



Anna Kamila Purc

Nowe pochodne diketopirolopiroli – synteza i właściwości fizykochemiczne

Promotor:

Prof. Daniel T. Gryko

A-21-6
K-C-125
K-C-130
K-C-123

Praca doktorska wykonana w Instytucie Chemii Organicznej PAN

w latach 2011-2016

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.390/16



90000000194863

Warszawa 2016

Projekt realizowany w ramach programu TEAM Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej



**Fundacja na rzecz
Nauki Polskiej**

B. Org. 390/16



*Pragnę serdecznie podziękować **Prof. Danielowi T. Gryko** za ogromną życzliwość i wyrozumiałość oraz wszelką pomoc w opracowywaniu niniejszej pracy doktorskiej.*

*Dziękuję **Dr Beacie Koszarnej, Dr. Mariuszowi Tasiorowi, Dr Olenie Vakulyuk** oraz **Dr. Eugenijowi Poronikowi** za cenne uwagi merytoryczne i inspirujące rozmowy.*

*Dziękuję **Markowi Węclawskiemu, Ernestowi Sebai, Dr Anicie Janidze, Dr. Markowi Grzybowskiemu, Dr. Dominikowi Koszelewskiemu, Dr. Arturowi Jeżewskiemu, Kamilowi Skoniecznemu** oraz pozostałym członkom **Zespołu X** za wspiane chwile wspólnie spędzone w laboratorium, życzliwość i przyjazną atmosferę.*

*Dziękuję **Dr n med. Elizie Głodkowskiej-Mrówce** z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za wykonanie zdjęć komórek metodą mikroskopii fluorescencyjnej, **Dr Marzenie Banasiewicz** z Instytutu Fizyki PAN za pomoc w badaniach widm absorpcji i fluorescencji, a także pozostałym współpracownikom za wykonanie badań fotofizycznych zsyntezowanych przeze mnie związków.*

*Szczególne podziękowania składam mężowi **Lukaszowi Purcowi** oraz **Wojtusowi** za cierpliwość, wyrozumiałość oraz codzienne wskazywanie, czym jest szczęście, a także tacie **Czesławowi Dubielowi** za wsparcie i cenne życiowe rady.*

Niniejszą pracę dedykuję mamie

Jadwidze Dubiel

Nowe pochodne diketopirolopiroli – synteza i właściwości fizykochemiczne

Anna Kamila Purc

Promotor: Prof. Daniel T. Gryko

Nadrzędnym celem pracy doktorskiej było otrzymanie pochodnych diketopirolopiroli (DPP) posiadających jak najkorzystniejsze własności optyczne. Realizacja tego zadania osiągnęłam poprzez syntezę diketopirolopiroli zawierających dwie jednostki benzofuranu połączone z rdzeniem w pozycji 2. Pomimo konieczności opracowania nowych warunków syntezy substratów w postaci cyjanobenzofuranów, udało mi się zsyntetyzować 12 *N,N'*-dialkilo-bis(benzofuranylo)diketopirolopiroli. Najlepsze własności optyczne obserwowałam dla barwników z podstawnikami dialkiloaminowymi w pozycji 6 benzofuranu. Charakteryzowały się one zieloną barwą oraz wysokim molowym współczynnikiem absorpcji, a ponadto silną fluorescencją i bardzo wysoką absorpcją dwufotonową.

Zsyntezowałam także bibliotekę *N,N'*-dialkilo-bis(pirydylo)diketopirolopiroli, dzięki czemu udało mi się zbadać zależności pomiędzy ich strukturą a właściwościami optycznymi. Otrzymane związki charakteryzowały się ciekawymi własnościami optycznymi. Jedynie w przypadku, gdy podstawnik morfolinowy położony był w pozycji *meta* względem rdzenia DPP i *orto* względem atomu azotu, otrzymany barwnik wykazywał się skrajnie niską fluorescencją. W toku dalszych badań odkryłam, że absorpcja i fluorescencja tego związku silnie zależą od pH roztworu. Zarówno dodatek kwasu jak i zasady powodował wzrost wydajności kwantowej fluorescencji, co umożliwiło wykonanie badań biologicznych z wykorzystaniem mikroskopii fluorescencyjnej.

Przeprowadzone przeze mnie badania reaktywności diketopirolopiroli w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji z wytworzonymi *in situ* ylidami iminiowymi wykazały, że struktura diketopirolopiroli zawiera wiązania wystarczająco spolaryzowane, aby mogły ulegać wspomnianej reakcji, jednak jej produkty charakteryzują się bardzo niską stabilnością.

Ponadto, otrzymałam pochodną diketopirolopiroli zawierającą aromatyczny podstawnik elektronodonorowy na amidowym atomie azotu. Badania dynamiki transferu elektronu pozwoliły na stwierdzenie, że po wzbudzeniu i rozdziale ładunków cząsteczka przebywa w takim stanie relatywnie długo, co jest szczególnie ważne w potencjalnych zastosowaniach w elektronice i fotonice.

New derivatives of diketopyrrolopyrroles – synthesis and photophysical properties

Anna Kamila Purc

Supervisor: Prof. Daniel T. Gryko

The primary goal of the dissertation was the synthesis of diketopyrrolopyrrole derivatives possessing useful optical properties. This task was achieved through the synthesis of diketopyrrolopyrroles comprising two benzofuran units attached to the core in position 2. Despite the need to develop new variants of cyanobenzofuranes' synthesis, I was able to synthesize 12 *N,N'*-dialkyl-bis(benzofuranyl)diketopyrrolopyrroles. The best optical properties were observed for dyes bearing dialkylamino substituents at the position 6 of benzofuranes. The dyes were characterized by a green color and a high molar absorption coefficient. Fluorescence and two-photon absorption were also very strong.

I synthesized a library of *N,N'*-dialkyl-bis(pyridyl)diketopyrrolopyrroles, so that I was able to examine the relationship between their structure and optical properties. The obtained compounds were characterized by interesting optical properties. Only in one case, when the morpholine substituent was located in the *meta* position relative to the chromophore core and *ortho* to the nitrogen atom, the resulting dye possessed extremely low fluorescence. Upon further research, I discovered that the absorption and fluorescence of this compound strongly depends on the pH. The addition of acid or base caused an increase in fluorescence quantum yield, which enabled biological research using fluorescence microscopy.

Investigation of reactivity of diketopyrrolo-pyrroles in reaction of 1,3-dipolar cycloaddition with *in situ* generated iminium ylides showed that the structure of diketopyrrolopyrroles possesses bonds polarized enough to be able to undergo such a reaction, but the products were characterized by very poor stability.

Moreover, I prepared a diketopyrrolopyrrole derivative possessing electron-donating aryl substituent on one of amide nitrogen atoms. The study of the dynamics of electron transfer allowed to conclude that after the excitation and charge separation the molecule stays in such a state for a relatively long time, which is especially important for potential applications in electronics and photonics.

Wyniki badań opisanych w niniejszej pracy zostały częściowo opublikowane:

1. „Strategy towards large two-photon absorption cross-sections for diketopyrrolopyrroles”, Anna Purc, Krzysztof Sobczyk, Yusuke Sakagami, Akihiro Ando, Kenji Kamada, Daniel T. Gryko, *J. Mater. Chem. C*, **2015**, 3, 742-749.
2. „Modulation of the fluorescence properties of diketopyrrolopyrroles via various electron-rich substituents”, Anna Purc, Marzena Banasiewicz, Eliza Głodkowska-Mrowka, Daniel T. Gryko, *J. Mater. Chem. C*, **2016**, 4, 2877-2885.
3. „Gating That Suppresses Charge Recombination–The Role of Mono-*N*-Arylated Diketopyrrolopyrrole”, Anna Purc, Eli M. Espinoza, Rashid Nazir, Juan J. Romero, Kamil Skonieczny, Artur Jeżewski, Jillian M. Larsen, Daniel T. Gryko, Valentine I. Vullev, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 12826–12832.

Wyniki badań przedstawiono również na następujących konferencjach naukowych:

1. „Quadrupolar diketopyrrolopyrroles – synthesis and optical properties”, (plakat), 15th Tetrahedron Symposium, Londyn, 24-27.06.2014.
2. „Quadrupolar Fluorescent Functional Dyes based on DPP chromophore” (prezentacja ustna), TEAM Conference, Warszawa, 16.05.2014.
3. „Strategy towards large two-photon absorption cross-sections for diketopyrrolopyrroles”, (plakat), 16th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (**ISNA 2015**), Madryt, 5-10.07.2015.

Wykaz skrótów:

Φ_{fl}	wydajność kwantowa fluorescencji
σ_2	przekrój czynny na absorpcję dwufotonową
2PA	absorpcja dwufotonowa (<i>ang.</i> two-photon absorption)
2PEF fluorescence)	fluorescencja wzbudzana dwufotonowo (<i>ang.</i> two-photon excited fluorescence)
A	grupa elektronoakceptorowa
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
D	grupa elektronodonorowa
DCM	dichlorometan
DMA	<i>N,N</i> -dimetyloacetamid
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	dimetylosulfotlenek
DPP	diketopirolopirole
dppf	1,1'-bis(difenylofosfino)ferrocen
EG	etano-1,2-diol
Et	etyl
Hex	heksyl
KHMDS	bis(trimetylosililo)amidek potasu
mCPBA	kwask <i>meta</i> -chloronadbenzoesowy
Mes	mezytyl, 2,4,6-trimetylofenyl
NLT	transmisja nieliniowa (<i>ang.</i> nonlinear transmission)
NMP	<i>N</i> -metylopirolidon
Oct	oktyl
OPA	absorpcja jednofotonowa (<i>ang.</i> one-photon absorption)
PTC	kataliza przeniesienia fazowego (<i>ang.</i> phase-transfer catalysis)
RuPhos	2-dicykloheksylofosfino-2',6'-diizopropoksybifenyl



TBAHS	wodorosiarczan tetrabutylamoniowy
temp. pok.	temperatura pokojowa
temp. wrz.	temperatura wrzenia
TFA	kwasy trójfluorooctowe
TFAA	bezwodnik kwasu trójfluorooctowego
TICT	wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie ładunku z obrotem wokół wiązania (<i>ang.</i> twisted intramolecular charge transfer)
THF	tetrahydrofuran
TPFM	dwufotonowa mikroskopia fluorescencyjna

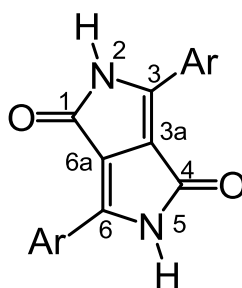
Spis treści

1. Wprowadzenie i cel pracy	17
2. Część literaturowa	20
2.1. Wstęp	20
2.2. Barwniki kwadрупolowe o budowie D- π -D oraz A- π -A.....	23
2.2.1. Stilben i distyrylobenzen w roli jednostki centralnej	23
2.2.2. Antracen w roli jednostki centralnej.....	28
2.2.3. Bifenyl w roli jednostki centralnej	30
2.2.4. Fluoren w roli jednostki centralnej.....	32
2.2.5. Dihydrofenantren w roli jednostki centralnej.....	36
2.2.6. Wiązanie potrójne w roli jednostki centralnej.....	37
2.2.7. Paracyklofany w roli jednostki centralnej	39
2.2.8. Heteroaromatyczne rdzenie w roli jednostek centralnych.....	40
2.3. Barwniki kwadрупolowe z rdzeniem o charakterze elektronoakceptorowym.....	42
2.3.1. Podstawiony stilben i podstawiony distyrylobenzen w roli jednostek centralnych ...	42
2.3.2. Homoaromatyczne rdzenie w roli jednostek centralnych.....	44
2.3.3. Ketony w roli jednostki centralnej.....	45
2.3.4. Pirydyna, pirazyna i triazyna w roli jednostek centralnych.....	46
2.3.5. Inne heteroaromatyczne jednostki centralne	48
2.4. Barwniki kwadрупolowe z rdzeniem o charakterze elektronodonorowym	53
2.4.1. Podstawiony stilben i podstawiony distyrylobenzen w roli jednostek centralnych ...	53
2.4.2. Trifenyloamina w roli jednostki centralnej	55
2.4.3. Pirol w roli jednostki centralnej.....	55
2.4.4. Pirolopirol w roli jednostki centralnej	56
2.4.5. Karbazol w roli jednostki centralnej.....	57
2.4.6. Porfiryryny w roli jednostki centralnej	57
2.4.7. Pochodne kwasu kwadratowego w roli jednostki centralnej.....	58

2.4.8. Inne heteroaromatyczne jednostki centralne	59
2.5. Absorpcja dwufotonowa pochodnych diketopirolopiroli.....	60
2.6. Synteza	68
2.7. Podsumowanie	76
3. Badania własne.....	85
3.1 Diketopirolopirole posiadające jednostki benzofurylowe.....	85
3.1.1 Synteza DPP posiadających podstawniki benzofurylowe.....	86
3.1.2. Własności optyczne DPP posiadających podstawniki benzofurylowe	94
3.1.3. Podsumowanie	105
3.2 Diketopirolopirole posiadające podstawniki pirydylowe.....	106
3.1.1 Synteza DPP posiadających podstawniki pirydynowe	107
3.1.2. Własności optyczne diketopirolopiroli posiadających podstawniki pirydylowe	120
3.2.3. Podsumowanie	133
3.3. 1,3-Dipolarna cykloaddycja	134
3.4. Synteza diketopirolopirolu bezpośrednio połączonego z donorem elektronów.....	140
3.5. Podsumowanie i wnioski.....	149
4. Część eksperymentalna:	152
4.1. Uwagi ogólne	152
4.2. Opis syntezy i charakterystyka otrzymanych związków	153
5. Literatura	190

1. Wprowadzenie i cel pracy

Diketopirolopirol (DPP, 3,6-diarylo-2*H*,5*H*-pirolo[4,3-*c*]pirolo-1,4-dion, Rysunek 1) został odkryty w 1974 r.¹ Po opracowaniu wydajnej i ekonomicznej metody syntezy pochodnych diketopirolopirolu i jej opatentowaniu przez firmę Ciba-Geigy w 1983 roku,² związki te zrobiły karierę jako czerwone pigmenty wykorzystywane do barwienia różnych luksusowych produktów. Wysoka trwałość, silna fluorescencja oraz stosunkowo łatwa możliwość modyfikacji strukturalnych to podstawowe cechy, które zdecydowały o ich sukcesie. W miarę upływu lat te cechy, dzięki którym możliwa była ich komercjalizacja, spowodowały wzrost zainteresowania z punktu widzenia nowoczesnych technologii określanych ogólną nazwą elektronika i fotonika organiczna. Przez wiele lat diketopirolopirole posiadające dwa podstawniki alkilowe na atomach azotu były najważniejszym blokiem budulcowym modyfikowanym i testowanym w urządzeniach takich jak tranzystory polowe oraz w fotowoltaice organicznej.³



Rysunek 1.

Pomimo pozoru różnorodności zarówno synteza jak i chemia diketopirolopirolu nie są jeszcze wszechstronnie zbadane. Dokładne studia literaturowe wykazują, że tylko nitryle będące pochodnymi benzenu i tiofenu były intensywnie badane.⁴ Sporadyczne prace dotyczą również syntezy pochodnych furanu i pirydyny.

Moją uwagę przyciągnęły następujące cechy diketopirolopirolu:

- (1) Silna fluorescencja. Dla wielu *N,N'*-dialkilodiketopirolopirolu wydajność kwantowa fluorescencji wynosi często około 0.9.³
- (2) Charakter elektronoakceptorowy. Zauważono, że obecność w cząsteczce sprzężonych ze sobą donorów i akceptorów elektronów sprzyja uzyskaniu wysokich przekrojów czynnych na absorpcję dwufotonową (2PA, *ang.* two-photon

absorption). Efekt ten jest szczególnie silny, gdy podstawniki te są tak ułożone, że cząsteczka ma budowę kwadrupolową lub oktupolową.

- (3) Zamiana sześcioczłonowych pierścieni aromatycznych na pięcioczłonowe powoduje zmniejszenie się kąta dwuściennego pomiędzy rdzeniem diketopirolopirolu a tymi podstawnikami ułożonymi w pozycjach 3 i 6 (Rysunek 1). Oznacza to w praktyce znacznie silniejsze oddziaływanie pomiędzy poszczególnymi częściami tych cząsteczek. Ma to wpływ na maksima absorpcji i emisji, przesunięcie Stokesa, wydajność kwantową fluorescencji oraz przekrój czynny na absorpcję dwufotonową. Przykładem obrazującym modyfikacje sprzyjające wypłaszczeniu struktury chromoforu jest *N,N'*-dimetylowy DPP z podstawnikiem fenylowym w pozycji 3 rdzenia i 2-furanylowym w pozycji 6. Kąty torsyjne wynoszą odpowiednio $31,1^\circ$ i $0,9^\circ$.⁵ Różnica wynika z wielkości pierścieni oraz obecności tylko jednego atomu wodoru w podstawniku furanylowym w pozycji sąsiadującej z atomem węgla połączonym z rdzeniem DPP. Podobny, ale mniejszy efekt obserwuje się dla diketopirolopirolu posiadających podstawnik 2-pirydylowy.³
- (4) Rdzeń diketopirolopirolu zawiera dwa wiązania podwójne węgiel-węgiel połączone z grupą elektronoakceptorową. Oznacza to, że DPP mogłyby ulegać niektórym reakcjom znanym z chemii α,β -nienasyconych estrów. Oczywiście w rezultacie takich reakcji wiązanie podwójne uległoby przemianom w wiązanie pojedyncze, a tym samym chromofor uległby zniszczeniu.

W tym kontekście, rozpoczynając pracę doktorską nakreśliłam przed sobą następujące cele:

1. Synteza i zbadanie właściwości optycznych diketopirolopirolu zawierających dwie jednostki benzofuranu połączone z rdzeniem w pozycji 2. Miałam nadzieję na uzyskanie silnie spolaryzowanych układów kwadrupolowych typu donor-akceptor-donor. W ich zaprojektowaniu zamierzałam wykorzystać elektronodonorowy charakter benzofuranu oraz możliwość umieszczenia podstawników o różnym charakterze w pozostałych pięciu pozycjach rdzenia benzofuranu. Spośród wielu związków aromatycznych 2-cyjanobenzofuran wydaje się być znakomitym substratem do syntezy diketopirolopirolu. Pięcioczłonowy pierścień furanowy odpowiada za dobrą komunikację pomiędzy poszczególnymi elementami docelowego barwnika, rozbudowana o pierścień benzenowy struktura zwiększa stabilność i zwiększa ilość sprzężonych elektronów π . Wybierając podstawniki

alkoksylowe i aminowe zamierzałam zwiększyć moc donora na peryferiach cząsteczki, a przez to uzyskać korzystne własności optyczne, w tym wyższy przekrój czynny na absorpcję dwufotonową.

2. Synteza i zbadanie właściwości optycznych diketopirolopiroli będących pochodnymi pirydyny. Pierścień pirydynowy ma inny charakter chemiczny niż benzen. Obecność dodatkowego atomu azotu z jednej strony umożliwia funkcjonalizację poprzez zmianę reaktywności podstawników, a jednocześnie wpływa na właściwości optyczne uzyskanych diketopirolopiroli. Połączenie tych elementów powinno pozwolić na uzyskanie polarnych diketopirolopiroli, których fluorescencja może być modulowana poprzez czynniki obecne w komórkach eukariotycznych takie jak pH, obecność niektórych kationów itd.
3. Przebadanie reaktywności diketopirolopiroli w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji z wytworzonymi *in situ* dipolami. Reakcje pericykliczne nie były dotychczas badane dla diketopirolopiroli, a ewentualne produkty mogłyby wzbogacić chemię związków heterocyklicznych o nieznane wcześniej struktury.
4. Zaprojektowanie i synteza niesymetrycznie podstawionego diketopirolopirolu, który mógłby posłużyć jako model do badania skrzyżowanego stanu z wewnątrzcząsteczkowym przeniesieniem ładunku (*ang.* twisted intramolecular charge-transfer, TICT). Docelowa cząsteczka zawierałaby rdzeń diketopirolopirolu jako akceptor bezpośrednio połączony z silnym donorem elektronów poprzez wiązanie N-C. Syntetycznym wyzwaniem byłoby w tym przypadku ułożenie ściśle określonego podstawnika arylowego na tylko jednym atomie azotu.

Wspólnym mianownikiem tych czterech zadań badawczych było szeroko rozumiane zbadanie reaktywności bardziej złożonych nitryli aromatycznych w reakcji syntezy diketopirolopiroli oraz możliwości ich dalszej funkcjonalizacji. Chciałam otrzymać barwniki o korzystnych, z punktu widzenia obrazowania fluorescencyjnego, właściwościach optycznych tzn. wysokiej wydajności kwantowej fluorescencji, batochromowo przesuniętej emisji i dużym przekroju czynnym na absorpcję dwufotonową.

2. Część literaturowa

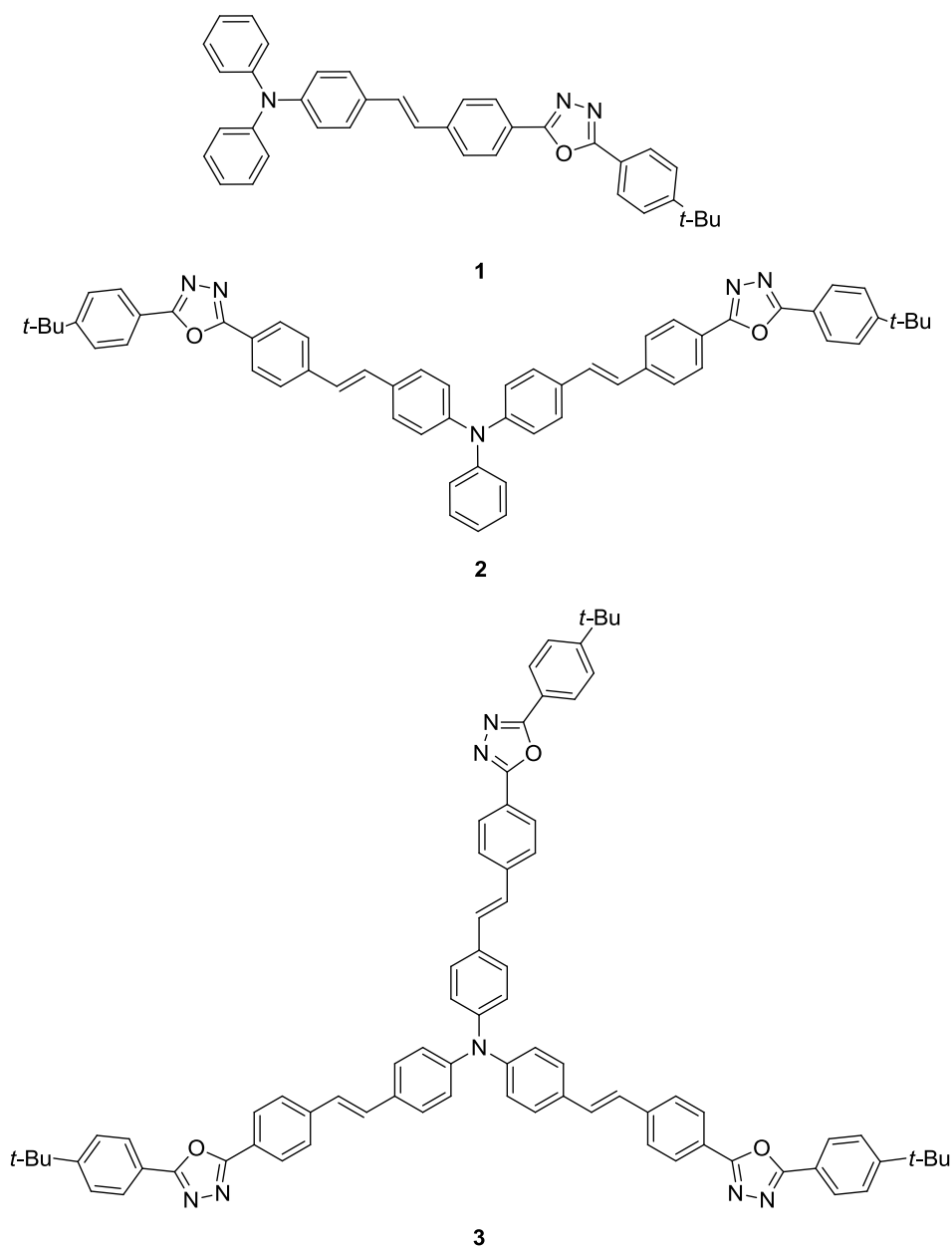
2.1. Wstęp

Barwniki kwadrupolowe π -sprężone to związki organiczne o symetrycznej budowie. Zaniedbując podstawniki alkilowe o nikłym wpływie na własności optyczne, posiadają one oś symetrii lub oś dwukrotną leżącą w płaszczyźnie chromoforu, lecz nie posiadają osi symetrii wyższych rzędów. W budowie tych związków ważna jest obecność grup elektronodonorowych (D) lub elektronoakceptorowych (A) na peryferiach cząsteczki, co wpływa na zwiększenie różnicy momentu kwadrupolowego cząsteczki w stanie podstawowym i wzbudzonym. Istotny wpływ ma także charakter elektronowy rdzenia. Najogólniej barwniki te można podzielić na te o budowie centrosymetrycznej i niecentrosymetrycznej, lub z uwagi na charakter jednostki centralnej na te o neutralnym rdzeniu (opisywane w skrócie A- π -A lub D- π -D), te o rdzeniu elektronodonorowym (A-D-A) oraz te o rdzeniu elektronoakceptorowym (D-A-D).

Chociaż pojedyncze przykłady takich związków były znane od dawna, ich rozwój rozpoczął się w latach 90-tych XX-go wieku. Nadzieje wiązane z zastosowaniem absorpcji dwufotonowej w nowoczesnych technologiach, wymusiły poszukiwania materiałów o jak najwyższym przekroju czynnym na absorpcję dwufotonową (σ_2). Wartości te dla znanych wówczas barwników takich jak rodaminę czy kumaryny nie były wystarczająco wysokie (nie przekraczały 100 GM).⁶ Intensyfikacja badań nad tą tematyką pozwoliła odkryć zależności pomiędzy strukturą, a zdolnością do absorpcji dwufotonowej.

W 1998 roku Reinhardt, Prasad i współpracownicy wyciągnęli ze swoich badań wniosek, że związki o strukturze akceptor- π -donor charakteryzują się znacznie wyższymi przekrojami czynnymi na absorpcję dwufotonową od tych o strukturze akceptor- π -akceptor.⁷ Porównywali oni związki o różnych rdzeniach i podstawnikach. Rok później ukazała się praca, w której porównanie wpływu budowy chromoforu na nieliniowe własności optyczne było bardziej uporządkowane.⁸ Trifenyloamina jako donor elektronów została połączona poprzez wiązanie podwójne z jednym, dwoma i trzema podstawnikami elektronoakceptorowymi w postaci 2-fenylo-5-(4-*tert*-butylofenylo)-1,3,4-oksadiazolu tworząc serię barwników o strukturze dipolowej, kwadrupolowej i oktupolowej (związki **1**, **2** i **3**, Rysunek 2). Związek kwadrupolowy charakteryzował się znacznie wyższym przekrojem czynnym na absorpcję dwufotonową od tego o budowie dipolowej, jednak

niższym niż związek oktapolowy. Samo powiększenie układu wiązań sprzężonych nie mogło być jedynym powodem wzrostu σ_2 , ponieważ te rosły ponad trzykrotnie między kolejnymi barwnikami (od 88, przez 275 do 600 GM dla pomiarów w femtosekundowej skali czasu). Naukowcy efekt ten nazwali kooperatywnym wzmocnieniem (*ang.* cooperative enhancement), którego definicja mówi o zwiększeniu przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową większym niż suma tych wartości dla pojedynczych chromoforów. W kolejnych latach zjawisko to obserwowano również dla innych barwników,⁹ lecz nie zawsze.¹⁰



Rysunek 2.

W odniesieniu do absorpcji dwufotonowej barwniki kwadрупolowe konkurują jedynie ze związkami o budowie okтupolowej. Te jednak posiadają wyższe masy molowe, ich synteza wymaga prowadzenia reakcji na trzech centrach jednocześnie oraz mają ograniczoną możliwość zmian rdzenia cząsteczki (pochodne trifenyloaminy lub triazyny oraz trójpodstawiony benzen).

Współczesne zainteresowanie barwnikami o budowie kwadрупolowej skupia się przede wszystkim na ich własnościach dwufotonowych. W przeciągu minionych 25 lat opublikowano wiele prac badających właściwości tych związków pod kątem takich zastosowań jak: blokowanie optyczne, trójwymiarowe optyczne przechowywanie danych, wytwarzanie struktur o wymiarach poniżej 1 mm, barwniki do terapii fotodynamicznej, miejscowe uwalnianie substancji bioaktywnych. Dla związków charakteryzujących się ponadto wysoką wydajnością kwantową fluorescencji, a czasami również solwatochromizmem i solwatofluorochromizmem potencjalne zastosowania można poszerzyć o wskaźniki fluorescencyjne, a także o dwufotonową mikroskopię fluorescencyjną (TPFM). Z uwagi na rozbudowaną strukturę sprzężonych wiązań wielokrotnych barwniki te mogą służyć w elektronice organicznej np. polimery przewodzące, organiczne diody elektroluminescencyjne (OLED, *ang.* Organic Light-Emitting Diode), organiczne tranzystory polowe (OFET, *ang.* Organic Field-Effect Transistor), organiczne układy fotowoltaiczne (OPV, *ang.* Organic Photovoltaics) w tym organiczne ogniwa słoneczne (*ang.* Organic Solar Cells).

W związku z dużym znaczeniem barwników o budowie kwadрупolowej zostały one opisane w kilku pracach przeglądowych.¹¹ Ponadto, jedna z prac była poświęcona jedynie tym związkom spośród interesującej mnie grupy, dla których zachodzi łamanie symetrii objawiające się solwatofluorochromizmem.¹² Postanowiłam zebrać informacje na temat opisanych do tej pory barwników o strukturze kwadрупolowej, wskazać jakimi względami kierowali się naukowcy projektując kolejne związki z tej grupy oraz porównać ich właściwości optyczne.

Porównywanie własności optycznych barwników o budowie kwadрупolowej nie jest proste. Wskazanie barwnika o wyższym współczynniku ekstynkcji jako lepszego jest zbyt dużym uproszczeniem biorąc pod uwagę, że dla wielu związków istnieje duża zależność położenia i wysokości maksimum absorpcji i fluorescencji od polarności rozpuszczalnika. Ponadto związek absorbujący światło niebieskie nie jest tak wartościowy jak barwnik absorbujący światło czerwone, pomimo tej samej wartości współczynnika ekstynkcji.

Jeszcze trudniejsze wydaje się porównywanie przekrojów czynnych na absorpcję dwufotonową, które jest utrudnione z powodu stosowania różnych technik i warunków pomiaru. Można to zaobserwować porównując wyniki pomiarów dla jednej próbki badanej różnymi metodami. Dla przykładu pomiar nanosekundowy metodą nieliniowej transmisji daje wyższe wyniki w porównaniu z pomiarem femtosekundowym dla tej samej próbki, zaś w przypadku pomiaru fluorescencji wzbudzanej dwufotonowo femto- i nanosekundowe pomiary są niemal takie same. Ponadto, błąd pomiaru przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową jest dość wysoki i dla większości przypadków wynosi 15% (jednak może być nawet wyższy).

Barwniki o budowie kwadrupolowej obejmują definicją ogromną ilość struktur zawierających liczne wiązania nienasycone, pierścienie homo- i heteroaromatyczne. Docelowe związki mogą również zawierać dowolne grupy funkcyjne przyłączone do rdzenia lub na peryferiach cząsteczki. W niniejszej pracy zdecydowałam się podzielić tę dużą rodzinę barwników na trzy grupy: związki o neutralnym rdzeniu takim jak wiązanie podwójne lub pierścień benzenowy obejmującą związki o budowie donor- π -donor i akceptor- π -akceptor, kwadrupole z rdzeniem o charakterze elektronodonorowym oraz kwadrupole z rdzeniem o charakterze elektronoakceptorowym. Jednostkami centralnymi dwóch ostatnich grup są najczęściej podstawione węglowodory aromatyczne, zdarzają się jednak przykłady użycia związków heteroaromatycznych takich jak: pirol, pirazyna, karbazol, itp. Dla każdej grupy zaprezentuję wybrane przykłady, pozwalające przeanalizować wpływ zmian strukturalnych na właściwości dwufotonowe.

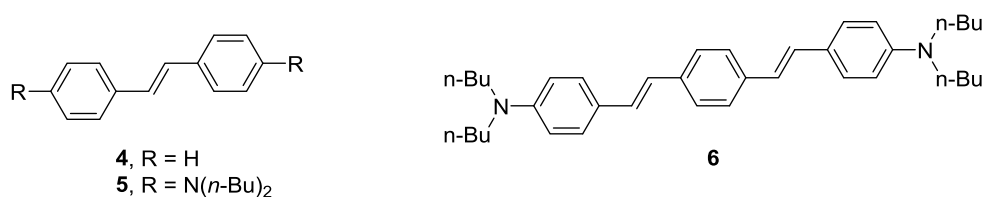
Dodatkowy rozdział chciałabym poświęcić wcześniej opisanym barwnikom kwadrupolowym posiadającym diketopirolopirol w roli jednostki centralnej, zaś ostatni rozdział części literaturowej poświęcę ogólnemu omówieniu metod syntetycznych stosowanych w syntezie związków o budowie kwadrupolowej.

2.2. Barwniki kwadrupolowe o budowie D- π -D oraz A- π -A

2.2.1. Stilben i distyrylobenzen w roli jednostki centralnej

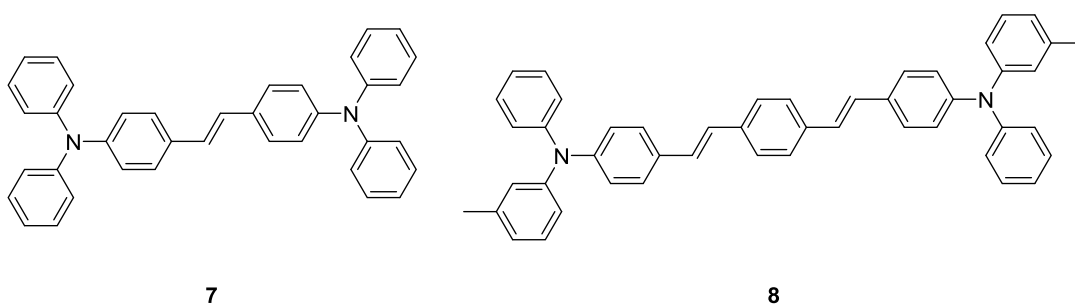
Brédas, Marder, Perry, Webb i współpracownicy w 1998 roku opublikowali porównanie *trans*-stilbenu (**4**) i bis(di-*n*-butyloamino)stilbenu (**5**, Rysunek 3).¹³ Dodanie donora elektronów w postaci grupy aminowej do sprzężonego układu wiązań spowodowało znaczący (ponad 400-krotny) wzrost wartości przekroju czynnego na absorpcję

dwufotonową. Wynika to z symetrycznego przeniesienia ładunku z atomu azotu na sprzężony rdzeń cząsteczki. Na podstawie obliczeń naukowcy doszli do wniosku, że na dalsze zwiększenie absorpcji dwufotonowej dla cząsteczek o niskim stanie podstawowym korzystnie wpływa zwiększanie zmiany momentu kwadrupolowego. Zsyntezowano bis(di-*n*-butyloaminostyrylo)benzen (**6**), w którym odległość między donorami ładunku była większa niż w przypadku związku **5**. Przekrój czynny na absorpcję dwufotonową wynoszący prawie 1000 GM dla barwnika **6**, czyli ponad 4-krotnie więcej niż dla związku **5**, potwierdził wcześniejsze przypuszczenia.



