niekorzystnie na końcową wydajność reakcji (Reakcja 3–6, Tabela 17). Przełomowym eksperymentem okazała się być próba polegająca na zwiększeniu ilości katalizatora rutenowego z 0.5 mol% do 2 mol% oraz wydłużeniu czasu reakcji do 16 h. Dzięki tej modyfikacji otrzymałem produkt docelowy z wydajnością >99%.

Ponieważ próby z zastosowaniem katalizatora [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ w reakcji utlenienia 4-metylo-*N*-(2-metylobutylo)aniliny **129a** zakończyły się sukcesem, postanowiłem zbadać

także aktywność barwników organicznych jako katalizatorów. Przeprowadziłem reakcję z zastosowaniem Rózu Bengalskiego – katalizatora, który wcześniej wykazywał swoją skuteczność w reakcjach utlenienia pochodnych *N*-benzyloanilin. W wyniku przeprowadzonych prób nie udało mi się jednak otrzymać produktu docelowego **130a** (Reakcja **8–10**, Tabela **17**). Wydłużenie czasu reakcji oraz zwiększenie ilości katalizatora nie przyniosło oczekiwanego efektu.

Bazując na zaprezentowanych powyżej wynikach, przeprowadziłem syntezę szerokiej gamy *N*-alkilopochodnych toluidyny **129a–j** stanowiących substraty w reakcji syntezy imin **130a–j** (Tabela **18**).

Tabela 18. Zakres stosowalności reakcji utlenienia *N*-alkilo amin **129a–j** indukowanej światłem widzialnym.



Warunki reakcji: skala reakcji: 0.25 mmol, O_2 (balon), 2 mol% $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$, 30 mg of MS 4Å, 1 równ. Na_3PO_4 , CH_3CN 0.8 mL, 35 °C, 23 W CFL, 16 h wydajność wyizolowanego produktu; [a] czas reakcji 48 h; [b] Wydajność na podstawie NMR; [c] wydajność wyizolowanego produktu.

Wyniki zestawione w powyższej tabeli wskazują na wysoką skuteczność opracowanej metodologii również w przypadku amin zawierających w strukturze rozgałęzione podstawniki alkilowe **129c–d**. Otrzymałem produkty docelowe z wydajnościami sięgającymi >99%. Jedynie próba z zastosowaniem *N*-propylotolililodaminy **129b** jako substratu zakończyła się

niepowodzeniem. Przyczyną tego, może być mała trwałość otrzymanej iminy, łatwo hydrolizującej w warunkach reakcji do propanalu i toluidyny.

Zainspirowany badaniami grupy Dasa postanowiłem sprawdzić, czy opracowane warunki mogą zostać wykorzystane w reakcji aromatyzacji amin cyklicznych.⁷¹ W tym celu przeprowadziłem szereg reakcji z zastosowaniem dostępnych handlowo indolin **129e–f**. Otrzymałem pochodne indolu **130e–f** z wydajnościami do 78%. Warto jednak nadmienić, że obecność w strukturze substratu podstawników elektronodonorowych poskutkowało poprawą wydajności reakcji. Użyte indoliny wykazują mniejszą aktywność w porównaniu z modelowym substratem **129a**, w wyniku czego należało wydłużyć czas syntezy do 16 h.

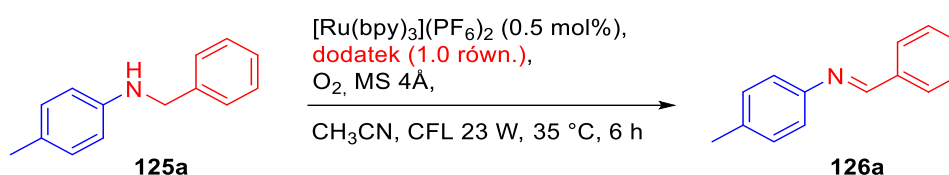
Ilościowe wydajności syntezy imin **130h–j** ukazują powyższą metodę jako skuteczną w stereoselektywnej syntezie aminoalkoholi oraz 1,2-diaminowych pochodnych.⁹⁹ To cenna klasa związków mająca szerokie zastosowanie w syntezie biologicznie aktywnych cząsteczek.¹⁰⁰ Do tej grupy zaliczane są również związki zawierające pierścień tetraizochinoliny. Użycie THIQ jako substratu w reakcji utlenienia **129g** przebiega z konwersją na poziomie >99%, oszacowaną na podstawie widm NMR mieszaniny poreakcyjnej. Próba wyizolowania produktu za pomocą chromatografii kolumnowej przyczyniła się do spadku jego wydajności do 43%, czego przyczyną może być degradacja iminy w trakcie jej oczyszczania.

Niniejszy podrozdział został poświęcony procesowi optymalizacji warunków reakcji fotoredoks utlenienia amin drugorzędowych do imin. W pierwszej kolejności przedstawiłem wyniki optymalizacji syntezy modelowego związku *N*-benzylideno-4-metyloaniliny **130a**. Najlepsze wyniki uzyskałem przy zastosowaniu 0.5 mol % [Ru(bpy)₃](PF₆)₂, acetonitrylu jako rozpuszczalnika, atmosfery tlenu oraz żarówki energooszczędnej o mocy 23 W. Wykazałem również, że dodatek sit molekularnych jako środka odwadniającego powoduje wzrost wydajności. W kolejnym kroku przedstawiłem szeroki zakres stosowalności metody, ukazując jej użyteczność zarówno przy zastosowaniu *N*-benzylowych oraz *N*-alkilowych pochodnych aniliny. Dla wielu przypadków otrzymałem bardzo dobre wydajności >99%. Ilościowa synteza imin pozwala na uniknięcie żmudnego procesu oczyszczania, charakterystycznego dla tej grupy związków.

6.2.3 Badania mechanistyczne

Ostatnim etapem moich badań było zaproponowanie mechanizmu omówionej wcześniej transformacji amin drugorzędowych do imin. W tym celu przeprowadziłem szereg reakcji mających na celu zbadanie natury opracowanej metodologii na przykładzie reakcji modelowej (Tabela 19).

Tabela 19. Eksperymenty kontrolne dla indukowanej światłem reakcji utleniania amin.



Lp.	Katalizator [0.5 mol%]	Dodatek [1 równ.]	Wydajność [%]
1	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	–	100
2	–	–	–
3	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	– ^a	–
4	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	– ^b	–
5	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	TEMPO	20
6	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	2,4,6-TTBP	–
7	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	Benzochinon	–
8	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	<i>t</i> -BuOH	>99
9	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	DABCO	>99

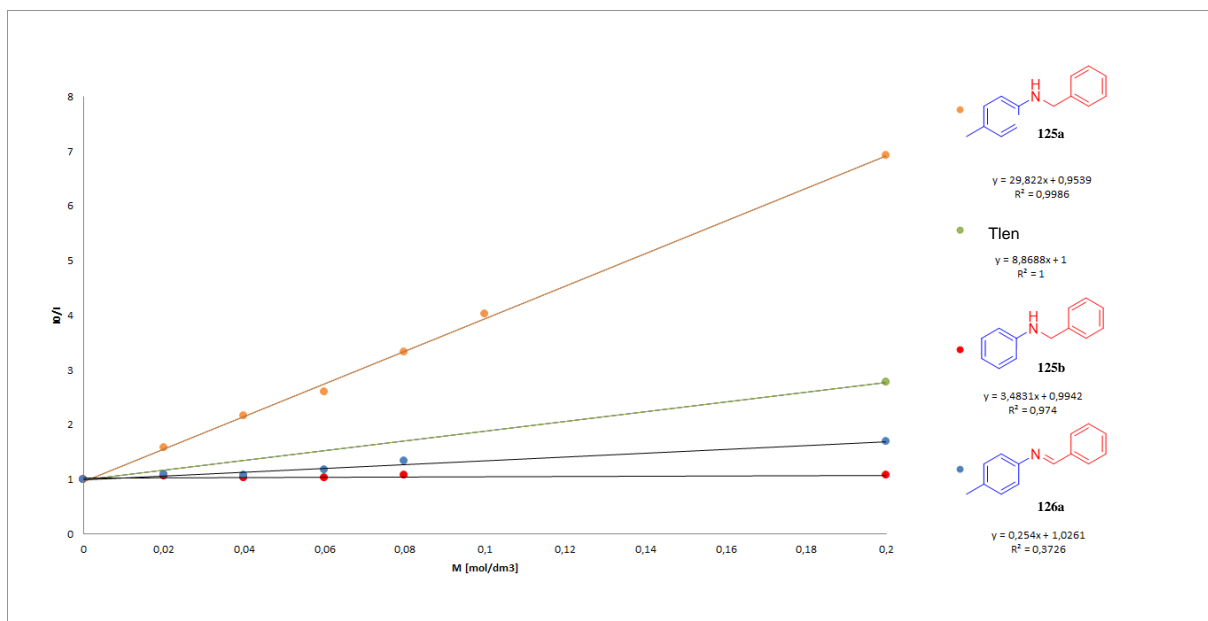
Warunki reakcji: skala reakcji: 0.25 mmol, O₂ (balon), 2 mol % Ru[(bpy)₃](PF₆)₂, 30 mg of MS 4Å, 1 równ. zasady, CH₃CN 0.8 mL, 35 °C, 23 W CFL, wydajność wyizolowanego produktu; [a] brak światła; [b] warunki beztlenowe.

Na początku przeprowadziłem serię doświadczeń, dzięki którym potwierdziłem fotochemiczną naturę opracowanej reakcji syntezy iminy (Reakcja 2–4, Tabela 19). Reakcja 2 ukazuje istotną rolę kompleksu rutenowego w cyklu katalitycznym. Jego brak w środowisku reakcji skutkuje całkowitym zahamowaniem procesu (Reakcja 3, Tabela 19). Przeprowadzenie modelowej syntezy w obecności [Ru(bpy)₃](PF₆)₂, lecz bez dostępu światła, również skutkuje zahamowaniem reakcji. Wynik ten stanowi potwierdzenie, że omawiany proces jest procesem fotoindukowanym, w której katalizator pełni funkcję aktywatora substratu. Brak docelowego

produktu **126a** przy zastosowaniu warunków ściśle beztlenowych daje informację o istotnym wpływie tego czynnika w procesie utlenienia aminy **125a** (Reakcja 4, Tabela 19).

W celu dokładnego poznania roli tlenu w cyklu reakcyjnym, przeprowadziłem serię reakcji z dodatkiem selektywnych wyłapywaczy różnych związków tlenowych (Reakcja 5–9, Tabela 19). Niskie wydajności reakcji, przy zastosowaniu stechiometrycznych ilości TEMPO oraz 2,4,6-tribromofenolu – selektywnych wyłapywaczy rodników, wskazują na rodnikowy charakter powyższej przemiany (Reakcja 5-6, Tabela 19). W kolejnym kroku, przeprowadziłem eksperyment z dodatkiem benzochinonu - wyłapywacza rodników nadtlennokowych, którego obecność powoduje całkowite zahamowanie reakcji (Reakcja 7, Tabela 19). Wynik ten wskazuje na istotny wpływ rodników nadtlennokowych w procesie utlenienia amin. Interesujący wynik dostarcza reakcja przeprowadzona w obecności alkoholu *tert*-butylowego, który jest znanym w literaturze wyłapywaczem rodników hydroksylowych. Otrzymanie bardzo dobrej wydajności dla modelowej iminy (Reakcja 8, Tabela 19) pozwala stwierdzić, że rodniki hydroksylowe nie odgrywają znaczącej roli w całym cyklu katalitycznym. Bezpośrednie oddziaływanie wzbudzonego katalizatora fotoredoks z tlenem może skutkować powstawaniem reaktywnego tlenu singletowego (Rozdział 6.1.3). Aby sprawdzić obecność tego czynnika w mieszaninie reakcyjnej, postanowiłem przeprowadzić reakcję 9 z dodatkiem DABCO (wyłapywacza tlenu $^1\text{O}_2$). Wysoka wydajność otrzymanej iminy **126a** wskazuje na niewielki udział tego reagenta w omawianej syntezie.

W następnym kroku postanowiłem zbadać mechanizm wygaszania luminescencji wzbudzonego katalizatora $^*\text{[Ru(bpy)}_3\text{](PF)}_6$ w obecności reagentów użytych w syntezie. Badania spektroskopowe, pozwoliły na wskazanie najlepszego czynnika wygaszającego, umożliwiając dokładniejsze poznanie zachodzących przemian fotochemicznych. W tym celu przeprowadziłem eksperymenty Sterna–Volmera w warunkach tlenowych, dzięki którym wykazałem, że substrat (*N*-benzylotoluidyna **125a**) posiada najsilniejsze właściwości wygaszające luminescencję (Rysunek 12). Potwierdzeniem tego jest również najwyższa wartość obliczonej stałej wygaszania z równania 3, która wynosi $k_q = 8.87 \times 10^7 \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}$.



Rysunek 12. Wykres Sterna–Volmera dla kompleksu $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, dla związku **125a**, **125b**, **126a** oraz tlenu.

Wyznaczone wartości stałej szybkości wygaszania k_q

$$\tau = 890 \text{ ns w acetonitrilu}^{93}$$

$$N\text{-benzylo-4-metyloanilina } \mathbf{125a} \quad k_q = 1,36 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$$

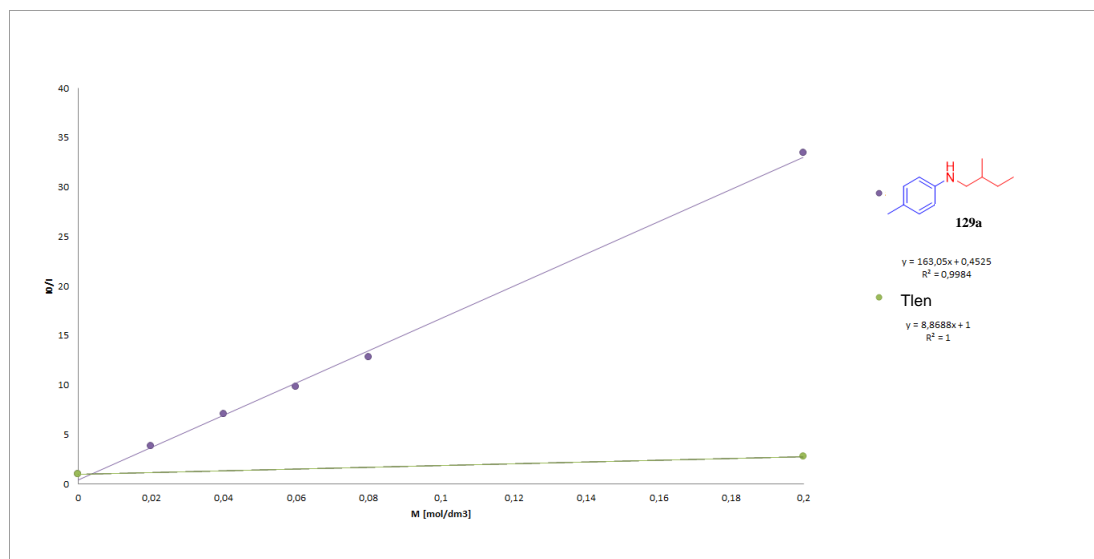
$$N\text{-benzyloanilina } \mathbf{125b} \quad k_q = 5,43 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$$

$$N\text{-benzylideno-4-metyloanilina } \mathbf{126a} \quad k_q = 5,14 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$$

$$\text{Tlen} \quad k_q = 6,61 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$$

Przeprowadzony eksperyment Sterna Volmera z użyciem niepodstawionej aminy **125b**, wskazuje na jej słabsze właściwości wygaszające w porównaniu ze związkiem modelowym ($k_q = 5,43 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$) oraz tlenem ($k_q = 6,61 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$). Jest to bezpośrednią przyczyną spadku wydajności syntezy *N*-benzylidenoaniliny **126b** do 21% (Tabela 16, Rozdział 6.2.2), gdyż możliwy jest tu inny przebieg reakcji, z udziałem tlenu singletowego.