Rysunek 3.

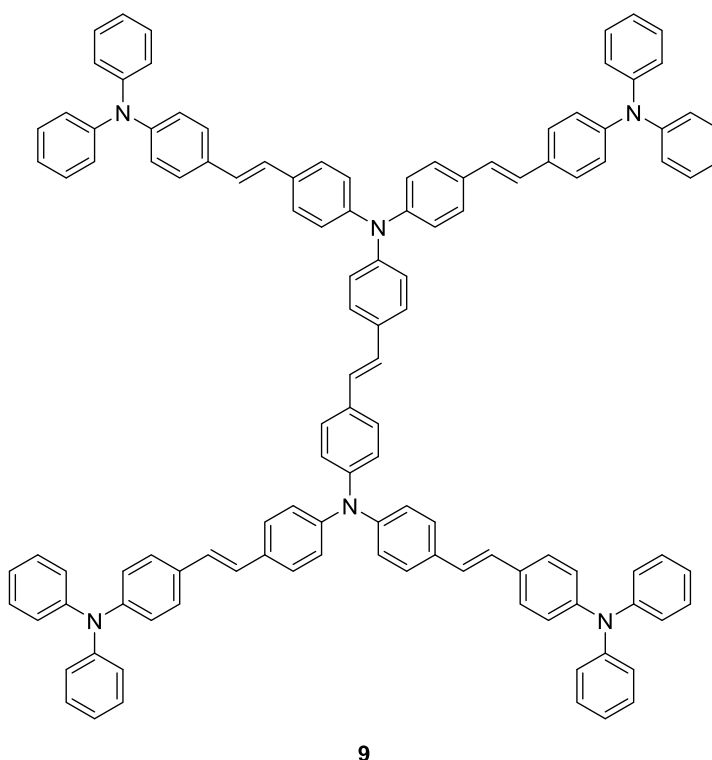
W późniejszej pracy sprawdzono, jak na własności optyczne wpłynie zmiana terminalnych podstawników aminowych (z di-butyloaminowych na difenyloaminowe).¹⁴ Przekrój czynny na absorpcję dwufotonową bis(difenyloamino)stilbenu (**7**, Rysunek 4) jest niewiele niższy od wartości uzyskanych dla barwnika **5**, a wartość ta dla związku **8** jest niższa niż dla związku **6**. Zgadza się to z pomiarem potencjału utlenienia, wskazującym, że grupa difenyloaminowa jest słabszym donorem z powodu delokalizacji wolnej pary elektronowej na terminalne pierścienie aromatyczne. Natomiast położenie maksimum absorpcji dwufotonowej przesunięte jest batochromowo i lepiej odpowiada zakresowi korzystnemu do badań biologicznych.



Rysunek 4.

Rozszerzenie układu wiązań π w związku **7** do postaci dendrymeru zaproponowali w 2003 roku Rebane i współpracownicy.^{9e} Zwiększona ilość sprzężonych wiązań oraz

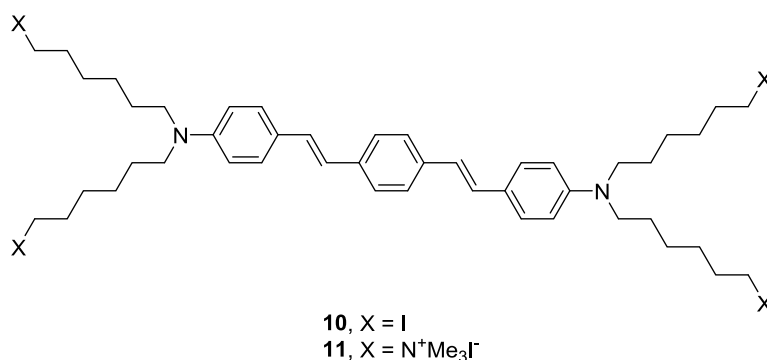
dotatkowe grupy aminowe związku **9** (Rysunek 5) potęgowane kooperatywnym wzmocnieniem powodują ponad 8-krotny wzrost przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową. Zaletą zsyntetyzowanego związku poza własnościami optycznymi jest zwarta struktura, wynikająca z faktu, że promień geometryczny cząsteczki rośnie wolniej ze wzrostem ilości monomerów w przypadku dendrymerów niż polimerów, co ma znaczenie w możliwych zastosowaniach.



9

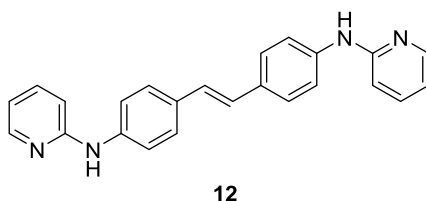
Rysunek 5.

Modyfikując cząsteczkę **7** otrzymano związek **11** (Rysunek 6) o wysokiej rozpuszczalności w wodzie.¹⁵ Jest to cecha szczególnie ważna w badaniach biologicznych i w tym kontekście określenie jak warunki wodne wpływają na absorpcję dwufotonową wydaje się bardzo ciekawe. Niestety zmniejszenie przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową pomiędzy rozpuszczalnym w toluenie związkiem **10**, a solą **11** jest znaczne (odpowiednio 910 i 330 GM). Jeszcze większą różnicę można zauważyć w jaskrawości dwufotonowej, czyli iloczynie wydajności kwantowej fluorescencji i przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową, ponieważ obok zmniejszenia przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową spada również wydajność kwantowa fluorescencji.



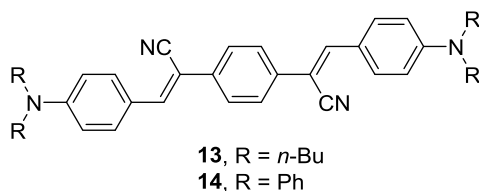
Rysunek 6.

Bardzo silną fluorescencją w układzie woda-THF (2:8) charakteryzuje się natomiast związek **12** z drugorzędową aminą podstawioną pierścieniem pirydynowym (Rysunek 7).¹⁶ Otrzymany przez Lin i współpracowników barwnik okazał się być fluorjonoforem czułym na jony Hg²⁺, gdyż jego wysoka fluorescencja ($\Phi = 0,86$) maleje jedynie w obecności wspomnianych jonów. Dzięki zastosowaniu związku **12** możliwa jest detekcja tych niebezpiecznych jonów na poziomie $4,4 \times 10^{-14}$ M, co jest wartością nawet niższą niż zalecana przez Światową Organizację Zdrowia.



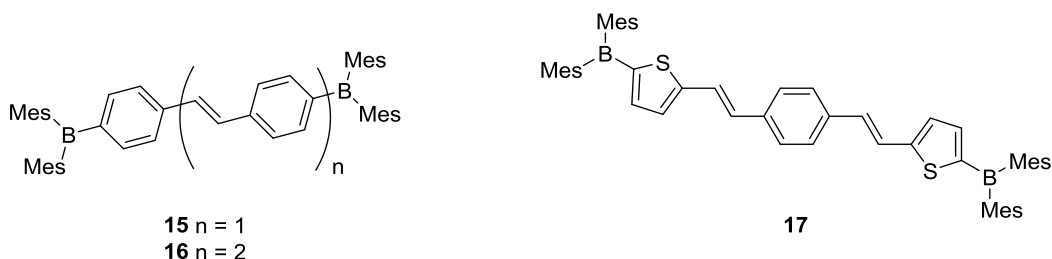
Rysunek 7.

Kolejną modyfikacją w strukturze cząsteczki **7** opisaną przez Brédasa, Mardera, Perry'ego i współpracowników jest wprowadzenie podstawników do wiązania podwójnego (Rysunek 8).¹⁷ Obecność grup cyjanowych powoduje przejście od opisywanych przeze mnie do tej pory związków o budowie D- π -D do bardziej rozbudowanych D- π -A- π -A- π -D. Zmiana ta powoduje batochromowe przesunięcie maksimum fluorescencji związków **13** i **14** w porównaniu do związków **6** i **8**. Zmniejszeniu ulega również absorpcja dwufotonowa, pomimo iż wprowadzenie dwóch grup cyjanowych powinno ułatwić przenoszenie elektronów z krańców do środka cząsteczki. Autorzy sugerują, że może być to spowodowane zbyt małą odległością między donorami a akceptorami oraz odchyleniem od płaskiej struktury, które ogranicza efektywność sprzężenia pomiędzy elementami cząsteczki.



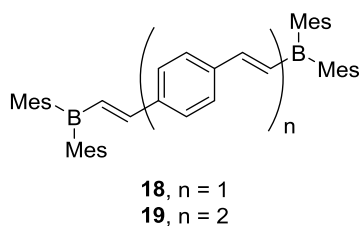
Rysunek 8.

Dopełnieniem badań dotyczących pochodnych stilbenu i distyrylobenzenu podstawionych grupami aminowymi są związki posiadające na peryferiach podstawniki elektroakceptorowe. Przykładem są cząsteczki **15** i **16** zawierające trójwartościowe atomy boru podstawione grupami mezytylowymi (Rysunek 9).¹⁸ Porównanie ich własności optycznych ze związkami z grupami aminowymi na peryferiach chromoforu wskazuje, że układ A- π -A jest równie korzystny jak D- π -D. Także w tym przypadku absorpcja dwufotonowa jest zależna od ilości sprzężonych wiązań podwójnych, zaś w przypadku zamiany dwóch pierścieni fenylowych na tiofenowe zsyntezowany związek **17** charakteryzuje się jeszcze wyższym przekrojem czynnym na absorpcję dwufotonową na poziomie 817 GM.



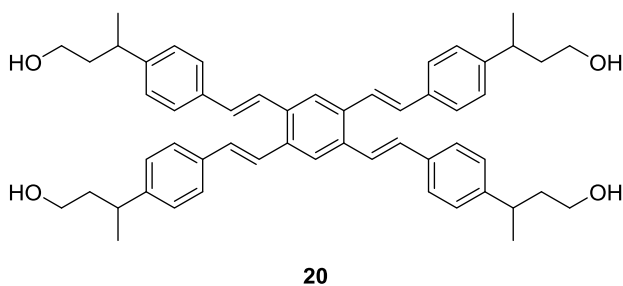
Rysunek 9.

Znacznie szerzej barwniki o budowie kwadropolowej zawierające atomu boru zostały opisane przez Mardera, Blanchard-Desce i współpracowników w 2005 roku.¹⁹ W tym miejscu warto wspomnieć o pochodnych winyloboranowych, których własności w porównaniu do aryloboranów są korzystniejsze. Pomimo, iż wprowadzenie dwóch dodatkowych wiązań podwójnych w związku **18** (Rysunek 10) zmniejsza wydajność kwantową fluorescencji, to wydłużony rdzeń barwnika **19** pozwala na zwiększenie przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową przy jednoczesnym utrzymaniu bardzo wysokiej fluorescencji.



Rysunek 10.

Podstawienie pierścienia benzenowego czterema takimi samymi grupami również prowadzi do otrzymania struktury kwadrupolowej. Rozgałęzienie struktury według wcześniej opisanych założeń powinno sprzyjać kooperatywnemu sprzężeniu, jednak brak obecności silnego donora lub akceptora sprzężonego z układem wiązań podwójnych oraz prawdopodobnie niepłaska struktura były powodem niskiego przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową związku **20**.²⁰

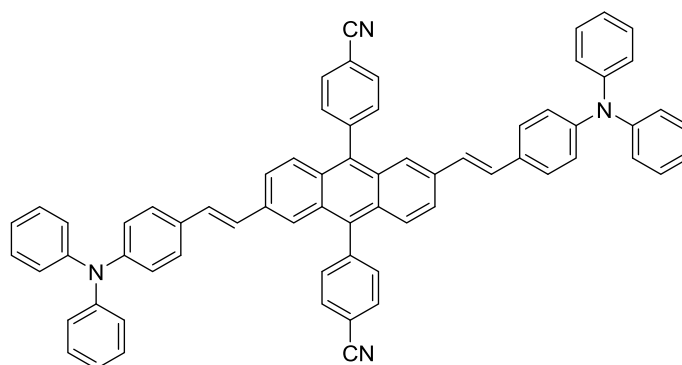


Rysunek 11.

2.2.2. Antracen w roli jednostki centralnej

Wykorzystanie pochodnych antracenu jako rdzenia cząsteczki o budowie kwadrupolowej podyktowane było nie tylko chęcią zwiększenia odległości pomiędzy donorami elektronów z zachowaniem wysokiego stopnia sprzężenia, ale również bardzo wydajną fluorescencją tego układu. Porównanie pochodnych 2,6-bis(styrylo)antracenu przez Cho i współpracowników kolejny raz wskazuje zależność własności optycznych od charakteru podstawników.²¹ Im silniejszy donor/akceptor elektronów znajduje się na peryferiach cząsteczki tym większe batochromowe przesunięcie maksimów absorpcji i fluorescencji, co związane jest ze znacznym międzycząsteczkowym przeniesieniem ładunku (*ang.* intramolecular charge transfer). Natomiast umieszczenie dwóch różnych typów podstawników jak w przypadku związku **21** (Rysunek 12) sprzyja zwiększeniu zarówno wydajności kwantowej fluorescencji jak i przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową. Wysoka jaskrawość dwufotonowa tego barwnika w połączeniu z położeniem

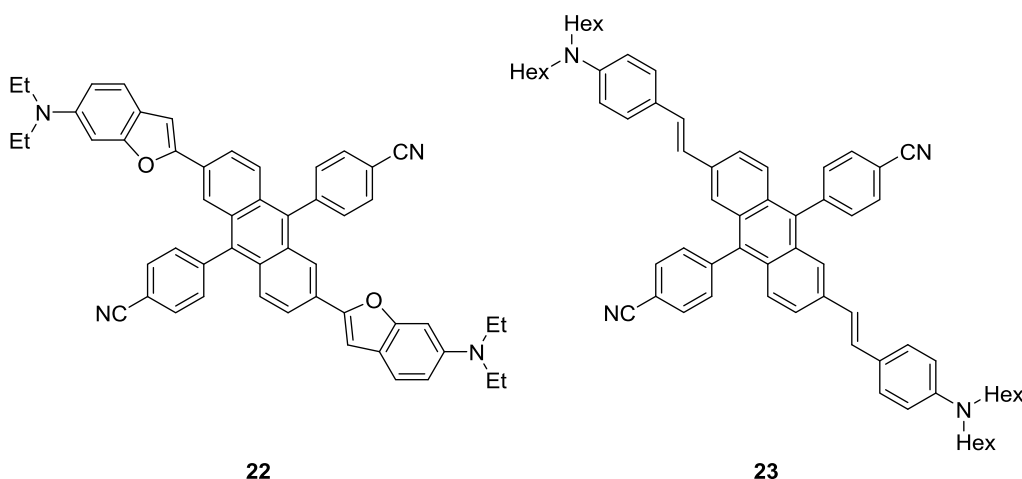
maksimum absorpcji dwufotonowej powyżej 800 nm są parametrami korzystnymi dla zastosowania w mikroskopii fluorescencyjnej wzbudzanej dwufotonowo.



21

Rysunek 12.

Podobną strukturę związku w swoich badaniach wykorzystali Jeon, Cho i współpracownicy w kolejnej pracy.²² Rezygnując z obecności wiązań podwójnych na rzecz podstawników heterocyklicznych zsyntetyzowali oni związek **22** (Rysunek 13) o znacznie przesuniętych maksimach absorpcji jedno- i dwufotonowej oraz fluorescencji w kierunku dłuższych fal w stosunku do analogicznego barwnika **23**. Obecność heteroatomu okazała się również korzystna dla zwiększenia przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową.



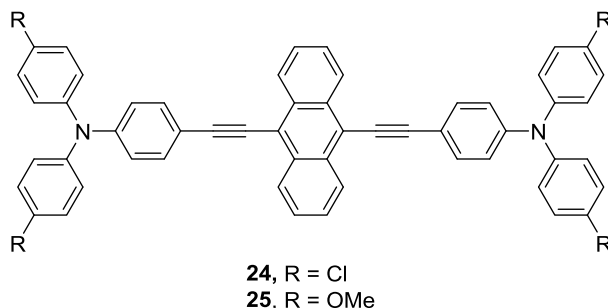
22

23

Rysunek 13.

Zastąpienie wiązań podwójnych przez potrójne uniemożliwia zachodzenie izomeryzacji *cis-trans* podczas naświetlania. Jest to szczególnie ważne dla materiałów podlegających działaniu światła lasera, m. in. podczas pomiarów absorpcji dwufotonowej.

Zsyntetyzowane przez Strehmela i współpracowników pochodne 9,10-(aryloetynylo)antracenu (Rysunek 14) posiadające podstawniki aminowe charakteryzują się prawie ilościową fluorescencją.²³ Dzięki temu jaskrawość tych barwników jest wysoka pomimo niższych wartości przekrojów czynnych na absorpcję dwufotonową.

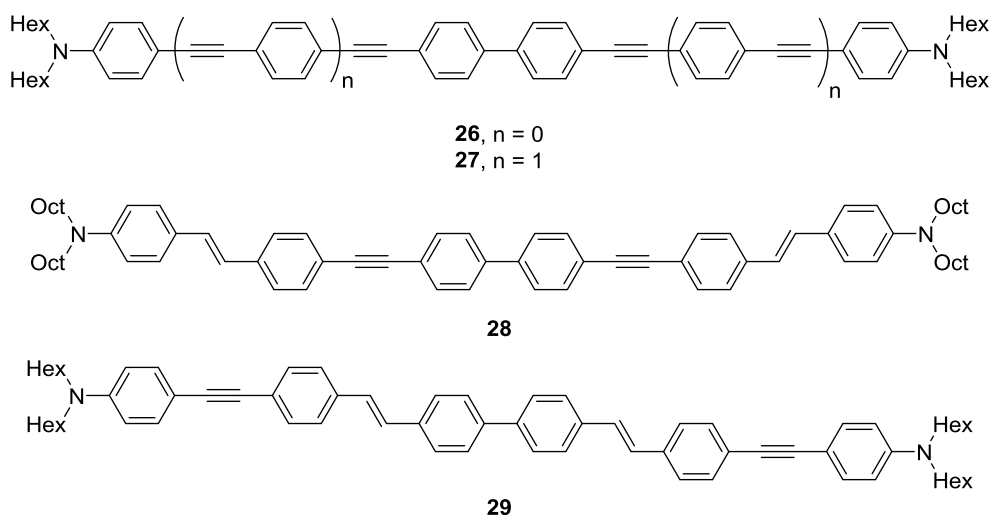


Rysunek 14.

2.2.3. Bifenyl w roli jednostki centralnej

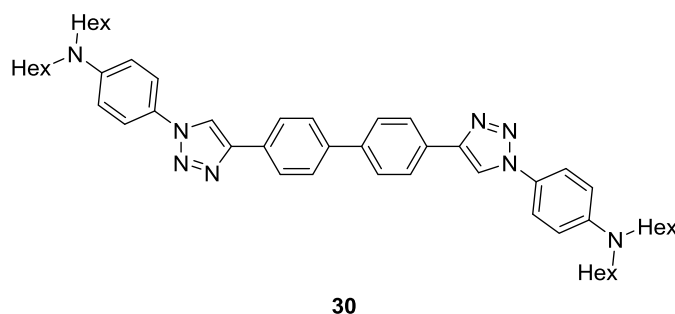
Pomimo skróconej struktury (kąt dwuścienny = $44,4^\circ$)²⁴ wynikającej z zawady sterycznej, bifenyl jest jednym z popularnych motywów strukturalnych obecnych w rdzeniu barwników o budowie kwadrupolowej. Barwniki **26-29** (Rysunek 15) zsyntetyzowane przez Blanchard-Desce i współpracowników, zawierające poza bifenylem co najmniej dwa symetrycznie ułożone wiązania potrójne, charakteryzują się bardzo wysokimi wydajnościami fluorescencji (powyżej 0,5).²⁵ Ponadto fluorescencja roztworu związku **26** przesuwana się batochromowo wraz ze wzrostem polarności rozpuszczalnika. Solwatofluorochromizm tego związku świadczy o złamaniu symetrii rozmieszczenia ładunków po wzbudzeniu cząsteczki.

Zmierzone później przekroje czynne na absorpcję dwufotonową związków **26-29** opartych na rdzeniu bifenylu okazały się niezbyt wysokie z uwagi na niepłaską strukturę i w związku z tym ograniczenie sprzężenia pomiędzy poszczególnymi elementami cząsteczki.²⁶



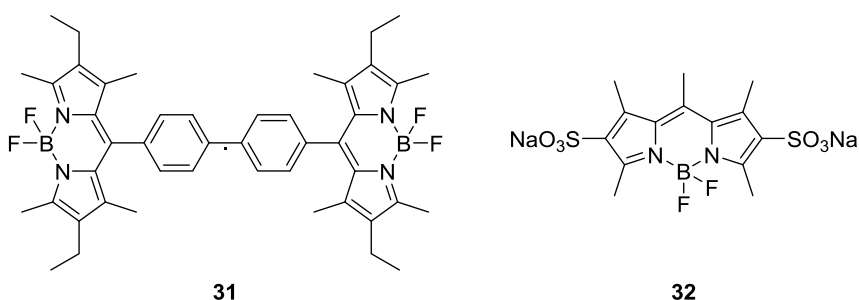
Rysunek 15.

Kolejne zmiany w podstawnikach układu bifenyłu jak wprowadzenie triazolu udowadniają, że pomimo niskich σ_2 możliwe jest zastosowanie tego typu barwników w dziedzinach związanych z absorpcją dwufotonową. W przypadku związku **30** (Rysunek 16) kluczowymi zaletami są: znakomita rozpuszczalność, długi czas życia w stanie wzbudzonym, a także możliwość modulowania zakresu fluorescencji poprzez zmianę polarności rozpuszczalnika.²⁷



Rysunek 16.

Porres i współpracownicy liczyli na zwiększenie absorpcji dwufotonowej poprzez wprowadzenie do cząsteczki ugrupowania boro-dipirometanowego (BODIPY) i tworzenie układu wielochromoforowego.²⁸ Rzeczywiście przekrój czynny na absorpcję dwufotonową związku **31** (Rysunek 17) jest ponad 5-krotnie wyższy od wartości dla soli disodowej kwasu 4,4-difluoro-1,3,5,7,8-pentametylo-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-2,6-disulfonowego (**32**). Niestety porównanie to nie obrazuje w pełni zmian w absorpcji dwufotonowej, ponieważ pomiary prowadzone były w różnych rozpuszczalnikach. Autorzy podkreślają wysoką wydajność kwantową fluorescencji otrzymanego barwnika.

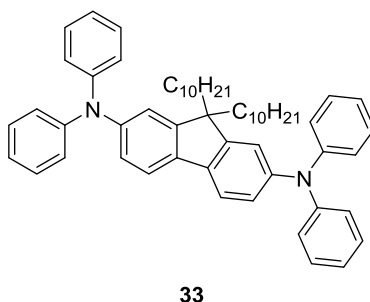


Rysunek 17.

2.2.4. Fluoren w roli jednostki centralnej

Wyplaszczenie struktury bifenyłu poprzez wprowadzenie dodatkowego mostka węglowego wydaje się być bardzo korzystne z punktu widzenia zwiększenia przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową. Delokalizacja elektronów w pochodnych fluorenu jest wysoka za sprawą nakładania się orbitali molekularnych pierścieni fenylowych, a dodatkowo związki te charakteryzują się wysoką stabilnością termiczną i fotochemiczną. Ważną zaletą wykorzystania ugrupowania fluorenylowego jest możliwość łatwej funkcjonalizacji w pozycji 9, dzięki czemu można znacząco zwiększyć rozpuszczalność syntezowanych barwników.

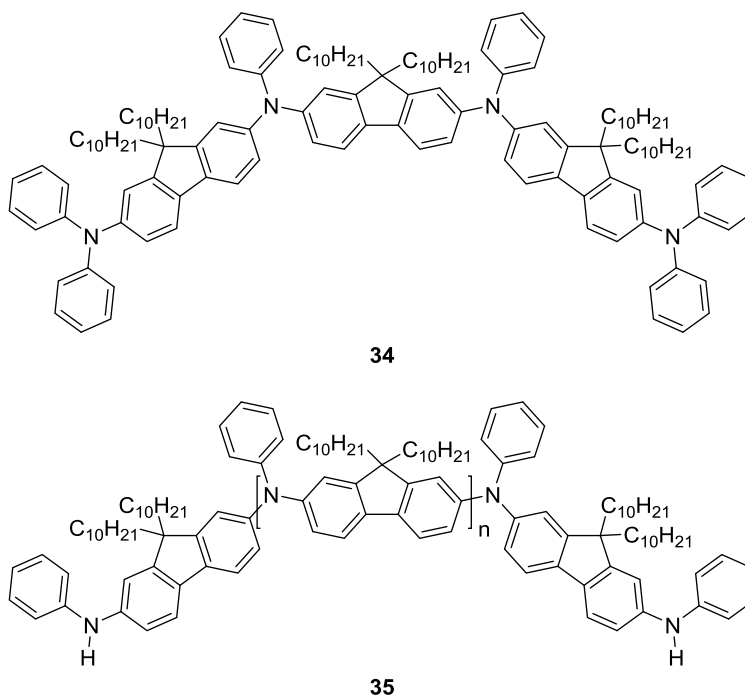
Z powyższych zalet skorzystali Belfield i współpracownicy, publikując w 2000 roku opis syntezy i własności optycznych szeregu związków zawierających ugrupowanie fluorenowe, z których znaczna większość posiadała jednak strukturę dipolową.²⁹ Jedyńm symetrycznie podstawionym barwnikiem był związek **33** (Rysunek 33), którego maksimum absorpcji znajduje się przy 378 nm, zaś fluorescencji przy 400 nm.



Rysunek 18.

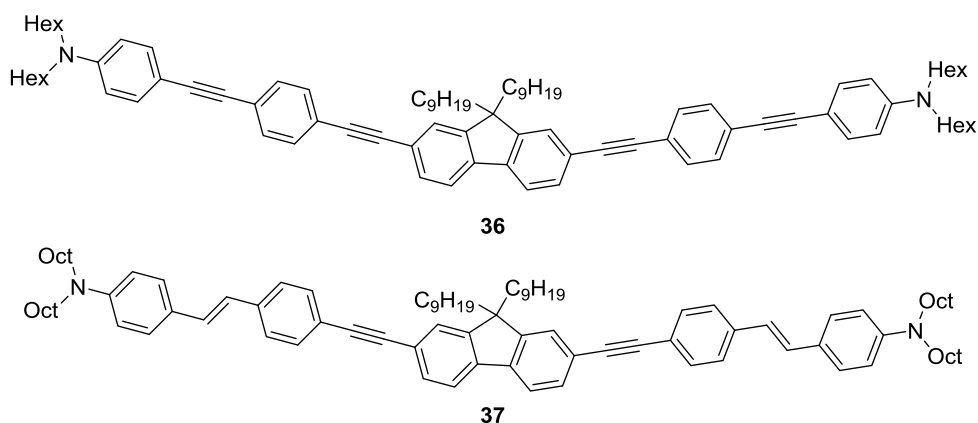
Te wstępne wyniki stały się motywacją do kontynuowania badań nad pochodnymi difenylaminofluorenu i nad rozbudowaniem jego struktury o kolejne jednostki diaminofluorenowe.³⁰ Zsyntezowany oligomer **34** i polimer **35** (Rysunek 19)

charakteryzowały się prawie ilościową wydajnością kwantową fluorescencji w odróżnieniu od związku **33** (Rysunek 18), dla którego ta wartość wynosiła od 0,4 w heksanie do 0,63 w cykloheksanonie. Obserwowane znaczne kooperatywne sprzężenie absorpcji dwufotonowej związane z rozszerzaniem struktury chromoforu nie wiąże się jednak z przesunięciem maksimum absorpcji dwufotonowej.



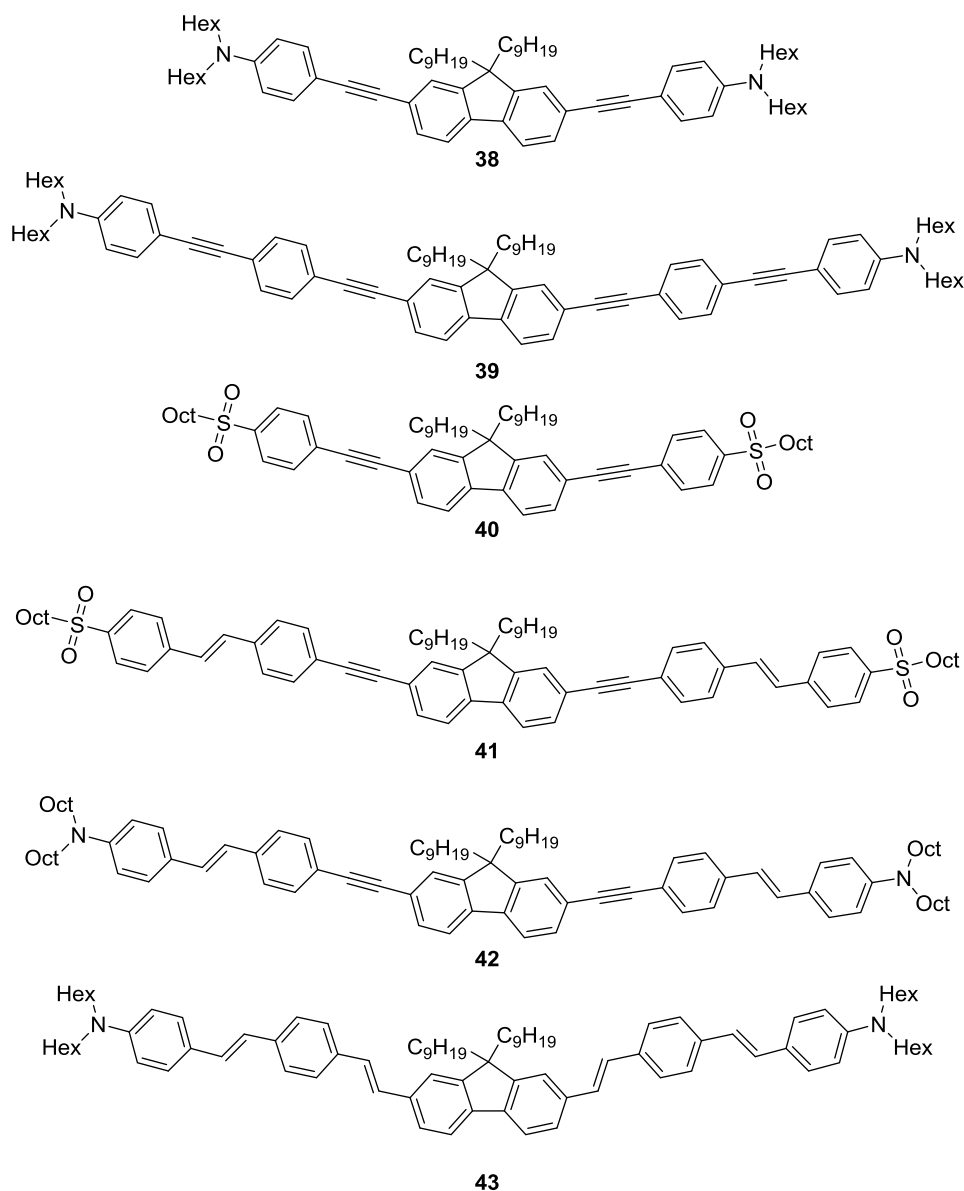
Rysunek 19.

Znaczne podobieństwo strukturalne pochodnych bifenylu i fluorenu jest powodem częstych porównań tych dwóch grup barwników. We wspomnianej wcześniej pracy Blanchard-Desce, barwniki **36** i **37** (Rysunek 20) o wypłaszczonej strukturze charakteryzują się przesuniętymi batochromowo pasmami absorpcji i fluorescencji w porównaniu do związków **26** i **28** (Rysunek 15).²⁵



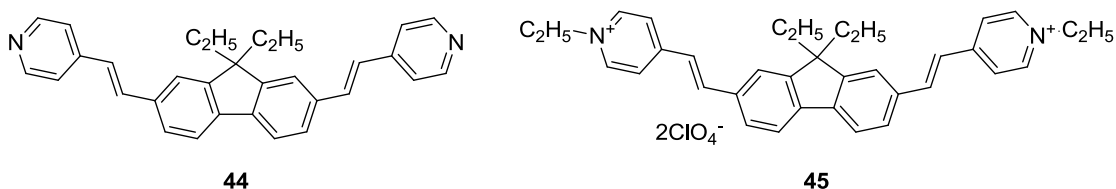
Rysunek 20.

W kolejnych latach zespół Blanchard-Desce kontynuował te badania dodając wiele nowych pochodnych.³¹ Pomimo, że wszystkie opisane przez nich związki charakteryzowały się intensywną absorpcją w bliskim ultrafiolecie i wysoką wydajnością kwantową fluorescencji, autorzy odnaleźli pewne prawidłowości pomiędzy strukturą a własnościami optycznymi. Barwniki **38** i **39** (Rysunek 21) posiadające strukturę donor- π -donor charakteryzują się znacznie wyższymi przekrojami czynnymi na absorpcję dwufotonową od barwników **40** i **41** o strukturze akceptor- π -akceptor. Okazało się również, że obecność wiązań podwójnych zamiast wiązań potrójnych powoduje batochromowe przesunięcie maksimów absorpcji i emisji oraz zwiększenie przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową, co zaobserwowano na przykładzie związków **39**, **42** i **43**.



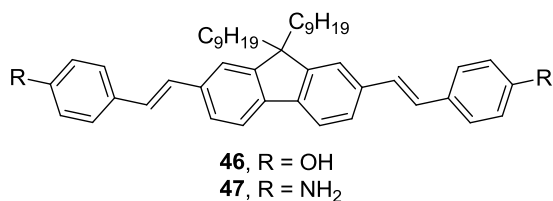
Rysunek 21.

Opublikowana w 2004 roku praca Kawamaty i współpracowników pokazała, że wprowadzenie pierścienia pirydynowego na peryferiach cząsteczki daje możliwość późniejszego przeprowadzenia związku w postać soli pirydyniowej.³² Jednocześnie wprowadzenie podstawnika silnie wyciągającego elektrony zwiększa ponad 6-krotnie przekrój czynny na absorpcję dwufotonową porównując te wartości dla związków **44** i **45** (Rysunek 22).



Rysunek 22.

W tym samym roku ukazała się praca Wertsy, Blanchard-Desce i współpracowników, pokazująca wpływ deprotonowania peryferyjnych grup funkcyjnych pochodnych fluorenu na własności optyczne.³³ Wybrano barwniki z grupami hydroksylowymi (związek **46**, Rysunek 23) oraz aminowymi (związek **47**), których własności znacząco zmieniały się po dodaniu odpowiednio roztworu zasady sodowej lub kwasu trifluorooctowego. Okazało się, że anion utworzony ze związku **46** charakteryzuje się znacznym batochromowym przesunięciem maksimów absorpcji i fluorescencji oraz ponad 6-krotnie wyższą wartością przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową w porównaniu do wyjściowego barwnika, zaś w przypadku kationu utworzonego ze związku **47** obserwowano zmiany w przeciwnym kierunku. Jest to zgodne z wcześniej wysuniętym wnioskiem na temat przewagi związków o budowie donor- π -donor nad związkami o budowie akceptor- π -akceptor, a zsyntezowane barwniki mogą służyć jako wskaźniki pH.

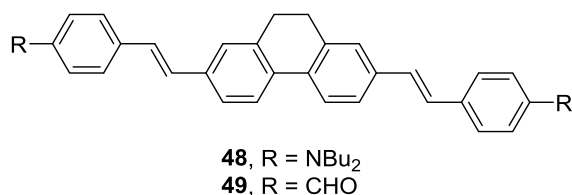


Rysunek 23.

2.2.5. Dihydrofenantren w roli jednostki centralnej

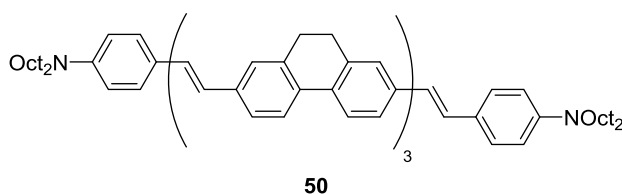
Dużo mniej popularnym rdzeniem barwników o budowie kwadrupolowej są pochodne dihydrofenantrenu. Mniej sztywna struktura jednostki centralnej w porównaniu do fluorenu stała się obiektem badań Blanchard-Desce i współpracowników.³⁴ Autorzy zaobserwowali wyższą wartość przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową dla pochodnych z elektronodonorową grupą aminową (związek **48**, Rysunek 24) niż z elektronoakceptorową grupą aldehydową (związek **49**). Jednak wysoka wydajność

kwantowa fluorescencji powoduje, że oba związki charakteryzują się wysoką jaskrawością dwufotonową w przedziale 700-970 nm, bardzo korzystnym dla badań biologicznych.



Rysunek 24.

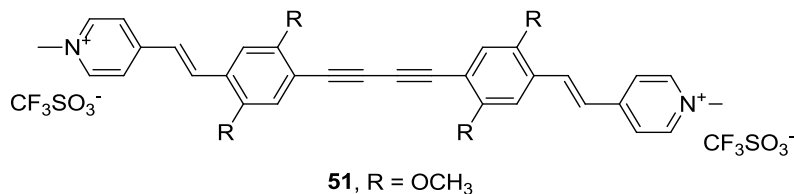
W celu dalszego zwiększenia absorpcji dwufotonowej autorzy zdecydowali się na powiększenie chromoforu.³⁵ Najlepsze wyniki uzyskali dla związku **50** (Rysunek 25), zawierającego 3 jednostki dihydrofenantrenu o przekroju czynnym na absorpcję dwufotonową powyżej 3700 GM.



Rysunek 25.

2.2.6. Wiązanie potrójne w roli jednostki centralnej

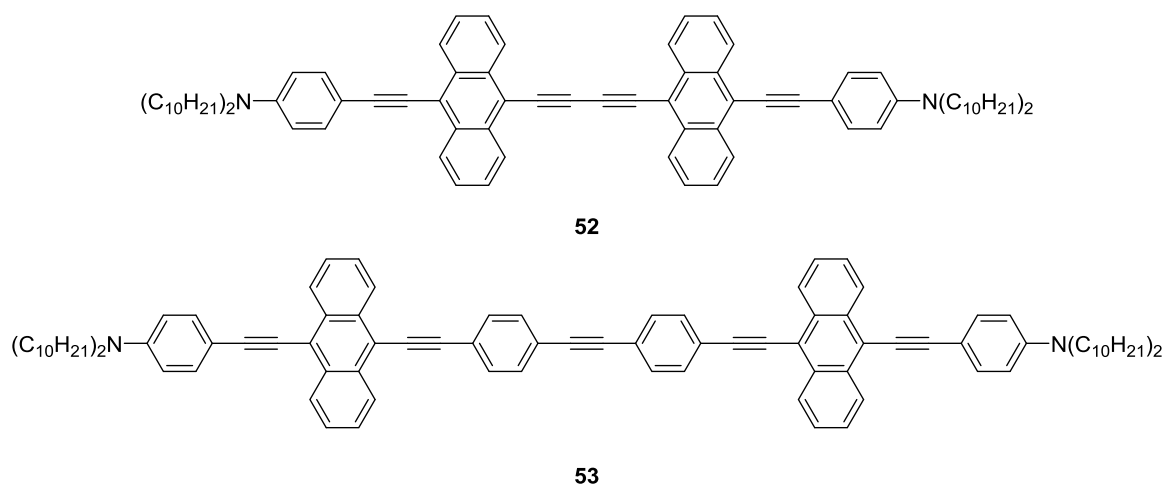
Kolejnym rodzajem rdzenia o sztywnej strukturze są pochodne diacetyleny. Przykłady użycia tej jednostki centralnej są opisane w publikacji Kamady i współpracowników.³⁶ Zauważyli oni, że barwnik **51** (Rysunek 26) charakteryzuje się silną absorpcją dwufotonową biorąc pod uwagę niewielką masę molową tego związku.



Rysunek 26.

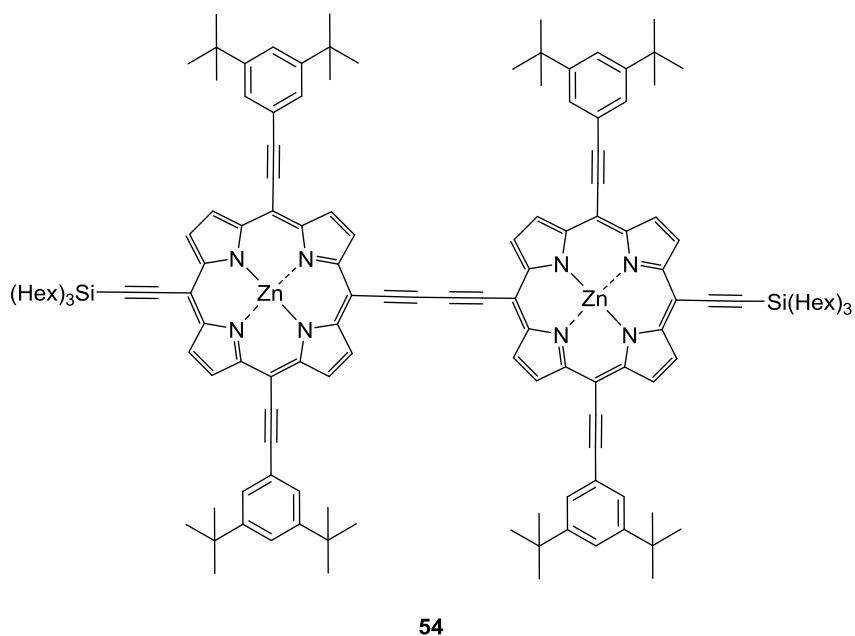
Podobnie silną absorpcję dwufotonową zaobserwowano dla innej pochodnej butadienu **52** (Rysunek 27).³⁷ Zmierzona wartość przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową (990 GM) okazała się wyższa od tej zmierzonej dla zwiększonej o pierścien

fenyłowy i jedno wiązanie potrójne pochodnej **53**. Wynika to z większej delokalizacji elektronów w pierwszym przypadku.



Rysunek 27.

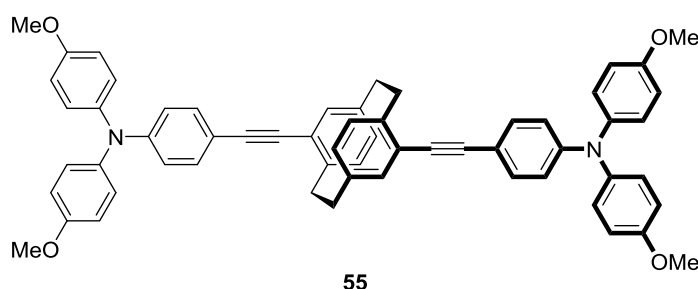
Jeszcze wyższe wartości przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową zaobserwowali Rebane i współpracownicy dla pochodnych zawierających dwa makrocycliczne pierścienie porfirynowe.³⁸ Najwyższa wartość (około 6000 GM) została zmierzona dla związku **54** (Rysunek 28) i była wówczas najwyższą zmierzoną wartością przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową.



Rysunek 28.

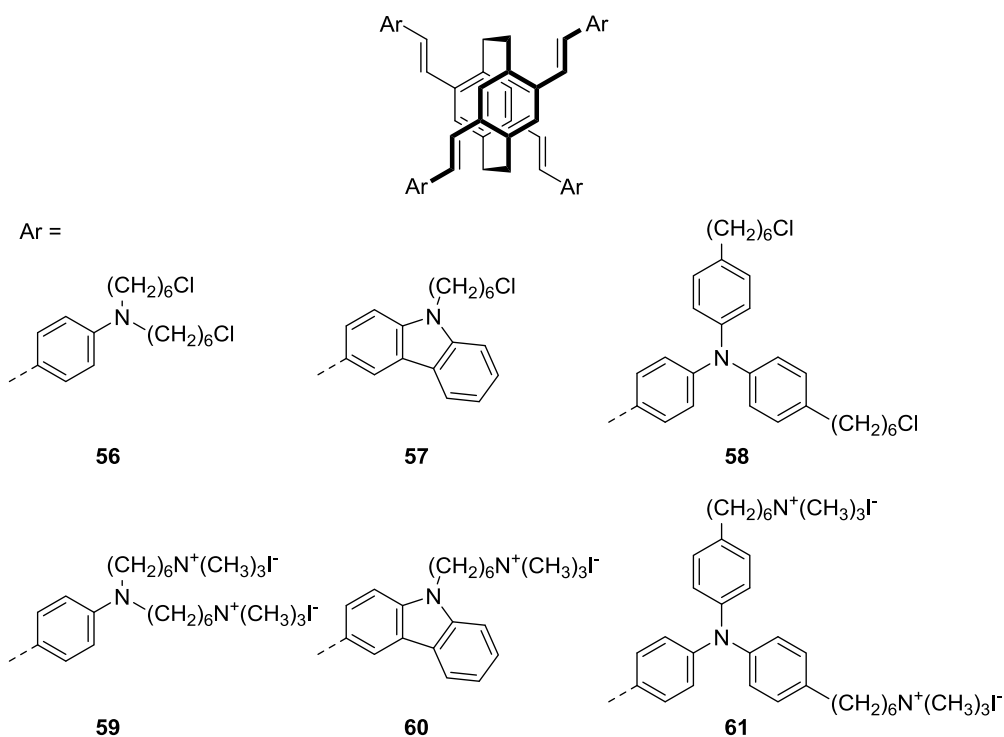
2.2.7. Paracyklofany w roli jednostki centralnej

Pomimo braku sprzężenia pomiędzy dwoma częściami cząsteczki zawierającej rdzeń paracyklofanu, barwniki z taką właśnie jednostką centralną wykazują interesujące własności optyczne. Związek **55** (Rysunek 29) opisany w cytowanej wcześniej publikacji Strehmela i współpracowników charakteryzował się niższymi wartościami przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową w porównaniu do barwnika **25** z antracenenem w centralnej części cząsteczki.²³ W późniejszych badaniach opisanych przez Bazana i współpracowników paracyklofany okazały się jednak bardziej obiecujące.³⁹



Rysunek 29.

Zsyntezowali oni 3 barwniki z atomami chloru na czterech końcach cząsteczki (związki **56-58**, Rysunek 30) oraz 3 barwniki rozpuszczalne w wodzie (związki **59-61**) uzyskane w reakcji związków **56-58** z trimetyloaminą. Dzięki wprowadzeniu czterech takich samych podstawników autorzy osiągnęli znacznie lepsze własności optyczne, w tym dla pierwszej grupy związków przekroje czynne na absorpcję dwufotonową przekraczające 1200 GM przy prawie ilościowej wydajności kwantowej fluorescencji. Pośród związków zawierających w strukturze sole amoniowe maksima absorpcji oraz fluorescencji były niewiele przesunięte batochromowo względem widm związków stanowiących substraty do ich syntezy, zaś intensywność fluorescencji, jak oczekiwano była znacznie niższa. Mimo to jaskrawość związków **60** i **61** okazała się najwyższa spośród wówczas znanych jej wartości zmierzonych w wodzie.

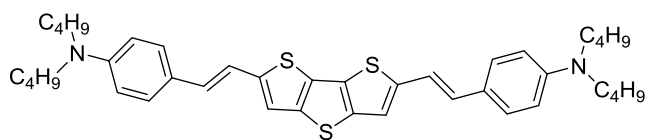


Rysunek 30.

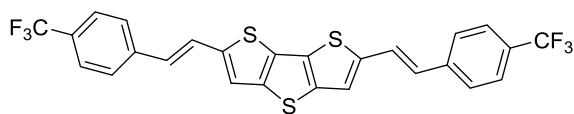
2.2.8. Heteroaromatyczne rdzenie w roli jednostek centralnych

Pochodne tiofenu również wykazują prawie neutralny charakter elektronowy, a ich podstawienie symetrycznymi ugrupowaniami o elektronodonorowym lub elektroakceptorowym charakterze prowadzi do uzyskania barwników o budowie kwadрупolowej.

Ditienotiofen okazał się bardzo korzystną jednostką centralną. Opisane przez Blanchard-Desce związki **62** i **63** (Rysunek 31) charakteryzowały się dobrymi własnościami optycznymi, chociaż dla układu donor- π -donor zarówno przekrój czynny na absorpcję dwufotonową, jak i wydajność kwantowa fluorescencji są wyższe niż dla układu akceptor- π -akceptor.^{34a}



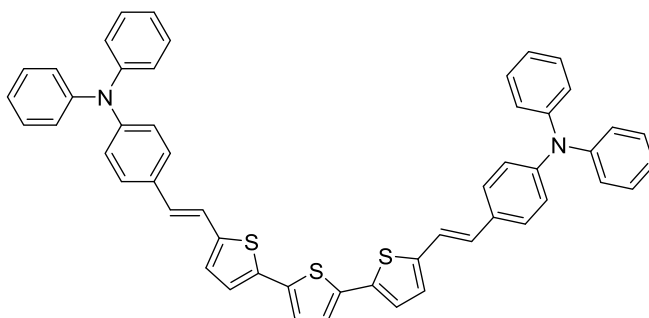
62



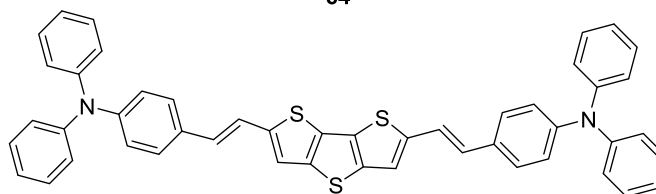
63

Rysunek 31.

Innym przykładem takich związków są barwniki **64** i **65** (Rysunek 32) opublikowane przez Kima i współpracowników oparte na strukturze oligotiofenu oraz ditenotiofenu.⁴⁰ Wyniki wskazują, że ten drugi związek posiadający wyższy przekrój czynny na absorpcję dwufotonową oraz wyższą wydajność kwantową fluorescencji jest lepszym kandydatem do zastosowań, w których istotna jest wysoka jaskrawość. Ponadto, oba związki charakteryzują się dobrymi własnościami elektrochemicznymi z potencjałem redukcji -1,66 V oraz -1,75 V odpowiednio dla związków **64** i **65**.



64



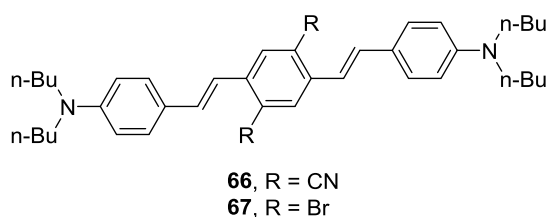
65

Rysunek 32.

2.3. Barwniki kwadрупolowe z rdzeniem o charakterze elektronoakceptorowym

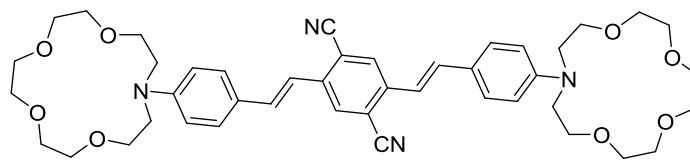
2.3.1. Podstawiony stilben i podstawiony distyrylobenzen w roli jednostek centralnych

Równoległe do rozwoju barwników o budowie kwadрупolowej z neutralnym rdzeniem, trwały badania nad związkami o strukturze donor-akceptor-donor i akceptor-donor-akceptor. We wspomnianej wcześniej publikacji Brédasa, Mardera, Perrego, Webba i współpracowników stwierdzono, że na wzrost momentu kwadрупolowego poza odległością między donorami, mierzoną w ilości sprzężonych wiązań podwójnych, wpływ ma również obecność grup akceptorowych w postaci grup cyjanowych.¹³ Utworzony układ donor-akceptor-donor lepiej przenosi ładunki z końców cząsteczki do jego centrum, a związek **66** (Rysunek 33) charakteryzuje się przekrojem czynnym na absorpcję dwufotonową powyżej 800 GM, co jest 4-krotnie wyższą wartością σ_2 w porównaniu do związku **1**. W przypadku zastąpienia podstawników silnie wyciągających elektrony przez atomy bromu (związek **67**) absorpcja dwufotonowa jest również wyższa niż dla związku bez podstawników w rdzeniu i osiąga 450 GM. Pomimo obecności ciężkich atomów ułatwiających przejścia międzysystemowe, obniżających wydajność kwantową fluorescencji jest ona rozsądnie wysoka i wynosi 0,41. Dodatkowo związek **67** może być użyty jako sensybilizator tlenu singletowego, co daje nadzieję na wykorzystanie go w terapii fotodynamicznej.



Rysunek 33.

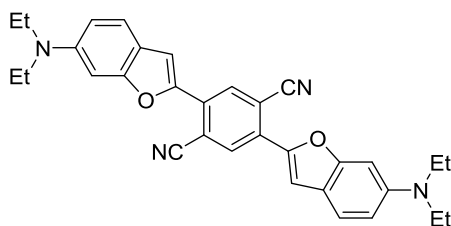
Nadzieję na praktyczne zastosowanie daje również opisany przez Brédasa, Mardera, Perrego i współpracowników barwnik **68** (Rysunek 34).⁴¹ Synteza związku zawierającego dwa ugrupowania azakorony umożliwiła autorom obserwację zmian własności optycznych roztworu barwnika po dodaniu jonów magnezowych. Ponieważ wiązanie jonów wiąże się ze zmniejszeniem mocy elektronodonorowej peryferiów cząsteczki wartości przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową zmniejszyły się ze wzrostem ich stężenia.



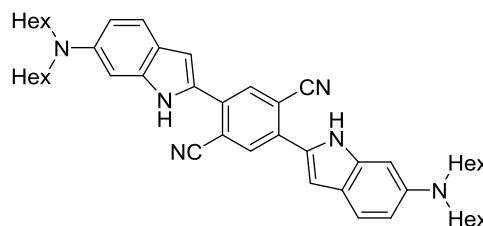
68

Rysunek 34.

Znaczna intensywność absorpcji dwufotonowej została opisana przez Jaona, Cho i współpracowników dla związków z heteroaromatycznymi podstawnikami.²² Zastosowanie pochodnych benzofuranu (związek **69**, Rysunek 35) i indolu (związek **70**) o elektronodonorowym charakterze zwiększonym jeszcze przez obecność grup aminowych wpływa na powstanie znacznego momentu kwadrupolowego, co przekłada się na znaczne wartości przekrojów czynnych na absorpcję dwufotonową (odpowiednio 1510 i 1810 GM). Są to ponadto wartości dwukrotnie wyższe niż w przypadku barwników o neutralnym rdzeniu.



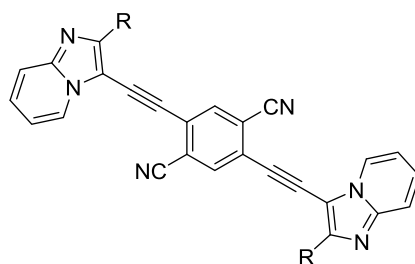
69



70

Rysunek 35.

Heteroaromatyczne podstawniki wykorzystali również Blanchard-Desce, Gryko, Flamigni i współpracownicy.⁴² Dwie pochodne imidazo[1,2-*a*]pirydyny zostały połączone z dicyjanobenzenem poprzez wiązanie potrójne. Uzyskane związki (**71** oraz **72**, Rysunek 36), różniące się obecnością grupy oligoglikolowej wprowadzonej w celu zwiększenia rozpuszczalności, charakteryzowały się znakomitą stabilnością zarówno w ciele stałym jak i w roztworze, wysoką wydajnością kwantową fluorescencji, znaczną absorpcją dwufotonową oraz wysoką jaskrawością. Połączenie tych cech z dobrą rozpuszczalnością umożliwia zastosowanie barwnika **72** w badaniach biologicznych.

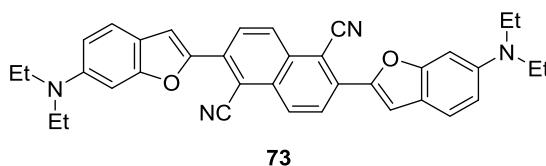


71, R = Ph
72, R = 4-[O(CH₂CH₂O)₃CH₃]C₆H₄

Rysunek 36.

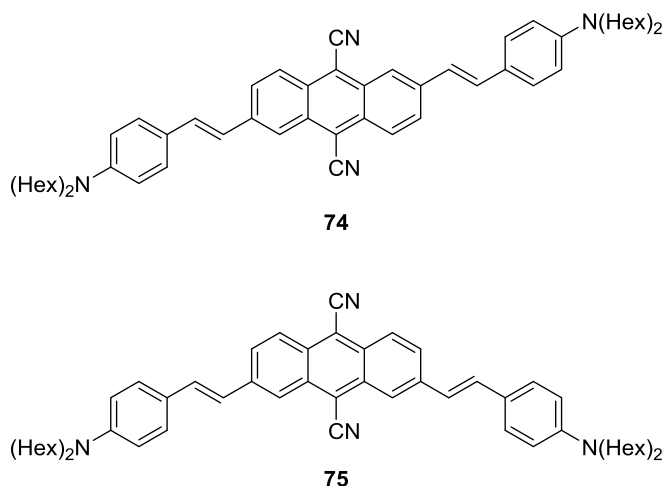
2.3.2. Homoaromatyczne rdzenie w roli jednostek centralnych

Tak jak w przypadku chromoforów o budowie donor- π -donor i akceptor- π -akceptor naukowcy wykorzystali również wielopierścieniowe rdzenie aromatyczne do stworzenia barwników z elektronoakceptorową jednostką centralną.⁴³ Jeon, Cho i współpracownicy poza barwnikami opartymi na rdzeniu dicyjanobenzenu opisali również barwnik **73** (Rysunek 37) z rdzeniem w postaci podstawionego naftalenu.²² Ułożone symetrycznie dwa elektronodonorowe i dwa elektronoakceptorowe podstawniki ponownie pozwoliły na uzyskanie wysokiej wartości σ_2 , jednak niższej niż dla związku **69** z mniejszym rdzeniem w postaci podstawionego fenylu.



Rysunek 37.

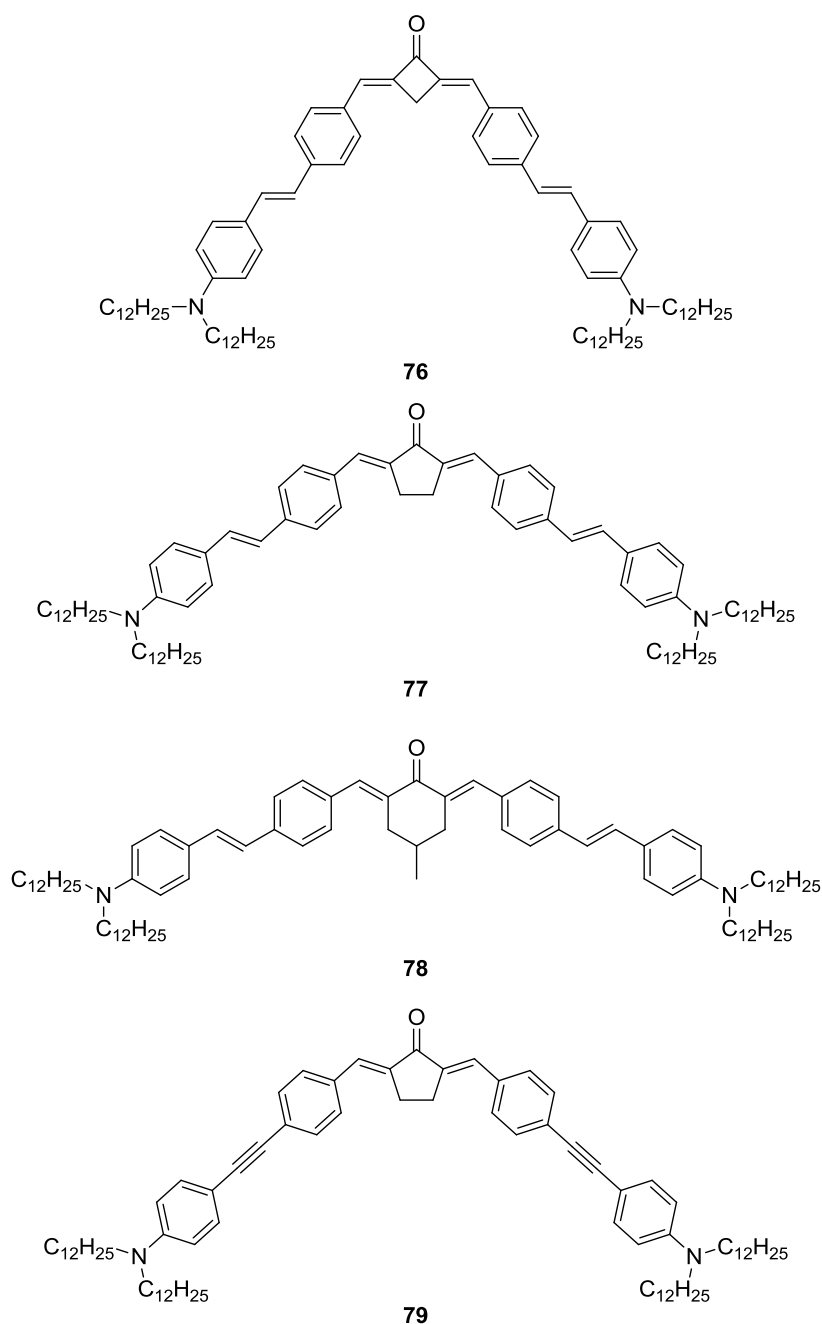
Pochodne antracenu zawierające dwie grupy nitrylowe w pozycjach 9 i 10 również mogą służyć jako rdzeń barwników o budowie donor-akceptor-donor. Porównania takich związków o różnej geometrii dokonali Jeon, Cho i współpracownicy w kolejnej pracy.⁴⁴ Centrosymetryczny związek **74** (Rysunek 38) charakteryzował się wyższą wydajnością kwantową fluorescencji oraz znacznie wyższym przekrojem czynnym na absorpcję dwufotonową od związku **75** posiadającego jedynie oś dwukrotną oraz dwie płaszczyzny symetrii. Tym niemniej barwnik **75** z uwagi na batochromowe przesunięcie absorpcji dwufotonowej aż do 1030 nm również okazał się ciekawy.



Rysunek 38.

2.3.3. Ketony w roli jednostki centralnej

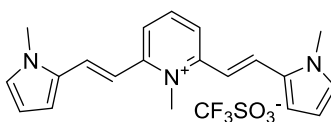
Ciekawym rdzeniem barwników o budowie donor-akceptor-donor są grupy karbonylowe. Hybrydyzacja sp^2 atomu węgla połączonego wiązaniem podwójnym z atomem tlenu umożliwia sprzężenie między nienasyconymi podstawnikami. Wykorzystali to m.in. Tkachenko, Farsari, Gryko i współpracownicy donosząc o znakomitych własnościach związków z cyklicznymi ketonami w centrum cząsteczki.⁴⁵ Porównując cykliczne ketony autorzy zaobserwowali hipsochromowe przesunięcie pasm absorpcji i fluorescencji, spadek wydajności kwantowej fluorescencji oraz wzrost przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową następujące ze wzrostem liczby atomów węgla w pierścieniu. Najwyższą intensywnością absorpcji dwufotonowej charakteryzował się związek **79** (Rysunek 39), w którym wiązania podwójne zastąpiono wiązaniami potrójnymi. Wszystkie barwniki sprawdzono pod kątem zastosowania w fotoindukowanej polimeryzacji uzyskując bardzo dobre wyniki. Barwniki z jednostką centralną w postaci cyklopentanonu charakteryzowały się niższym progiem polimeryzacji (*ang.* polymerization threshold, czyli wymagały niższej energii do zainicjowania polimeryzacji) oraz wyższym progiem spalania (*ang.* burning threshold) od powszechnie stosowanych w przemyśle materiałów. W publikacji zilustrowano możliwość praktycznego zastosowania badanych związków wielowymiarowymi mikrostrukturami wykonanymi z użyciem barwnika **79**.



Rysunek 39.

2.3.4. Pirydyna, pirazyna i triazyna w roli jednostek centralnych

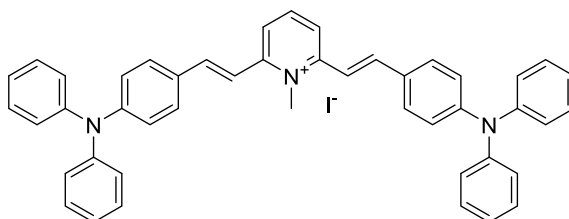
Jedną z prostych grup elektronoakceptorowych jest pirydyna oraz jej sole. Abbotto i współpracownicy opisali własności optyczne pochodnej soli pirydyniowej podstawionej dwoma pierścieniami *N*-metylopirolu (związek **80**, Rysunek 40).⁴⁶ Warto zauważyć, że pomimo niezbyt wysokiego przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową (103 GM), jest to wartość znaczna biorąc pod uwagę niską masę molową badanego związku.



80

Rysunek 40.

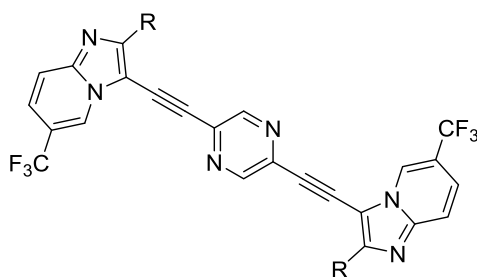
Rozbudowanie powyższej struktury powinno przynieść korzystne zmiany we własnościach optycznych, w tym przesunięcie maksimum absorpcji i fluorescencji w kierunku dłuższych fal. Zostało to potwierdzone przez Carlotti, Benassiego i współpracowników, którzy opisali własności optyczne związku **81** (Rysunek 41) posiadającego dwie grupy trifenyloaminowe.⁴⁷ Zauważono też, że ze wzrostem polarności rozpuszczalnika zmniejsza się długość fali maksimum absorpcji, zaś pasmo fluorescencji poza przesunięciem hipsokromowym ulega poszerzeniu. Obliczenia kwantowe wykazały, że dla opisywanego barwnika ze względu na obecność silnych grup elektronodonorowych i elektroakceptorowych zachodzi zjawisko łamania symetrii, a widmo fluorescencji jest nałożeniem emisji całego układu oraz jego części. Ponadto, znaczny wpływ lepkości rozpuszczalnika na fluorescencję przypisano zjawisku TICT. Do pełnego opisu brakuje jedynie pomiarów absorpcji dwufotonowej, której intensywność w przypadku rozpatrywanego związku powinna być znaczna.



81

Rysunek 41.

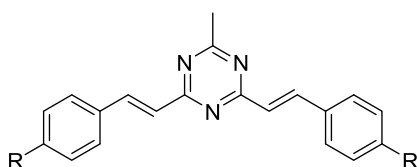
Równie skutecznymi akceptorami elektronów mogą być diazyny (Rysunek 42).⁴⁸ Blanchard-Desce, Gryko, Flamigni i współpracownicy we wspomnianej już publikacji połączyli jednostki imidazo[1,2-*a*]pirydyny (jako donora elektronów) oraz pirazyny (jako akceptora elektronów).⁴² Uzyskano bardzo wysokie wartości zarówno wydajności kwantowej fluorescencji jak i przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową, jednak jaskrawość dwufotonowa ($\sigma_2 \times \Phi$, *ang.* two-photon brightness) tych barwników okazała się być niższa niż dla związków **71** i **72** z rdzeniem dicyjanobenzenowym (Rysunek 36).



- 82**, R = Me,
83, R = Ph
84, R = 4-[O(OCH₂CH₂O)₃CH₃]C₆H₄

Rysunek 42.

Kolejnym rdzeniem barwników o kwadrupolowej budowie są triazyny. Przyłączenie dwóch takich samych podstawników z grupami aminowymi na końcach cząsteczki pozwala na uzyskanie barwnika o strukturze donor-akceptor-donor. Fang i współpracownicy zsyntezowali dwa takie związki (Rysunek 43), jeden z grupami dimetyloaminowymi (związek **85**), drugi z grupami piperydylowymi (związek **86**).⁴⁹ Porównanie tych barwników z mono i tripodstawionymi triazynami wykazało podatność tego rdzenia na kooperatywne wzmocnienie, zaś wysoki przekrój czynny na absorpcję dwufotonową wskazał użyteczność tej jednostki centralnej w projektowaniu nowych związków.