Postanowiłem również wykonać pomiary spektroskopowe z użyciem *N*-alkilotoluidyny **125a** stanowiącej związek modelowy dla pochodnych *N*-alkiloanilin.



Rysunek 13. Wykres Sterna–Volmera dla kompleksu $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, dla związku **129a** oraz tlenu.

Wyznaczone wartości stałej szybkości wygaszania k_q

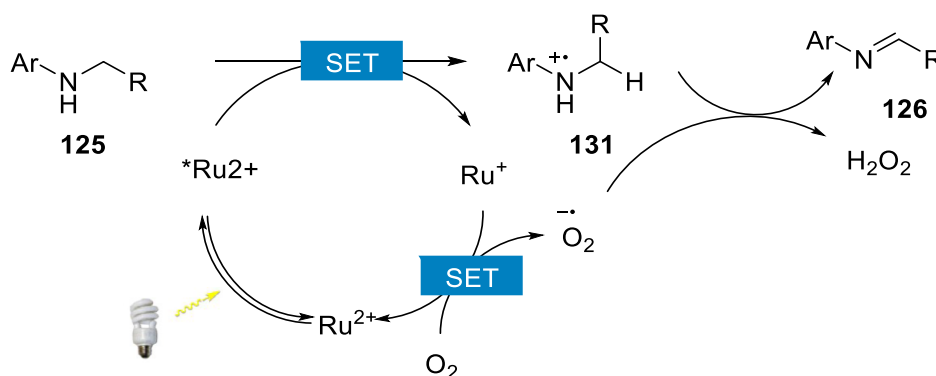
$$\tau = 890 \text{ ns w acetonitrilu}^{93}$$

$$\text{4-Metylo-}N\text{-(2-metylobutylo)anilina } \mathbf{129a} \quad k_q = 2.16 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$$

$$\text{Tlen} \quad k_q = 6.61 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$$

Przedstawiony powyżej wykres Sterna–Volmera z udziałem aminy **129a** wskazuje na jej silniejsze właściwości wygaszające $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ ($k_q = 5.69 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$) w porównaniu do tlenu ($k_q = 6.61 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$). Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować, że mechanizm reakcji utlenienia *N*-alkiloluidyn jest identyczny jak w przypadku pochodnych *N*-benzylowych aniliny. Interpretacja uzyskanych wyników wskazuje na oddziaływanie pomiędzy wzbudzonym katalizatorem rutenowym $^*\text{Ru}^{2+}$, a substratem z następczym przeniesieniem elektronu (SET).

Na podstawie przeprowadzonych badań mechanistycznych, oraz obecnego stanu wiedzy na schemacie 47 przedstawiono najbardziej prawdopodobny przebieg omawianej reakcji (Schemat 47).^{13c}



Schemat 47. Postulowany mechanizm reakcji utlenienia drugorzędowych amin do imin.

Pierwszy etap omawianej transformacji zakłada przejście katalizatora Ru^{2+} w formę wzbudzoną $*\text{Ru}^{2+}$ pod wpływem światła, z następczym przeniesieniem elektronu (SET) z $*\text{Ru}^{2+}$ na substrat **5a** z utworzeniem kationorodnika **131** oraz zredukowanej formy katalizatora Ru^+ . Powstała forma Ru^+ może ulec ponownemu utlenieniu do Ru^{2+} dzięki tlenowi obecnemu w układzie reakcyjnym. Utworzony w ten sposób anionorodnik nadtlenkowy odpowiedzialny jest za eliminację protonu α związku **131**, prowadząc do utworzenia produktu docelowego **126** oraz H_2O_2 . Nadtlenek wodoru może ulegać procesowi rozkładu do tlenu i wody, powodując przy tym hydrolizę powstałej iminy **126**. Obecność w układzie reakcyjnym sit molekularnych, pozwala jednak wyeliminować ten efekt co skutkuje powstawaniem oczekiwanego produktu.

Konieczność zastosowania dodatkowego czynnika zasadowego w przypadku *N*-alkilooanilin może być uzasadniona niższą kwasowością protonu α kationorodnika **131** w odróżnieniu od pochodnych *N*-benzylaoanilin. Dodatek zasady – fosforanu (V) sodu, wspomaga proces eliminacji protonu ze związku **131** generując iminę **126** ($\text{pK}_b \text{Na}_3\text{PO}_4$ wynosi 1.65, natomiast pK_b anionu nadtlenkowego wynosi 9.12).¹⁰¹

Niniejszy podrozdział, został poświęcony badaniom mechanistycznym reakcji utlenienia *N*-benzylowych oraz *N*-alkilowych pochodnych amin do imin, oraz następczej reakcji syntezy pochodnych chinolin. Przeprowadzone doświadczenia z użyciem odpowiednich wyłapywaczy związków pośrednich (Tabela 19), oraz badania spektroskopowe

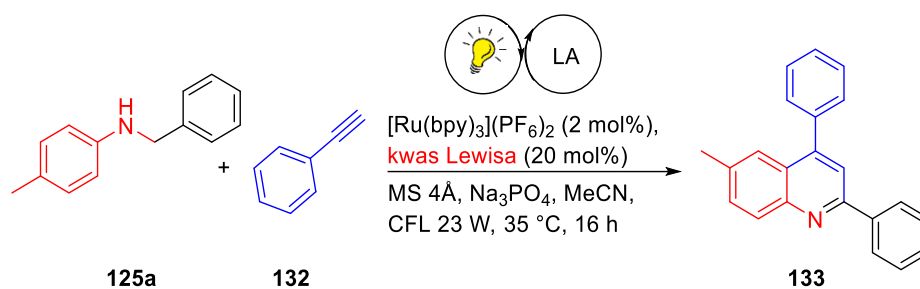
dostarczyły istotnych informacji niezbędnych do przedstawienia koncepcji mechanizmu reakcji (Schemat 47).

6.2.4 Reakcja addycji nukleofilowej do iminy generowanej *in situ*

Po zakończeniu procesu optymalizacji reakcji utlenienia drugorzędowych amin do imin postanowiłem sprawdzić użyteczność opracowanej metodologii w syntezie pochodnych chinolin. Związki te ze względu na ich ogromną użyteczność w syntezie organicznej jak i w przemyśle (Rozdział 3.1) cieszą się niesłabnącym zainteresowaniem. Z tego powodu istnieje popyt na nowe, coraz to wydajniejsze sposoby syntezy chinolin. W swoich badaniach postanowiłem opracować taką metodologię, która (z odpowiednim nukleofilem) umożliwiałaby łatwą funkcjonalizację imin generowanych *in situ*. Bazując na doniesieniach literaturowych opisanych w rozdziale 3, postanowiłem osiągnąć ten cel (syntezę pierścienia chinoliny) stosując katalizę kooperatywną, czyli taką, która łączy cykl fotoredoks i katalizę kwasem Lewisa (LA).

Zainspirowany badaniami Minga postanowiłem w pierwszej kolejności skierować badania w stronę doboru odpowiedniego kwasu Lewisa katalizującego reakcję cykloaddycji generowanej iminy z fenyloacetylenem.¹⁰² Początkowo optymalizację prowadziłem z użyciem opracowanych wcześniej warunków ilościowej syntezy *N*-benzylideno-4-metyloaniliny **126a** oraz 2 równoważników fenyloacetyleny przez 16 h (Tabela 20).

Tabela 20. Optymalizacja reakcji syntezy 2,4-Difenylo-6-metylchinoliny **133** z zastosowaniem kooperatywnej katalizy fotoredoks i katalizy kwasu Lewisa.

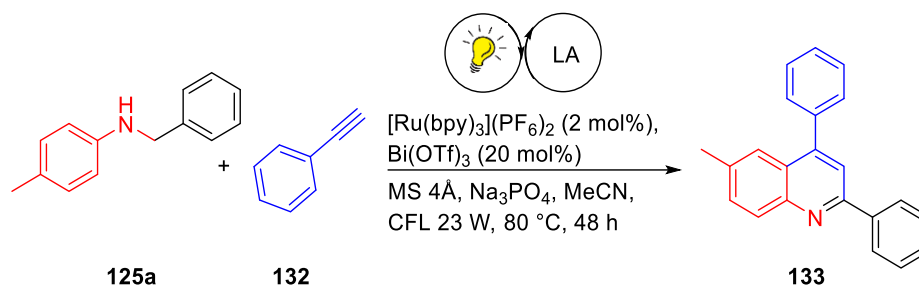


Lp.	Kwas Lewisa	Wydajność [%]
1	Yb(OTf) ₃	23
2	La(OTf) ₃	17
3	Cu(OTf)	—
4	Ag(OTf)	20
5	Cu(OTf) ₂	30
6	Al(OTf) ₃	31
7	Dy(OTf) ₃	33
8	Bi(OTf)₃	47 (55^a)

Warunki reakcji: skala reakcji: 0.25 mmol, O₂ (balon), 2 mol % Ru[(bpy)₃](PF₆)₂, 30 mg of MS 4Å, 20 mol% kwasu Lewisa, 2 równ. fenyloacetyleny, CH₃CN 1 mL, 35 °C, 23 W CFL, 16 h, wydajność wyizolowanego produktu; [a] 80 °C.

W wyniku przeprowadzonych przeze prób wywnioskowałem, że najlepszym kwasem Lewisa w syntezie pochodnej chinoliny **133** jest dodatek tryflanu bizmutu w ilości 20 mol%. Otrzymałem produkt z wydajnością 47% (Reakcja **8**, Tabela **20**). Prowadzenie reakcji w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika z równoczesnym wydłużeniem czasu reakcji do 48 h skutkuje poprawą wydajności produktu do 55%.

W następnym etapie badań optymalizacyjnych postanowiłem zbadać wpływ ilości nukleofila **132** na wydajność syntezy produktu docelowego **133** (Tabela **21**). W tym celu wykonałem serię doświadczeń z zastosowaniem 2, 4 oraz 8 równoważników fenyloacetyleny.

Tabela 21. Optymalizacja ilości fenyloacetyleny w syntezie 2,4-Difenylo-6-metylchinoliny **133**.

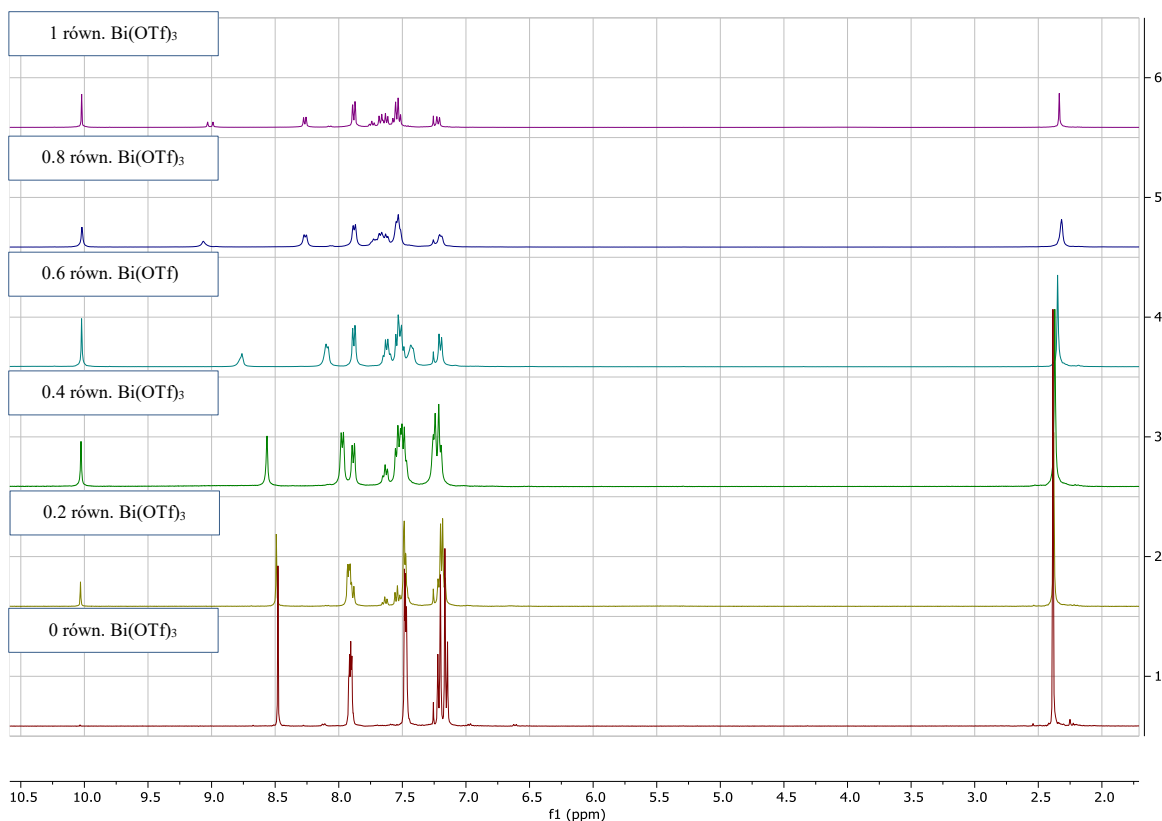
Lp.	Fenyloacetylen [równ.]	Wydajność [%]
1	2	55
2	4	73
3	8	75

Warunki reakcji: skala reakcji: 0.25 mmol, O_2 (balon), 2 mol % $Ru[(bpy)_3](PF_6)_2$, 30 mg of MS 4Å, 20 mol% kwasu Lewisa, ilość fenyloacetyleny, CH_3CN 1 mL, 80 °C, 23 W CFL, 48 h, wydajność wyizolowanego produktu.

Analiza danych przedstawionych w tabeli **21** pozwala stwierdzić, że optymalną ilością nukleofila **132** okazał się czterokrotny nadmiar w stosunku do użytej aminy (Reakcja **2**, Tabela **21**). Przy równoczesnym wydłużeniu czasu reakcji do 48 h taka ilość poskutkowała 73% wydajnością. Dalsze zwiększenie ilości fenyloacetyleny do 8 równoważników wiązała się z nieznaczną poprawą wydajności reakcji.