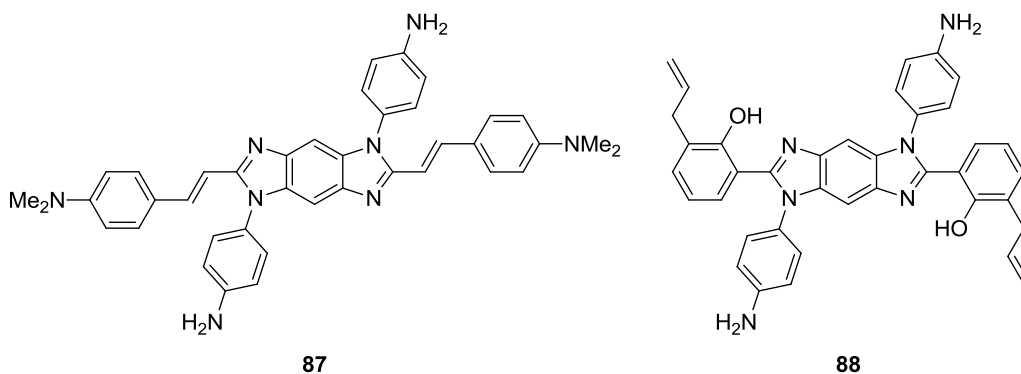
- 85**, R = NMe₂
86, R = piperydyl

Rysunek 43.

2.3.5. Inne heteroaromatyczne jednostki centralne

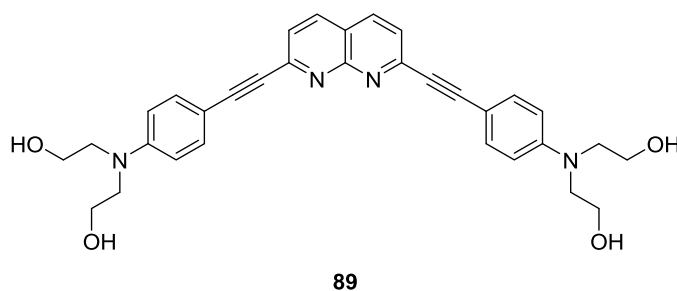
W poszukiwaniu coraz lepszych własności optycznych naukowcy coraz częściej skupiają się na bardziej skomplikowanych strukturach.⁵⁰ Przykładem może być barwnik **87** (Rysunek 44) zsyntetyzowany przez Blanchard-Desce, Gryko i współpracowników.⁵¹ Zawiera on rdzeń benzobisimidazolu połączony z dwoma symetrycznie ułożonymi grupami dimetyloaminowymi i charakteryzuje się dobrymi własnościami optycznymi zarówno jedno- jak i dwufotonowymi. Nadrzędnym celem autorów tej pracy była jednak synteza związku zdolnego do wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia protonu w stanie wzbudzonym (ESIPT, *ang.* excited state intramolecular proton transfer), która została osiągnięta w postaci związku **88**. Pomimo, że dla związków, dla których zachodzi zjawisko

ESIPT fluorescencja jest zazwyczaj bardzo niska, opisywany barwnik charakteryzuje się 17 procentową wydajnością kwantową fluorescencji, malejącą ze wzrostem polarności rozpuszczalnika. Przekrój czynny na absorpcję dwufotonową jest znacznie niższy niż dla związku **87**, co sugeruje, że grupa hydroksylowa nie jest wystarczająco silną grupą elektronodonorową, aby osiągnąć znaczny moment kwadrupolowy.



Rysunek 44.

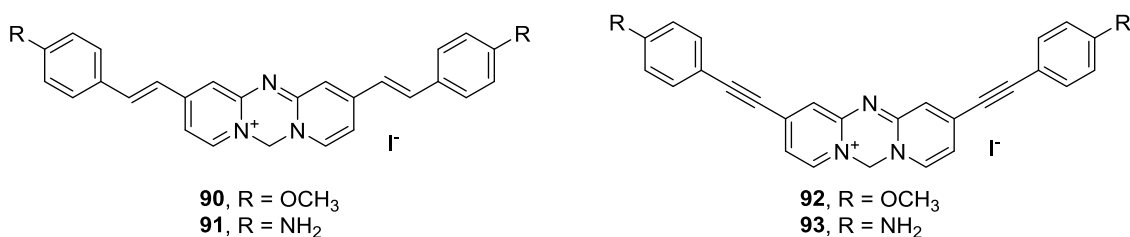
Kwadrupolowa struktura omawianych barwników okazuje się przydatna w projektowaniu sensorów. Możliwość wiązania jonów rtęci przez trzy niezależne elementy cząsteczki barwnika (dwie grupy dihydroksyetyloanilinowe oraz układ 1,8-naftyrydyny) wykorzystali Fang i współpracownicy podczas syntezy związku **89** (Rysunek 45).⁵² Wraz ze zwiększającym się stężeniem jonów Hg^{2+} roztwór żółtego barwnika zmienia się najpierw na purpurowy, a odbarwia się, gdy ilość jonów analitu jest większa niż 10 ekwiwalentów związku **89**.



Rysunek 45.

Problem z rozpuszczalnością rozbudowanych płaskich chromoforów również musi być brany pod uwagę podczas projektowania nowych barwników. Zastosowanie dodatkowych grup (np. sulfonowej) lub długich łańcuchów alifatycznych zwiększa masę molową końcowego produktu. Cywiński, Gryko i współpracownicy uniknęli tego problemu poprzez odpowiedni wybór jednostki centralnej dla swoich barwników.⁵³ Wykorzystali oni

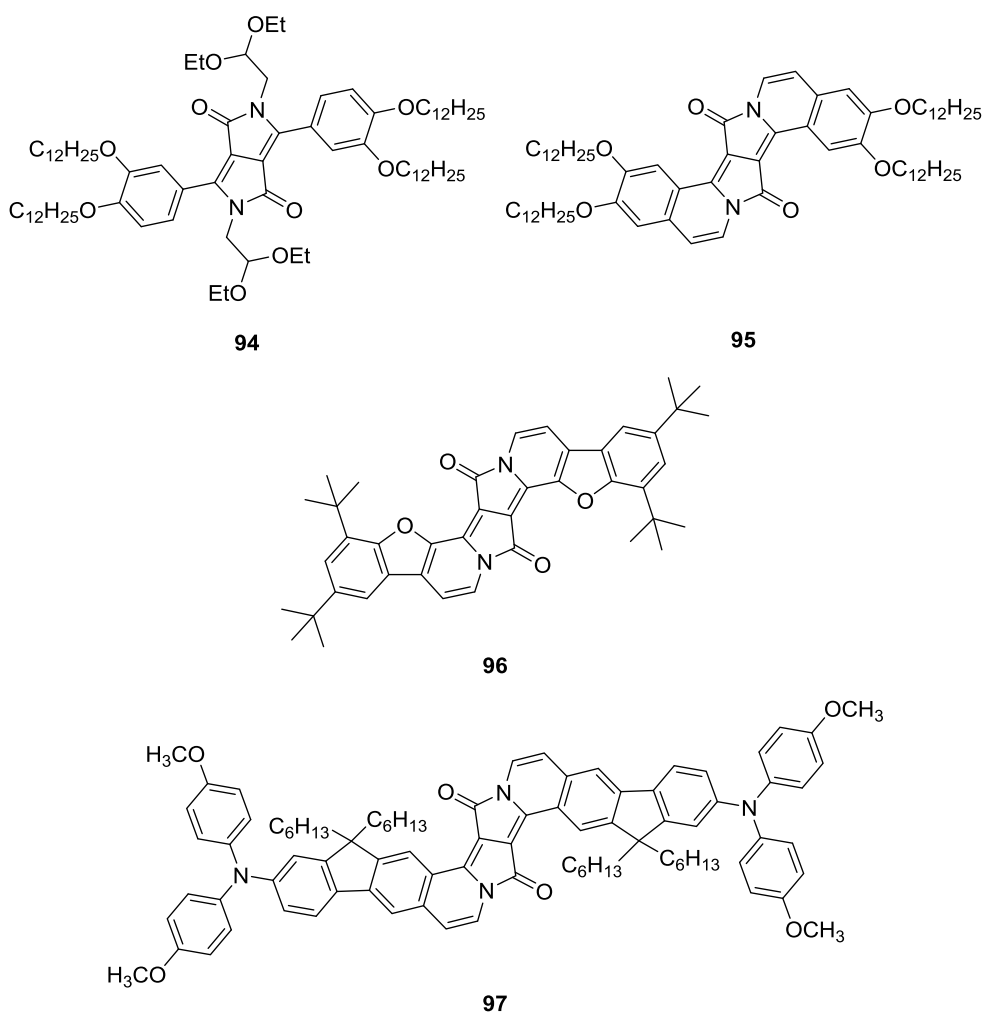
kationy azacyjaninowe, które oprócz wysokiej hydrofilowości są silnymi akceptorami. Badania fotofizyczne wykazały nieoczekiwane rezultaty. Zazwyczaj zmiana wiązania podwójnego na potrójne powoduje osłabienie sprzężenia pomiędzy elementami cząsteczki i tym samym pogarsza własności optyczne, jednak w tym przypadku widma absorpcji i fluorescencji związków **92** i **93** są bathochromowo przesunięte względem odpowiadającym im widm związków **90** i **91** (Rysunek 46). Dodatkowe pomiary wykazały dużą stabilizację stanu podstawowego azacyjaniny oraz wzrost reorganizacji energii z rosnącą polarnością rozpuszczalnika, co bezpośrednio wpływa na skrócenie długości fali światła. Ponadto wydajność kwantowa fluorescencji barwnika **93** jest znacząco niższa od pozostałych. Również pomiary absorpcji dwufotonowej okazały się zaskakujące. W przypadku związków z wiązaniami podwójnymi zgodnie z przewidywaniami przekrój czynny na absorpcję dwufotonową był większy, gdy na końcach cząsteczki znajdował się silniejszy donor (grupa aminowa). Spośród związków z łącznikami w postaci wiązań potrójnych to związek z grupami metoksyłowymi wykazywał wyższą intensywność absorpcji dwufotonowej.



Rysunek 46.

Diketopirolopirole stanowią bardzo ważną grupę związków o budowie kwadrupolowej znajdując wiele zastosowań dzięki swym właściwościom. Postanowiłam opisać je dokładniej w jednym z kolejnych podrozdziałów, w tym miejscu wspominając jedynie o ciekawym sposobie na rozbudowanie tego chromoforu. Gryko i współpracownicy wykorzystali diketopirolopirole z podstawnikami diacetalowymi na amidowych atomach azotu (na przykład związek **94**, Rysunek 47) do katalizowanej kwasem syntezy nowych barwników o rozszerzonej strukturze.⁵⁴ Dodatkowe wiązanie podwójne wymusza płaską strukturę, zmniejszając jednocześnie rozpuszczalność związku, dlatego konieczne jest wprowadzanie dodatkowych grup alkilowych. W porównaniu do wyjściowych *N*-alkilowanych DPP ich pochodne charakteryzują się znacznym bathochromowym przesunięciem absorpcji oraz mniejszym przesunięciem fluorescencji również w kierunku dłuższych fal. Skutkuje to zmniejszeniem przesunięcia Stokesa nawet o ponad 1400 cm⁻¹

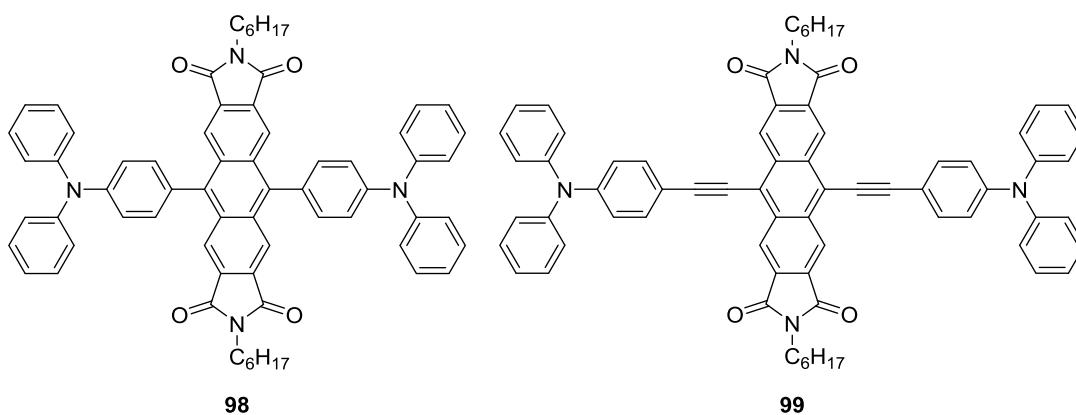
(barwniki **94** i **95**). Dalsze prace wykazały znaczny wpływ ilości i rodzaju pierścieni aromatycznych nowych pochodnych DPP na ich własności optyczne. Przechodząc do coraz bardziej rozbudowanych struktur (związki **95-97**) ze wzrastającą ilością sprzężonych pierścieni oraz siłą elektronodonorową peryferyjnych części cząsteczki można zauważyć batochromowe przesunięcie maksimum absorpcji i fluorescencji oraz wzrost przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową.⁵⁵



Rysunek 47.

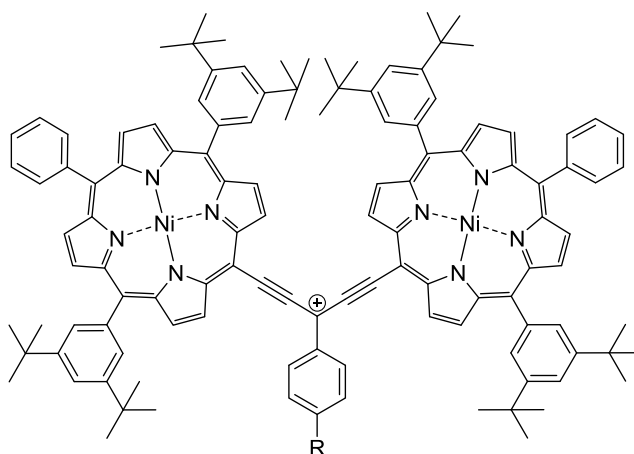
Pokrewne z barwnikami rylenowymi⁵⁶ naftalenobisimidy również zostały wykorzystane w syntezie związków o budowie kwadrupolowej. Iwanaga, Toyota i współpracownicy porównali m.in. dwie centrosymetryczne pochodne z grupami trifenyloaminowymi.⁵⁷ Wprowadzenie wiązania potrójnego pomiędzy rdzeń a pierścien benzenowy elektronodonorowego podstawnika umożliwia wypłaszczenie struktury, a przez to zwiększenie sprzężenia pomiędzy elementami cząsteczki. Maksimum absorpcji dla związku z wiązaniami potrójnymi **99** (Rysunek 48) znajdowało się o 100 nm dalej niż dla

barwnika **98** nieposiadającego takich wiązań. Niskie wartości wydajności kwantowej fluorescencji dla związku **98** autorzy przypisują zjawisku przeniesienia elektronu w stanie wzbudzonym (PET, *ang.* photoinduced electron transfer).



Rysunek 48.

Najprostszą strukturą z deficytem elektronów jest karbokation. Jeśli w obrębie sprzężenia znajdują się dwa podstawniki elektronodonorowe to związek staje się trwały, a jego strukturę można opisać jako kwadrupolową. Anderson, Perry i współpracownicy wykorzystali porfiryny w roli donorów elektronów, zaś wiązania potrójne (nieulegające izomeryzacji pod wpływem intensywnego naświetlania) do połączenia elementów cząsteczki.⁵⁸ Przebadano trzy barwniki (**100-102**, Rysunek 49) różniące się charakterem elektronowym podstawnika grupy fenylowej najbliższej do karbokationu. Destabilizujący wpływ podstawnika elektroakceptorowego w postaci grupy nitrowej powoduje zwiększenie delokalizacji elektronów w części porfirykowej i tym samym przesuwają batochromowo pasma absorpcji. Odwrotna sytuacja ma miejsce w przypadku podstawnika metoksyowego. Autorzy zbadali również własności nieliniowe trzeciego rzędu dla związku **100**, sugerujące możliwość zastosowania tego barwnika w przełącznikach optycznych.



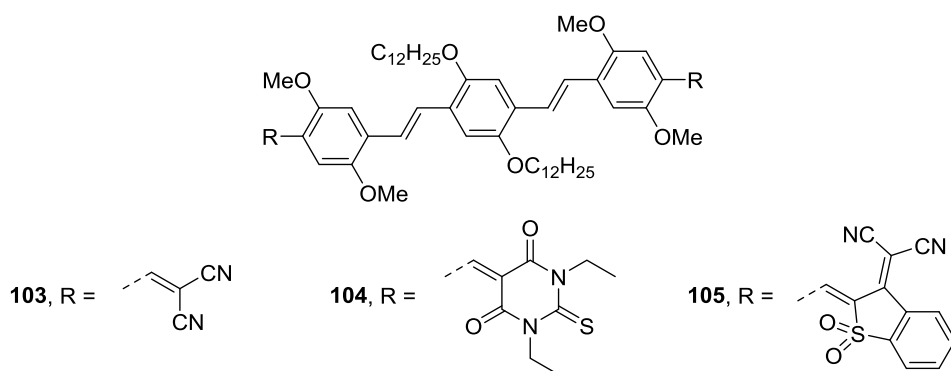
100, R = H
101, R = NO₂
102, R = OMe

Rysunek 49.

2.4. Barwniki kwadropolowe z rdzeniem o charakterze elektronodonorowym

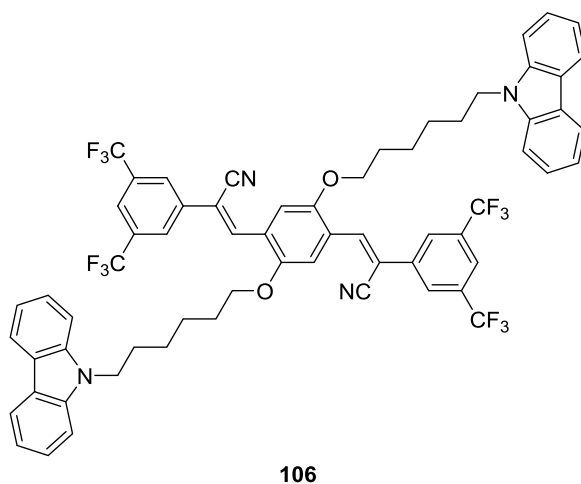
2.4.1. Podstawiony stilben i podstawiony distyrylobenzen w roli jednostek centralnych

Poza opisanymi w poprzednim podrozdziale barwnikami o ogólnej budowie donor-akceptor-donor wysokie wartości momentów kwadropolowych, a co za tym idzie również wysoką intensywność absorpcji dwufotonowej posiadają związki o odwróconym układzie. Opisane przez Brédasa, Mardera, Perrego, Webba i współpracowników pochodne distyrylobenzenu **103**, **104** i **105** zawierają podstawniki alkiloksylowe w rdzeniu oraz grupy dicyjanowinylowe, kwasy tiobarbiturowe lub dwutlenki 3-(dicyjanometylidenylo)-2,3-dihydrobenzotiofeno-2-ylidenyłu jako elektronoakceptorowe peryferia (Rysunek 50). Związki te wykazują umiarkowane i wysokie wartości przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową.¹³ Niestety z uwagi na niską wydajność fluorescencji związku **105** (poniżej 1%) jej wartość obdarzona jest dużym błędem pomiarowym, który przenosi się także na pomiar dwufotonowy. Wartość przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową dla tego związku wynosząca 4400 GM przy pomiarze nanosekundowym (3700 GM przy pomiarze femtosekundowym) obarczona jest aż 45% niepewnością.



Rysunek 50.

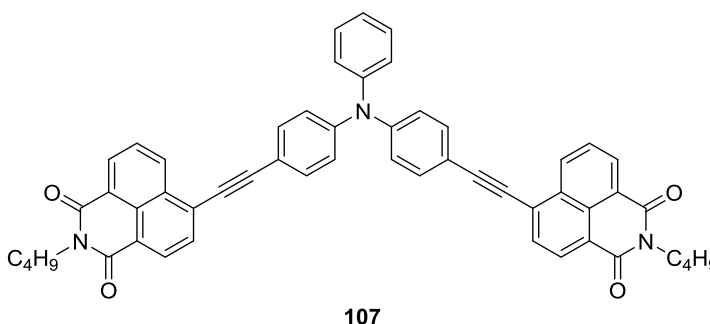
Powyższy rdzeń stał się obiektem badań w kolejnych latach,^{36,59} m.in. odkryto piezochromatyczne własności związku **106** (Rysunek 51).⁶⁰ Rozpuszczony w 1,2-dichloroetanie wykazuje on słabą fluorescencję, jednak po zmieleniu wytrąconego dodatkiem metanolu osadu gołym okiem można zaobserwować wyraźną fluorescencję ($\Phi_{fl} = 0,61$). Wygaszenie fluorescencji następuje po ogrzaniu osadu do 120 °C, zaś cykl mielenia i prażenia można powtarzać wielokrotnie. Autorzy pracy udowodnili, że połączenie dwóch jednostek karbazolu z rdzeniem chromoforu ma kluczowe znaczenie dla jego własności mechano-optycznych, ponieważ zmieszanie niezwiązanych kowalencyjnie elementów tej cząsteczki nie daje podobnych rezultatów.



Rysunek 51.

2.4.2. Trifenyloamina w roli jednostki centralnej

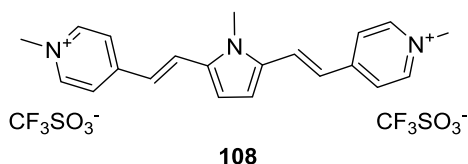
Trifenyloamina znajduje zastosowanie jako rdzeń wielu barwników o budowie oktapolowej, jednak, gdy tylko dwa pierścienie fenyłowe są podstawione takimi samymi podstawnikami staje się ciekawym rdzeniem barwników charakteryzujących się momentem kwadrupolowym.⁶¹ W pracy Tiana i współpracowników wspomniana jednostka centralna została podstawiona dwoma grupami naftyliimidowymi.⁶² Porównanie własności optycznych związku **107** (Rysunek 52) badanych w toluenie oraz dichlorometanie wskazuje na silny solwatofluorochromizm tego barwnika. Ponadto w porównaniu do związku o budowie oktapolowej związek ten charakteryzuje się wyższym przekrojem czynnym na absorpcję dwufotonową, pomimo iż związki o rozgałęzionej strukturze zazwyczaj odznaczają się wyższymi wartościami tego parametru.



Rysunek 52.

2.4.3. Pirol w roli jednostki centralnej

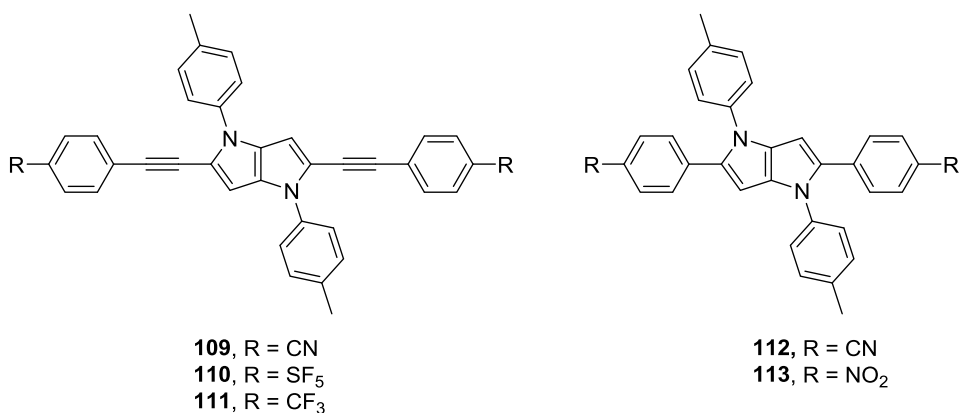
Pirol, jako związek heterocykliczny bogaty w elektrony, również został wykorzystany w syntezie związków o budowie kwadrupolowej. Jego *N*-metylowa pochodna z podstawnikami w postaci soli pirydyniowych (Rysunek 53) została opisana przez Abbottę, Paganiego i współpracowników.⁶³ Zmierzona tą samą metodą absorpcja dwufotonowa związków **80** (z dwoma grupami *N*-metylopirolowymi, Rysunek 40) i **108** wskazuje na przewagę związków o budowie akceptor-donor-akceptor nad tymi o budowie donor-akceptor-donor. Opisywany barwnik znalazł zastosowanie w blokowaniu optycznym.⁶⁴



Rysunek 53.

2.4.4. Pirolopirol w roli jednostki centralnej

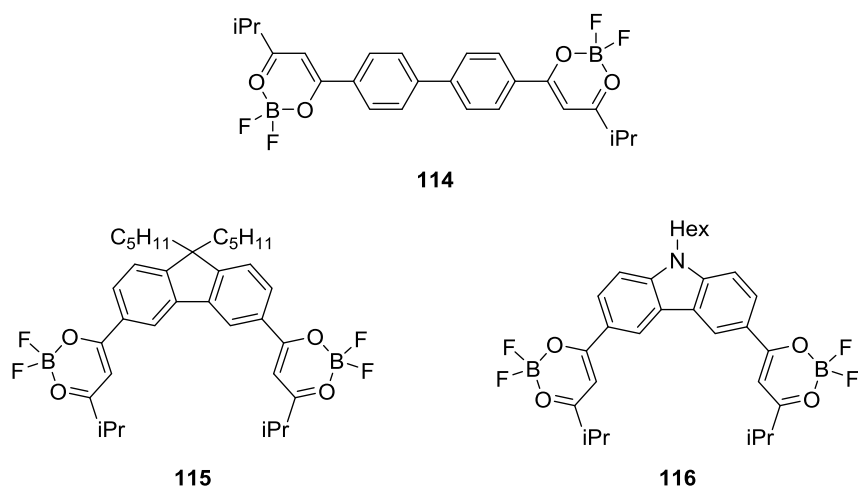
Utworzenie chromoforu opartego na strukturze pirolopirolu nie było możliwe do 2013 roku, gdy Gryko i współpracownicy przedstawili prostą metodę syntezy tego typu związków.⁶⁵ Wyposażenie tego związku w podstawniki elektronoakceptorowe takie jak grupy cyjanowe, pentafluorosulfanylowe lub trifluorometylowe (Rysunek 54) dało bardzo dobre rezultaty w postaci barwników o potencjalnym zastosowaniu w elektronice molekularnej lub mikroskopii fluorescencyjnej.⁶⁶ Porównanie własności optycznych zsyntezowanych związków wskazuje na duże znaczenie rodzaju łącznika pomiędzy rdzeniem a podstawnikami. Jak we wcześniejszych przykładach, wiązanie potrójne ogranicza zawadę steryczną i umożliwia dzięki temu lepszą komunikację pomiędzy elementami cząsteczki, powodując dzięki temu batochromowe przesunięcie maksimum absorpcji i emisji w porównaniu do bezpośredniego wiązania aryl-aryl. Jednocześnie zmniejszeniu ulega wydajność kwantowa fluorescencji. Dla związku **111** zawierającego dwa podstawniki trifluorometylowe zaobserwowano najwyższy przekrój czynny na absorpcję dwufotonową (800 GM). Dwie grupy nitrowe o silnym charakterze elektronoakceptorowym umożliwiły zajście zjawiska łamania symetrii w stanie wzbudzonym, co uzewnętrzniło się w postaci solwatofluorochromizmu, rzadko spotykanego wśród związków o budowie kwadrupolowej.⁶⁷



Rysunek 54.

2.4.5. Karbazol w roli jednostki centralnej

Rozszerzonym w stosunku do pirolu, symetrycznym rdzeniem jest karbazol. Jego własności zostały wykorzystane m.in. przez Perrego, Madera i współpracowników do zwiększenia momentu kwadrupolowego barwników.⁶⁸ Rzeczywiście w porównaniu do związków z jednostkami centralnymi w postaci bifenyłu (związek **114**, Rysunek 55) i fluorenu (związek **115**) karbazol wykazuje poza batochromowym przesunięciem absorpcji, wyższą intensywność absorpcji dwufotonowej. Z uwagi na własności elektronowe podstawników dioksaboranowych związek ten może być użyty jako fotoreduktor jonów srebra.

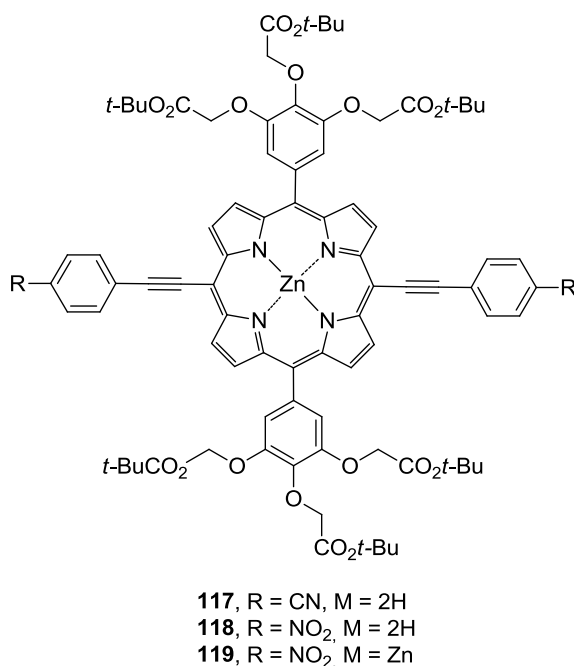


Rysunek 55.

2.4.6. Porfiryny w roli jednostki centralnej

Znane od dawna porfiryny również mogą służyć jako elektronoakceptorowe rdzenie barwników. Spośród nich warunek symetrii określony dla barwników o budowie kwadrupolowej spełniają *trans*-A₂B₂-porfiryny, czyli takie, które w przeciwległych pozycjach *mezo* posiadają takie same podstawniki. Synteza tego typu związków stała się celem pracy Rebane, Andersona, Gryko i współpracowników.⁶⁹ Spośród wielu opisanych w artykule związków, barwniki **117-119** (Rysunek 56) dobrze obrazują własności optyczne całej grupy związków. Widmo absorpcji składa się z intensywnego pasma Soreta oraz pasma Q. Porfiryny zawierające dwa podstawniki elektronodonorowe podnoszące rozpuszczalność dzięki obecności grup *tert*-butylowych oraz dwa podstawniki elektronoakceptorowe w postaci grup cyjanowych lub nitrowych charakteryzują się kilkoma pasmami w widmie dwufotonowym. Najbardziej intensywne znajdują się przy 870 nm, najdalsze powyżej 1200 nm, a ich intensywność zależy od rodzaju podstawnika.

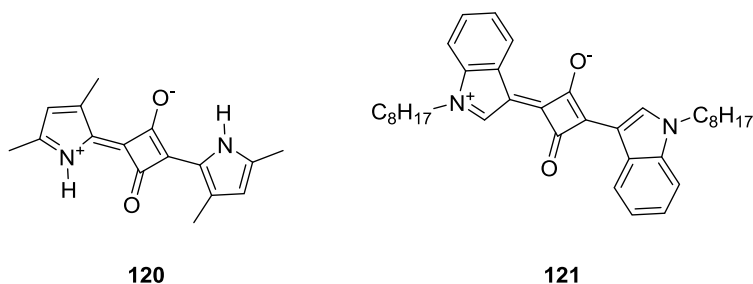
Obecność jonów cynku we wnętrzu makrocyklu zmniejsza wartość przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową ponad 3-krotnie, chociaż wciąż jest ona znaczna.



Rysunek 56.

2.4.7. Pochodne kwasu kwadratowego w roli jednostki centralnej

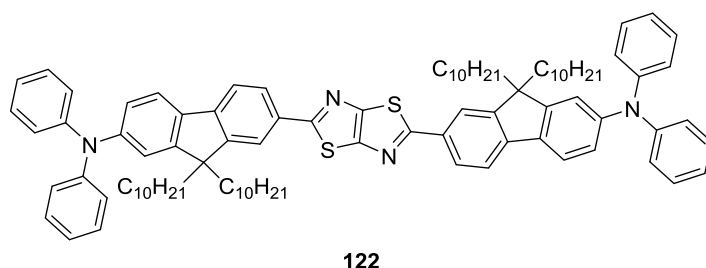
Wyjątkowa struktura kwasu kwadratowego przyciąga uwagę wielu naukowców, gdyż produkt ich kondensacji z aktywnymi pierścieniami aromatycznymi prowadzi do powstania barwników o intensywnej fluorescencji.⁷⁰ Pochodne pirolu i indolu (Rysunek 57) powstałe w tej syntezie stały się obiektem badań Beverina, Paganiego i współpracowników.⁷¹ Autorzy zaobserwowali zadziwiająco wysokie wartości przekroju czynnego, zważywszy na prostą strukturę i niewielką masę molową chromoforu. Najlepsze wartości uzyskano dla związku **121**, i dla niego techniką Z-skan wykonano pomiar przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową. Uzyskany wynik ~10 000 GM przy 700 nm jest wartością wyższą niż dla związku **108** (Rysunek 53), który jest wykorzystywany w blokowaniu optycznym.



Rysunek 57.

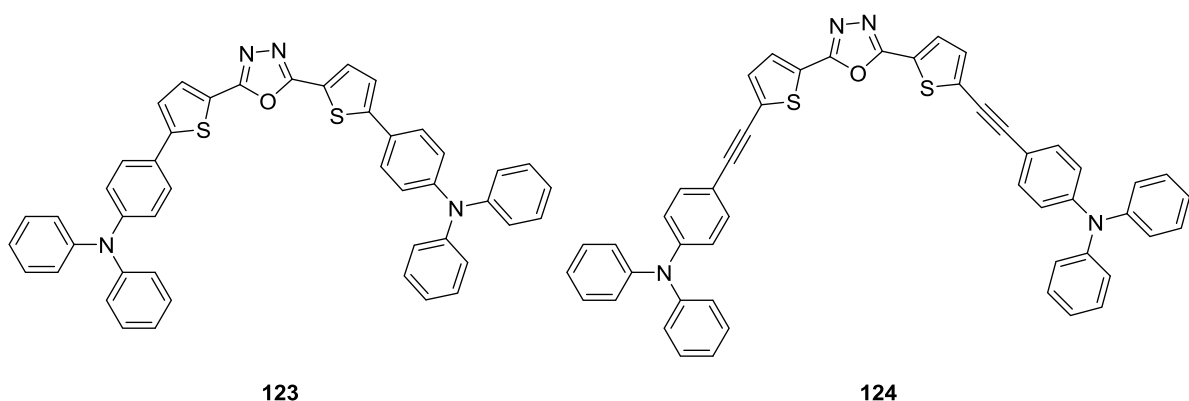
2.4.8. Inne heteroaromatyczne jednostki centralne

Spośród wielu heteroaromatycznych rdzeni posiadających centrum symetrii na uwagę zasługuje tiazolotiazol. Związek **122** (Rysunek 58), oparty na jego strukturze został opisany przez Prasada i współpracowników, wykazując nadzwyczaj wysokie wartości przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową.⁷² W tym miejscu warto zauważyć, że różnica w czasie trwania impulsu wzbudzającego roztwór barwnika może znacznie wpływać na uzyskane rezultaty. Autorzy wykorzystując zaprojektowaną przez siebie technikę pomiarową określili, że stan wzbudzony powstały w wyniku absorpcji jednofotonowej nie jest tożsamy ze stanem po wzbudzeniu dwufotonowym.



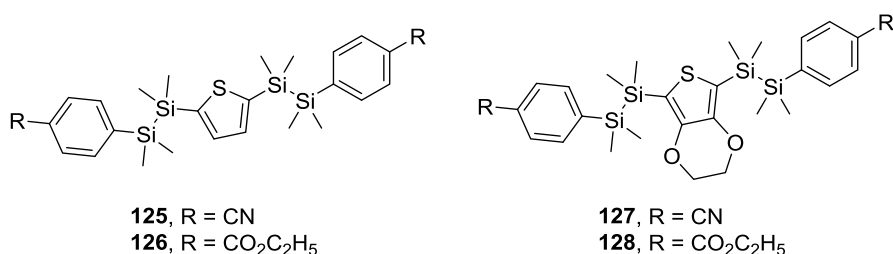
Rysunek 58.

Dobłą jednostką centralną o własnościach elektronodonorowych jest również oksadiazol wykorzystany m.in. w syntezie związków **123** i **124** (Rysunek 59).⁷³ Tak jak dla kilku wcześniej wspomnianych przykładów wprowadzenie dodatkowych wiązań potrójnych nie zwiększa przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową. Pierścienie pięcioczłonowe nie stanowią dużej zawady sterycznej, więc oddalenie ich od siebie oraz innych pierścieni nie wpływa na płaskość chromoforu. Wysokie intensywności absorpcji dwufotonowej dla wspomnianych barwników idą w parze z wysokimi wartościami wydajności kwantowej fluorescencji, a dzięki wysokiej jaskrawości związki te mają szansę na wykorzystanie praktyczne.



Rysunek 59.

Yamanoi, Nishihara i współpracownicy wykorzystali związki krzemowe w zsyntetyzowanych przez siebie barwnikach (Rysunek 60).⁷⁴ Autorzy zauważyli, że o ile roztwory badanych związków charakteryzują się niską wydajnością kwantową fluorescencji (z wyjątkiem związku **126**), to fluorescencja w ciele stałym znacznie wzrasta. Związane jest to z wewnątrzcząsteczkowym przeniesieniem ładunku. Opisane barwniki charakteryzują się również solwatochromizmem, co można wytłumaczyć wyższym momentem dipolowym w stanie wzbudzonym niż w symetrycznym stanie podstawowym.



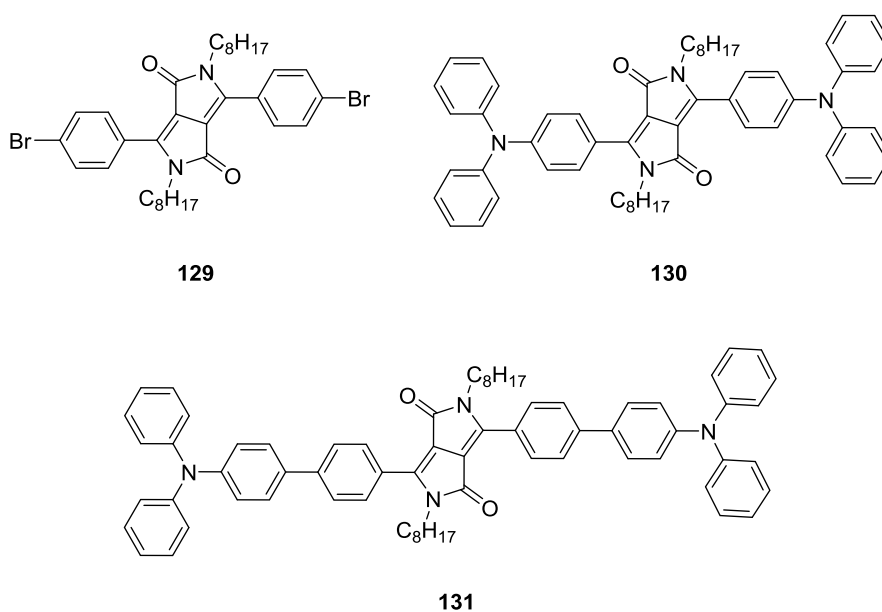
Rysunek 60.

2.5. Absorpcja dwufotonowa pochodnych diketopirolopiroli

Ważne miejsce wśród barwników o budowie kwadrupolowej zajmują diketopirolopirole. Ich niewątpliwe zalety, o których wspominałam we wstępie do niniejszej pracy przekładają się na wciąż rosnącą popularność tego układu w chemii organicznej i materiałowej. W 2014 roku ukazało się ponad 250 artykułów i 24 patenty, zaś w 2015 opublikowano prawie 300 artykułów i 22 patenty. Do tej pory ukazało się również

wiele przeglądów literaturowych dotyczących syntezy, właściwości i potencjalnych zastosowań tej grupy związków.⁷⁵

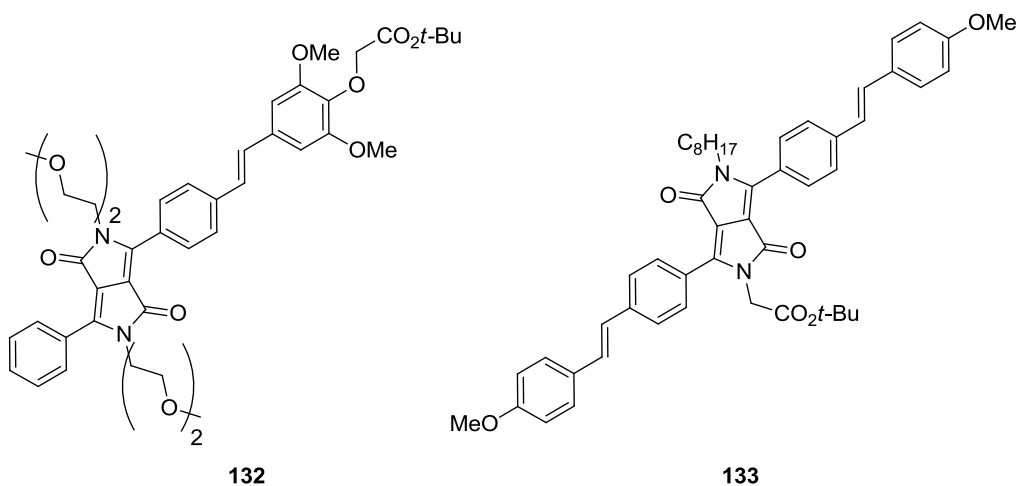
Pierwszą publikacją opisującą właściwości nieliniowe diketopirolopiroli był artykuł Yanga z 2009 roku.⁷⁶ Elektronodonorowe podstawniki aromatyczne w postaci ugrupowania difenyloaminy w połączeniu z elektronoakceptorowym rdzeń DPP okazały się mieć bardzo korzystny wpływ na własności nieliniowe, podnosząc przekrój czynny na absorpcję dwufotonową 10-krotnie dla związku **130** w porównaniu do cząsteczki z atomami bromu (związek **129**, Rysunek 61). Maksima absorpcji jedno- i dwufotonowej, a także fluorescencji były przesunięte batochromowo. Niestety powiększenie chromoforu o dodatkowe pierścienie benzenowe (związek **131**) spowodowało spadek przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową. W tym przypadku oddalenie podstawników elektronodonorowych korzystnie wpływające na moment kwadrupolowy cząsteczki, a przez to na absorpcję dwufotonową, zostało zniwelowane przez zmniejszenie sprzężenia między elementami cząsteczki.



Rysunek 61.

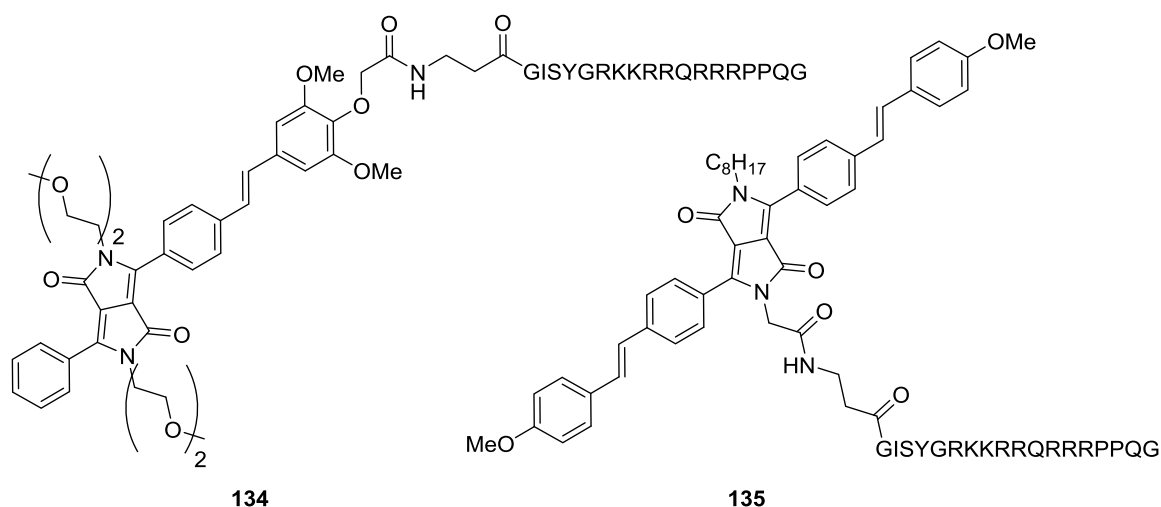
Wysokie wartości przekrojów czynnych na absorpcję dwufotonową pochodnych diketopirolopiroli zachęciły naukowców do badań mających na celu zastosowanie tych związków w praktyce. W 2013 roku Bolze i współpracownicy opublikowali artykuł prezentujący wykorzystanie pochodnych DPP w mikroskopii fluorescencyjnej wzbudzonej dwufotonowo.⁷⁷ Naukowcy zsyntetyzowali związki **132** i **133** (Rysunek 62), których podstawniki estrowe zostały wprowadzone, aby sprawdzić, jaki rodzaj połączenia

chromoforu z peptydem będzie najbardziej korzystny dla własności optycznych. Okazało się, że dla związku **133** z symetrycznymi podstawnikami aromatycznymi zaś różnymi podstawnikami na amidowym atomie azotu maksima absorpcji i emisji przesunięte są bathochromowo, zaś przekrój czynny na absorpcję dwufotonową dwukrotnie wyższy niż dla związku **132**.



Rysunek 62.

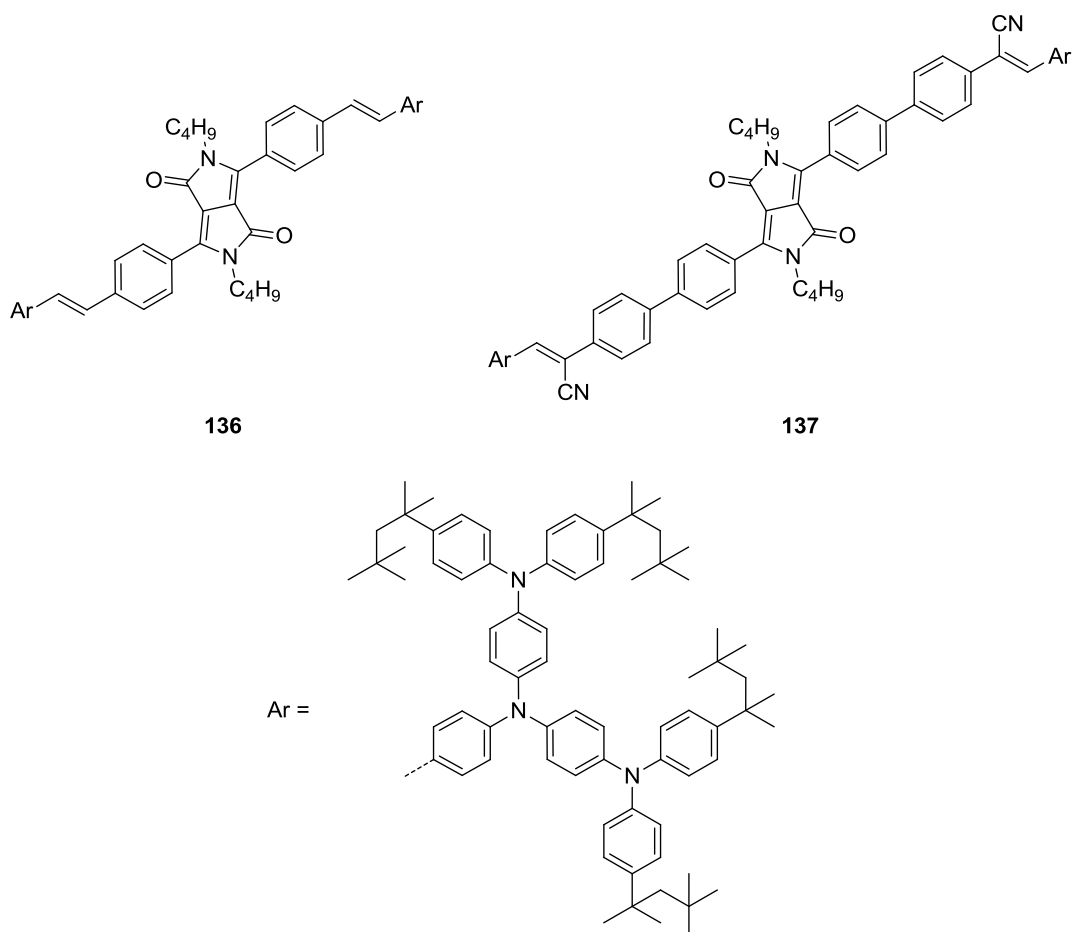
Następnie autorzy zsyntetyzowali związki **134** i **135** (Rysunek 63) posiadające łańcuchy peptydowe i użyli ich do wybarwienia komórek HeLa. Również w tym przypadku znacznie lepszy wynik uzyskano dla związku o symetrycznie ułożonych podstawnikach arylowych, gdyż dla związku **134** zauważono równomierne rozłożenie barwnika w całej objętości próbki, zaś związek **135** powodował pojawienie się wybarwionych plamek (głównie wewnątrz komórki).



Rysunek 63.

W kolejnych latach rozwijano nie tylko bibliotekę barwników, które można użyć w mikroskopii fluorescencyjnej wzbudzanej dwufotonowo, ale również techniki pozwalające wykorzystać te barwniki, które nie są wystarczająco rozpuszczalne w układach biologicznych. W celu ułatwienia tworzenia zawiesin w wodzie oraz zwiększenia biokompatybilności barwniki organiczne można umieszczać za pomocą odpowiednich technik w nanokapsułach. Wykorzystali to Liu, Hua i współpracownicy w pracy opublikowanej w 2015 roku.⁷⁸ Zsyntezowali oni dwa barwniki z DPP w roli jednostki centralnej (Rysunek 64). Struktury zaprojektowanych związków wynikają z kompromisu pomiędzy dążeniem do wysokiego przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową a umożliwieniem zachodzenia zjawiska emisji indukowanej agregacją (AIEE, *ang.* aggregation-induced emission enhancement). Powszechne dla związków o płaskiej strukturze zmniejszenie fluorescencji po wytrąceniu związku wynika z łatwości niepromienistej utraty energii. Aby temu zapobiec często stosuje się elementy o strukturze śmigła, co w opisywanym powyżej przypadku zapewnione jest przez obecność grup trifenyloaminowych.

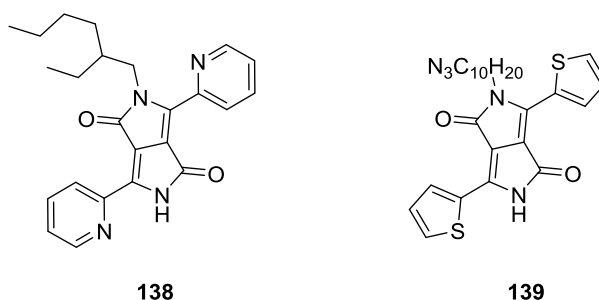
Oba zsyntetyzowane przez autorów związki (**136** i **137**) charakteryzują się wysokimi współczynnikami absorpcji, zaś położenie jego maksimum oraz intensywność fluorescencji zależy od polarności rozpuszczalnika. Druga obserwacja wynika z zachodzenia zjawiska podwójnej fluorescencji (TICT, *ang.* twisted intramolecular charge transfer), które związane jest ze skruceniem cząsteczki wokół wiązania pojedynczego łączącego jej elektronodonorowe i elektronoakceptorowe części w stanie wzbudzonym.⁷⁹ Zgodnie z oczekiwaniami dodawanie wody do rozpuszczonych w tetrahydrofuranie związków powodowało wzrost wydajności kwantowej fluorescencji, co związane jest z agregacją cząsteczek barwnika. Autorzy podkreślają również wysokie wartości przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową obu barwników (powyżej 8000 GM), przy czym wprowadzenie grupy fenyloakrylonitrylowej uniemożliwiającej wypłaszczenie struktury całej cząsteczki związku **137** umożliwia zachodzenia zjawiska TICT z pominięciem rdzenia DPP obniżając intensywność absorpcji dwufotonowej w stosunku do związku **136**. Pomiary z użyciem nanocząstek również okazały się pomyślne, czego dowodem są zamieszczone w publikacji zdjęcia naczyń krwionośnych wykonane przy użyciu mikroskopii fluorescencyjnej wzbudzanej dwufotonowo z zastosowaniem barwnika **137** zamkniętego w nanokapsułkach.



Rysunek 64.

Jednak nie tylko rozbudowane chromofory są obiektem zainteresowania naukowców. Dwa przykłady diketopirololopiroli z heteroaromatycznymi podstawnikami zostały gruntownie przebadane przez Belfielda i współpracowników.⁸⁰ Mono *N*-podstawione diketopirololopirole **138** i **139** (Rysunek 65) charakteryzowały się niską zależnością położenia maksimów absorpcji i fluorescencji od polarności rozpuszczalnika oraz wysokimi wydajnościami kwantowymi fluorescencji. Przekroje czynne na absorpcję dwufotonową dla obu związków dochodziły do 60-100 GM. Różnice w absorpcji dwufotonowej dla związków o sześć- i pięcioczłonowych pierścieniach aromatycznych przyłączonych do rdzenia DPP okazały się niewielkie z powodu płaskiej struktury obu barwników. Pomimo braku podstawnika na jednym z amidowych atomów azotu związek **138** spełnia regułę określoną dla związków centrosymetrycznych mówiącą, że przejścia elektronowe dozwolone dla absorpcji jednofotonowej są wzbronione dla absorpcji dwufotonowej, zaś przejścia elektronowe dozwolone dla absorpcji dwufotonowej są wzbronione dla absorpcji jednofotonowej. Dla wspomnianego barwnika można to zaobserwować porównując absorpcję jednofotonową, która jest najwyższa w zakresie 400-

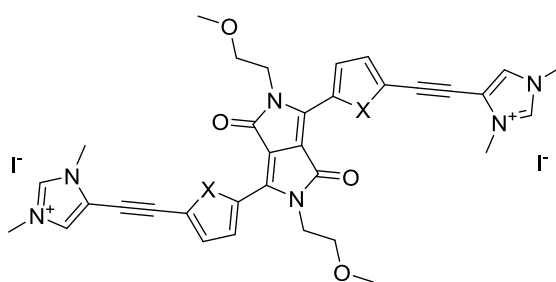
500 nm, z relatywnie niską absorpcją dwufotonową w zakresie 800-1000 nm, odpowiadającym tej samej energii przejścia elektronowego.



Rysunek 65.

Dokładne badania wykazały również, że dla związków **138** oraz **139** zachodzi zjawisko tzw. superfluorescencji. Polega ono na jednoczesnej emisji fotonów przez grupę atomów lub jonów, pojawiającej się z pewnym opóźnieniem w stosunku do impulsu wzbudzenia i trwającej krócej niż czas życia atomu w stanie wzbudzonym.

Dużym problemem w mikroskopii fluorescencyjnej, w tym wzbudzanej dwufotonowo, jest niska wydajność kwantowa fluorescencji barwników w wodzie. Oznacza to, że nie zawsze synteza barwników z hydrofilowymi podstawnikami gwarantuje możliwość zastosowania ich w praktyce. Gryko i współpracownicy zsyntezowali trzy barwniki (**140**, **141** i **142**, Rysunek 66), których wysoka rozpuszczalność w wodzie idzie w parze z doskonałymi własnościami optycznymi w tym rozpuszczalniku.⁸¹ Intensywność absorpcji rośnie, gdy zmieniają się pierścienie aromatyczne połączone bezpośrednio z rdzeniem DPP w kolejności: fenyl, tiofenyl i furyl. Jeszcze silniej zmiany strukturalne wpływają na absorpcję dwufotonową. W przypadku pierścieni pięciocłonowych przekrój czynny na absorpcję dwufotonową jest rząd wielkości większy niż dla sześciocłonowego pierścienia fenylogo, który ogranicza możliwość wyplaszczania chromoforu. Niestety dla wszystkich związków wydajność kwantowa fluorescencji jak również przekrój czynny na absorpcję dwufotonową wyraźnie maleje przy zmianie rozpuszczalnika z DMSO na wodę. Mimo to jaskrawość dwufotonowa uzyskanych barwników jest wystarczająca do wykorzystania ich w mikroskopii fluorescencyjnej wzbudzanej dwufotonowo, tym bardziej, że są one w stanie selektywnie wybarwiać mitochondria.



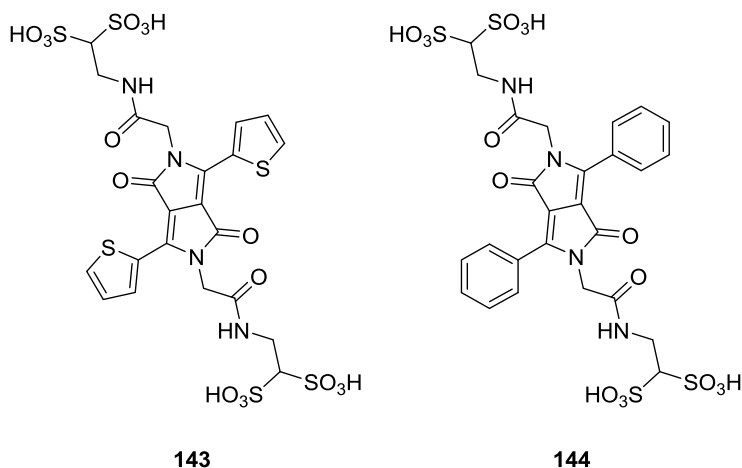
140, X = -CH=CH-

141, X = S

142, X = O

Rysunek 66.

Biokompatybilność powyższych związków została osiągnięta przez umieszczenie w aromatycznej części cząsteczki podstawników ułatwiających m.in. rozpuszczanie w wodzie. Zamiast tego można wykorzystać podstawniki alkilowe amidowych atomów rdzenia diketopirolopirolu. Tę strategię wykorzystali Romieu, Ziessel i współpracownicy syntetyzując kolejne barwniki rozpuszczalne w wodzie (związki **143** i **144**, Rysunek 67), które ponadto charakteryzowały się bardzo wysoką fluorescencją w roztworach wodnych (odpowiednio 0,61 i 0,90).⁸² Wykorzystano, więc kwasy karboksylowe będące bezpośrednimi prekursorami opisywanych barwników do połączenia chromoforu z białkiem. Był to pierwszy przypadek białka znakowanego przez DPP, a zsyntetyzowane biokoniugaty nadal posiadały wysokie wydajności kwantowe fluorescencji (powyżej 0,30).



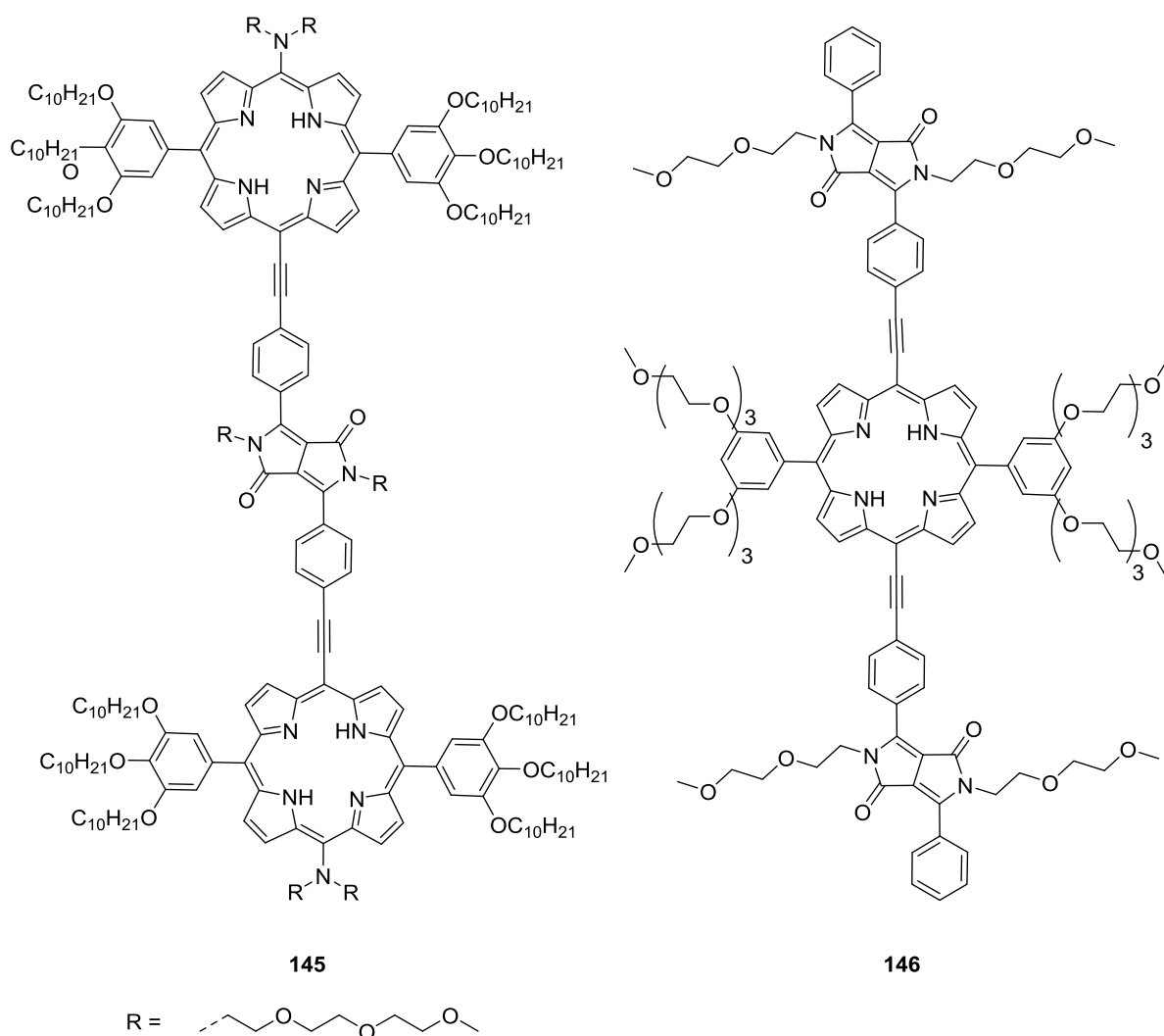
143

144

Rysunek 67.

W celu uzyskania ciekawych własności optycznych coraz częściej stosuje się łączenie kilku chromoforów. Połączenie elektronoakceptorowych diketopirolopirolu z elektronodonorowymi makrocyclicznymi porfirynami można w tym kontekście uznać za bardzo obiecujące. Pierwszym połączeniem o strukturze kwadrupolowej, w którym rdzeń

DPP był otoczony dwiema jednostkami porfirynowymi był związek **145** (Rysunek 68),⁸³ jednak z uwagi na znaczne zwiększenie wielkości cząsteczki w stosunku do niewiele poprawionych własności optycznych w dalszych pracach skupiono się na barwnikach z jedną jednostką porfirynową.⁸⁴ Opublikowany w 2015 roku przez Heitza, Bolzego, Venture i współpracowników związek **146** wykazywał dwa maksima absorpcji dwufotonowej ze znacznymi wartościami przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową (najwyższymi w porównaniu do analogicznych związków z jedną lub czterema strukturami DPP).⁸⁵ Szansę na zastosowanie powyższego związku w roli fotouczulacza w terapii fotodynamicznej zwiększają dodatkowo jego cechy takie, jak: szybkie wnikanie do komórek, rozpuszczalność w wodzie i DMSO oraz wydajna fotokataliza otrzymywania tlenu singletowego (choć mniejsza niż dla porfiryny niepołączonej z DPP). Badania biologiczne potwierdziły wysoką fototoksyczność związku **146**.



Rysunek 68.

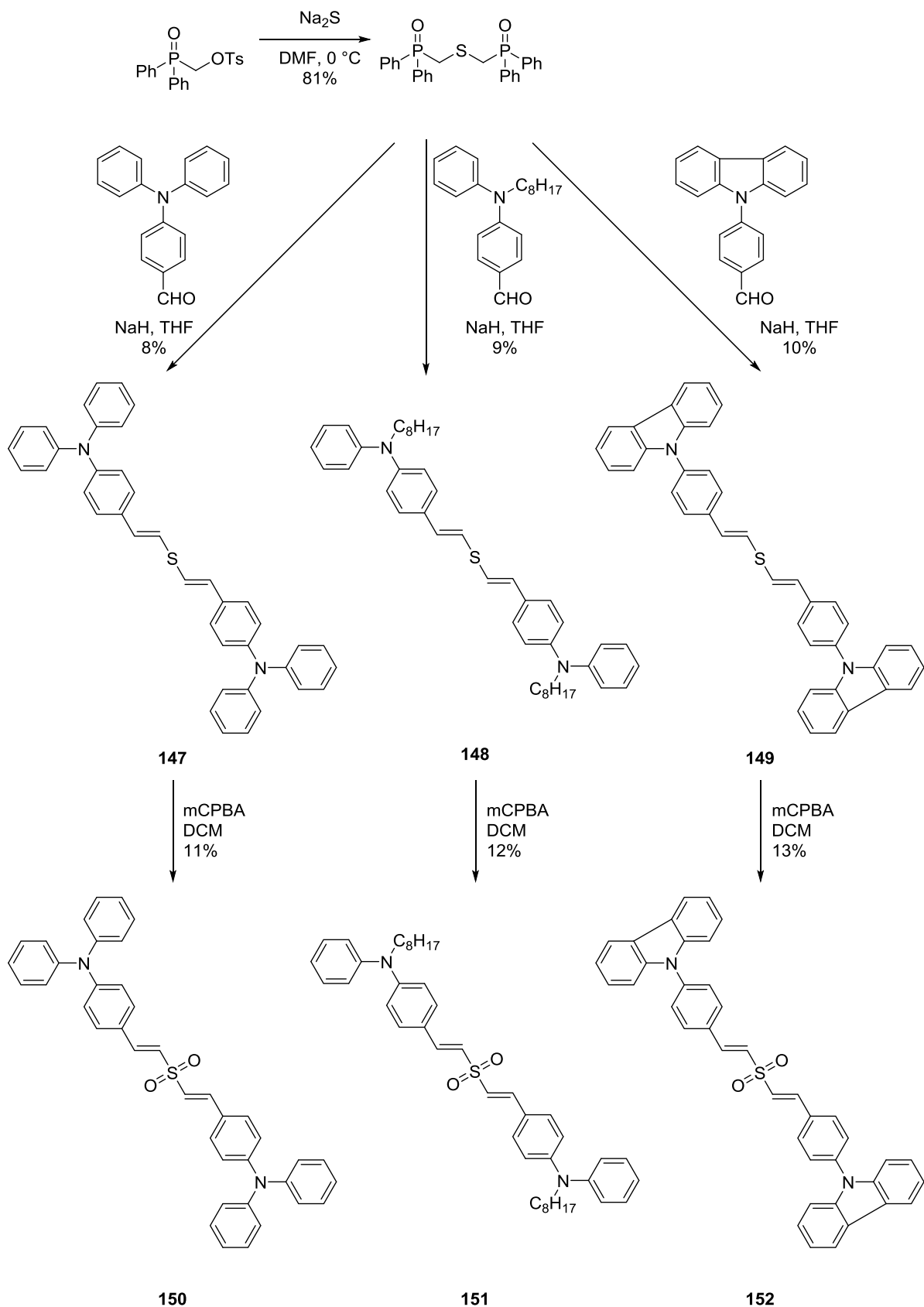
2.6. Synteza

Biorąc pod uwagę różnorodność oraz złożoność struktur, nie sposób jest opisać syntezę wszystkich związków kwadрупolowych, niemniej jednak barwniki te zawierają podobne motywy strukturalne. Wiele z nich posiada w strukturze wiązania podwójne lub potrójne wprowadzane w końcowych etapach syntezy. Do najczęściej wykorzystywanych metod syntezy należą: reakcja Hornera-Wadswortha-Emmonsa, kondensacja Knoevenagela oraz sprzęgania Hecka i Sonogashiry. Często wykorzystywana jest również reakcja sprzęgania Suzukiego, dzięki której możliwe jest połączenie pierścieni aromatycznych pojedynczym wiązaniem węgiel-węgiel, jak również sprzęganie Buchwalda-Hartwiga, ponieważ trzeciorzędowe aminy aromatyczne są często wykorzystywanym donorem elektronów. Poniżej opiszę pokrótce każdą ze wspomnianych reakcji, ograniczając jednak opis do najważniejszych informacji z uwagi na ograniczoną formę tej dysertacji oraz obecność wielu publikacji przeglądowych dotyczących tych metod syntezy.

Reakcja Hornera-Wadswortha-Emmonsa (zwana też reakcją HWE lub reakcją Wittiga–Hornera) to modyfikacja reakcji Wittiga przebiegająca pomiędzy grupami karbonyłowymi aldehydów lub ketonów a stabilizowanymi przez podstawniki elektronoakceptorowe karboanionami fosfoniowymi.⁸⁶ Reakcja została odkryta w 1958 roku przez Leopolda Hornera,⁸⁷ zaś William S. Wadsworth oraz William D. Emmons w kolejnych latach uczestniczyli w rozwijaniu tej metody syntezy.⁸⁸

W odróżnieniu od reakcji Wittiga reakcja HWE najczęściej prowadzi do utworzenia wiązania podwójnego o konfiguracji *E*. Stereoselektywność zależy od zatłoczenia sterycznego wokół grupy karbonylowej aldehydu lub ketonu, temperatury, rodzaju kationów nieorganicznych oraz użytego rozpuszczalnika.⁸⁹ Produktami reakcji z aromatycznymi aldehydami są prawie wyłącznie *E*-alkeny, zaś wykorzystanie fosfonianów trifluoroetylowych w połączeniu z użyciem bis(trimetylosililo)amidku potasu (KHMDS) oraz 18-korony-6 prowadzi do produktów z wiązaniem podwójnym o konfiguracji *Z*.