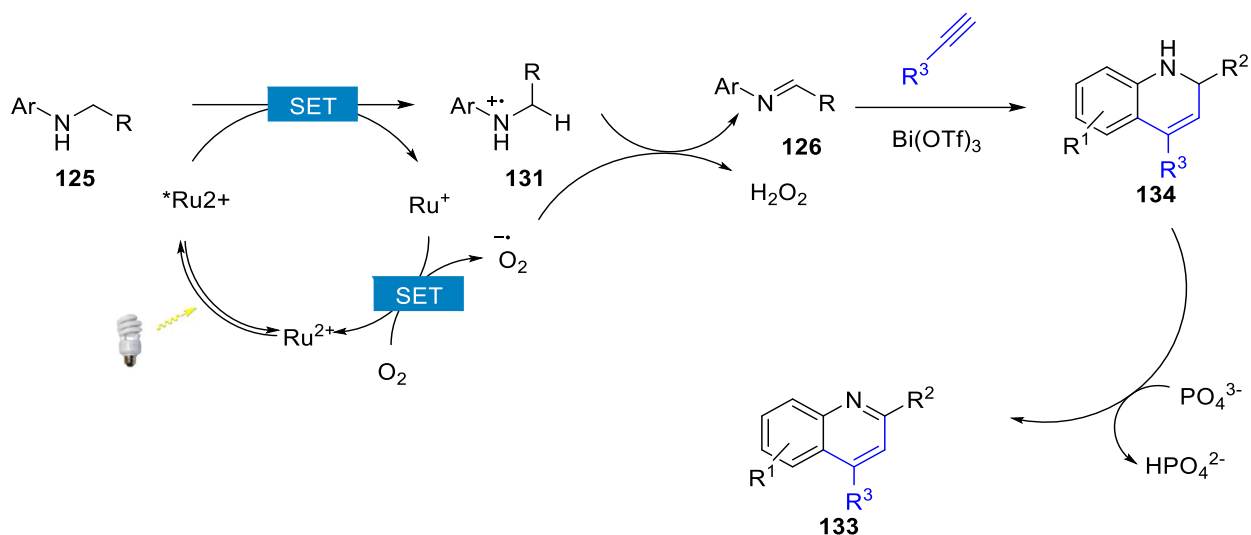
Powyżej przedstawione badania ukazują praktyczny aspekt zastosowania opracowanej przeze mnie metody generowania imin z drugorzędowych amin (Rozdział **6.2.2**). Reakcja ta może zostać z powodzeniem wykorzystana w syntezie pochodnych chinolin. Koncepcja funkcjonalizacji generowanych *in situ* imin została również przebadana pod kątem zastosowania innych nukleofili, między innymi 2-(trimetylosiloksy)furanu, TMSCN oraz indolu.¹⁰³

Aby poznać bliżej mechanizm reakcji otrzymywania chinoliny **133**, czyli reakcji addycji acetyleny **132** do generowanej *in situ* iminy **126a**, postanowiłem przeprowadzić miareczkowanie NMR modelowej iminy **126a** za pomocą kokatalizatora $Bi(OTf)_3$ (Rysunek **14**).



Rysunek 14. Miareczkowanie NMR iminy **126a** za pomocą Bi(OTf)₃.

Analiza otrzymanych widm NMR wskazuje na prawdopodobną aktywację iminy **126a** za pomocą kwasu Lewisa, czego potwierdzeniem jest efekt silnego przesunięcia sygnałów protonu α (8.5 ppm, widmo **1**) w stronę wyższych częstości wraz ze zwiększającą się ilością Bi(OTf)₃ w próbce. Kwasowa aktywacja produktu pośredniego **126a** znajduje swoje potwierdzenie również w literaturze.⁷⁴ Uzyskane przeze mnie wyniki badań wskazują na aktywację iminy kwasem Lewisa z następczą addycją acetyleny do związku **134** (Schemat **48**).



Schemat 48. Postulowany mechanizm reakcji addycji nukleofilowej do iminy generowanej *in situ*.

Obecny w układzie jon PO_4^{3-} może pełnić rolę zasady, która wspomaga proces aromatyzacji pierścienia w związku **134** do chinoliny **133**. Powyższe wyniki pozwoliły na opracowanie prawdopodobnego mechanizmu reakcji syntezy chinolin do generowanych *in situ* imin benzyłowych (Schemat **48**).

Rozdział 7. Podsumowanie

W niniejszym rozdziale przedstawiłem nową strategię syntetyczną utlenienia amin trzeciorzędowych do aldehydów w reakcji inicjowanej światłem widzialnym. Pierwszy etap prowadzonych badań obejmował syntezę szeregu substratów stanowiących pochodne *N*-metylograminy oraz *N,N*-dimetylobenzyloamin, zawierających w swojej strukturze podstawniki zarówno elektronodonorowe jak i elektroakceptorowe. W toku przeprowadzonych badań wyznaczyłem warunki pozwalające na syntezę szeregu 3-formylo-*N*-metyloindoli **115a-p** z wydajnościami do 65%. Opracowana metodologia zakłada zastosowanie katalitycznych ilości (2 mol%) [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ jako katalizatora fotoredoks oraz acetonitrylu jako rozpuszczalnika. Na podstawie przeprowadzonych badań eksperymentalnych i literaturowych zaproponowany został także cykl katalityczny reakcji. Przeprowadzone eksperymenty objęły pomiary spektroskopowe oraz szereg reakcji wykorzystujących selektywne wyłapywacze produktów pośrednich (Rozdział 6.1.3). Wyniki badanej transformacji, znalazły także swoje zastosowanie w syntezie Winkoryny **109** (pochodnej indolu będącej związkami naturalnym z grupy alkaloidów *vinca*, wykazującym silne właściwości cytotoksyczne).¹⁰⁴

Prowadzone przeze mnie badania w ramach realizacji niniejszej pracy doktorskiej doprowadziły również do opracowania nowej metodologii utlenienia *N*-benzylowych **125a-m** oraz *N*-alkilowych **129a-j** pochodnych amin drugorzędowych do imin **126a-m** oraz **130a-j** (Rozdział 6.2). Dokonane badania optymalizacyjne pozwoliły na opracowanie warunków reakcji syntezy pochodnych 4-metyloaniliny **126a** z wydajnościami >99%. Zastosowanie 0.5 mol% [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ lub 5 mol% Rózu Bengalskiego jako katalizatora fotoredoks, 23 W żarówki energooszczędnej (CFL) jako źródło światła, atmosfery tlenu oraz warunków ściśle bezwodnych pozwala na wydajną syntezę szerokiej gamy imin **126a-m** w czasie od 6 h do 16 h w zależności od użytego katalizatora (Tabela 16). W swojej pracy, wykazałem również, że opracowana metoda może zostać wykorzystana w reakcji utlenienia pochodnych *N*-alkilo anilin **129a-j** (Tabela 18). Mniejsza reaktywność użytych substratów wymaga jednak wydłużenia czasu reakcji do 16 h, zwiększenia ilości katalizatora [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ do 2 mol% oraz zastosowania stechiometrycznej ilości zasady – Na₃PO₄.

W toku przeprowadzonych badań, wykazałem również, że opracowana transformacja może zostać wykorzystana w syntezie chinoliny **133** na drodze addycji nukleofilowej fenyloacetyleny **132** do generowanej *in situ* iminy **126a** (Rozdział **6.2.4**). Synteza oparta jest na zastosowaniu kooperatywnej katalizy łączącej cykl fotoredoks oraz katalizy kwasem Lewisa – Bi(OTf)₃ (Tabela **19**). Powyższa strategia daje również możliwość użycia innych czynników nukleofilowych takich jak: 2-(trimetylosiloksy)furanu, TMSCN oraz indolu, umożliwiając syntezę biologicznie aktywnych związków.¹⁰³

W końcowej części badań przedstawiłem prawdopodobny mechanizm reakcji utlenienia amin (Schemat **47**) oraz syntezy pochodnych chinoliny (Schemat **48**), który znalazł swoje potwierdzenie w eksperymentach przedstawionych w tabeli **19** oraz wnikliwych badaniach spektroskopowych (Rozdział **6.2.3** oraz Rozdział **6.2.4**).

Rozdział 8. Część eksperymentalna

Wszystkie reagenty oraz rozpuszczalniki zostały zakupione w firmach Sigma-Aldrich, TCI, Lineal Chemicals, Alfa Aesar oraz ABCR bez dodatkowego oczyszczania. Reakcje wymagające zastosowania warunków bezwodnych prowadzono w atmosferze argonu z użyciem mieszadła magnetycznego oraz szkła wygrzewanego w suszarce laboratoryjnej. Bezwodne rozpuszczalniki otrzymałem na drodze destylacji frakcyjnej. Ponadto, THF oraz toluen destylowano z nad sodu z dodatkiem benzofenonu, a DCM z nad wodoru wapnia. Produkty reakcji oczyszczano za pomocą kolumny chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym o ziarnistości 2300-400 mesh. Postęp reakcji monitorowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej na porożych żelalem krzemionkowym aluminiowych płytach 60 F254 firmy Merck, przy wizualizacji pod lampą UV lub za pomocą wywoływacza molibdenowo-cerowego (H_2SO_4 24% wag, $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ 8.5% wag, kwas fosforowo-molibdenowy, 2% wag, roztwór wodny). Do suszenia mieszanin poreakcyjnych stosowano Na_2SO_4 lub MgSO_4 . Widma ^1H NMR oraz ^{13}C NMR wykonałem na aparacie Bruker 400 MHz Avance III, Bruker DRX 500 MHz Avance lub Varian 200 MHz. Przesunięcia chemiczne podane w ppm skalibrowałem z użyciem sygnałów resztkowych pochodzących od rozpuszczalników CDCl_3 : ^1H NMR $\delta = 7.26$, ^{13}C NMR $\delta = 77.16$. Pomiaru spektroskopowe w podczerwieni IR wykonano za pomocą aparatu FT-IR-1600-Perkin Elmer. Z pastylek z bromku potasu lub jako film z rozpuszczalnika. Widma UV-vis zostały wykonane w temperaturze pokojowej przy pomocy spektrofotometru UV-vis-NIR Jasco V-670. Widma masowe wysokiej rozdzielczości (HRMS) zarejestrowano przy użyciu aparatu MicrOTOF II, Bruker wyposażonego w detektor czasu przelotu TOF. Eksperymenty Sterna-Volmera wykonano na aparacie F-7000 FL Spectrophotometer. W reakcjach inicjowanych światłem widzialnym jako źródło światła wykorzystałem niebieskie diody LED 60 x SMD 3528 EPISTAR (3,5x2,8 mm), o mocy: 4,8 W; 240 lm; 50 lm/W i długości fali: 464-474 nm, oraz żarówki energooszczędnej DIALL SPIRAL, 23 W, 1450 lm. Reakcje z zastosowaniem żarówki CFL prowadziłem w specjalnie przygotowanej aparaturze składającej się z samodzielnie przygotowanej skrzynki o długości 200 mm i wysokości 40 mm. Wewnątrz, w pozycji centralnej umieszczono dostępną handlowo żarówkę DIALL SPIRAL, 23 W, 1450 lm. Wokół źródła światła w odległości 50 mm znajduje się 8 otworów na fiołki reakcyjne o objętości 4 mL. Chłodzenie zestawu zapewnia cyfrowy regulator temperatury W1209 z dostępnym

handlowo wentylatorem komputerowym 50mm. Temperatura wewnątrz reaktora nie przekraczała ustawionej temperatury 35 °C. Reaktor umieszczono na mieszadle magnetycznym, z zadaną prędkością mieszania 400 rpm.

8.1 Ogólne procedury stosowane w projekcie „utlenienie amin trzeciorzędowych do aldehydów” (Rozdział 6.1)

Procedura 1. Synteza *N,N*-dimetylometylenowych pochodnych indolu **114a-k**.

1-Metylo-3-dimetyloaminometylenoindol oraz jego pochodne otrzymano na podstawie zmodyfikowanej procedury literaturowej. Do kolby okrągłodennej wprowadzono kolejno: 36% wodny roztwór formaldehydu (9.2 mmol., 1.5 równ.), lodowaty kwas octowy (32 mmol, 4 równ.) oraz 40% wodny roztwór dimetyloaminy (9.2 mmol, 1.15 równ.) całość intensywnie mieszano. Po upływie 30 minut, do mieszaniny reakcyjnej dodano 5 mL DCM kontynuując mieszanie przez kolejne 15 minut. Następnie dodano roztwór *N*-alkilowej pochodnej indolu (8.0 mmol, 1.0 równ.) w 5 mL DCM. Mieszaninę pozostawiono na 16 h a następnie w temperaturze około 0 °C dodano 5 mL 4 M NaOH. Powstały olej trzykrotnie ekstrahowano eterem dietylowym Połączone frakcje organiczne przemyto solanką, po czym osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Po odsączeniu środka suszącego rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt, który następnie oczyszczono użyciem chromatografii kolumnowej.

Procedura 2. Synteza pochodnych *N,N*-dimetylometylenowych benzenu **114l-p**.

Do mieszaniny 1 mL wodnego roztworu dimetyloaminy (8.2 mmol, 1.2 równ.) i 5 mL metanolu dodano kroplami pochodną benzaldehydu (6.7 mmol, 1.0 równ.) całość intensywnie mieszano. Po upływie 1h, do mieszaniny reakcyjnej dodano 260 mg NaBH₄ (6.8 mmol, 1 równ.) intensywnie mieszając przez noc. Następnie dodano 4 M HCl do uzyskania odczynu kwaśnego i dwukrotnie ekstrahowano octanem etylu, a następnie do frakcji wodnej dodano 4M NaOH do osiągnięcia pH~10. Uzyskany roztwór ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 × 10 ml). Połączone frakcje organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Po odsączeniu środka suszącego rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej otrzymując czysty produkt.

Procedura 3. Reakcja utlenienia pochodnych *N,N*-dimetylometylenowych **114a-p** do aldehydów **115a-p**.

W fiołce reakcyjnej umieszczono pochodną *N,N*-dimetyloaminometylenową **114a-p** (0.200 mmol, 1.00 równ.), 3.42 mg [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (0.004 mmol, 0.02 równ.), 4.8 mg kwasu

benzoesowego (0.040 mmol, 0.02 równ.) i 1 mL MeCN. Całość mieszano przez 16 godzin w atmosferze tlenu i naświetlano niebieskimi diodami LED. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik odparowano. Czysty produkt reakcji otrzymano z mieszaniny reakcyjnej za pomocą chromatografii kolumnowej.

Procedura 4. Reakcja utlenienia pochodnych *N,N*-dimetyloaminylenowych **114a–p** do aldehydów **115a–p** z użyciem H₂O₂.

W fiolece reakcyjnej umieszczono pochodną *N,N*-dimetyloaminylenową **114a–p** (0.200 mmol, 1.00 równ.) i roztwór H₂O₂ (0.020 mmol, 1.0 równ.) w 2 mL MeCN. Całość mieszano przez 16 godzin w atmosferze tlenu podawanego z balona i naświetlano niebieskimi diodami LED. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej.

Procedura 5. Eksperyment Sterna–Volmera w warunkach beztlenowych.

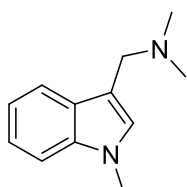
Próbki do badań spektroskopowych przygotowano poprzez sporządzenie 2 mL mianowanego roztworu [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ o stężeniu 8.1×10⁻⁶ M w acetonitrylu. Bezpośrednio przed pomiarem próbkę odgazowano przepuszczając argon przez 30 min. Eksperymenty fluorymetryczne przeprowadzono naświetlając próbkę światłem o długości 453 nm, natomiast pomiary emisji dokonywano przy 603 nm. W celu zbadania efektu wygaszania dla tlenu, roztwór początkowo odgazowano przepuszczając argon w ciągu 30 minut a następnie natlenowano, przepuszczając przez roztwór tlen przez 30 minut.

Procedura 6. Eksperyment Sterna–Volmera w warunkach tlenowych.

Próbki do badań spektroskopowych przygotowano poprzez sporządzenie 2 mL mianowanego roztworu [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ o stężeniu 1.5×10⁻⁵ M w acetonitrylu. Bezpośrednio przed pomiarem roztwór natlenowano przepuszczając tlen przez 30 min. Eksperymenty fluorymetryczne przeprowadzono naświetlając próbkę światłem o długości 453 nm, a pomiary emisji dokonywano przy 601 nm.