Ciekawym zastosowaniem reakcji Hornera-Wadswortha-Emmonsa była synteza serii barwników zawierających ugrupowanie diwinylosulfonowe w roli jednostki centralnej przeprowadzona przez Rodembuscha, Silveirę i współpracowników (Schemat 1).⁹⁰



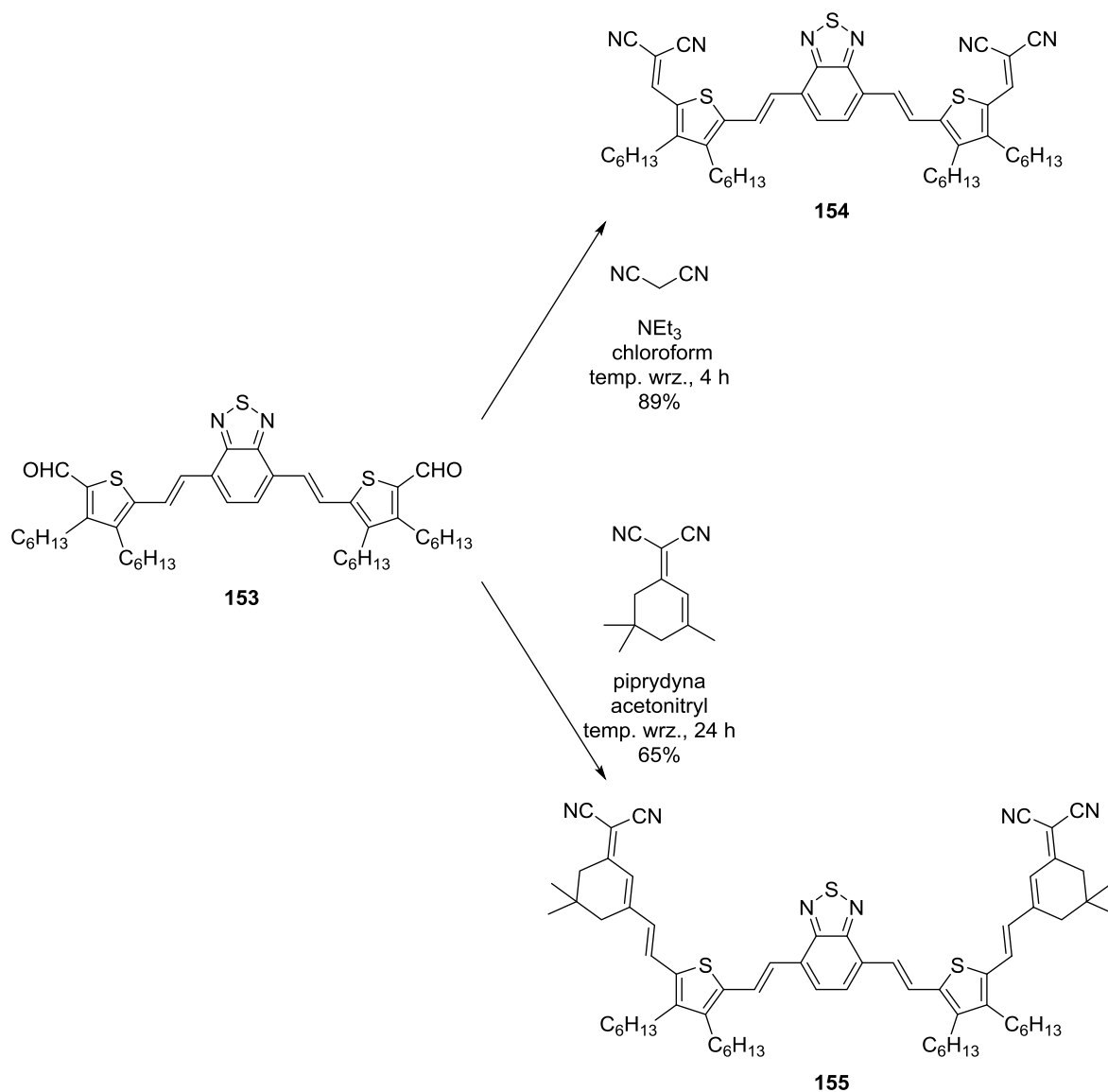
Schemat 1.

Wiązanie podwójne można również łatwo otrzymać w reakcji karboanionów z aldehydami lub ketonami w **kondensacji Knoevenagela**. Ta modyfikacja kondensacji aldolowej zawdzięcza nazwę Emilowi Knoevenagelowi, który w 1898 roku opublikował pierwszą pracę dotyczącą wspomnianej reakcji.⁹¹

Reakcja Knoevenagela może być katalizowana przez aminy, kwasy Lewisa (np. TiCl_4) lub sole lantanowców, chociaż nie brakuje również przykładów wykorzystania katalizy heterogenicznej. Najczęściej używanym katalizatorem jest piperydyna, która poza pełnieniem funkcji zasady wspomagając tworzenie karboanionu tworzy ze związkami karbonyłowymi jony iminiowe.

Poważnym ograniczeniem w powszechnym wykorzystaniu powyższej reakcji jest to, że w struktura jednego z substratów musi być pozwalająca na utworzenie karboanionu. Atom węgla, który ma brać udział w reakcji musi być podstawiony przynajmniej jednym atomem wodoru i przynajmniej jedną grupą silnie wyciągającą elektrony. Ponadto reakcja nie jest stereospecyficzna i możliwe jest uzyskanie mieszaniny izomerów *E/Z*. Mimo to prostota reakcji sprawia, że jest ona szeroko stosowana m.in. w syntezie kumaryn.⁹²

Jednym z przykładów syntezy barwników o budowie kwadрупolowej z wykorzystaniem reakcji Knoevenagela jest opisana przez Tian i współpracowników synteza pochodnych benzotiadiazoli o budowie akceptor-donor-akceptor.⁹³ Klasyczne warunki reakcji z wykorzystaniem trietyloaminy lub piperydyny w roli katalizatora pozwoliły na uzyskanie dwóch barwników, z których ten zawierający dwa pierścienie cykloheksenowe posiadał lepsze właściwości fotowoltaiczne kluczowe w wykorzystaniu tego barwnika w organicznych ogniwach słonecznych (Schemat 2).



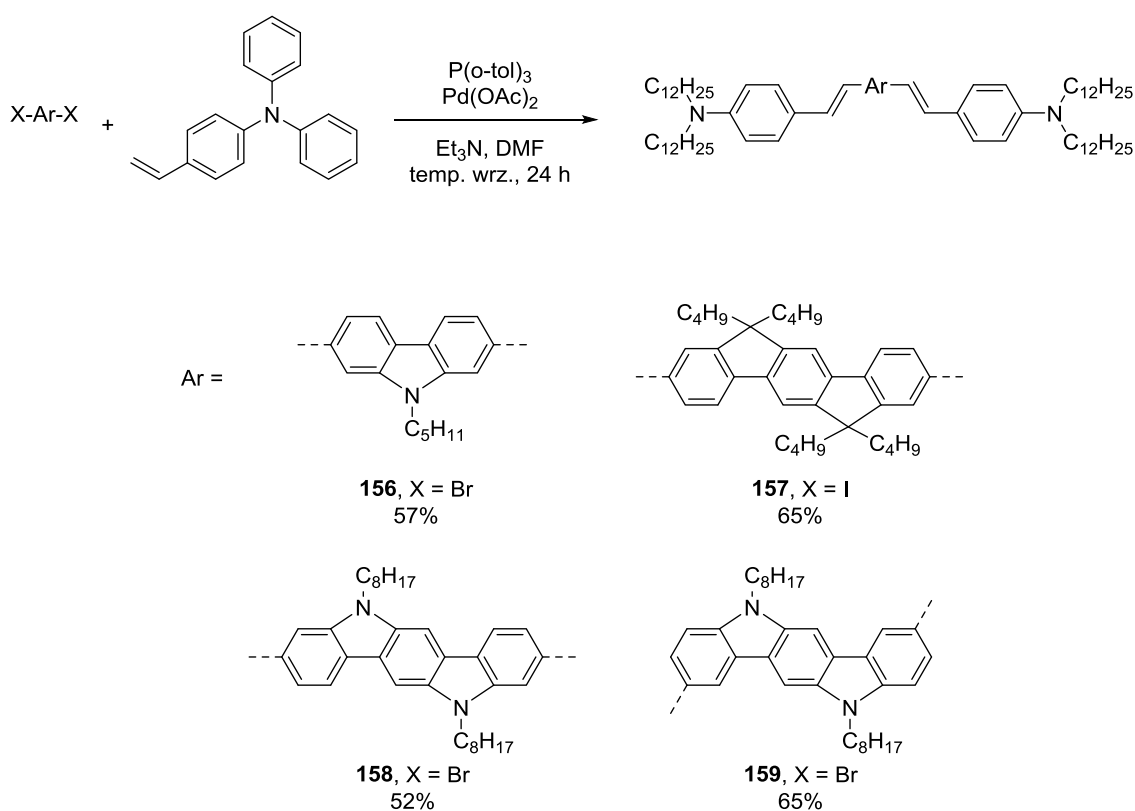
Schemat 2.

Do wytworzenia wiązania podwójnego sprzężonego z pierścieniem aromatycznym często wykorzystuje się **sprzężanie Hecka**. Katalizowana kompleksami metali przejściowych reakcja została opisana w 1971 roku przez Mizorokiego i współpracowników.⁹⁴ Rok później pierwszą pracę w tym temacie opublikował Richard Heck,⁹⁵ którego dalsze badania nad tą reakcją zostały uhonorowane Nagrodą Nobla w 2010 roku.

Sprzężanie Hecka najczęściej jest prowadzone w obecności ligandów fosfinowych, które odpowiedzialne są za przeprowadzenie katalizatora palladowego do jego aktywnej formy, jednak koszt, toksyczność i brak możliwości odzyskania fosfin powoduje coraz częstsze odchodzenie od klasycznych warunków. Obecnie możliwe jest prowadzenie

reakcji w środowisku wodnym, w cieczy jonowej, a wynikiem reakcji może być również uzyskane wiązania węgiel-azot.⁹⁶

Reakcję Hecca wykorzystali m.in. Fang i współpracownicy do syntezy biblioteki barwników z różnymi rdzeniami.⁹⁷ W roli jednostki centralnej użyto karbazolu, indenofluorenu i indolokarbazolu (Schemat 3). Uzyskane ze umiarkowanymi i dobrymi wydajnościami barwniki pozwoliły na stwierdzenie, że ze zwiększeniem rdzenia chromoforu rośnie molowy współczynnik absorpcji i przekrój czynny na absorpcję dwufotonową, jednak zauważono jedynie niewielką zmianę w położeniu maksimum absorpcji i fluorescencji.



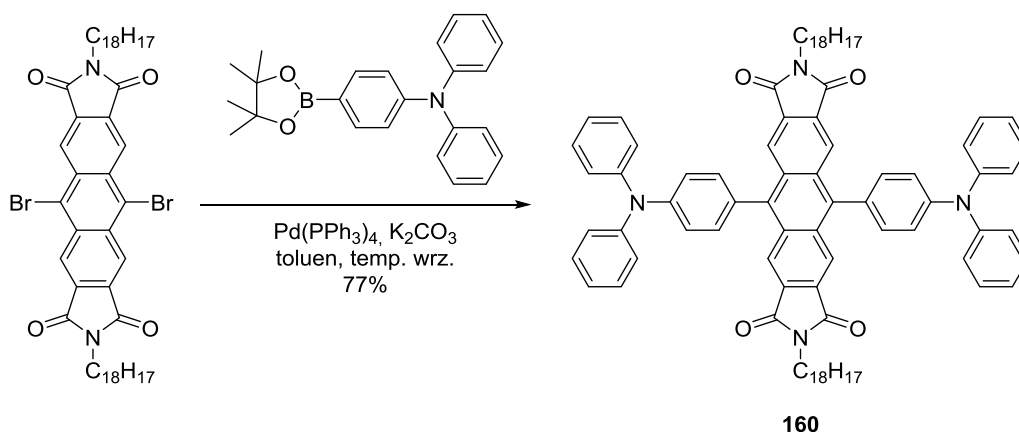
Schemat 3.

Sprzęganie Suzukiego (nazywane również reakcją lub sprzęganiem Suzukiego-Miyaura) pozwala m. in. na połączenie dwóch pierścieni aromatycznych bezpośrednim wiązaniem C-C. Reakcja katalizowana przez kompleksy palladu na stopniu tlenienia (0) przebiega pomiędzy związkami boroorganicznymi zawierającymi nienasycony ligand a halogenkami aryłowymi lub winylowymi. Pierwsza praca na ten temat ukazała się w 1979 roku,⁹⁸ a prace nad udoskonaleniem⁹⁹ i zastosowaniem¹⁰⁰ tej reakcji trwają do dziś. Akira

Suzuki, od którego nazwiska pochodzi nazwa reakcji, w 2010 roku został za swoje odkrycie uhonorowany Nagrodą Nobla.

Zaletami sprzęgania Suzukiego jest dostępność i niska toksyczność kwasów boronowych, a także łagodne warunki prowadzenia reakcji. Możliwość zastosowania estrów boronowych lub soli organotrifluoroboranowych zamiast kwasów boronowych, a także pseudohalogenów zamiast najczęściej stosowanych jodków lub bromków arylowych, jak również możliwość prowadzenia reakcji w wodzie jako rozpuszczalniku dodatkowo zwiększa znaczenie opisywanego powyżej sprzęgania w syntezie organicznej.

Przykładem reakcji Suzukiego prowadzonej z wykorzystaniem wodnego roztworu węglanu potasu jest synteza pochodnej antracenobisimidu opublikowana w 2016 roku przez Iwanaga'ego, Toyotę i współpracowników (Schemat 4).¹⁰¹

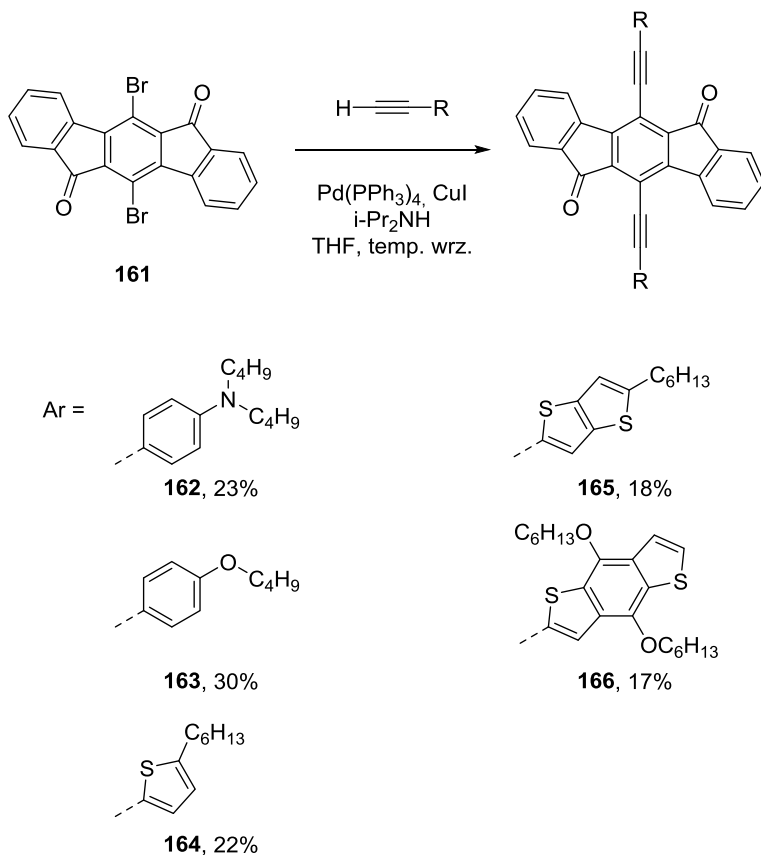


Schemat 4.

Najpopularniejszą w syntezie barwników funkcjonalnych, metodą otrzymywania wiązania potrójnego jest **sprzęganie Sonogashiry**. Zostało ono po raz pierwszy opublikowane przez Sonogashirę i współpracowników w 1975 roku¹⁰² i wciąż jest rozwijane.¹⁰³

Przeprowadzenie sprzęgania Sonogashiry bez udziału soli miedzi jest również możliwe, jednak proponowany mechanizm reakcji nie został w pełni potwierdzony.¹⁰⁴ Zaletą braku jonów miedziowych jest ograniczenie powstawania produktu sprzęgania Glasera, który powstaje w wyniku utlenienia acetylenku miedzi.

Wspomniana reakcja została użyta przez Haley'a i współpracowników do syntezy pochodnych indeno[1,2-*b*]fluoreno-6,12-dionu.¹⁰⁵ Wykorzystanie różnych acetylenów pozwoliło im na uzyskanie pięciu różnych barwników o budowie donor-akceptor-donor w standardowych warunkach reakcji Sonogashiry (Schemat 5).



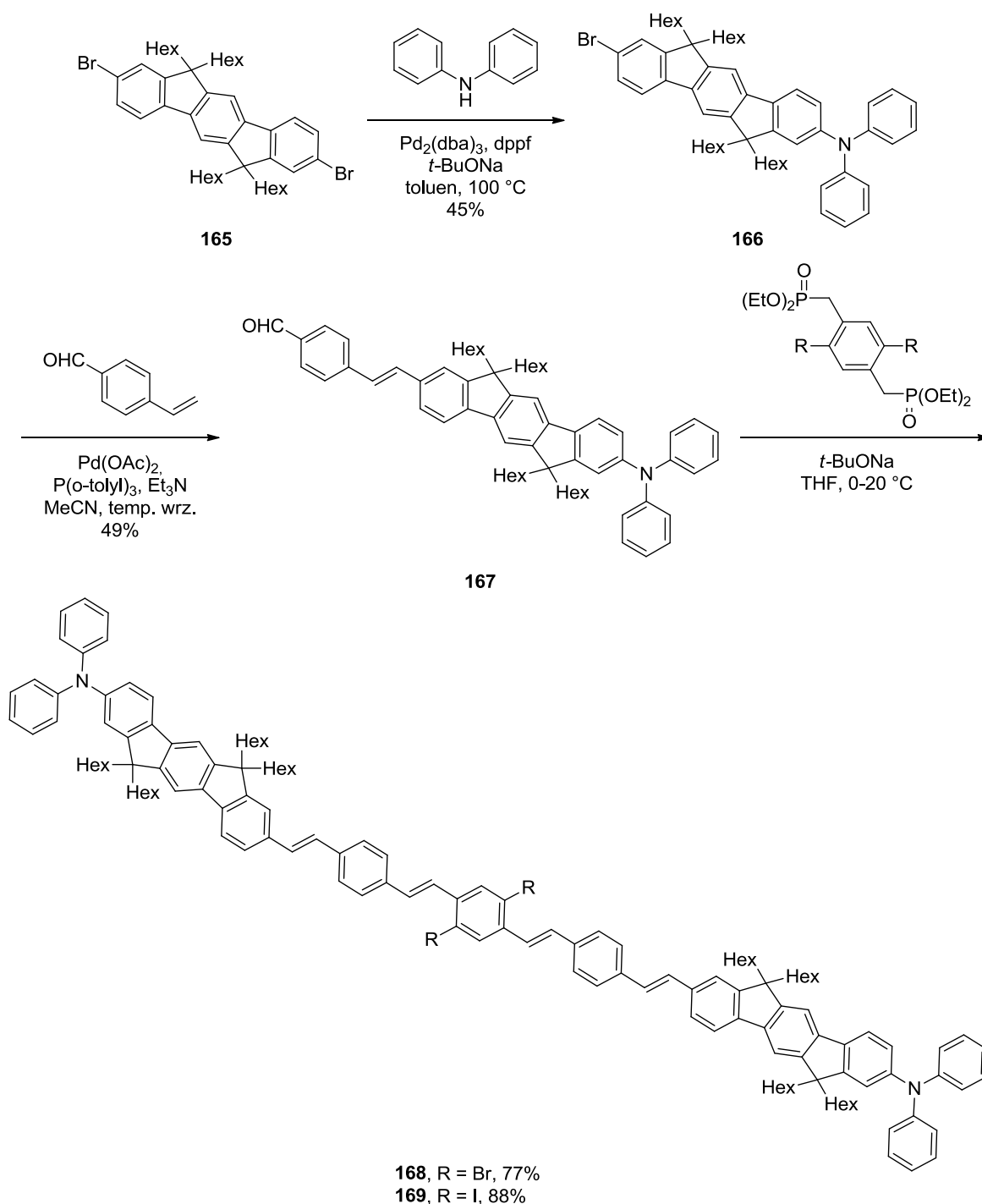
Schemat 5.

W chemii barwników do tworzenia wiązań węgiel-azot często stosuje się **sprzężanie Buchwalda-Hartwiga**. Jest to katalizowana kompleksami palladu reakcja halogenków arylowych z aminami. Pomimo, że pierwsze odkrycia w tym temacie zostały opublikowane na początku lat 80-tych XX wieku¹⁰⁶, to przełomem były niezależne prace Buchwalda¹⁰⁷ i Hartwiga¹⁰⁸ z 1994 roku.

Wraz z ciągłym udoskonalaniem katalizatorów i ligandów sprzężanie Buchwalda-Hartwiga staje się możliwe dla coraz szerszej grupy związków, w tym dla alifatycznych amin pierwszorzędowych. Niestety warunki reakcji należy dobrać do konkretnych substratów, co może okazać się znużającym i czasochłonnym procesem.

Przykładem użycia reakcji Buchwalda-Hartwiga w syntezie związków o strukturze kwadрупolowej jest opisana w 2015 roku przez Zenga i współpracowników konwergentna

synteza barwników o potencjalnym zastosowaniu w terapii fotodynamicznej (Schemat 6).¹⁰⁹ Wspomniana reakcja została przeprowadzona w standardowych warunkach na jednym z dwóch atomów bromu związku **165**. Następnie sprzężenie Hecka pozwoliło na uzyskanie dogodnego substratu **167** do reakcji Hornera-Emonsa-Wittiga z symetrycznymi fosfonianami w celu uzyskania dwóch nowych związków o strukturze centrosymetrycznej **168** i **169**.



Schemat 6.

2.7. Podsumowanie

Barwniki o budowie kwadrupolowej stanowią rozległą grupę związków o bardzo zróżnicowanej strukturze. Pomimo zbliżonego ogólnego schematu budowy i wymogu symetrii, cząsteczki te mogą zawierać dowolne grupy funkcyjne oraz różne pierścienie homo- i heteroaromatyczne. Wpływ na własności optyczne ma więc wiele czynników. Tabela 1 zawiera szczegółowe dane fotofizyczne (liniowe i nieliniowe) dotyczące omówionych przeze mnie związków.

Liczne badania wykazały, że zwiększanie liczby sprzężonych wiązań π wpływa na batochromowe przesunięcie widm absorpcji oraz fluorescencji, a także na intensywność absorpcji dwufotonowej. Wzrost przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową może być znacznie większy niż suma tych wartości dla poszczególnych elementów cząsteczki z uwagi na zachodzenie zjawiska kooperatywnego wzmocnienia.

Dla związków o usztywnionej, wypłaszczonej strukturze sprzężenie między poszczególnymi fragmentami cząsteczki jest efektywniejsze, co niesie za sobą batochromowe przesunięcie absorpcji i fluorescencji, a także zwiększenie intensywności absorpcji dwufotonowej, często jednak prowadzi do zmniejszenia wydajności kwantowej fluorescencji.

Znaczenie charakteru elektronowego jednostki centralnej jest bardzo duże. Rdzeń o silnym charakterze elektronodonorowym lub elektronoakceptorowym sprzyja przenoszeniu ładunku pomiędzy rdzeniem a podstawnikami, co przekłada się na korzystniejsze własności optyczne w postaci przesunięcia maksimów absorpcji i fluorescencji w kierunku dłuższych fal, a także zwiększenie przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową. Podobne znaczenie ma również rodzaj podstawników.

Z uwagi na różnorodność struktur i podstawników barwniki o budowie kwadrupolowej znajdują szereg różnych zastosowań. Są to najczęściej: mikroskopia fluorescencyjna wzbudzana dwufotonowo, fotoindukowana polimeryzacja, wskaźniki fluorescencyjne, przełączniki optyczne, elektronika molekularna, blokery optyczne oraz fotouczulacze w terapii fotodynamicznej.

Tabela 1.

Związek (rozpuszczalnik)	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]	Φ_{fl}	$\lambda_{2\text{PA}}$ [nm]	σ_2 [GM]	Metoda pomiaru	Oдно́nik
1 (CHCl ₂ CHCl ₂)	399	503	-	810	14880	NLT, ns	8
				796	88	NLT, fs	
2 (CHCl ₂ CHCl ₂)	417	510	-	810	51584	NLT, ns	8
				796	275	NLT, fs	
3 (CHCl ₂ CHCl ₂)	426	516	-	810	145576	NLT, ns	8
				796	600	NLT, fs	
4 (toluen)	-	-	-	514	12	2PEF, ns	13
5 (toluen)	374	410	0,90	605	210	2PEF, ns	13
				620	110	2PEF, ps	
6 (toluen)	408	455	0,88	730	995	2PEF, ns	13
				~725	635	2PEF, ps	
7 (toluen)	-	-	-	690	190	2PEF, ps	14
	389			670	320	2PEF, fs	9e
8 (toluen)	-	-	-	745	805	2PEF, ns	14
9	417	-	-	694	2700	2PEF, fs	9e
10 (toluen) (DMSO)	409	449	0,93	720	910	2PEF	15
	418	506	0,63				
11 (DMSO) (woda)	418	506	0,59	720	330	2PEF	15
	406	558	0,27				
12 (THF/H ₂ O; 8:2)	371	408	0,86	-	-	-	16
13 (toluen)	438	504	0,003	790	890	2PEF, ns	16

				800	860	2PEF, fs	
14 (toluen)	440	510	0,015	825	730	2PEF, ns	16
				825	690	2PEF, fs	
15 (THF)	372	407	0,83	720	41	2PEF, fs	18
16 (THF)	397	441	0,71	730	835	2PEF, fs	18
17 (THF)	435	482	0,61	775	1340	2PEF, fs	18
18 (CH ₂ Cl ₂)	373	433	0,032	715	24	2PEF, fs	19
19 (CH ₂ Cl ₂)	399	447	0,72	705	377	2PEF, fs	19
20 (DMF)	391	527	0,37	527	97	2PEF, fs	20
21 (toluen)	474	509	0,84	820	1760	2PEF	21
22 (toluen)	509	581	0,38	880	2150	2PEF, fs	22
23 (toluen)	488	535	0,64	840	1570	2PEF, fs	22
24 (toluen)	474	-	1,00	809	550	2PEF	23
25 (toluen)	491	-	0,93	842	400	2PEF	23
26 (toluen)	374	424	0,87	-	-	-	25, 26
27 (toluen)	381	433	0,82	750	820	2PEF, fs	25, 26
28 (toluen)	406	463	0,50	815	910	2PEF, fs	25, 26
29 (toluen)	400	452	0,80	740	1050	2PEF, fs	25, 26
30 (toluen)	325	391	0,23	577	99	Z-skan, fs	27
31 (toluen)	527	542	0,72	700	57	2PEF, fs	28
32 (H ₂ O)	491	519	0,83	920	20	2PEF, fs	28
33 (heksan)	375	390	0,40	610	1000	2PEF, fs	30
34 (heksan)	-	411	~1	600	4100	2PEF, fs	30

35 (heksan)	408	416	~1	600	17200	2PEF, fs	30
36 (toluen)	387	433	0,82	735	1020	2PEF, fs	25, 26
37 (toluen)	411	464	0,61	815	1150	2PEF, fs	25, 26
38 (toluen)	387	421	0,80	705	1200	2PEF, fs	26
39 (toluen)	387	433	0,82	735	1020	2PEF, fs	26
40 (toluen)	363	389	0,76	730	33	2PEF, fs	26
41 (toluen)	387	419	0,90	705	610	2PEF, fs	26
42 (toluen)	411	464	0,61	815	1150	2PEF, fs	26
43 (toluen)	431	480	0,85	730	1920	2PEF, fs	26
44 (CHCl ₃)	378	418	-	760	6	2PEF, fs	32
45 (MeOH)	432	529	-	740	400	2PEF, fs	32
46 (EtOH)	397	415	0,64	≤705	≥155	2PEF, fs	33
(EtOH + NaOH)	430	550	0,31	740	≥1070	-	
47 (EtOH)	390	505	0,55	≤705	≥490	2PEF, fs	33
(EtOH + TFA)	391	408	0,75	≤705	≥77	-	
48	421	540	0,77	765	930	2PEF, fs	34a
49	397	513	0,83	<730	260	2PEF, fs	34a
50 (CHCl ₃)	422	514	0,66	740	3760	2PEF, fs	35
51 (DMSO)	421	-	0,85		848	Z-skan	36
52 (toluen)	530	600	0,11	800	990	Z-skan, fs	37
53 (toluen)	510	550	0,55	800	760	Z-skan, fs	37
54 (1% pirydyna / CH ₂ Cl ₂)	756	-	-	876	9100	2PEF, fs	38

55 (toluen)	370	-	0,73	728	280	2PEF	23
56 (toluen)	434	486	0,92	725	1290	2PEF, fs	39, 110
57 (toluen)	420	468	0,95	700	1690	2PEF, fs	39, 110
58 (toluen)	441	492	0,92	770	2080	2PEF, fs	39, 110
59 (H ₂ O)	435	553	0,04	725	370	2PEF, fs	39, 110
60 (H ₂ O)	410	505	0,42	700	700	2PEF, fs	39, 110
61 (H ₂ O)	431	537	0,52	750	690	2PEF, fs	39, 110
62	465	582	0,63	795	530	2PEF, fs	34a
63	424	510	0,44	<730	>180	2PEF, fs	34a
64 (THF)	469	535	0,07	790	-	fs	40
65 (THF)	479	512	0,31	796	-	fs	40
66	472	525	0,86	835 810	1940 3670	NLT, ns NLT, fs	8
67	424	490	0,41	~800	450	NLT, ns	8
68 (acetonitryl)	472	610	0,20	810	2150	2PEF, fs	41
69 (toluen)	527	584	0,41	880	1510	fs	22
70 (toluen)	538	624	0,07	900	1810	fs	22
71 (CH ₂ Cl ₂)	-	507	0,83	770	880	2PEF	42
72 (CH ₂ Cl ₂)	459	529	0,80	800	800	2PEF	42
73 (toluen)	532	579	0,42	900	1370	fs	42
74 (toluen)	587	656	0,11	990	2290	2PEF, ns	44
75 (toluen)	562	650	0,088	1030	720	2PEF, ns	44

76 (toluen) (CH ₂ Cl ₂)	467 -	583 -	0,74 -	800 -	- 50	- Z-skan	45
77 (toluen) (CH ₂ Cl ₂)	466 -	556 -	0,72 -	800 -	- 130	- Z-skan	45
78 (toluen) (CH ₂ Cl ₂)	444 -	540 -	0,40 -	800 -	- 200	- Z-skan	45
79 (toluen) (CH ₂ Cl ₂)	440 -	536 -	0,14 -	800 -	- 370	- Z-skan	45
80	471	556	-	-	103	Z-skan, fs	46
81 (CH ₂ Cl ₂) (H ₂ O/EtOH; 1:1)	524 474	678 644	0,025 0,0021	-	-	-	47
82 (CH ₂ Cl ₂)	424	470	0,35	≤700	≥500	2PEF	42
83 (CH ₂ Cl ₂)	440	480	0,88	730	640	2PEF	42
84 (CH ₂ Cl ₂)	450	498	0,82	750	550	2PEF	42
85 (THF)	416	514	0,045	800	1140	fs	49
86 (THF)	408	526	0,031	800	1345	fs	49
87 (CH ₂ Cl ₂)	437	488	0,50	740	228	2PEF	51
88 (CH ₂ Cl ₂)	363	506	0,17	730	14	2PEF	51
89 (DMSO/H ₂ O; 1:1)	450	-	-	-	-	-	52
90 (CHCl ₃)	477	507	0,19	740	470	2PEF	53a
91 (CHCl ₃)	526	596	0,25	890	2400	2PEF	53a
92 (CH ₂ Cl ₂)	482	525	0,26	740	4200	2PEF, fs	53b
93 (CH ₂ Cl ₂)	510	626	0,01	740	47	2PEF, fs	53b

94 (CHCl ₃)	493	537	0,70	-	-	-	54
95 (CHCl ₃)	593	597	0,85	940	130	2PEF, fs	55
96 (CHCl ₃)	643	651	0,99	810	225	2PEF, fs	55
97 (CHCl ₃)	654	663	0,84	970	1920	2PEF, fs	55
98 (CHCl ₃)	479	587	0,03	-	-	-	57
99 (CHCl ₃)	582	641	0,53	-	-	-	57
100 (CHCl ₃ /TFA; 98:2)	1243	-	-	1550	3100	-	58
101 (CHCl ₃ /TFA; 98:2)	1348	-	-	-	-	-	58
102 (CHCl ₃ /TFA; 98:2)	1176	-	-	-	-	-	58
103	513	-	0,82	825	480	2PEF, ns	13
				815	650	2PEF, fs	
104	554	-	0,06	970	1750	2PEF, ns	13
105	618	-	0,0085	975	4400	2PEF, ns	13
				945	3700	2PEF, fs	
106 (CH ₂ ClCH ₂ Cl) (świeżo mielony) (po stopieniu)	-	-	0,09 0,61 <0,001	-	-	-	60
107 (toluen)	446	516	0,82	780	360	Z-skan, fs	62
(CH ₂ Cl ₂)	452	632	0,077	-	-	-	
108 (DMSO)	524	620	0,14	790	119	Z-skan, fs	63
109 (CH ₂ Cl ₂)	428	549	0,22	720	205	2PEF	66

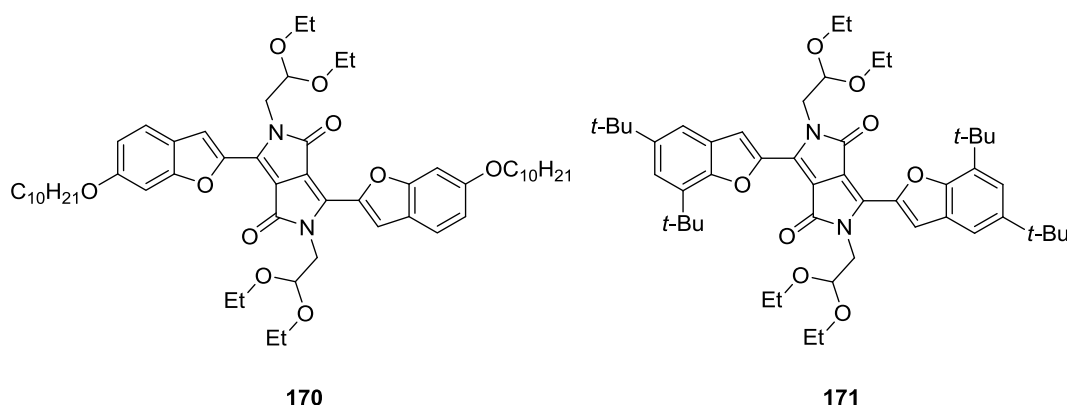
110 (CH ₂ Cl ₂)	418	523	0,16	720	5	2PEF	66
111 (CH ₂ Cl ₂)	414	511	0,42	720	800	2PEF	66
112 (CH ₂ Cl ₂)	406	461	0,88	720	25	2PEF	66
113 (cykloheksan)	469	496	0,96	800	420	2PEF	67
114 (CH ₂ Cl ₂)	373	-	0,68	588	433	2PEF	68
115 (CH ₂ Cl ₂)	414	-	0,72	612	489	2PEF	68
116 (CH ₂ Cl ₂)	422		0,65	~710	~577	2PEF	68
	422	448	0,65	710	530	2PEF, fs	19
117 (CCl ₄)	446, 691	-	-	870	150	fs	69
118 (CCl ₄)	453, 694	-	-	870	1600	fs	69
119 (CCl ₄)	464, 666	-	-	870	540	fs	69
120 (CH ₂ Cl ₂)	552	-	-	-	-	-	71
121 (CH ₂ Cl ₂)	558	-	-	730	450	2PEF, fs	71
				700	~10000	Z-skan, fs	
122 (THF)	470	-	-	800	58200	2PEF, ns	72
					250	2PEF, fs	
123 (CH ₂ Cl ₂)	409	-	0,66	800	1390	2PEF, fs	73
124 (CH ₂ Cl ₂)	416	-	0,71	800	997	2PEF, fs	73
125 (CH ₂ Cl ₂)	272	428	0,18	-	-	-	74
126 (CH ₂ Cl ₂)	272	434	0,32	-	-	-	74
127 (CH ₂ Cl ₂)	278	436	0,04	-	-	-	74

128 (CH ₂ Cl ₂)	280	461	0,09	-	-	-	74
129 (CHCl ₃)	476	546	0,67	730	110	2PEF, fs	76
130 (CHCl ₃)	539	604	0,37	810	1200	2PEF, fs	76
131 (CHCl ₃)	508	595	0,46	820	930	2PEF, fs	76
132 (CH ₂ Cl ₂)	482	561	0,34	800	350	2PEF	77
(H ₂ O)	501	586	-	-	-	-	
133 (CH ₂ Cl ₂)	500	582	0,68	800	700	2PEF	77
(H ₂ O)	507	619	-	-	-	-	
136 (THF)	535	-	-	800	10600	Z-skan, fs	78
137 (THF)	448	-	-	800	8100	Z-skan, fs	78
138 (toluen)	522	546	0,73	≤640	≥60	Z-skan, fs	80
139 (toluen)	541	555	0,67	≤650	≥100	Z-skan, fs	80
140 (DMSO)	495	576	0,89	720	380	2PEF	81
(H ₂ O)	475	568	0,67				
141 (DMSO)	603	635	0,49	≤740	≥4320	2PEF	81
(H ₂ O)	553	621	0,12	≤750	≥570		
142 (DMSO)	591	612	0,62	≤740	≥3430	2PEF	81
(H ₂ O)	578	607	0,21	≤750	≥370		
143 (sól fizjologiczna)	523	554	0,61	-	-	-	82
144 (sól fizjologiczna)	451	541	0,90	-	-	-	82
145 (CHCl ₃)	-	710	-	940	~3000	2PEF	83
146 (DCM)	-	684	0,16	810 910	1360 4020	2PEF	85

3. Badania własne

3.1 Diketopirolopirole posiadające jednostki benzofurylowe

We wstępie do niniejszej pracy, a także w części literaturowej wspominałam, że własności optyczne, w tym przekrój czynny na absorpcję dwufotonową w dużym stopniu zależą od kąta dwuściennego pomiędzy rdzeniem DPP a podstawnikiem aromatycznym. 2-Cyjanotiofen, z pięcioczłonowym aromatycznym pierścieniem umożliwiającym wypłaszczenie chromoforu stał się dzięki temu szeroko eksploatowanym substratem w syntezie diketopirolopiroli o wielu potencjalnych zastosowaniach.^{75g} Uznałam, że równie dobrymi własnościami mogą charakteryzować się pochodne zawierające pierścienie furanowe i ugrupowania benzofuranowe. Synteza DPP z takimi podstawnikami została opisana dotąd tylko w kilku publikacjach naukowych.^{54,55} Zainspirowana badaniami absorpcji dwufotonowej dla pochodnych DPP (barwniki **170** i **171**, Rysunek 69) zawierających podstawniki benzofuranowe opisanymi m.in. w pracy doktorskiej Marka Grzybowskiego postanowiłam zsyntetyzować inne pochodne zawierające wspomniane układy.