8.2 Charakterystyka otrzymanych związków

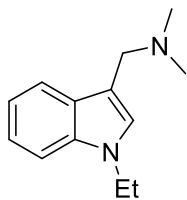
3-(*N,N*-dimetyloaminyleno)-*N*-metyloindol (**114a**)



Związek otrzymano zgodnie z procedurą **1**. Czysty produkt uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (1.11 g, 74%, eluent: heksan/octan etylu = 9/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.06 (m, 3H),

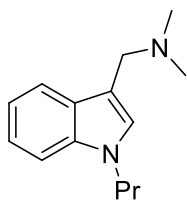
6.98 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹⁰⁵

3-(*N,N*-dimetyloaminometyleno)-*N*-etyloindol (114b)



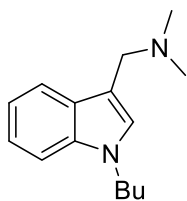
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **1**. Czysty produkt uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (1.36 g, 84%, eluent: heksan/octan etylu = 4/1); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 7.61 (m, 1H), 7.32 – 7.04 (m, 3H), 7.01 (s, 1H) 4.05 (q, *J* = 14.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.38 (t, *J* = 14.4 Hz, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹⁰⁶

3-(*N,N*-dimetyloaminometyleno)-*N*-propyloindol (114c)

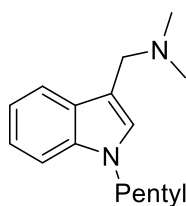


Związek otrzymano zgodnie z procedurą **1**. Czysty produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (1.42 g, 82%, eluent: heksan/octan etylu = 4/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.10 (m, 3H), 4.08 (t, 7.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.45 (s, 6H), 1.95 – 1.73 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 136.3, 129.6, 128.6, 121.8, 119.8, 118.8, 109.8, 106.5, 52.2, 48.2, 42.9, 23.5, 11.6; IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3419, 2964, 2935, 2764, 1708, 1469, 1014, 742; HR-EI-MS *m/z* [M]: obliczono dla C₁₄H₂₀N₂ 216.1626, znaleziono 216.1625.

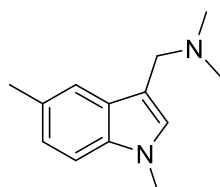
3-(*N,N*-dimetyloaminometyleno)-*N*-butyloindol (114d)



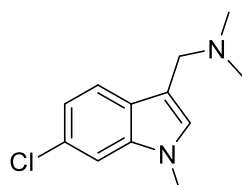
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **1**. Czysty produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (1.69 g, 90%, eluent: heksan/octan etylu = 4/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.00 (m, 4H), 4.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.89 – 1.70 (m, 2H), 1.41 – 1.22 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 136.1, 128.6, 128.4, 121.5, 119.3, 118.9, 109.5, 108.3, 53.0, 50.0, 46.0, 43.7, 32.2, 20.1, 13.6; IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3418, 2958, 2933, 2872, 2763, 1468, 1191, 739; HR-EI-MS *m/z* [M]: obliczono dla C₁₅H₂₂N₂ 230.1783, znaleziono 230.1779.

3-(*N,N*-dimetyloaminometyleno)-*N*-pentyloindol (114e)

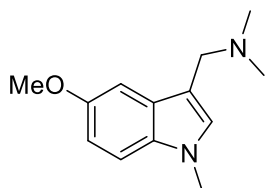
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **1**. Czysty produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (1.49 g, mg, 76%, eluent: heksan/octan etylu = 4/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 – 7.12(m, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1.37 – 1.18 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 136.2, 128.4, 127.3, 121.3, 119.3, 118.9, 111.3, 109.3, 54.4, 46.2, 45.2, 29.9, 29.1, 22.3, 13.9; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 2955, 2932, 2855, 2762, 1467, 1333, 1011, 738; HR-EI-MS m/z [M]: obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2$ 244.1983, znaleziono 244.1938.

5-metylo-3-(*N,N*-dimetyloaminometyleno)-*N*-metyloindol (114f)

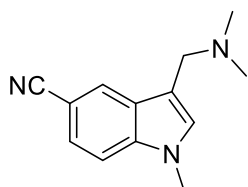
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **1**. Czysty produkt uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (744 mg, 46%, eluent: heksan/octan etylu = 7/3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 135.2, 128.4, 128.1, 122.9, 118.7, 108.6, 54.2, 45.1, 42.5, 32.5, 21.3; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 2938, 2855, 2810, 2763, 1491, 1455, 1303, 788; HR-EI-MS m/z [M]: obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$ 202.1470, znaleziono 202.1467.

6-chloro-3-(*N,N*-dimetyloaminometyleno)-*N*-metyloindol (114g)

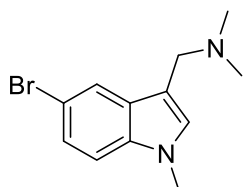
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **1**. Czysty produkt otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (1.01 g, 57%, eluent: heksan/octan etylu= 4/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 137.4, 128.9, 127.6, 126.9, 120.5, 119.7, 112.4, 109.2, 54.5, 45.4, 32.6; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 2939, 2812, 2763, 1475, 1326, 1065, 1004, 848; HR-EI-MS m/z [M]: obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Cl}$ 222.0924, znaleziono 222.0923.

5-metoksy-3-(*N,N*-dimetyloaminometyleno)-*N*-metyloindol (114h)

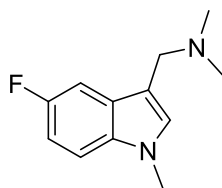
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 1. Czysty produkt otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (256 mg, 15%, eluent: heksan/octan etylu = 1/9); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47–7.31 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (dd, $J = 17.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.53 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 154.4, 132.8, 129.7, 129.1, 112.2, 111.1, 110.4, 101.6, 56.4, 54.7, 45.5, 33.3; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 2940, 2812, 2765, 1578, 1490, 1224, 1039, 793; HR-EI-MS m/z [M]: obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ 218.1419, znaleziono 218.1426.

5-cyjano-3-(*N,N*-dimetyloaminometyleno)-*N*-metyloindol (114i)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą 1. Czysty produkt otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (1.10 g, 64%, eluent: heksan/octan etylu = 4/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 7.66–7.36 (m, 2H), 7.26 (s, 1H) 3.94 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.42 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 138.6, 130.4, 128.1, 125.5, 124.7, 121.0, 113.4, 110.1, 102.3, 54.4, 45.4, 33.0; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3109, 2942, 2814, 2766, 2219, 1615, 1488, 801; HR-EI-MS m/z [M]: obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3$ 213.1266, znaleziono 213.1263.

5-bromo-3-(*N,N*-dimetyloaminometyleno)-*N*-metyloindol (114j)

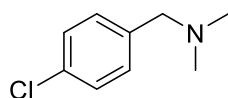
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 1. Czysty produkt otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (2.02 g, 95%, eluent: heksan/octan etylu = 1/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.36–7.12 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.31 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 135.6, 129.9, 129.7, 124.4, 121.8, 112.6, 110.9, 110.7, 54.1, 45.0, 32.0; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 2939, 2811, 2763, 1474, 1422, 1291, 1042, 789; HR-EI-MS m/z [M]: obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Br}$ 266.0419, znaleziono 266.0416.

5-fluoro-3-(*N,N*-dimetyloaminometyleno)-*N*-metyloindol (114k)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą 1. Czysty produkt otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (380 mg, 23%, eluent: heksan/octan etylu = 1/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (dd, $J = 9.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.8, 4.0$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.66 (td, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 156.7, 133.8, 130.0, 128.7

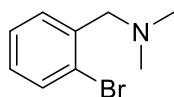
(d, $J = 9.8$ Hz), 111.9 (d, $J = 4.9$ Hz), 109.9 (dd, $J = 18.1, 11.6$ Hz), 104.5, 104.3, 54.5, 45.3, 33.0; IR ($\text{CHCl}_3, \text{cm}^{-1}$) 2940, 2812, 2765, 1490, 1238, 1193, 907, 792; HR-EI-MS m/z [M]: obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{F}$ 206.1219, znaleziono 206.1216.

(*p*-dimetyloaminometyleno)chlorobenzen (114l)



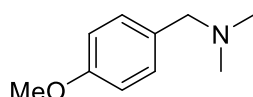
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 2. Czysty produkt otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (655 mg, 57%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (s, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.30 (s, 6H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹⁰⁷

(*o*-dimetyloaminometyleno)-bromobenzen (114m)



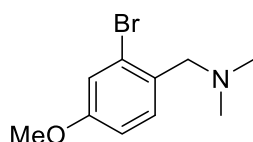
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 2. Czysty produkt uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (1.12 g, 76%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.12 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.32 (s, 6H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹⁰⁷

(*p*-dimetyloaminometyleno)metoksybenzen (114n)

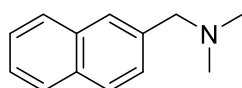


Związek otrzymano zgodnie z procedurą 2. Czysty produkt uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (625 mg, 56%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.27 – 7.12 (m, 2H), 6.92 – 6.71 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.20 (s, 6H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹⁰⁸

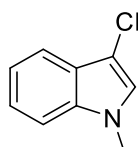
4-metoksy-2-(dimetylaminometyleno)bromobenzen (114o)



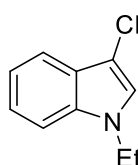
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 2. Czysty produkt uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (1.12 g, 85%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.50 – 7.35 (m, 1H), 7.10 – 7.0 (m, 1H), 6.86 – 6.60 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.32 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 138.8, 133.1, 116.1, 114.9, 114.5, 63.1, 55.3, 45.4. IR ($\text{CHCl}_3, \text{cm}^{-1}$) 2941, 2819, 2771, 1594, 1573, 1471, 1272, 1016. HR-EI-MS m/z [M]: obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NOBr}$ 244.0337, znaleziono 244.0331.

2-*N,N*-dimetyloaminometylenonaftalen (114p)

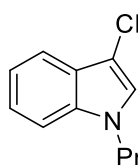
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 2. Czysty produkt uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (755 mg, 60%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 – 7.80 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.33 (s, 6H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹⁰⁹

3-formylo-*N*-metyloindol (115a)

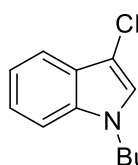
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 3. Czysty produkt uzyskano w postaci beżowego ciała stałego (22 mg, 69%, eluent: heksan/octan etylu = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H), 8.36 – 8.30 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 3 H), 3.89 (s, 3H)

***N*-etyloindolo-3-karboaldehyd (115b)**

Związek otrzymano zgodnie z procedurą 3. Czysty produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (22 mg, 63%, eluent: heksan/octan etylu = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 8.34 – 8.26 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 3H), 4.24 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 184.4, 137.8, 137.2, 125.7, 124.1, 123.2, 122.3, 118.2, 110.1, 42.1, 15.2. Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁰

***N*-propyloindolo-3-karboaldehyd (115c)**

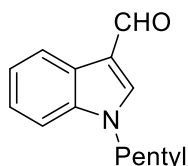
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 3. Czysty produkt uzyskano w postaci brązowego oleju (20 mg, 53%, eluent: heksan/octan etylu = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.01 (s, 1H), 8.34 – 8.27 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 3H), 4.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.94 (s, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹¹

***N*-butyloindolo-3-karboaldehyd (115d)**

Związek otrzymano zgodnie z procedurą 3. Czysty produkt uzyskano w postaci brązowego oleju (21 mg, 52%, eluent: heksan/octan etylu = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.03 (s, 1H), 8.38 – 8.29 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.45 – 7.30 (m,

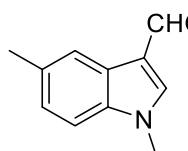
4H), 4.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.48 – 1.37 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹¹

***N*-pentyloindolo-3-karboaldehyd (115e)**



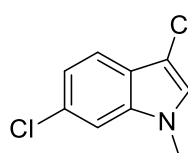
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 3. Czysty produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (15 mg, 35%, eluent: heksan/octan etylu = 1/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.03 (s, 1H), 8.37 – 8.30 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 3H), 4.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.01 – 1.86 (m, 2H), 1.41 – 1.33 (m, 4H), 0.93 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹¹

5-metylo-*N*-metyloindolo-3-karboaldehyd (115f)



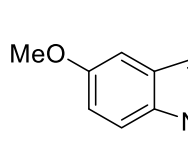
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 3. Czysty produkt uzyskano w postaci czerwonego ciała stałego (14 mg, 40%, eluent: heksan/octan etylu = 1/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.98 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

6-chloro-*N*-metyloindolo-3-karboaldehyd (115g)

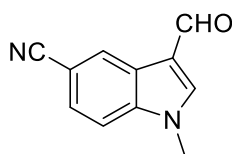


Związek otrzymano zgodnie z procedurą 3. Czysty produkt uzyskano w postaci beżowego ciała stałego (22 mg, 57%, eluent: heksan/octan etylu = 1/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.97 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 3.85 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁰

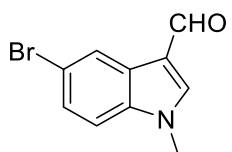
5-metoksy-*N*-metyloindolo-3-karboaldehyd (115h)



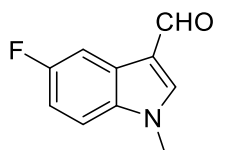
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 3. Czysty produkt uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (8 mg, 21%, eluent: heksan/octan etylu = 1/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.95 (s, 1H), 7.80 (d, 2.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁰

5-cyano-*N*-metyloindolo-3-karboaldehyd (115i)

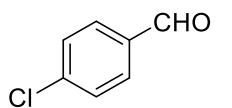
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **3**. Czysty produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (17 mg, 46%, eluent: heksan/octan etylu = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹²

5-bromo-*N*-metyloindolo-3-karboaldehyd (115j)

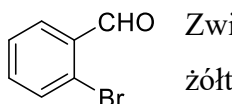
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **3**. Czysty produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (28 mg, 59%, eluent: heksan/octan etylu = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁰

5-fluoro-*N*-metyloindolo-3-karboaldehyd (115k)

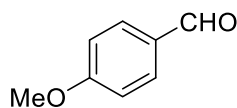
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **3**. Czysty produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (13 mg, 37%, eluent: heksan/octan etylu = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.00 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.4, 4.6$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁰

4-chlorobenzaldehyd (115l)

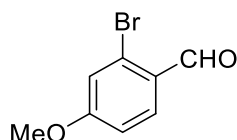
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **3**. Czysty produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (9 mg, 32%). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 7.94 – 7.69 (m, 2H), 7.57 – 7.47 (m, 2H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹³

2-bromobenzaldehyd (115m)

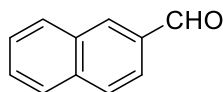
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **3**. Czysty produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (9 mg, 24%). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 10.37 (s, 1H), 8.02 – 7.83 (m, 1H), 7.76 – 7.58 (m, 1H), 7.53 – 7.36 (m, 2H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹³

4-metoksyobenzaldehyd (115n)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą **3**. Czysty produkt uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (9 mg, 33%). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 10.11 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹³

2-bromo-4-metoksybenzaldehyd (115o)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą **3**. Czysty produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (16 mg, 37%). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 10.31 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁴

2-formylonaftalen (115p)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą **3**. Czysty produkt uzyskano w postaci brązowego ciała stałego (4 mg, 13%). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 10.17 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.11 – 7.87 (m, 4H), 7.76 – 7.46 (m, 2H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹³

8.3 Ogólne procedury stosowane w projekcie „reakcja utleniania amin drugorzędowych do imin”**Procedura 1.** Synteza drugorzędowych amin **125a-m** oraz **129a-j**.

Do kolby okrągłodennej wprowadzono kolejno: Pd/C (1.1 mmol., 0.1 równ.), alkohol izopropylowy (40 mL), oraz wodny roztwór mrówczanu amonu (8 mL, 4.01 g, 63.6 mmol, 6.0 równ.) całość intensywnie mieszano przez 1 minutę w celu aktywacji Pd/C. Następnie, do mieszaniny reakcyjnej dodano aminę (10.6 mmol, 1.0 równ.) oraz aldehyd (10.6 mmol, 1.0 równ.) kontynuując mieszanie w temperaturze pokojowej przez kolejne 60 minut. Postęp reakcji kontrolowano za pomocą TLC. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę reakcyjną przefiltrowano przez celit a następnie rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt. Mieszaninę poreakcyjną rozpuszczono w CH_2Cl_2

i przemyto kilkukrotnie solanką. Zebraną frakcję organiczną osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 . Po odsączeniu środka suszącego, rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej. Czysty produkt reakcji otrzymano z mieszaniny reakcyjnej za pomocą chromatografii kolumnowej.

Procedura 2. Indukowana światłem widzialnym synteza imin **125a–m, 74, 128.**

W fiołce reakcyjnej umieszczono $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ (0.00125 mmol, 0.005 równ.), *N*-podstawioną aryloaminę (0.25 mmol, 1.0 równ.), sita molekularne MS 4Å (30 mg) i 0.8 mL MeCN nasyconego tlenem. Całość mieszano przez 6 godzin w atmosferze tlenu podawanego z balona, naświetlając żarówką energooszczędną o mocy 23 W, w temperaturze 35 °C. Po upływie wyznaczonego czasu reakcji, rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej. Czysty produkt otrzymano przemywając mieszaninę reakcyjną pentanem i następczym przesączeniu mieszaniny przez ciekłą warstwę silikażelu.

Procedura 3. Indukowana światłem widzialnym synteza imin **130a–j.**

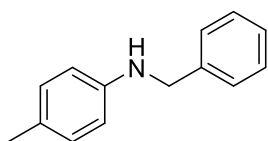
W fiołce reakcyjnej umieszczono $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ (0.005 mmol, 0.02 równ.), *N*-podstawioną aryloaminę (0.25 mmol, 1.0 równ.), sita molekularne MS 4Å (30 mg), bezwodny Na_3PO_4 (0.25 mmol, 1.0 równ.) i 0.8 mL MeCN nasyconego tlenem. Całość mieszano przez 16 godzin w atmosferze tlenu podawanego z balona, naświetlając żarówką energooszczędną o mocy 23 W w temperaturze 35 °C. Po upływie wyznaczonego czasu reakcji, rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej. Czysty produkt otrzymano przemywając mieszaninę reakcyjną pentanem i następczym przesączeniu przez ciekłą warstwę silikażelu.

Procedura 5. Eksperyment Sterna–Volmera w warunkach beztlenowych.

Próbki do badań spektroskopowych przygotowano poprzez sporządzenie 2 mL mianowanego roztworu $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ o stężeniu 1.17×10^{-5} M w acetonitrylu. Bezpośrednio przed pomiarem próbkę odgazowano przepuszczając argon przez 30 min. Eksperymenty fluorymetryczne przeprowadzono naświetlając próbkę światłem o długości 453 nm, pomiary emisji dokonywano przy 608 nm. W celu zbadania efektu wygaszania dla tlenu, roztwór początkowo odgazowano przepuszczając argon w ciągu 30 minut a następnie natlenowano, przepuszczając przez roztwór tlen przez 30 minut.

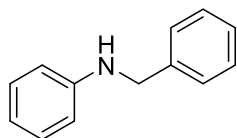
8.4 Charakterystyka otrzymanych związków

N-Benzyl-4-metyloanilina (125a)



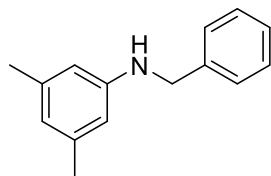
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **1**. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (1.25 g, 70%, eluent: heksan/octan etylu = 95/5); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (m, 5H), 7.05 – 7.00, 6.65 – 6.60 (m, 4H, AA'XX'), 4.34 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 2.27 (d, $J = 9.1$ Hz, 3H) Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁵

N- Benzyloanilina (125b)



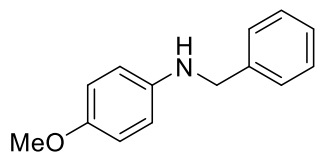
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **1**. Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego (1.26 g, 76%, eluent: heksan/octan etylu = 95/5); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.12 (m, 7H), 6.84 – 6.57 (m, 3H), 4.35 (s, 2H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁵

N-Benzylo-3,5-dimetyloanilina (125c)

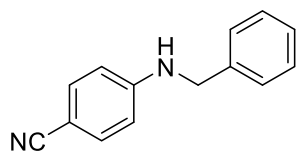


Związek otrzymano zgodnie z procedurą **1**. Czysty produkt otrzymano w postaci bezbarwnego ciała stałego (1.87 g, 88%, eluent: heksan/octan etylu = 95/5 = 9/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.24 (m, 5H), 6.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.78 (bs, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁶

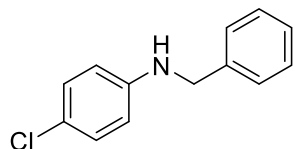
N-Benzylo-4-metoksyanilina (125d)



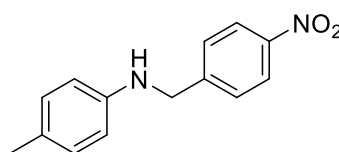
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **1**. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (1.75 g, 89%, eluent: heksan/octan etylu = 95/5); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.23 (m, 5H), 6.84 – 6.73 and 6.69 – 6.55 (m, 4H, AA'XX'), 4.29 (s, 2H), 3.75 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁵

4-Cyjano-*N*-benzyloanilina (125e)

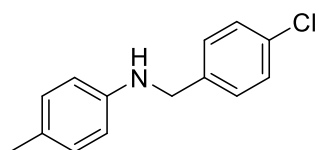
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 1. Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego (1.92 g, 79 %, eluent: heksan/octan etylu = 9/1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.30 (m, 5H), 7.42 – 7.38 and 6.65 – 6.56 (m, 4H, AA'XX'), 4.73 (bs, 1H), 4.38 (s, 2H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁷

4-Chloro-*N*-benzyloanilina (125f)

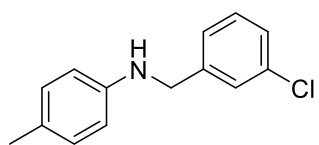
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 1. Czysty produkt otrzymano w postaci brązowego oleju (1.42 g, 73%, eluent: heksan/octan etylu = 95/5); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.27 (m, 5H), 7.14 – 7.08 and 6.58 – 6.51 (m, 4H, AA'XX'), 4.31 (s, 2H), 4.09 (bs, 1H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁸

***N*-(4-Nitrobenzylideno)-4-metyloanilina (125g)**

Związek otrzymano zgodnie z procedurą 1. Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego (1.92 g, 79%, eluent: heksan/octan etylu = od 9/1 do 4/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 8.37 – 7.99 (m, 4H, AA'XX'), 7.27 – 7.17 (m, 4H), 2.45 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁷

4-Metyl-*N*-(4-chlorobenzyl)aniline (125h)

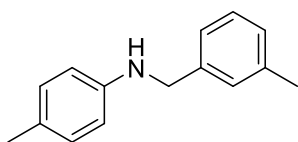
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 1. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtego (1.52 g, 75%, eluent: heksan/octan etylu = 95/5); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (m, 4H), δ 7.10 – 7.13 and 6.50 – 6.60 (m, 4H, AA'XX'), 4.30 (s, 2H), 3.94 (bs, 1H), 2.25 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁹

4-Meylo-*N*-(3-chlorobenzyl)anilina (125i)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą 1. Czysty produkt otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (1.80 g, 78%, eluent: heksan/octan etylu = 9/1) $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 1H),

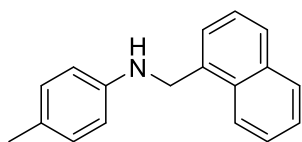
7.27 (s, 3H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁸

4-Metylo-*N*-(3-metylobenzylo)anilina (125j)



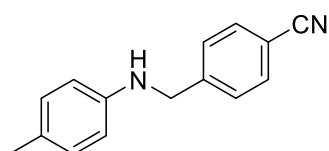
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 1. Czysty produkt otrzymano w postaci brązowego oleju (1.75 g, 77%, eluent: heksan/octan etylu = 9/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.17 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.03 – 7.00 and 6.59 – 6.65 (m, 4H, AA'XX'), 4.31 (s, 2H), 3.91 (bs, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹²⁰

4-Metylo-*N*-(naft-1-ylometylo)anilina (125k)



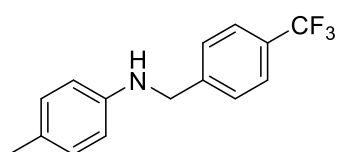
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 1. Czysty produkt otrzymano w postaci brązowego oleju (1.50 g, 61%, eluent: heksan/octan etylu = 95/5) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (t, $J = 8.7$ Hz, 4H), 7.58 – 7.41 (m, 3H), 7.02–7.00 and 6.73 – 6.56 (m, 4H, AA'XX'), 4.51 (s, 2H), 4.04 (bs, 1H), 2.27 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹²¹

4-Metylo-*N*-(4-cyjanobenzylo)anilina (125l)

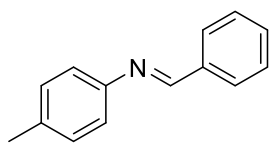


Związek otrzymano zgodnie z procedurą 1. Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego (1.80 g, 81%, eluent: heksan/octan etylu = 95/5) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 – 7.58 and 7.55 – 7.45 (m, 4H, AA'XX'), δ 7.10 – 6.81 and 6.65 – 6.45 (m, 4H, AA'XX'), 4.43 (s, 2H), 4.12 (bs, 1H), 2.27 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹²²

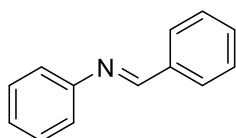
4-Metylo-*N*-(4-trifluorometylobenzylo)anilina (125m)



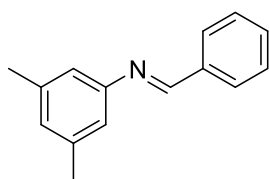
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 1. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (1.78 g, 85%, eluent: heksan/octan etylu = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 – 7.51 (m, 4H, AA'XX'), 7.02 – 6.57 (m, 4H, AA'XX'), 4.42 (s, 2H), 4.05 (bs, 1H), 2.27 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹²³

Benzylideno-4-metyloanilina (126a)

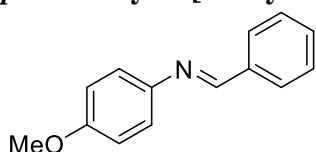
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **2**. Czysty produkt otrzymano w postaci brązowego ciała stałego (49 mg, 100%); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 7.97 – 7.82 (m, 2H), 7.57 – 7.39 (m, 3H), 7.33 – 7.06 (m, 4H), 2.36 (d, $J = 11.0$ Hz, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁷

Benzylideno-feniloamina (126b)

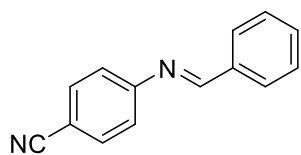
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **2**. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtego ciała stałego (10 mg, 21%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.97 – 7.85 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 3H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 5H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁷

3,5-Dimetylo-*N*-benzylidenoanilina (126c)

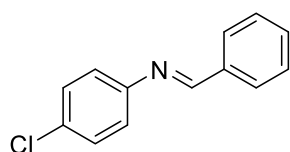
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **2**. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (52 mg, 100%); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 8.04 – 7.81 (m, 2H), 7.62 – 7.39 (m, 3H), 6.97 (m, 3H), 2.42 – 2.22 (m, 6H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹²⁴

***p*-Metoksy-*N*-[benzylideno]anilina (126d)**

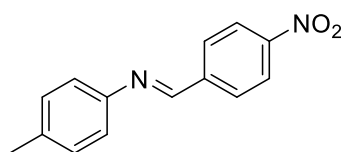
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **2**. Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego (47 mg, 89%); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 8.02 – 7.85 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 – 6.94 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁷

***p*-Cyjano-*N*-[benzylideno]anilina (126e)**

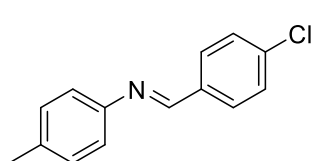
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 2. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtego ciała stałego (14 mg, 25%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H), 7.93 – 7.68 (m, 4H, AA'XX'), 7.57 – 7.49 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁷

***p*-Chloro-*N*-[benzylideno]anilina (126f)**

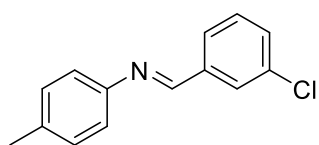
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 2. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (28 mg, 52%); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.55 – 7.44 (m, 3H), 7.42 – 7.09 (m, 4H, AA'XX'). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹²⁴

***N*-(4-Nitrobenzylideno)-4-metyloanilina (126g)**

Związek otrzymano zgodnie z procedurą 2. Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego (21 mg, 35%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 8.37 – 7.99 (m, 4H, AA'XX'), 7.27 – 7.17 (m, 4H), 2.45 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹²⁵

***N*-(4-Chlorobenzylideno)-4-metyloanilina (126h)**

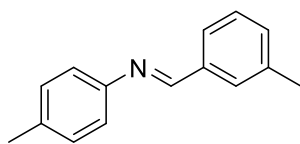
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 2. Czysty produkt otrzymano w postaci pomarańczowego oleju (56 mg, 98%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 7.84 – 7.45 (m, 4H, AA'XX'), 7.38 – 6.95 (m, 4H), 2.54 – 2.25 (m, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹²⁶

***N*-(3-Chlorobenzylideno)-4-metyloanilina (126i)**

Związek otrzymano zgodnie z procedurą 2. Czysty produkt otrzymano w postaci gęstego oleju (46 mg, 80%); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H),

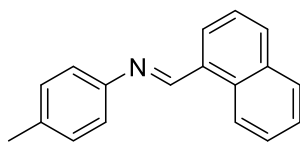
7.58 – 7.39 (m, 2H), 7.35 – 7.10 (m, 4H), 2.44 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹²⁷

***N*-(3-Metylo-benzylideno)-4-metyloanilina (126j)**



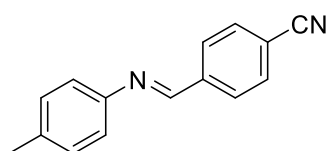
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 2. Czysty produkt otrzymano w postaci pomarańczowego oleju (52 mg, 100%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 4H, AA'XX'), 2.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹²⁸

1-Naftylydenu-*p*-metyloanilina (126k)



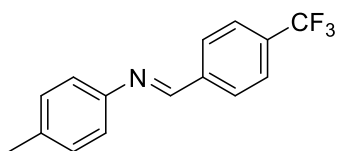
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 2. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtego ciała stałego (49 mg, 100%); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.26 – 8.08 (m, 2H), 8.03 – 7.74 (m, 3H), 7.69 – 7.44 (m, 2H), 7.33 – 7.09 (m, 4H), 2.39 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹²¹

***N*-(4-Cyjanobenzylideno)-4-metyloanilina (126l)**

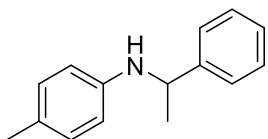


Związek otrzymano zgodnie z procedurą 2. Czysty produkt otrzymano w postaci oleju (55 mg, 100%); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.13 – 7.64 (m, 4H, AA'XX'), 7.34 – 7.08 (m, 4H), 2.39 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.^{123,129}

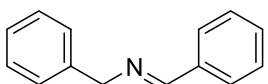
***N*-(4-Trifluorometylobenzylideno)-4-metyloanilina (126m)**



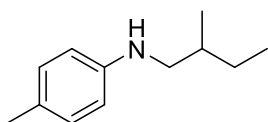
Związek otrzymano zgodnie z procedurą 2. Czysty produkt otrzymano w postaci pomarańczowego oleju (30 mg, 46%); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.02 – 7.73 (m, 4H, AA'XX'), 7.36 – 6.97 (m, 4H), 2.40 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹²³

***p*-Metylo-*N*-(1-fenyletylo)anilina (127)**

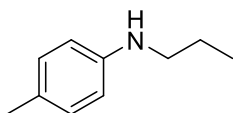
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **1**. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (2.04 g, 96%, eluent = heksan/octan etylu 9/1) ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.13 (m, 5H), δ 6.98 – 6.81 and 6.60 – 6.50 (m, 4H, AA'XX'), 4.46 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹²⁰

***N*-Benzylidenobenzylamina (74)**

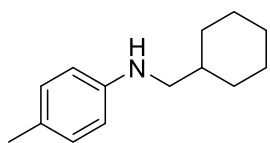
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **2**. Czysty produkt otrzymano w postaci pomarańczowego oleju (49 mg, 100%); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 7.90 – 7.75 (m, 2H), 7.54 – 7.20 (m, 8H), 4.86 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁷

***p*-Metylo-*N*-(2-metylobutylo)anilina (129a)**

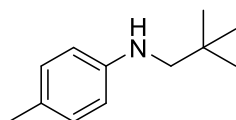
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **1**. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (1.49 g, 85%, eluent: heksan/octan etylu = 95/5) IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3416, 3015, 2960, 2922, 2872, 1521, 1461, 806; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.01 – 6.57 (m, 4H, AA'XX'), 3.65 (bs, 1H), 3.07 (dd, $J = 12.2$, 6.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 12.2$, 6.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.81 – 1.62 (m, 1H), 1.62 – 1.44 (m, 1H), 1.35 – 1.14 (m, 1H), 1.07 – 0.86 (m, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.4, 129.7, 126.1, 112.8, 50.3, 34.5, 27.3, 20.5, 17.6, 11.3; HRMS (EI): obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}$ 177.1517, znaleziono 177.1519.