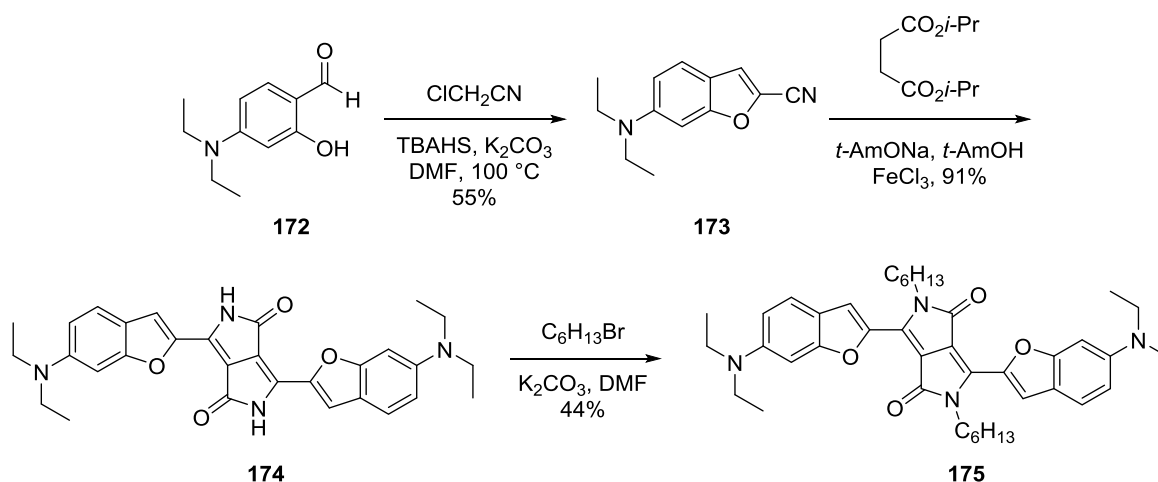


Rysunek 69.

Ponadto, wprowadzając elektronodonorowe grupy funkcyjne zamierzałam osiągnąć wzmocnienie batochromowego i hiperchromowego efektu obserwowanego na widmach absorpcyjnych i fluorescencyjnych w obecności bogatych w elektrony pierścieni.

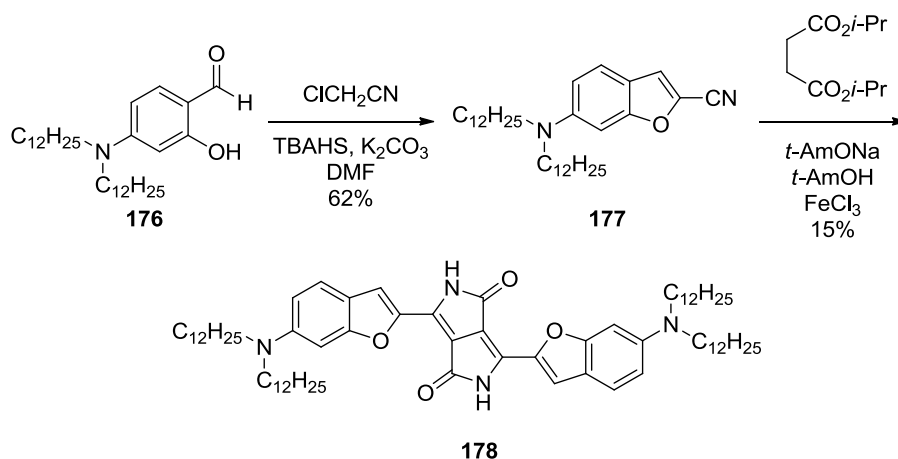
3.1.1 Synteza DPP posiadających podstawniki benzofurylowe

Prace rozpocząłam od zaprojektowania struktury barwnika **175** z grupami dietyloaminowymi na peryferiach cząsteczki. Silnie elektronodonorowe grupy funkcyjne miały wzmocnić siłę kwadrupola doprowadzając do batochromowego przesunięcia pasm absorpcji oraz zwiększenia przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową, zaś podstawniki *n*-heksylowe zostały wykorzystane do zwiększenia rozpuszczalności w rozpuszczalnikach organicznych. W trzyetapowej syntezie z łatwo dostępnego 4-(dietyloamino)-2-hydroksybenzaldehydu (**172**) otrzymałam w standardowych warunkach syntezy zielony barwnik **175** o silnej fluorescencji (Schemat 7).



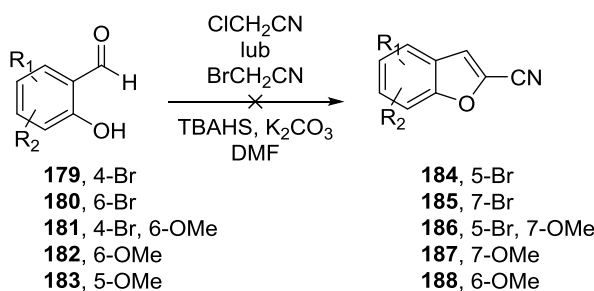
Schemat 7.

W podobny sposób zsyntetyzowałam również barwnik **178** o znacznie dłuższych łańcuchach alkilowych. Otrzymany ciekły cyjanobenzofuran **177** poddałam reakcji syntezy DPP uzyskując zaprojektowany związek z niską wydajnością (Schemat 8). Pomimo braku grup alkilowych na amidowych atomach azotu otrzymany DPP jest dobrze rozpuszczalny w dichlorometanie i trochę słabiej w heksanie i cykloheksanie.



Schemat 8.

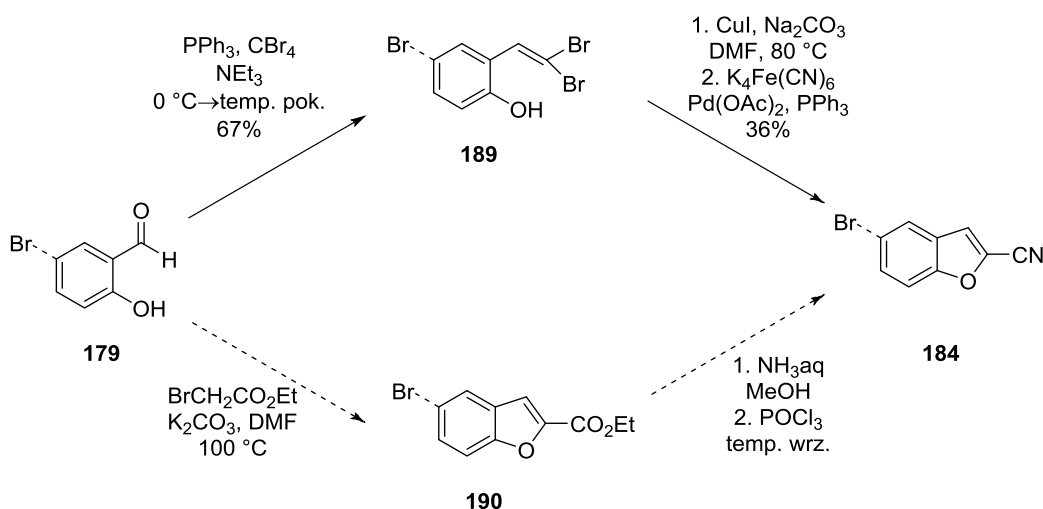
Uzyskane wyniki badań optycznych skłoniły mnie do dalszych prac związanych z syntezą DPP zawierających ugrupowanie benzofuranowe podstawione grupami elektronodonorowymi. Postanowiłam zsyntetyzować DPP posiadające atomy bromu zamiast podstawników diaminoalkilowych, co umożliwiłoby konwergentną syntezę barwników podstawionych m.in. aminami aromatycznymi z wykorzystaniem różnych reakcji sprzęgania, w tym reakcji Buchwalda-Hartwiga. Dla porównania zamierzałam również otrzymać barwniki z grupami metoksyłowymi. Niestety zastąpienie grupy dialkiloaminowej atomem bromu lub grupą metoksyłową już na etapie reakcji aldehydu salicylowego z chloroacetonitrylem powodowała powstanie skomplikowanych mieszanin poreakcyjnych o ciemnej barwie (Schemat 9). Skrócenie czasu reakcji lub obniżenie temperatury znacznie obniżało stopień przereagowania substratu, zaś użycie bardziej aktywnego bromoacetonitrylu również nie przyniosło oczekiwanych rezultatów.



Schemat 9.

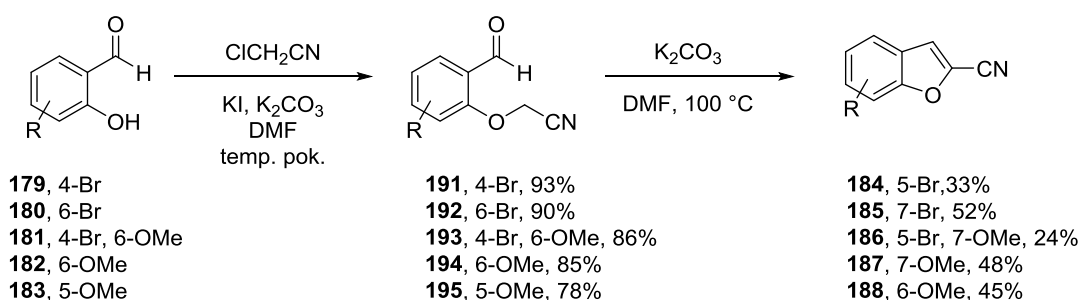
Próbowałam otrzymać niezbędny cyjanobenzofuran korzystając z trzyetapowej syntezy z użyciem tetrabromometanu, jednak uzyskiwane sumaryczne wydajności nie były zadowalające (Schemat 10). Zrezygnowałam również z przeprowadzenia innej trójetapowej

syntezy, w której w pierwszym etapie następuje alkirowanie grupy OH przez bromooctan etylu. Pierwsze próby nie okazały się zbyt wydajne, starałam się też uniknąć konieczności użycia lakrymatora.



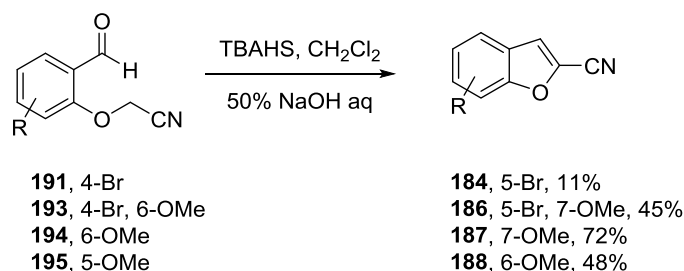
Schemat 10.

Wady powyższych metod skłoniły mnie do dalszych poszukiwań dogodnych warunków syntezy 2-cyjanobenzofuranów. Skupiłam swoją uwagę na próbach zmodyfikowania metody użytej do otrzymania związku **173**. Postanowiłam przeprowadzić ten proces w dwóch etapach. W pierwszym etapie przeprowadziłam *O*-alkilowanie pochodnych aldehydu salicylowego przy użyciu K_2CO_3 jako zasady i KI jako katalizatora. Izolacja produktu okazała się bardzo prosta, ponieważ dodatek wody do mieszaniny poreakcyjnej powodował jego wytrącenie. Drugi etap – wewnątrzcząsteczkową kondensację typu aldolowego prowadziłam w DMF-ie z użyciem tej samej zasady, jednak konieczne okazało się ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej do 100°C (Schemat 11). Produkty powstały z zadowalającą wydajnością i również łatwo je można było oczyścić przez sączenie mieszaniny reakcyjnej przez żel krzemionkowy i krystalizację (Schemat 11).



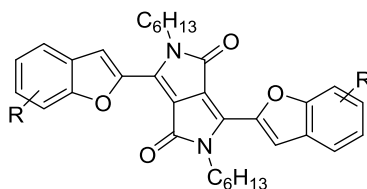
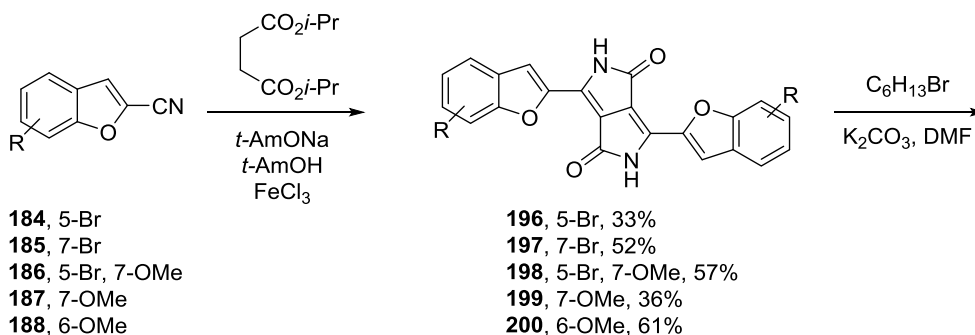
Schemat 11.

Z uwagi na niskie wydajności drugiego etapu syntezy, postanowiłam sprawdzić również warunki w wykorzystaniem katalizy przeniesienia międzyfazowego (PTC, *ang.* phase-transfer catalysis). Reakcję prowadziłam stosując wodorosiarczan tetrabutylamoniowy (TBAHS) jako katalizator PTC. Reakcja nie wymagała użycia wysokowrzącego DMF-u i prowadziłam ją w dichlorometanie w obecności stężonego wodnego roztworu NaOH (Schemat 12). Uzyskałam wydajności porównywalne, a w kilku przypadkach wyższe niż dla reakcji prowadzonej w DMF.



Schemat 12.

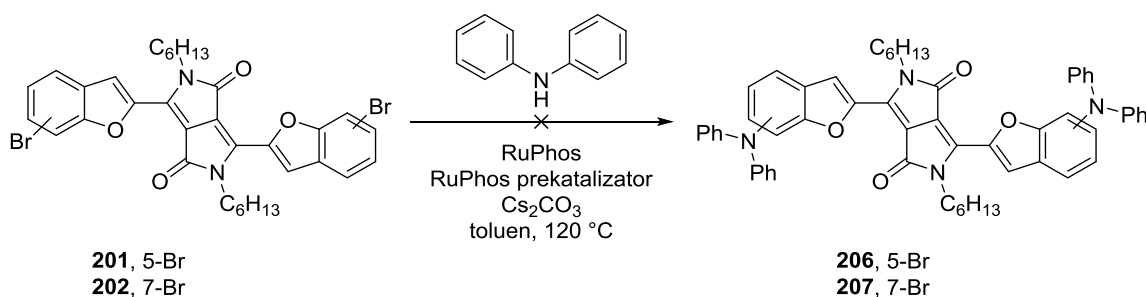
Otrzymane cyjanobenzofurany posłużyły mi do syntezy diketopirolopiroli oraz ich *N,N'*-alkilowanych pochodnych (Schemat 13). Reakcje prowadziłam w standardowych warunkach, a produkty uzyskałam z zadowalającymi wydajnościami.



201, 5-Br, 70%
202, 7-Br, 60%
203, 5-Br, 7-OMe, 90%
204, 7-OMe, 61%
205, 6-OMe, 75%

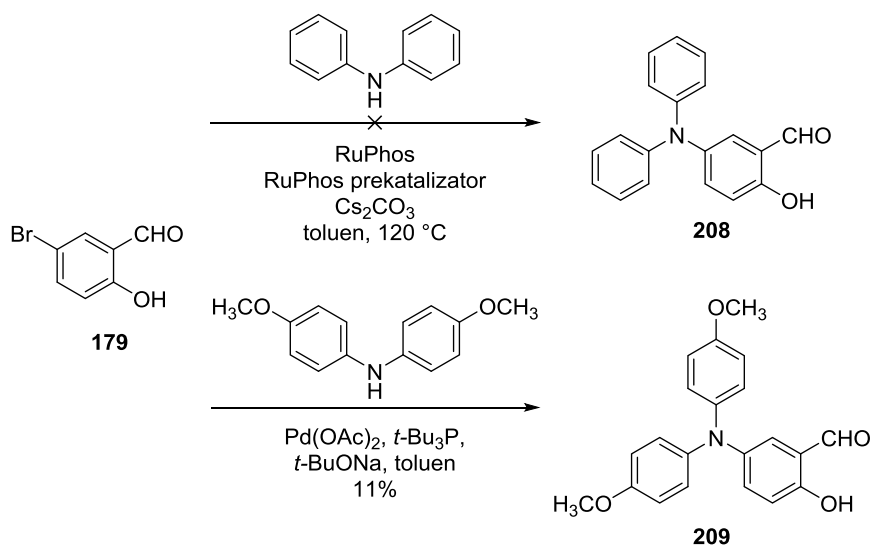
Schemat 13.

Kolejnym etapem syntezy miała być reakcja Buchwalda-Hartwiga wprowadzająca do cząsteczki zawierającej grupy diaryloaminowe. Niestety pomimo wielu prób z wykorzystaniem difenyloaminy w obecności jednego z najskuteczniejszych katalizatorów palladowych - RuPhos i węglanu cezu nie udało mi się uzyskać zaprojektowanych barwników (Schemat 14).



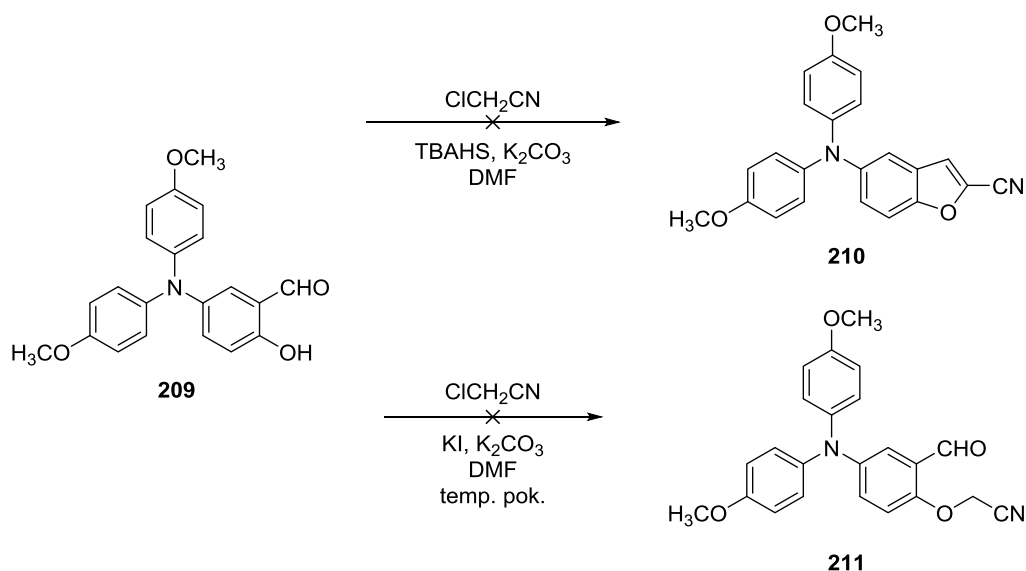
Schemat 14.

Postanowiłam sprawdzić, czy wprowadzenie grupy aminowej można przeprowadzić w pierwszym etapie syntezy. Niestety reakcja przeprowadzona na 5-bromo-2-hydroksybenzaldehydzie (**179**) we wspomnianych wyżej warunkach prowadziła do uzyskania skomplikowanej mieszaniny produktów (Schemat 15). Zmiana katalizatora oraz użycie aminy zawierającej podstawniki elektronodonorowe pozwoliły na wydzielenie niewielkich ilości produktu **209**.



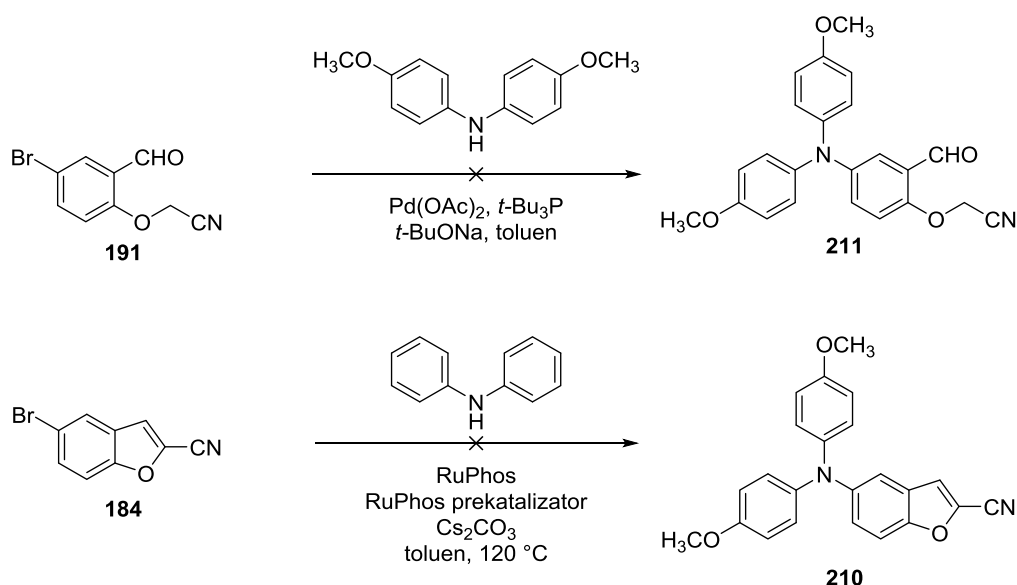
Schemat 15.

Niestety jednoetapowa synteza pochodnej benzofuranu, jak również alkirowanie tej pochodnej aldehydu salicylowego w łagodnych warunkach nie powiodły się (Schemat 16).



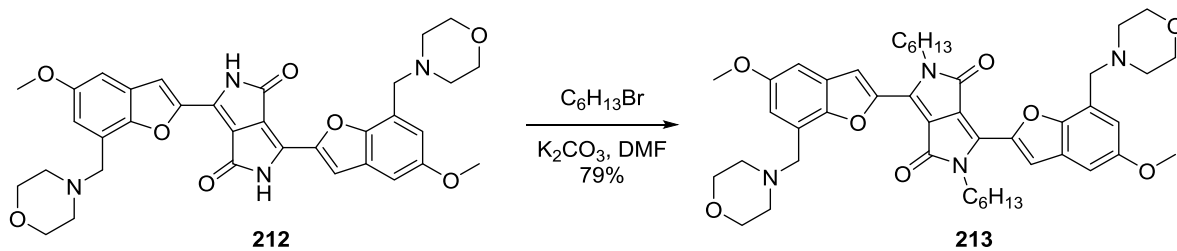
Schemat 16.

Próbowałam również przeprowadzić reakcję Buchwalda-Hartwiga na związkach **191** i **184**. W tych przypadkach również nie wyizolowałam oczekiwanych produktów.



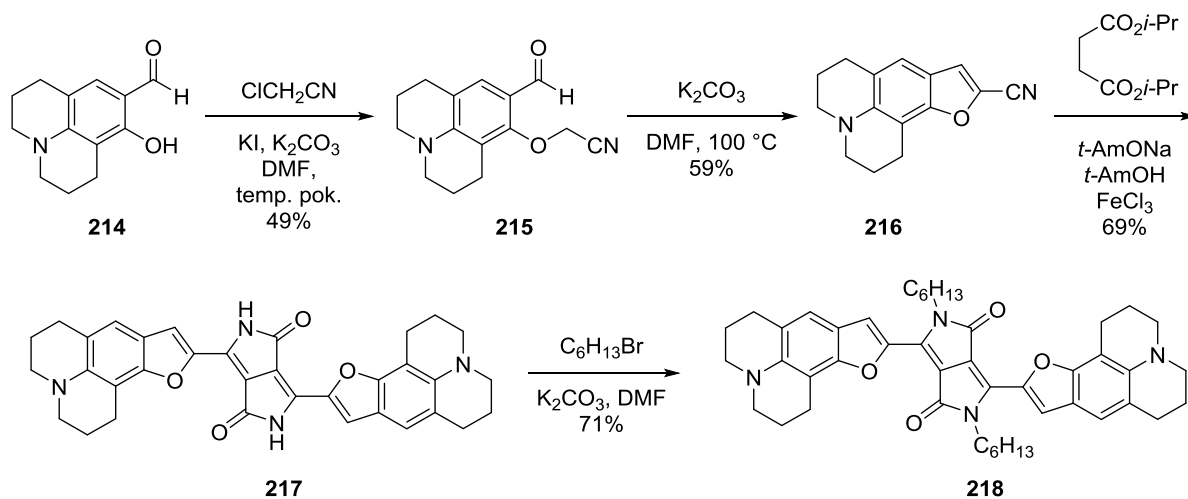
Schemat 17.

Pomimo niepowodzenia w syntezie barwników posiadających w strukturze trzeciorzędowe aminy aromatyczne postanowiłam sprawdzić, w jaki sposób na własności optyczne wpływa obecność amin alifatycznych połączonych z chromoforem przez grupę metylową. Wykorzystałam zsyntetyzowany przez Krzysztofa Sobczyka i opisany w jego pracy magisterskiej diketopirolopirol **212** w reakcji *N,N'*-dialkylowania uzyskując barwnik **213** z wydajnością 79% (Schemat 18).



Schemat 18.

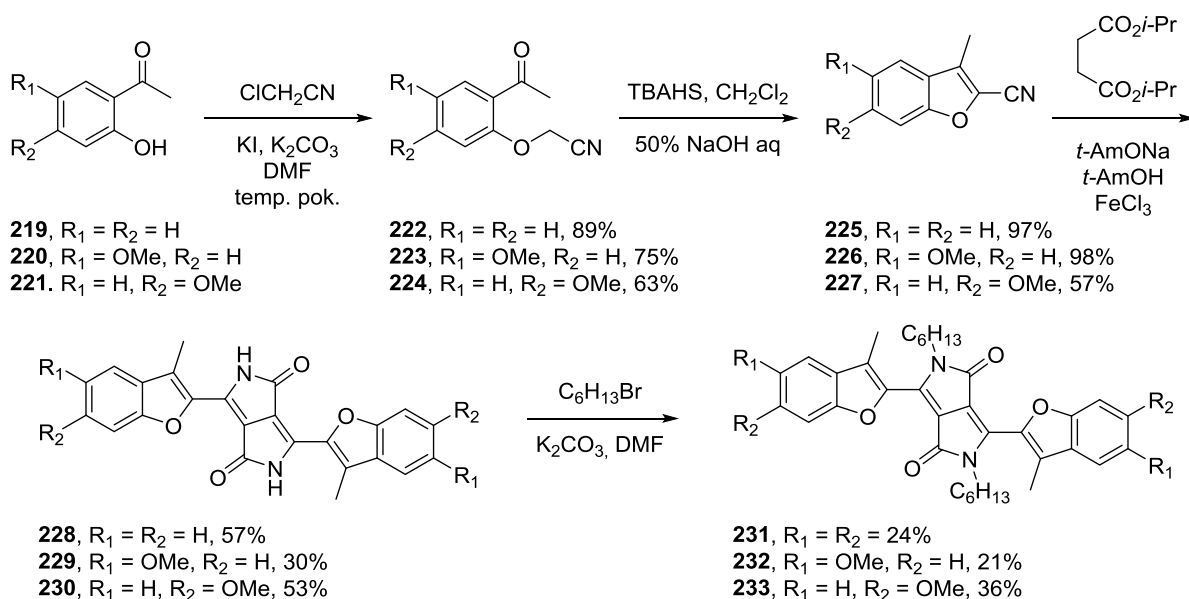
Usztywnienie struktury cząsteczki, jak zostało to opisane w części literaturowej, ma na ogół znaczny wpływ na własności optyczne barwników. Najczęściej obserwuje się batochromowe przesunięcie widm absorpcji i fluorescencji oraz zmiany w wydajności kwantowej fluorescencji. Zamierzałam sprawdzić czy ograniczenie rotacji wokół wiązania węgiel-azot pomiędzy grupą dialkiloaminową a aromatycznym układem benzofuranu przyniesie korzystne rezultaty. W tym celu wykorzystałam trzypięścieniową pochodną julolidyny **214** do otrzymania odpowiedniego benzofuranu **216**, a następnie w standardowych warunkach wykonałam syntezę diketopirolopirolu oraz jego *N,N'*-dihexylowej pochodnej **218** (Schemat 19). Oczekiwany barwnik, charakteryzujący się dobrą rozpuszczalnością w rozpuszczalnikach organicznych powstał z dobrą wydajnością.



Schemat 19.

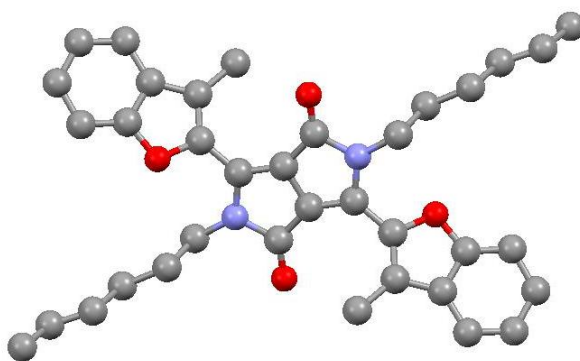
Ostatnim zagadnieniem, na jakie zwróciłam uwagę było zbadanie jak silny będzie steryczny wpływ sąsiedniej grupy metylowej na reaktywność grupy cyjanowej w pochodnych 2-cyjanobenzofuranu. Dla przypomnienia dodam, że w przypadku 2-

metrylobenzonitrylu wydajność DPP wynosi tylko 7,3%,¹¹¹ podczas gdy dla benzonitrylu diketopirolopirol może zostać otrzymany w wydajnością ponad 70%.¹¹² Miałam nadzieję, że zwiększenie kąta pomiędzy grupami CN i CH₃ oraz brak atomu wodoru ‘z drugiej strony’ grupy cyjanowej pozwolą na zmniejszenia niekorzystnego wpływu tej zawady sterycznej. Otrzymałam trzy barwniki (**224–226**), których syntezę rozpoczęłam od 2-hydroksyacetonu (**219**) lub jego pochodnych posiadających dodatkowo grupy metoksyłowe (związki **220** i **221**). Synteza 2-cyjanobenzofuranów była prowadzona zgodnie z opracowaną wcześniej procedurą. Podobnie jak w przypadku pochodnych aldehydu salicylowego *O*-alkilowanie katalizowane przez KI przebiegało z wysokimi wydajnościami. Otrzymane produkty poddałam cyklizacji wybierając warunki PTC, dzięki którym uniknęłam stosowania wysokowrzącego DMF-u. Wydajności dla dwóch przykładów okazały się prawie ilościowe, dla trzeciego wysokie. Synteza DPP oraz jego alkilowanie przebiegały ze znacznie niższymi wydajnościami, co wynikało ze zmniejszenia reaktywności zatłoczonych nitryli (Schemat 20).