***p*-Metylo-*N*-(etylo)anilina (129b)**

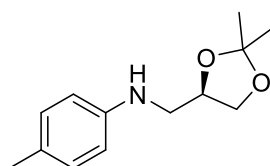
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **1**. Czysty produkt otrzymano w postaci brązowego oleju (1.50 g, 73%, eluent: heksan/octan etylu = 95/5) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.02 – 6.51 (m, 4H, AA'XX'), 3.60 (bs, 1H), 3.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.28 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.76 – 1.57 (m, 2H), 1.09 – 0.96 (t, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹³⁰

***N*-(Cykloheksylometylo)-4-metyloanilina (129c)**

Związek otrzymano zgodnie z procedurą **1**. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtawego oleju (1.50 g, 70%, eluent: heksan/octan etylu = 95/5) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05–6.48 (m, 4H, AA'XX'), 3.62 (bs, 1H), 2.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.75 (m, 5H), 1.66 – 1.52 (m, 1H), 1.40 – 1.11 (m, 3H), 1.10 – 0.90 (m, 2H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁵

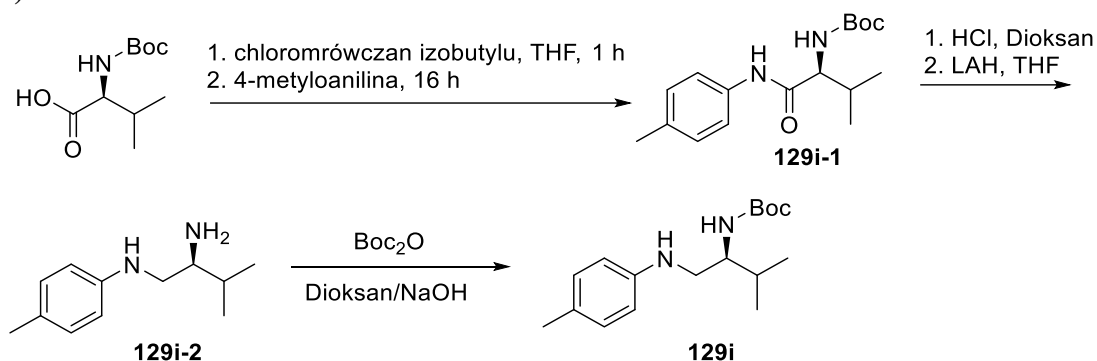
***N*-Neopentyloanilina (129d)**

Związek otrzymano zgodnie z procedurą **1**. Czysty produkt otrzymano w postaci czerwonego ciała stałego (1.50 g, 80%, eluent: heksan/octan etylu = 95/5); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.01 – 6.58 (m, 4H, AA'XX'), 3.51 (bs, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.01 (s, 9H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹²⁰

***N*-(2-Metylo-1,3-dioksolan-5-ylometylo)-4-metyloanilina (129h)**

Związek otrzymano zgodnie z procedurą **1**. Czysty produkt otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (1.60 g, 72%, eluent: heksan/octan etylu = 9/1). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -5.0$ (c 1.0, EtOH); IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3384, 2986, 2932, 2878, 1518, 1070, 614, 511; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.99 – 6.56 (m, 4H, AA'XX'), 4.35 (qd, $J = 6.4, 4.5$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 8.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.82 (bs, 1H), 3.76 (dd, $J = 8.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 12.6, 4.5$ Hz, 1H), 3.22 – 3.12 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 145.7, 129.7, 127.0, 113.2, 109.4, 74.6, 67.3, 47.0, 26.9, 25.4, 20.4; HRMS (EI): obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ 221.1416, znaleziono 221.1423.

Synteza *tert*-butylo (2*S*)-3-metylo-1-[(4-metylofenylo)amino] karbaminian butan-2-ylu (129i)



(2*S*)-2-Amino-3-metylo-*N*-(4-metylofenylo)butanamid (129i-1)

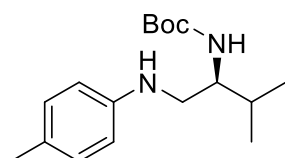
Do zimnego roztworu (-15 °C) *N*-Boc-*L*-Waliny (42.0 mmol), 4-metylomorfoliny (4.16 g, 4.56 mL, 42.0 mmol, 1.0 równ.) w suchym THF (120 mL) dodano kroplami roztwór chloromrówczanu izobutyłu (5.74 g, 5.45 mL, 42.0 mmol, 1.0 equiv.) w 20 mL THF. Mieszanie pozostawiono na 15 minut, a następnie dodano 4-metyloanilinę (4.50 g, 42.0 mmol). Całość powoli ogrzano do temperatury pokojowej i pozostawiono na 16 h intensywnie mieszając. Po wyznaczonym czasie, odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozcieńczono AcOEt. Sporządzony roztwór przemyto kilkakrotnie 10% Na₂CO₃, 0.1 M HCl, solanką i osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano surową mieszaninę (2*S*)-2-amino-3-metylo-*N*-(4-metylofenylo)butanamidu **129i-1**, którą użyto bez dalszego oczyszczania do syntezy **129i-2**. Produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (12.00 g, 93%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (bs, 1H), 7.35 – 6.99 (m, 4H, AA'XX'), 5.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.15 (bs, 1H), 2.28 (d, *J* = 12.9 Hz, 3H), 2.16 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.02 (t, *J* = 8.7 Hz, 6H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹³¹

(2*S*)-*N*¹-(4-Metylofenylo)-3-metylo-1,2-butanodiamina (129i-2)

Do kolby okrągłodennej wprowadzono (2*S*)-2-Amino-3-metylo-*N*-(4-metylofenylo)butanamid **129i-1** (1,18 g, 4.0 mmol, 1 równ.) oraz 5 mL HCl (4.0 M w dioksanie), całość intensywnie mieszano w temperaturze pokojowej do całkowitego zaniku substratu na TLC. Następnie środowisko reakcji zalkalizowano poprzez dodanie porcjami 1M NaOH. Całość ekstrahowano kilkakrotnie DCM. Połączone frakcje organiczne przemyto solanką i nasyconym roztworem Na₂CO₃, po czym osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Po odsączeniu środka suszącego rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surową mieszaninę (2*S*)-2-Amino-3-

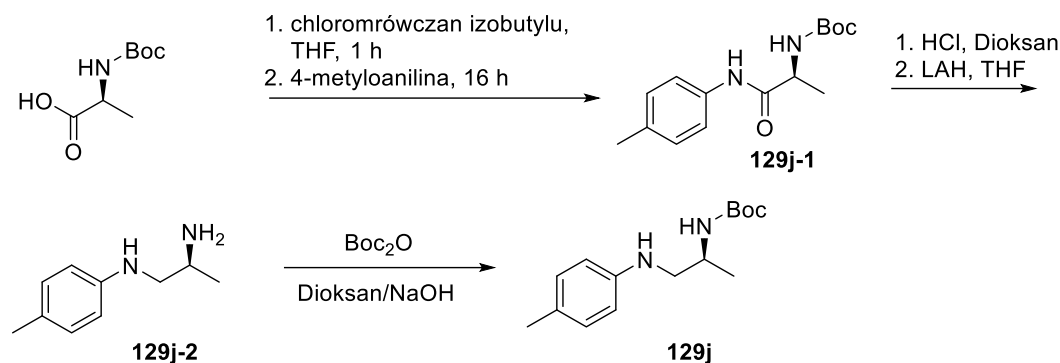
metylo-*N*-(4-metlofenylo)butanamidu, który oczyszczono za pomocą kolumny chromatograficznej. Otrzymano czysty związek w postaci żółtego ciała stałego (0.55 g, 80%, eluent = CH₃Cl/MeOH 95/1); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.43 (bs, 1H), 7.67 – 7.13 (m, 4H, AA'XX'), 3.36 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.50 – 2.27 (m, 4H), 1.48 (bs, 2H), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹³¹ Do roztworu 5.3 g (2*S*)-2-Amino-3-metylo-*N*-(4-metlofenylo)butanamidu (15.0 mmol, 1.0 równ.) w suchym THF (60 mL) schłodzonego do temperatury 0 °C dodano porcjami glinowoderek litu (1.65 g, 45.0 mmol, 3.0 równ.). Reakcję prowadzono w atmosferze argonu, intensywnie mieszając w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 12 h. Po wyznaczonym czasie, roztwór schłodzono do temperatury pokojowej a następnie dodano porcjami 4 M NaOH. Mieszaninę przesączono przez celit a otrzymany przesącz rozcieńczono w AcOEt. Frakcję organiczną przemyto solanką i osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Związek **129i-2** oczyszczono za pomocą kolumny chromatograficznej. Otrzymano czysty produkt w postaci białego ciała stałego (2.67 g, 55%, eluent: DCM/MeOH 10%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.98 – 6.56 (m, 4H, AA'XX'), 3.23 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.37 – 1.20 (m, 1H), 0.96 (dd, *J* = 9.1, 6.8 Hz, 6H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹³¹

tert-butylo (2*S*)-3-metylo-1-[(4-metylofenylo)amino]karbaminian-2-butylo (**129i**)



Do roztworu (2*S*)-*N*¹-(4-Metylofenylo)-3-metylo-1,2-butanodiaminy **129i-2** (0.63 g, 3.45 mmol, 1.0 równ.) w dioksanie (3 mL) dodano 1M NaOH (3 mL). Następnie mieszaninę ochłodzono do 5 °C i dodano Boc₂O (0.75 g, 3.62 mmol, 1.05 równ.) intensywnie mieszając przez noc w temperaturze pokojowej. Po wyznaczonym czasie, roztwór przemyto DCM (3x10 mL) i osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Po odsączeniu środka suszącego rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surową mieszaninę. Produkt **129i** oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej. Otrzymano czysty związek **129i** w postaci białego ciała stałego (1.08 g, 59%, eluent: heksan/octan etylu = 9/1); [α]²⁵_D = - 16.0 (c 1.0, DCM); m.p. 66.7 – 67.4 °C; IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3386, 2965, 2930, 1690, 1523, 1173, 807, 507; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.99 -6.56 (m, 4H, AA'XX'), 4.53 (bs, 1H), 3.68 (bs, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.97 (dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.5, 146.2, 129.7, 126.5, 112.8, 79.4, 55., 47.3, 30.5, 28.3, 20.3, 19.4, 18.0; HRMS (ESI): obliczono dla C₁₇H₂₈N₂O₂ 293.2229, znaleziono 293.2229.

Synteza *tert*-butylo (2*S*)-1-[(4-metlofenylo)amino]karbaminianu-2-butylu (129j)



tert-Butylo *N*-[(2*S*)-1-Metylo-2-okso-2-(4-toluidyno)etylo]carbaminian (129j-1)

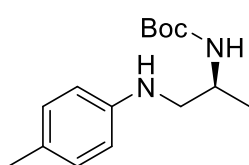
Do zimnego roztworu (-15 °C) *N*-Boc-L-alaniny (42.0 mmol), 4-metylomorfoliny (4.16 g, 4.56 mL, 42.0 mmol, 1.0 równ.) w suchym THF (120 mL) dodano kroplami roztwór chloromrówczanu izobutyłu (5.74 g, 5.45 mL, 42.0 mmol, 1.0 equiv.) w 20 mL THF. Mieszaninę pozostawiono na 15 minut, a następnie dodano 4-metyloanilinę (4.50 g, 42.0 mmol). Całość powoli ogrzano do temperatury pokojowej i pozostawiono na 16h intensywnie mieszając. Po wyznaczonym czasie, odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozcieńczono AcOEt. Sporządzony roztwór przemyto kilkukrotnie 10% Na₂CO₃, 0.1 M HCl, solanką i osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano surową mieszaninę **129j-1**, którą oczyszczono za pomocą kolumny chromatograficznej. Otrzymano czysty produkt **129j-1** w postaci białego ciała stałego (5.50 g, 49%, eluent: heksan/octan etylu 95/5); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 7.41 – 7.13 (m, 4H, AA'XX'), 5.02 (bs, 1H), 4.31 (bs, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.53 – 1.36 (m, 12H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹³¹

(2*S*)-*N*-(4-metylofenylo)-1,2-propanodiamina (129j-2)

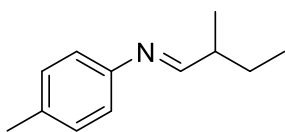
Do kolby okrągłodennej wprowadzono *tert*-Butylo *N*-[(2*S*)-1-Metylo-2-okso-2-(4-toluidyno)etylo]carbaminian **129j-1** (2.78 g, 10.0 mmol, 1 równ.) oraz 10 mL HCl (4.0 M w dioksanie), całość intensywnie mieszano w temperaturze pokojowej do całkowitego zaniku substratu na TLC. Następnie środowisko reakcji zalkalizowano poprzez dodanie porcjami 1 M NaOH. Całość ekstrahowano

kilkukrotnie DCM. Połączone frakcje organiczne przemyto solanką i nasyconym roztworem Na_2CO_3 , po czym osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 . Po odsączeniu środka suszącego rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surową mieszaninę, którą rozdzielono za pomocą kolumny chromatograficznej. Otrzymano czysty związek **129j-2** w postaci żółtego ciała stałego (2.4 g, 71%, eluent = DCM/MeOH 95/5); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.53 – 1.36 (m, 12H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹³¹ Do roztworu 5.3 g (2*S*)-2-Amino-3-metylo-*N*-(4-methlofenylo)butanamid (15.0 mmol, 1.0 równ.) w suchym THF (60 mL) schłodzonego do temperatury 0 °C dodano porcjami glinowodorek litu (1.65 g, 45.0 mmol, 3.0 równ.). Reakcję prowadzono w atmosferze argonu, intensywnie mieszając w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 12 h. Po wyznaczonym czasie, roztwór schłodzono do temperatury pokojowej a następnie dodano porcjami 4M NaOH. Mieszaninę przesączono przez celit a otrzymany przesącz rozcieńczono w AcOEt. Frakcję organiczną przemyto solanką i osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 . Związek **129j-2** oczyszczono za pomocą kolumny chromatograficznej. Otrzymano czysty produkt w postaci białego ciała stałego (2.67 g, 55%, eluent = DCM/MeOH 9/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.02– 6.51 (m, 4H, AA'XX') 3.25 – 3.08 (m, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.23 – 1.08 (m, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹³¹

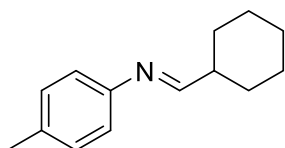
tert-butylo (2*S*)-1-[(4-methlofenylo)amino]karbaminian-2-butylo (**129j**)



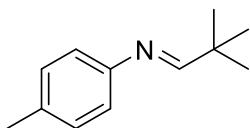
Do roztworu **129i-2** (0.78 g, 4.76 mmol, 1.0 równ.) w dioksanie (5 mL) dodano 1M NaOH (5mL). Następnie mieszaninę ochłodzono do 5 °C i dodano Boc_2O (1.09 g, 5.00 mmol, 1.05 równ.) intensywnie mieszając przez noc w temperaturze pokojowej. Po wyznaczonym czasie, roztwór przemyto DCM (3x10 mL) i osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 . Po odsączeniu środka suszącego rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surową mieszaninę. Produkt **129j** oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej. Otrzymano czysty związek **129j** w postaci żółtego ciała stałego (0.78 g, 62%, eluent: heksan/octan etylu = 95/5); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -14.0$ (c 1.0, DCM); m.p. 93.3 – 94.1 °C; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3378, 2976, 2870, 1693, 1522, 1168, 1054, 807; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.96 – 6.52 (m, 4H, AA'XX'), 4.60 (bs, 1H), 3.90 (bs, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 145.7, 129.7, 126.3, 112.8, 79.6, 50.6, 46.3, 28.2, 19.0, 19.0; HRMS (ESI): obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ 287.1735, znaleziono 287.1729.

2-Metylobutyrylaldehyd-4-metyloanilina (130a)

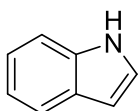
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **3**. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (44 mg, 100%); IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3269, 2965, 2873, 1687, 1520, 1302, 815; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.12 – 6.95 (m, 4H, AA'XX'), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.03 – 0.94 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 149.8, 134.9, 129.5, 120.5, 41.5, 27.0, 20.9, 16.8, 11.6; HRMS (EI): obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$ 175.1361, znaleziono 175.1365.

N-(Cykloheksylometyleno)-4-metyloanilina (130c)

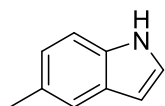
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **3**. Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego (45 mg, 89%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.13 – 6.93 (m, 4H, AA'XX'), 2.33 (s, 3H), 2.03 – 1.66 (m, 7H), 1.41 – 1.27 (m, 4H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹³²

N-tert-Butylo-1-fenylmetanoimina (130d)

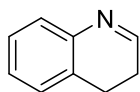
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **3**. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (44 mg, 100%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (s, 1H), 7.15 – 7.05 and 6.95 – 6.85 (m, 4H, AA'XX'), 2.33 (s, 3H), 1.18 (s, 9H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁷

Indol (130e)

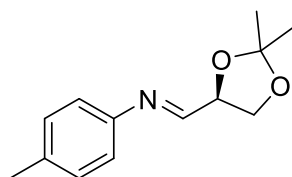
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **3**. Czysty produkt otrzymano w postaci brązowego ciała stałego (13 mg, 43%, eluent: heksan/octan etylu = 95/5); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.81 – 7.64 (m, 1H), 7.51 – 7.33 (m, 1H), 7.34 – 7.11 (m, 3H), 6.70 – 6.51 (m, 1H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁷

5-Metyloindol (130f)

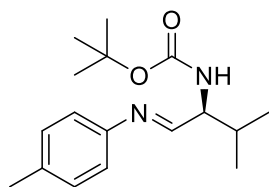
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **3**. Czysty produkt otrzymano w postaci brązowego ciała stałego (13 mg, 43%, eluent: heksan/octan etylu = 95/5); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 2.47 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁷

3,4-dihydroizochinolina (130g)

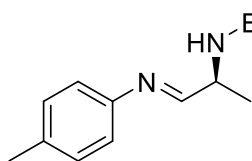
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **3**. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtego ciała stałego (14 mg, 43%, eluent: heksan/octan etylu = 2/3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 7.38 – 7.15 (m, 4H), 3.78 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H) Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁷

1,3-Difenylo-3-(4-metylofenylamino)propan-1-on (130h)

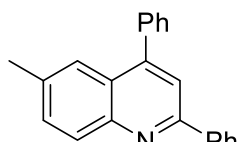
Związek otrzymano zgodnie z procedurą **3**. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (58 mg, 100%). $[\alpha]_D^{25} = 7.6$ (c 1.0, EtOH); IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3384, 3380, 2986, 2932, 2878, 1518, 1070, 614; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.16 – 7.00 (m, 4H, AA'XX'), 4.83 – 4.68 (m, 1H), 4.35 – 4.24 (m, 1H), 4.07 (dd, $J = 8.5, 6.1$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.50 – 1.43 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 162.85, 136.5, 129.9, 120.8, 110.6, 77.7, 67.7, 26.8, 25.7, 21.2; HRMS (EI): obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ 219.1261, znaleziono 219.1259.

tert-Butylo (2S)-3-metylo-1-[(4-metylofenylo)imino]butan-2-ylokarbaminian (130i)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą **3**. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (73 mg, 100%). $[\alpha]_D^{25} = 11.4$ (c 1.0, DCM); IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3386, 2965, 2930, 1698, 1523, 1365, 1173, 807; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 1H), 7.15 – 6.98 (m, 4H, AA'XX'), 5.74 (bs, 1H), 4.39 (bs, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.07 – 0.98 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) 200.3, 162.1, 135.6, 129.6, 120.4, 114.2, 82.4, 28.7, 28.0, 20.9, 19.0, 18.9, 18.1; HRMS (ESI): obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ 313.1892, znaleziono 313.1895.

***tert*-Butylo (2*S*)-1-[(4-metylofenylo)imino]butan-2-ylokarbaminian (130j)**

Związek otrzymano zgodnie z procedurą 3. Czysty produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (66 mg, 100%). $[\alpha]^{25}_D = 6.2$ (c 0.7, DCM); IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3347, 2977, 1708 1505, 1366, 1169, 1057, 816; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 4H), 7.11 – 6.96 (m, 4H, AA'XX'), 5.74 (bs, 1H), 4.43 (bs, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.53 – 1.28 (m, 13H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.8, 155.3, 148.2, 135.6, 129.6, 120.5, 79.4, 49.9, 28.4, 20.9, 18.5; HRMS (ESI): obliczono dla C₁₅H₂₂N₂O₂Na 285.1579, znaleziono 258.1568.

2,4-Difenylo-6-metylochinolina (133)

Roztwór *N*-podstawionej aryloaminy (0.25 mmol, 1.0 equiv.), fenyloacetylen (125 μL, 1.12 mmol, 4.5 equiv.), [Ru(Bpy)₃](PF₆)₂ (0.004 mmol, 0.02 mmol.), Bi(OTf)₃ (32 mg, 0.05 mmol, 0.2 equiv.) oraz 30 mg MS 4Å w 0.8 mL suchego, nasyconego tlenem MeCN mieszano przez 48 h w atmosferze tlenu w temperaturze 80 °C. Całość naświetlano 23 w żarówką energooszczędną. Po wyznaczonym czasie dodano 200 μL *N,N,N',N'*-tetrametyloetylenodiaminy intensywnie mieszając przez 30 min. Po wyznaczonym czasie, roztwór przemyto DCM (3x5 mL) i osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Po odsączeniu środka suszącego rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surową mieszaninę. Produkt 133 oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej. Otrzymano czysty związek 133 w postaci żółtego ciała stałego (55.0 mg, heksan/DCM = 4/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 – 8.11 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 8H), 7.46 (m, 1H), 2.48 (s, 3H). Przeprowadzone analizy są zgodne z danymi literaturowymi.¹³³

Bibliografia

- [1] Ceglia, L.; Toni, R. In *Vitamin D (Fourth Edition)*; Feldman, D., Ed.; Academic Press: **2018**, str. 1121-1130.
- [2] (a) West, J. B. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **2014**, *307*, str. 811-816; (b) Šima, J. *Acta Chimica Slovaca* **2017**, *10*, str. 84-90.
- [3] (a) Moan, J. *Photochem. Photobiol.* **1986**, *43*, str. 681-690; (b) Kikuta, K.; Takagi, K.; Hirano, S.-i. *J. Am. Ceram. Soc.* **1999**, *82*, str. 1569-1572.
- [4] Nayak, P. K.; Mahesh, S.; Snaith, H. J.; Cahen, D. *J. Med. Chem.* **2019**, *4*, str. 269-285.
- [5] König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, str. 1979-1981.
- [6] Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. *Science* **2008**, *322*, str. 77-80.
- [7] (a) Glaser, F.; Wenger, O. S. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *405*, str. 213-229; (b) Balzani, V.; Campagna, S. *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds II*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2007**; Vol. 281.
- [8] (a) Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2018**, *57*, str. 10034-10072; (b) Hari, D. P.; König, B. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, str. 6688-6699; (c) Jiang, C.; Chen, W.; Zheng, W. H.; Lu, H. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, str. 8673-8689; (d) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, str. 5322-5363.
- [9] Zeitler, K. In *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*; Wiley: **2018**, str. 159-232.
- [10] (a) Peiris, S.; McMurtrie, J.; Zhu, H.-Y. *Catal. Sci.* **2016**, *6*, str. 320-338; (b) Nakata, K.; Fujishima, A. *J. Photoch. Photobio. C.* **2012**, *13*, str. 169-189.
- [11] (a) Medina, E.; Pinter, B. *ACS Catal.* **2020**, *10*; (b) Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Albin, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, str. 2725-2756; (c) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, str. 10075-10166; (d) Heully, J. L.; Alary, F.; Boggio-Pasqua, M. *J. Chem. Phys.* **2009**, *131*, str. 184308-184310.
- [12] (a) Gansäuer, A. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, str. 564-564; (b) Pérez-Martín, I.; Suárez, E. In *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials* **2012**; (c) Fontecave, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, str. 6946-6947.
- [13] (a) S Morris, T. N., N Zheng In *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry* **2018**, str. 129-158; (b) Pawlowski, R.; Stanek, F.; Stodulski, M. *Molecules* **2019**, *24*; (c) Zhang, X.; Rakesh, K. P.; Ravindar, L.; Qin, H.-L. *Green Chem.* **2018**, *20*, str. 4790-4833; (d) Hoffmann, N. *Chem. Review.* **2008**, *108*, str. 1053-1092.
- [14] Pawlowski, R.; Skorka, P.; Stodulski, M. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, str. 4462-4486.
- [15] McAtee, R. C.; McClain, E. J.; Stephenson, C. R. J. *Trends Chem.* **2019**, *1*, str. 111-125.
- [16] Mede, T.; Jager, M.; Schubert, U. S. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, str. 7577-7627.
- [17] Polo, A. S.; Itokazu, M. K.; Murakami Iha, N. Y. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, str. 1343-1361.
- [18] de Lasa, H.; Serrano, B.; Salices, M. In *Photocatalytic Reaction Engineering*; Springer US: **2005**; Vol. 25, str. 169-183.

- [19] Lakowicz, J. R. In *Principles of Fluorescence Spectroscopy*; Springer US: Boston, MA, **2006**, str. 97-155.
- [20] N. Sutin, C. C. *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, str. 2717-2738.
- [21] (a) Balter, A. *Postępy Fizyki* **1998**, *49*, str. 347-347; (b) Balzani, V.; Credi, A.; Venturi, M. *ChemSusChem* **2008**, *1*, str. 26-58.
- [22] (a) Jo, W.-K.; Tayade, R. J. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53*, str. 2073-2084; (b) Suppan, J. *Chemia i światło*; PWN, **1997**; Vol. Warszawa.
- [23] Van, S.-P.; Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, str. 3895-3902.
- [24] (a) Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, str. 9655-9655; (b) Sharma, A.; Sharma, H. S. *Int. Rev. Neurobiol.* **2012**, *102*, str. 23-45; (c) Lawrence, S. A. *Amines Synthesis, Properties and Applications*; Cambridge University Press, **2004**.
- [25] Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, str. 10257-10274.
- [26] (a) Li, C. J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, str. 335-344; (b) Murahashi, S.; Zhang, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, str. 1490-1501.
- [27] Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, str. 1215-1292.
- [28] (a) Shi, L.; Xia, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, str. 7687-7697; (b) Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, str. 1474-1784.
- [29] Zou, Y.-Q.; Xiao, W.-J. In *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*; Wiley: **2018**, str. 93-127.
- [30] Condie, A. G.; Gonzalez-Gomez, J. C.; Stephenson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, str. 1464-1465.
- [31] Li, Z.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, str. 3672-3673.
- [32] Freeman, D. B.; Furst, L.; Condie, A. G.; Stephenson, C. R. *J. Org. Lett.* **2012**, *14*, str. 94-97.
- [33] Cai, S.; Zhao, X.; Wang, X.; Liu, Q.; Li, Z.; Wang, D. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, str. 8050-8053.
- [34] (a) Singh, I. P.; Shah, P. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2017**, *27*, str. 17-36; (b) Bhadra, K.; Suresh Kumar, G. *Mini Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, str. 1235-1247.
- [35] Abe, K.; Saitoh, T.; Horiguchi, Y.; Utsunomiya, I.; Taguchi, K. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, str. 1355-1362.
- [36] Ravelli, D.; Fagnoni, M. *ChemCatChem* **2012**, *4*, str. 169-171.
- [37] Rueping, M.; Vila, C.; Koenigs, R. M.; Poscharny, K.; Fabry, D. C. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, str. 2360-2362.
- [38] Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, str. 6898-6926.
- [39] Dai, C.; Meschini, F.; Narayanam, J. M.; Stephenson, C. R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, str. 4425-4431.
- [40] (a) Xuan, J.; Feng, Z.-J.; Duan, S.-W.; Xiao, W.-J. *RSC Adv.* **2012**, *2*, str. 4065-4068; (b) Mathis, C. L.; Gist, B. M.; Frederickson, C. K.; Midkiff, K. M.; Marvin, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, str. 2101-2104; (c) Ding, W.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J. In *Green Oxidation in Organic Synthesis* **2019**, str. 383-408; (d) Zhang, R.; Qin, Y.; Zhang, L.; Luo, S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, str. 2542-2555.

- [41] Zou, Y.-Q.; Lu, L.-Q.; Fu, L.; Chang, N.-J.; Rong, J.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, str. 7171-7175.
- [42] Bailly, C. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* **2004**, *4*, str. 363-378.
- [43] Rueping, M.; Leonori, D.; Poisson, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, str. 9615-9617.
- [44] Rusch, F.; Unkel, L. N.; Alpers, D.; Hoffmann, F.; Brasholz, M. *Chemistry (Easton)* **2015**, *21*, str. 8336-8340.
- [45] Hu, J.; Wang, J.; Nguyen, T. H.; Zheng, N. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2013**, *9*, str. 1977-2001.
- [46] Campos, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, str. 1069-1084.
- [47] McNally, A.; Prier, C. K.; MacMillan, D. W. *Science* **2011**, *334*, str. 1114-1117.
- [48] Spagnuolo, C. J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, str. 1113-1113.
- [49] Miyake, Y.; Nakajima, K.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, str. 3338-33341.
- [50] (a) Fensterbank, L.; Goddard, J.-P.; Ollivier, C. In *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*; Wiley: **2018**, str. 25-71; (b) Williams, T. M.; Stephenson, C. R. J. In *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*; Wiley, Ed.; Wiley: **2018**, str. 73-92; (c) Gu, Q. S.; Li, Z. L.; Liu, X. Y. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, str. 170-181; (d) Xu, J. T.; Xu, G. Q.; Wang, Z. Y.; Xu, P. F. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, str. 14760-14769; (e) Chen, J. R.; Hu, X. Q.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, str. 2044-2056.
- [51] Sinibaldi, A.; Nori, V.; Baschieri, A.; Fini, F.; Arcadi, A.; Carlone, A. *Catalysts* **2019**, *9*.
- [52] Allen, A. E.; Macmillan, D. W. *Chem. Sci.* **2012**, *2012*, str. 633-658.
- [53] Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, str. 10035-10074.
- [54] (a) Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K. In *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2018**, str. 1-24; (b) Casado-Sanchez, A.; Uygur, M.; Gonzalez-Munoz, D.; Aguilar-Galindo, F.; Nova-Fernandez, J. L.; Arranz-Plaza, J.; Diaz-Tendero, S.; Cabrera, S.; Mancheno, O. G.; Aleman, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, str. 6437-6447; (c) Feng, Z. J.; Xuan, J.; Xia, X. D.; Ding, W.; Guo, W.; Chen, J. R.; Zou, Y. Q.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, str. 2037-2040; (d) McLean, E. B.; Lee, A.-L. *Tetrahedron* **2018**, *74*, str. 4881-4902.
- [55] Tóth, B. L.; Tischler, O.; Novák, Z. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, str. 4505-4513.
- [56] DiRocco, D. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, str. 8094-8097.
- [57] (a) Gandhi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, str. 9683-9692; (b) Z, D. Z.; BondZic, B. P. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, str. 6420-6425; (c) Zeitler, K.; Neumann, M. *Phys. Sci. Rev.* **2020**, *5*, str. 1-25.
- [58] Hou, H.; Zhu, S.; Atodiresei, I.; Rueping, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, str. 1277-1280.
- [59] (a) Guryev, A. A.; Hahn, F.; Marschall, M.; Tsogoeva, S. B. *Chemistry (Easton)* **2019**, *25*, str. 4062-4066; (b) Srivastava, V.; Singh, P. K.; Singh, P. P. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, str. 151041-151046; (c) Wu, L.-L.; Tang, L.; Zhou, S.-G.; Peng, Y.-J.; He, X.-D.; Guan, Z.; He, Y.-H. *Tetrahedron* **2017**, *73*, str. 6471-6478; (d) Rueping, M.; Vila, C.; Szadkowska, A.; Koenigs, R. M.; Fronert, J. *ACS Catal.* **2012**, *2*, str. 2810-2815; (e) Das, P.; Begam, H. M.; Bhunia, S. K.; Jana, R. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, str. 4048-4054.

- [60] (a) Kok, G. B.; Pye, C. C.; Singer, R. D.; Scammells, P. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, str. 4806-4811; (b) Murahashi, S.; Naota, T.; Yonemura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, str. 8256-8258; (c) Richardson, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, str. 247-253.
- [61] (a) Nitsche, C.; Steuer, C.; Klein, C. D. *Biorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, str. 7318-7337; (b) Bruton, G.; Huxley, A.; O'Hanlon, P.; Orlek, B.; Eggleston, D.; Humphries, J.; Readshaw, S.; West, A.; Ashman, S.; Brown, M.; Moore, K.; Pope, A.; O'Dwyer, K.; Wang, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, str. 351-356; (c) Venkatraman, S.; Velazquez, F.; Wu, W.; Blackman, M.; Chen, K. X.; Bogen, S.; Nair, L.; Tong, X.; Chase, R.; Hart, A.; Agrawal, S.; Pichardo, J.; Prongay, A.; Cheng, K.-C.; Girijavallabhan, V.; Piwinski, J.; Shih, N.-Y.; Njoroge, F. G. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, str. 336-346.
- [62] Zhang, Y.; Riemer, D.; Schilling, W.; Kollmann, J.; Das, S. *ACS Catal.* **2018**, *8*, str. 6659-6664.
- [63] (a) Iqbal, N.; Cho, E. J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, str. 2187-2192; (b) Naya, S.-i.; Niwa, T.; Negishi, R.; Kobayashi, H.; Tada, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, str. 13894-13897; (c) Srogl, J.; Voltrova, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, str. 843-845; (d) Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, str. 1479-1483.
- [64] (a) Chen, B.; Wang, L.; Gao, S. *ACS Catal.* **2015**, *5*, str. 5851-5876; (b) Ma, L.; Lin, W. In *Functional Metal-Organic Frameworks: Gas Storage, Separation and Catalysis*; Schröder, M., Ed.; Springer Berlin, **2010**, str. 175-205.
- [65] Wang, Z. Q.; Hu, M.; Huang, X. C.; Gong, L. B.; Xie, Y. X.; Li, J. H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, str. 8705-8711.
- [66] (a) Rueping, M.; Zhu, S.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, str. 8679-8681; (b) Zhu, S.; Rueping, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, str. 11960-11962.
- [67] Gao, X.-W.; Meng, Q.-Y.; Xiang, M.; Chen, B.; Feng, K.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, str. 2158-2164.
- [68] Layer, R. W. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, str. 489-510.
- [69] (a) Aljamali, N.; Hadi, M.; Mohamad, M.; Salih, L.; Aljamali, N. *Journals. Pub.* **2019**, *5*, str. 20-32; (b) Patil, R. D.; Adimurthy, S. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, str. 726-744.
- [70] (a) Khampuanbut, A.; Santalelat, S.; Pankiew, A.; Channei, D.; Pornsuwan, S.; Faungnawakij, K.; Phanichphant, S.; Inceesungvorn, B. *J. Colloid Interface Sci.* **2020**, *560*, str. 213-224; (b) Xiao, Y.; Huang, Y.; Xue, S.; Zhao, J. *Appl. Catal.* **2020**, *265*, str. 118596-118598; (c) Unkel, L. N.; Malcherek, S.; Schendera, E.; Hoffmann, F.; Rehbein, J.; Brasholz, M. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, str. 2870-2876.
- [71] Riemer, D.; Schilling, W.; Goetz, A.; Zhang, Y.; Gehrke, S.; Tkach, I.; Hollóczki, O.; Das, S. *ACS Catal.* **2018**, *8*, str. 11679-11687.
- [72] Musiol, R.; Serda, M.; Hensel-Bielowka, S.; Polanski, J. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, str. 1960-1973.
- [73] Kaur, K.; Jain, M.; Reddy, R. P.; Jain, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, str. 3245-3264.
- [74] Richter, H.; García Mancheño, O. *Org. Lett.* **2011**, *13*, str. 6066-6069.
- [75] (a) Ni, M.; Zhang, Y.; Gong, T.; Feng, B. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, str. 824-831; (b) Jia, X.; Peng, F.; Qing, C.; Huo, C.; Wang, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, str. 4030-4033; (c) Huo, C.; Yuan, Y.; Wu, M.; Jia, X.; Wang, X.; Chen, F.; Tang, J. *Angew. Chem. Int.* **2014**, *53*, str. 13544-13547.

- [76] He, Y.; Yan, B.; Tao, H.; Zhang, Y.; Li, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, str. 3816-3823.
- [77] Yang, X.; Li, L.; Li, Y.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, str. 12433-12442.
- [78] Dong, W.; Hu, B.; Gao, X.; Li, Y.; Xie, X.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, str. 8770-8776.
- [79] Schendera, E.; Unkel, L. N.; Huyen Quyen, P. P.; Salkewitz, G.; Hoffmann, F.; Villinger, A.; Brasholz, M. *Chemistry (Easton)* **2020**, *26*, str. 269-274.
- [80] Itoh, A.; Okada, A.; Yuasa, H.; Fujiya, A.; Tada, N.; Miura, T. *Synlett* **2015**, *26*, str. 1705-1709.
- [81] Tao, C.; Wang, B.; Sun, L.; Liu, Z.; Zhai, Y.; Zhang, X.; Wang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, str. 328-332.
- [82] Iqbal, N.; Cho, E. J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, str. 2187-2192.
- [83] (a) Aygun, A.; Pindur, U. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, str. 1113-11127; (b) Gul, W.; Hamann, M. T. *Life Sci.* **2005**, *78*, str. 442-453; (c) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, str. 4489-4497; (d) Sato, A.; Fenical, W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, str. 481-484; (e) Zhang, M.-Z.; Chen, Q.; Yang, G.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, str. 421-441.
- [84] Leboho, T. C.; Michael, J. P.; van Otterlo, W. A.; van Vuuren, S. F.; de Koning, C. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, str. 4948-51.
- [85] Festa, A. A.; Voskressensky, L. G.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, str. 4401-4423.
- [86] Caspar J., M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, str. 5583-5590.
- [87] Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K. In *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*; Wiley: **2018**, str. 1-24.
- [88] (a) Gribble, G. W. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, str. 735-736; (b) Desjardins, S.; Jacquemot, G.; Canesi, S. *Synlett* **2012**, *23*, str. 1497-1500; (c) Feng, J.-B.; Wei, D.; Gong, J.-L.; Qi, X.; Wu, X.-F. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, str. 5082-5084.
- [89] Sharma, S.; Sharma, A. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, str. 4384-4405.
- [90] Lewis E. Manring, M. K., S. Foote *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, str. 2523-2526.
- [91] Muff, J.; Bennedsen, L. R.; Søgaard, E. G. *J. Appl. Electrochem.* **2011**, *41*, str. 599-607.
- [92] (a) Krumova, K.; Cosa, G. In *Singlet Oxygen: Applications in Biosciences and Nanosciences, Volume 1*; The Royal Society of Chemistry: **2016**; Vol. 1, str. 1-21; (b) Ouannes, C.; Wilson, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, str. 6527-6528; (c) Nosaka, Y.; Nosaka, A. Y. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, str. 11302-11336.
- [93] Montalti, M., Credi, A., Prodi, L., Gandolfi, M. *CRC Press* **2006**.
- [94] E. Baciocchi, T. D.; Giacco, A. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, str. 4791-4.
- [95] Baciocchi, E.; Del Giacco, T.; Lapi, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, str. 4791-4794.
- [96] da Silva, C. M.; da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; de Resende, M. A.; Martins, C. V. B.; de Fátima, Â. *Journal of Advanced Research* **2011**, *2*, str. 1-8.
- [97] Martin, S. F. *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, str. 195-204.
- [98] Duret, G.; Quinlan, R.; Bisseret, P.; Blanchard, N. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, str. 5366-5382.

- [99] Anaya de Parrodi, C.; Juaristi, E. *Synlett* **2006**, 2006, str. 2699-2715.
- [100] Swain, S. P.; Mohanty, S. *ChemMedChem* **2019**, 14, str. 291-302.
- [101] (a) Bielski, B. H. J.; Cabelli, D. E.; Arudi, R. L.; Ross, A. B. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1985**, 14, str. 1041-1100; (b) Nicholas, A. M. d. P.; Arnold, D. R. *Can. J. Chem.* **1982**, 60, str. 2165-2179; (c) Walton, J. C. *The Journal of Physical Chemistry a* **2017**, 121, str. 7761-7767; (d) Wenzel, T. J. *Anal. Bioanal. Chem.* **2013**, 405, str. 7903-7904.
- [102] Ahmed, W.; Zhang, S.; Yu, X.; Yamamoto, Y.; Bao, M. *Green Chem.* **2018**, 20, str. 261-265.
- [103] Stanek, F.; Pawłowski, R.; Morawska, P.; Bujok, R.; Stodulski, M. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, str. 2103-2112.
- [104] Stanek, F.; Pawłowski, R.; Mlynarski, J.; Stodulski, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, str. 6624-6628.
- [105] Heaney, H.; Papageorgiou, G.; Wilkins, R. *Tetrahedron* **1997**, 53, str. 2941-2958.
- [106] Ferdinandi, E. S.; Hicks, D. R.; Verbestel, W.; Raman, P. *J. Labelled Comp.* **1977**, XIV.
- [107] Shimizu, T.; Enomoto, M.; Taka, H.; Kamigata, N. *J. Org. Chem* **1999**, 64, str. 8242-8247.
- [108] Hanada, S.; Tsutsumi, E.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *J. Am. Chem.Soc.* **2009**, 131, str. 15032-15040.
- [109] Feng, R.; Yao, J.; Liang, Z.; Liu, Z.; Zhang, Y. *J. Org. Chem* **2013**, 78, str. 3688-3696.
- [110] Xiang, L. X., G.; Yongjuan, L.; Pixu, L.; *ACS Catal.* **2014**, 4, str. 1897-1900.
- [111] Costi, R., Crucitti, G., Pescatori L., Messori, A., Scipione, L., Tortorella, L., Amoroso, A., Crespan, E., Campiglia, E., bMaresca B., Porta, A., Granata, I., Novellino, E., Gouge J., Delarue, J., Maga G., Santo R. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, str. 7431-7441.
- [112] Zhang, B.; Liu, B.; Chen, J.; Wang, J.; Liu, M. *Tetrahedron Letters* **2014**, 55, str. 5618-5621.
- [113] Shan, S.; Ding, C.; Zhang, G.; Lei, J.; Han, X.; Luan, Y. *Synlett* **2015**, 26, str. 779-784.
- [114] Melnes, S.; Bayer, A.; Gautun, O. R. *Tetrahedron* **2012**, 68, str. 8463-8471.
- [115] Sun, H. B.; Gong, L.; Tian, Y. B.; Wu, J. G.; Zhang, X.; Liu, J.; Fu, Z.; Niu, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, str. 9456-9460.
- [116] Shafir, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, str. 8742-8743.
- [117] Riemer, D.; Schilling, W.; Goetz, A.; Zhang, Y.; Gehrke, S.; Tkach, I.; Holloczki, O.; Das, S. *ACS Catal.* **2018**, 8, str. 11679-11687.
- [118] Sakai, N.; Takeoka, M.; Kumaki, T.; Asano, H.; Konakahara, T.; Ogiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, str. 6448-6451.
- [119] Castillo, J. C.; Jimenez, E.; Portilla, J.; Insuasty, B.; Quiroga, J.; Moreno-Fuquen, R.; Kennedy, A. R.; Abonia, R. *Tetrahedron* **2018**, 74, str. 932-947.
- [120] Li, Y.; Li, B.; Zheng, J.; Zeng, W.; Chen, L. *Synthesis* **2016**, 49, str. 1349-1355.
- [121] Li, T.; Cui, X. X.; Sun, L. L.; Li, C. B. *RSC Adv.* **2014**, 4, str. 33599-33606.
- [122] Gopalaiah, K.; Saini, A. *Catalysis Letters* **2016**, 146, str. 1648-1654.
- [123] Neuvonen, H.; Neuvonen, K.; Fulop, F. *J Org Chem* **2006**, 71, str. 3141-8.

- [124] Fertig, R.; Irrgang, T.; Freitag, F.; Zander, J.; Kempe, R. *ACS Catal.* **2018**, *8*, str. 8525-8530.
- [125] Rothenberg, G.; Downie, A. P.; Raston, C. L.; Scott, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, str. 8701-8708.
- [126] Schmeyers, J.; Toda, F.; Boy, J.; Kaupp, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, str. 989-994.
- [127] Singsardar, M.; Laru, S.; Mondal, S.; Hajra, A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, str. 4543-4550.
- [128] Ren, R.; Ma, J. *RSC Adv.* **2015**, *5*, str. 74802-74810.
- [129] Krzeszewski, M.; Thorsted, B.; Brewer, J.; Gryko, D. T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, str. 3119-28.
- [130] Byun, E.; Hong, B.; De Castro, K. A.; Lim, M.; Rhee, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, str. 9815-7.
- [131] R. Katritzky, H. H., J. Wang *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, str. 4951-4956.
- [132] Esteruelas, M. A.; Honczek, N.; Oliván, M.; Oñate, E.; Valencia, M. *Organometallics* **2011**, *30*, str. 2468-2471.
- [133] Zhang, L. J.; Wu, B.; Zhou, Y. Q.; Xia, J.; Zhou, S. L.; Wang, S. W. *Chinese Journal of Chemistry* **2013**, *31*, str. 465-471.



B. Org. 427/21

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

Org.B.427/21



8000000342984