Schemat 20.

Dla lepszego zrozumienia wpływu struktury na właściwości optyczne, barwnik **231** poddano analizie rentgenostrukturalnej. Okazało się, że kąt torsyjny pomiędzy rdzeniem DPP a podstawnikami aryłowymi wynosi 40,5°, co jest wartością niewiele wyższą od zmierzonej dla pochodnej z podstawnikami fenyłowymi (34,2°).¹¹³



Rysunek 70. Struktura krystalograficzna barwnika **231** (atomy wodoru pominięte dla przejrzystości)

3.1.2. Własności optyczne DPP posiadających podstawniki benzofurylowe

Zbadałam właściwości optyczne dla związków **175**, **178**, **194-198**, **206**, **211** oraz **224-226** (Tabela 2).

Tabela 2. Właściwości optyczne diketopirolopiroli posiadających podstawniki benzofurylowe

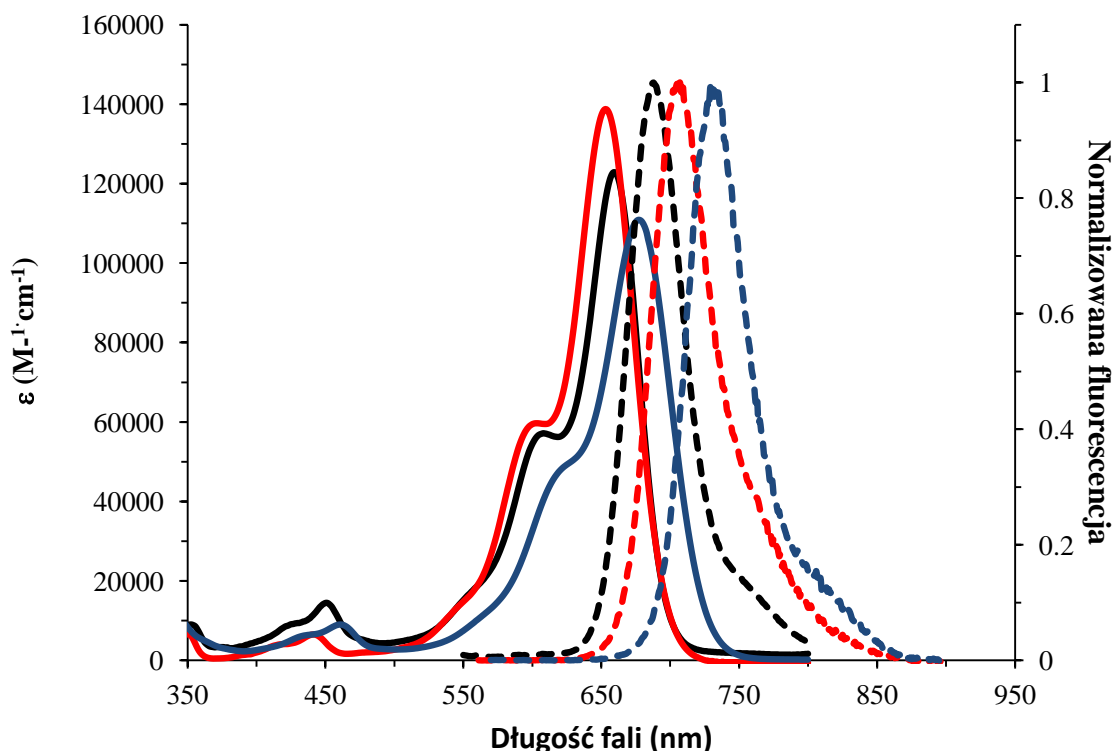
Związek	Rozpuszczalnik	λ_{abs} [nm]	ϵ_{max} [M ⁻¹ cm ⁻¹]	λ_{em} [nm]	Przesunięcie Stokesa [cm ⁻¹]	Φ_{fl}
175	DCM	658	134 000	689	680	0,55
	toluen	650	144 000	679	660	0,55
	THF	647	138 000	668	490	057
178	DCM	653	139 000	707	1200	0,70
	toluen	643	148 000	664	490	0,72
	cykloheksan	620	150 000	635	380	0,89
	THF	665	127 000	707	890	0,49
201	DCM	582	69 000	594	350	0,92
	THF	581	66 000	591	290	0,87
202	DCM	580	71 000	592	350	0,77
	THF	579	68 000	591	350	0,77
	toluen	583	69 000	596	370	0,70
203	DCM	577	68 000	589	350	0,97
	THF	575	69 000	587	360	0,94
204	DCM	574	54 000	586	360	0,80

	THF	574	69 000	582	240	0,70
	toluen	575	71 000	587	360	0,57
205	DCM	593	93 000	607	390	0,76
	THF	593	100 000	603	280	0,62
	toluen	594	98 000	607	360	0,66
213	DCM	587	81 000	597	290	0,82
	THF	585	83 000	595	290	0,77
218	DCM	677	111 000	731	1100	0,77
	THF	665	79 000	707	890	-
	toluen	665	126 000	701	770	-
231	DCM	515	40 000	555	1400	0,95
	THF	513	41 000	558	1600	0,95
	toluen	517	37 000	564	1600	0,85
	iPrOH	513	43 000	554	1400	0,90
	DMSO	517	39 000	560	1500	0,90
	cykloheksan	513	36 000	557	1500	0,89
232	DCM	520	43 000	558	1300	0,92
	THF	518	44 000	563	1500	0,93
	toluen	522	46 000	568	1600	0,73
233	DCM	531	54 000	573	1400	0,94
	THF	528	54 000	569	1400	0,89

Najciekawsze własności optyczne zaobserwowałam, zgodnie z przewidywaniami, dla diketopirolopiroli z dwiema jednostkami benzofuranu podstawionymi bezpośrednio grupami aminowymi (Wykres 1). Wszystkie te związki (**175**, **178** i **218**) charakteryzowały się bardzo wysokimi molowymi współczynnikami absorpcji z maksimami około 650 nm. Przesunięcie Stokesa było wyraźnie większe dla barwnika **178** nie posiadającego podstawników na amidowych atomach węgla, co związane jest ze znacznym wpływem tych podstawników na kąt dwuścienny pomiędzy rdzeniem DPP a podstawnikami aromatycznymi. W tym przypadku zauważyłam również znaczny wpływ polarności rozpuszczalnika na położenie maksimów absorpcji i fluorescencji, co można wytłumaczyć oddziaływaniem rozpuszczalnika z polarnymi grupami aminowymi. Zaobserwowałam również, że wprowadzenie obręczy usztywniających grupy dialkiloaminowe w strukturze cząsteczki **218**, przesunęła batochromowo położenie maksimum absorpcji (powyżej 665

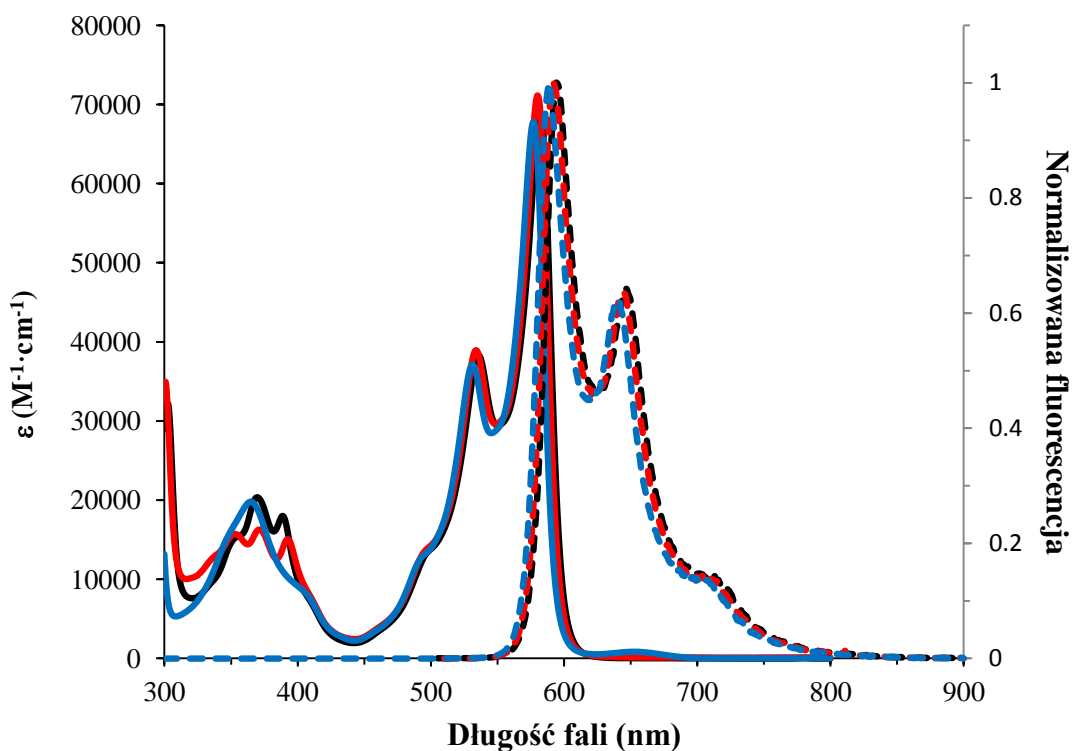
nm). Jednocześnie następuje wzrost wydajności kwantowej fluorescencji. Podobny wpływ był obserwowany wcześniej przez innych autorów, szczególnie w przypadku kumaryn.¹¹⁴

Fluorescencja wspomnianych związków jest bardzo silna (wydajność kwantowa fluorescencji jest w każdym przypadku powyżej 0,5). Warto zauważyć, że w przypadku DPP **218** maksimum fluorescencji położone jest w zakresie bliskiej podczerwieni (tzn. powyżej 700 nm).



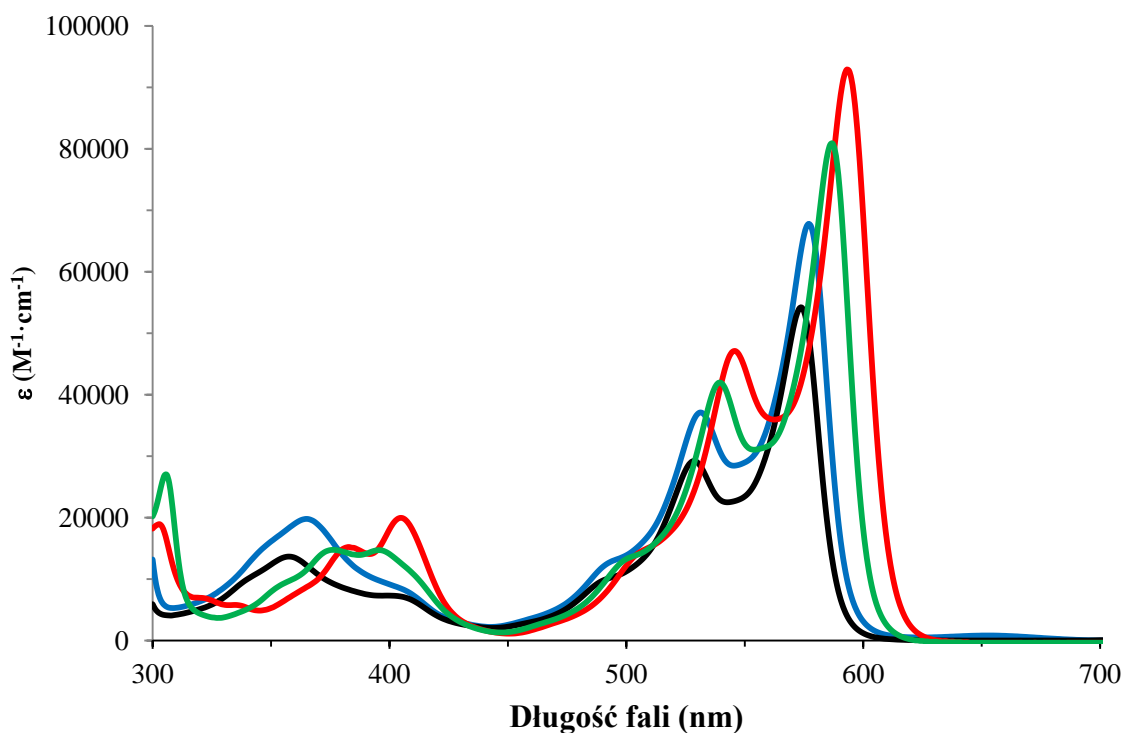
Wykres 1. Widma absorpcji (linie ciągłe) i normalizowane widma fluorescencji (linie przerywane) dla roztworów związków **175** (czarny), **178** (czerwony) i **218** (niebieski) w dichlorometanie.

W przypadku barwników posiadających podstawniki w postaci atomów bromu (barwniki **201-203**) nie obserwowałam znaczących różnic w położeniu maksimów absorpcji i fluorescencji, a także wartości molowego współczynnika absorpcji (Wykres 2). Maksima absorpcji położone są około 580 nm, tak jak dla związku **171**. Obecność ciężkich atomów ułatwia przejścia międzysystemowe, przez co zazwyczaj prowadzi do bardzo niskich wartości wydajności kwantowej fluorescencji. W przypadku omawianych związków wartości te okazały się bardzo wysokie (do 0,97).

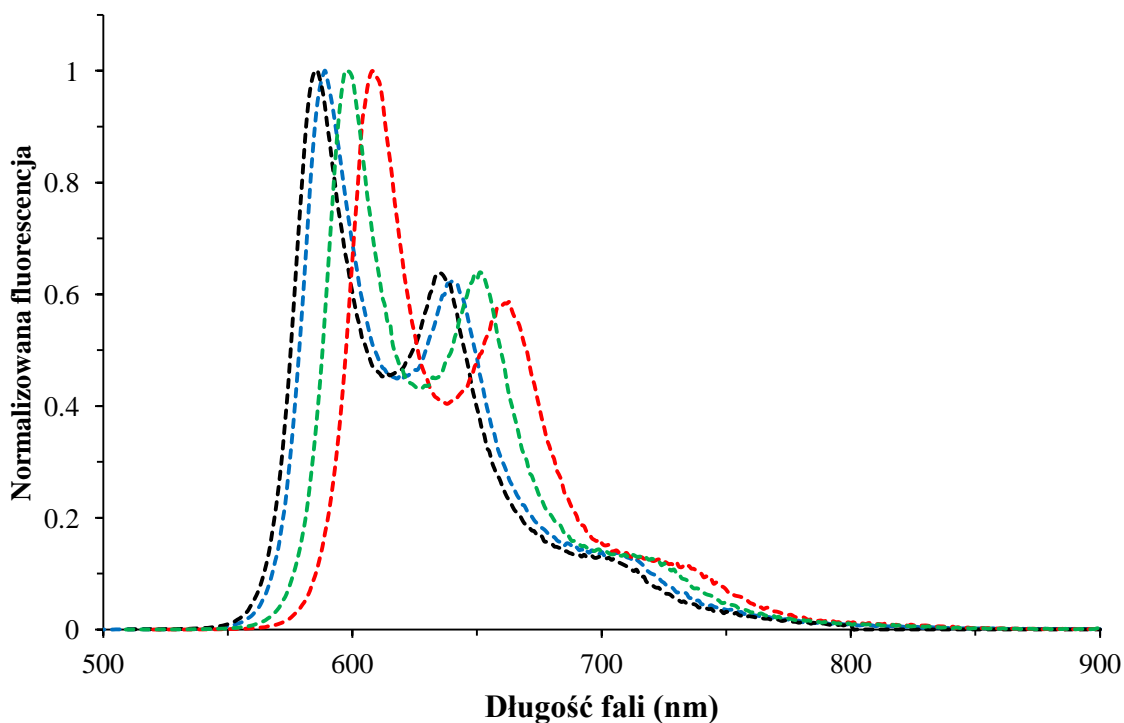


Wykres 2. Widma absorpcji (linie ciągłe) i normalizowane widma fluorescencji (linie przerywane) dla roztworów związków **201** (czarny), **202** (czerwony) i **203** (niebieski) w dichlorometanie.

Dla DPP zawierających podstawniki 7-metoksybenzofurylowe zarówno absorpcja jak i fluorescencja przesunięte są hipsochromowo w stosunku do barwników **171**, **201** i **202**. Obecność grup metoksyłowych w pozycjach 5 i 6 w strukturze barwników **205** i **213** powoduje natomiast umiarkowane batochromowe i hiperchromowe przesunięcie maksimum absorpcji (Wykres 3). Efekt ten jest silniejszy dla związku **205**, co dobrze koreluje z danymi uzyskanymi wcześniej dla analogicznego związku **170**.⁵⁴ Podobnie w przypadku widm emisyjnych obecność dodatkowych podstawników powoduje przesunięcie maksimum fluorescencji w kierunku dłuższych fal (Wykres 4), zaś wydajność kwantowa fluorescencji jest bardzo wysoka dla wszystkich wspomnianych związków.



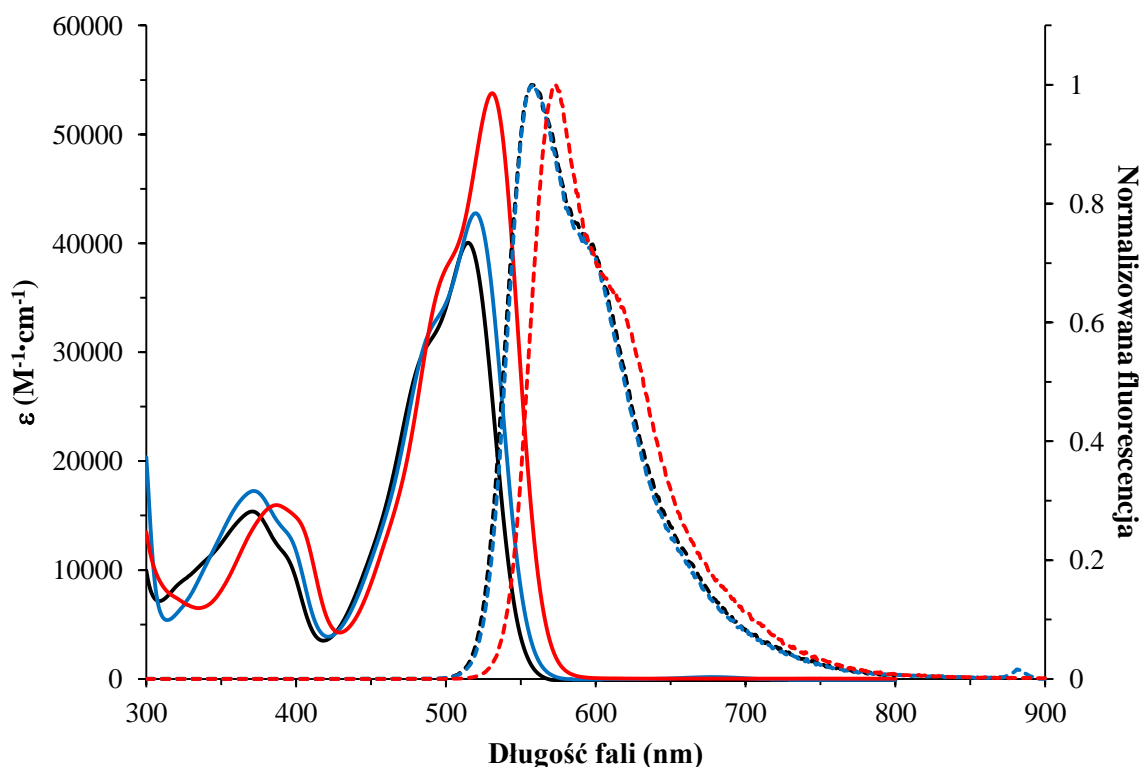
Wykres 3. Widma absorpcji dla roztworów związków **203** (niebieski), **204** (czarny), **205** (czerwony) i **213** (zielony) w dichlorometanie.



Wykres 4. Widma fluorescencji dla roztworów związków **203** (niebieski), **204** (czarny), **205** (czerwony) i **213** (zielony) w dichlorometanie.

Diketopirolopirol posiadający podstawniki fenylowe charakteryzuje się absorpcją z maksymalnym molowym współczynnikiem absorpcji o wartości $12\ 600\ \text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ przy 480 nm i wydajną fluorescencją (85%) z maksimum przy 535 nm.¹¹⁵ Dla związku **231** z podstawnikami benzofurylowymi, pomimo większego kąta torsyjnego pomiędzy rdzeniem a podstawnikami aromatycznymi wszystkie wspomniane parametry mają wyższe wartości. Wskazuje to jednoznacznie na duże znaczenie czynników elektronowych na właściwości chromoforu. Pomimo jednak korzystnego wpływu obecności podstawników elektronodonorowych uzyskane przeze mnie barwniki **231-233** nie wykazują tak dobrych właściwości jak opisane wcześniej barwniki nieposiadające grup metylowych w pozycji 3 podstawników benzofurylowych. Dla związków o skręconej strukturze chromoforu sprzężenie pomiędzy poszczególnymi elementami cząsteczki jest słabsze, co zazwyczaj przekłada się na hipsokromowe przesunięcie pasm absorpcji i fluorescencji oraz zmniejszenie molowego współczynnika absorpcji (Wykres 5). Bezpośrednie porównanie związków **205** i **233** oraz **213** i **233** wskazuje na hipsokromowe przesunięcie pasm absorpcji rzędu 50 nm. Jest ono mniejsze w przypadku fluorescencji, co prawdopodobnie wynika z mniejszych różnic w geometrii cząsteczek w stanie wzbudzonym niż podstawowym. Wydajności kwantowe fluorescencji są przy tym bardzo wysokie.

Obecność grup metoksyowych ma znaczenie jedynie w przypadku, gdy znajdują się one w pozycji 6.



Wykres 5. Widma absorpcji (linie ciągłe) i normalizowane widma fluorescencji (linie przerywane) dla roztworów związków **231** (czarny), **232** (niebieski) i **233** (czerwony) w dichlorometanie.

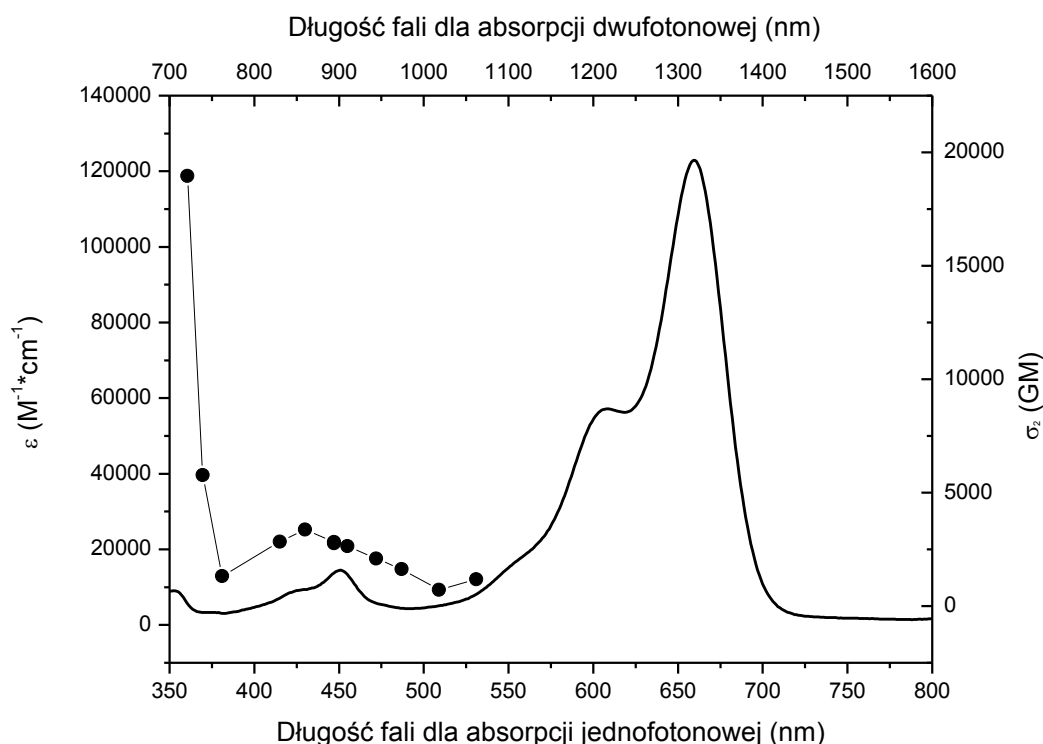
Pomiary absorpcji dwufotonowej dla związków **178**, **194-198**, **206**, **211** oraz **224-226** zostały wykonane za pomocą metody TPEF (*ang.* two-photon excited fluorescence) na Uniwersytecie w Odense w Danii w zespole Jonathana Brewera, zaś dla związku **175** za pomocą metody Z-skan w Photonics Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), w Osace w Japonii w zespole Kenji'ego Kamady. Wyniki tych badań zostały przedstawione w Tabeli 3.

Tabela 3. Właściwości optyczne diketopirolopiroli posiadających podstawniki benzofurylowe

Związek	Φ_{fl}	$2\lambda_{OPA}$ [nm]	λ_{2PA}^{max} [nm]	σ_2^{max} [GM]	$\sigma_2^{max}\Phi_{fl}$ [GM]
175	0,55	1316	≤ 721	≥ 18964	10430
178	0,70	1306	880	855	600
201	0,92	1164	≤ 700	≥ 1365	1260
202	0,77	1160	≤ 700	≥ 1004	770
203	0,97	1154	≤ 700	≥ 771	750
204	0,80	1148	≤ 700	≥ 506	400
205	0,76	1186	730	1400	1060
213	0,82	1174	≤ 700	≥ 1426	1170
218	0,77	1354	≤ 780	≥ 1547	1190
231	0,95	1030	740	342	320
232	0,92	1040	740	292	270
233	0,94	1062	760	737	690

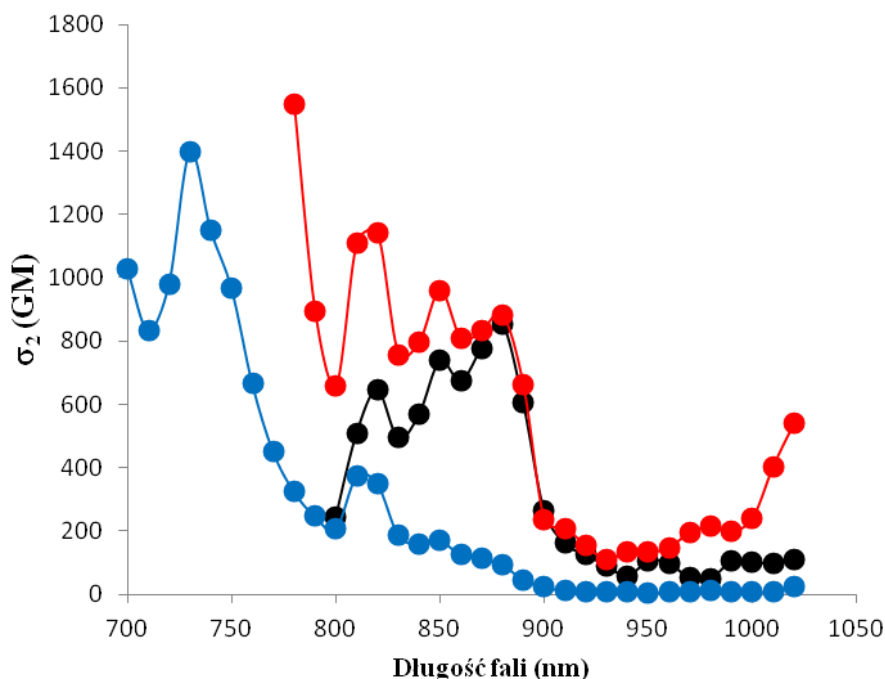
Najwyższą wartość przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową (σ_2) o wartości 18964 GM została zmierzona dla związku **175** przy 721 nm. Pomiar własności nieliniowych przy krótszych falach był jednak ograniczony z uwagi na pokrywanie się zakresów absorpcji jednofotonowej i dwufotonowej. Wyznaczono również lokalne maksimum przy 860 nm z przekrojem czynnym na absorpcję dwufotonową o wartości 3370 GM, co również jest wartością bardzo wysoką. Biorąc pod uwagę znaczną wydajność kwantową fluorescencji, jasność dwufotonowa tego barwnika jest bardzo wysoka w zakresie korzystnym do badań biologicznych.

Niestety, z powodu różnych technik pomiarowych nie można bezpośrednio porównywać tej wartości z wynikami uzyskanymi dla pozostałych barwników.



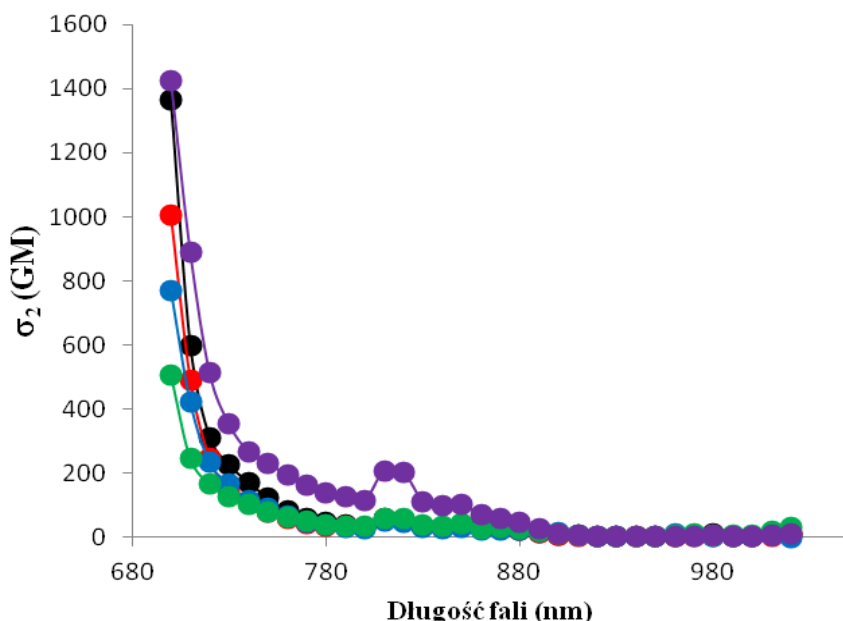
Wykres 9. Porównanie widm absorpcji jednofotonowej (linia ciągła) i dwufotonowej (linia z punktami) dla związku **175**.

Barwniki zawierające grupy aminowe przyłączone bezpośrednio do benzofuranów (**178** i **218**) również posiadają lokalne maksima w badanym zakresie fal, zaś usztywnienie struktury barwnika wpływa nieznacznie na zwiększenie przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową (Wykres 10). Dla związku **205** posiadającego podstawnik metoksyłowy w pozycji 6 benzofuranu, a więc w tym samym jak wcześniej opisane związki z podstawnikami aminowymi, również obserwowałam znaczną absorpcję dwufotonową w pożądanym zakresie fal, jednak najwyższa wartość została osiągnięta przy niższej długości fal (730 nm).



Wykres 10. Porównanie widm absorpcji dwufotonowej dla związków **178** (czarny), **205** (niebieski) i **218** (czerwony)

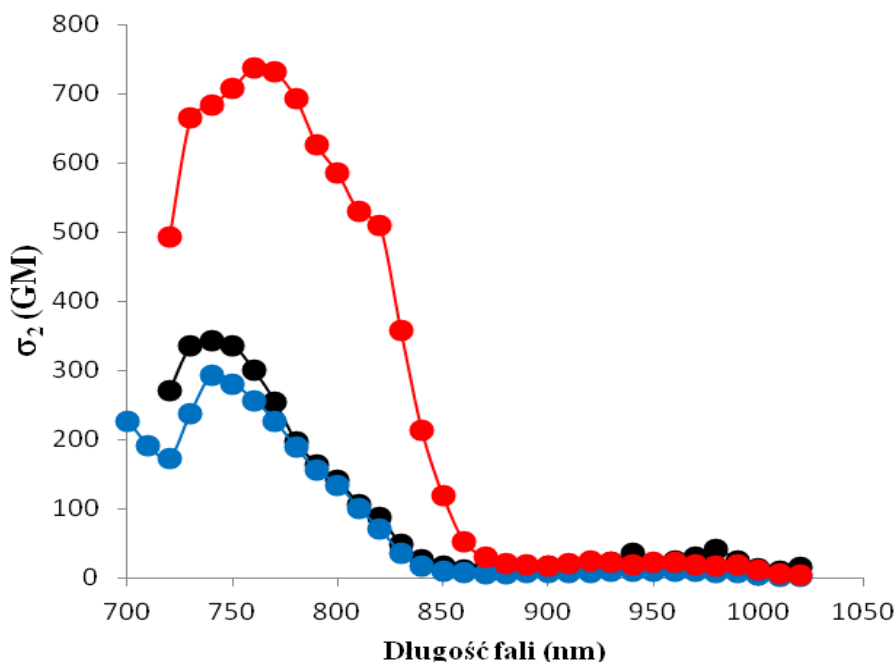
Znaczny spadek absorpcji dwufotonowej przy falach dłuższych od 700 nm obserwowałam dla wszystkich zsyntezowanych związków posiadających atomy bromu oraz grupy metoksyłowe, których podstawniki nie znajdowały się w pozycji 6 (Wykres 11). Podobieństwo kształtów widm dla tych barwników w połączeniu z silną absorpcją związków opisanych w poprzednim akapicie wskazuje na duże znaczenie obecności podstawników elektronodonorowych właśnie w pozycji 6 benzofuranu.



Wykres 11. Porównanie widm absorpcji dwufotonowej dla związków **201** (czarny), **202** (czerwony), **203** (niebieski), **204** (zielony) i **213** (fioletowy).

Obecność grup metylowych w pozycji 3 benzofuranu prowadząca do znacznego skręcenia kąta pomiędzy rdzeniem DPP a podstawnikami aromatycznymi nie spowodowała oczekiwanego znacznego spadku przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową (Wykres 12). Maksymalne wartości znajdowały się przy długościach fal 740-760 nm i w tym zakresie były nawet wyższe niż dla barwników o mniejszej zawadzie sterycznej (oczywiście z wyjątkiem tych posiadających podstawniki elektronodonorowe w pozycji 6 benzofuranu).

Uzyskane wyniki wyraźnie potwierdzają, że otrzymane przeze mnie pochodne diketopirolopiroli zachowują się jak chromofory centrosymetryczne. Kwantowe reguły wyboru stanowią, że dla chromoforów centrosymetrycznych przejścia dozwolone jednofotonowo nie są dozwolone dwufotonowo i *vice versa*.¹¹⁶ Oznacza to, że energia poziomu wzbudzonego osiągnana w procesie absorpcji dwufotonowej jest w tym przypadku inna niż 'klasyczna' (tzn. osiągnana poprzez wzbudzenie jednofotonowe) energia stanu S_1 . Dlatego też, maximum absorpcji dwufotonowej jest np. dla związku **178** położone przy 880 nm a nie przy $1PA \times 2$ (tzn. $653 \text{ nm} \times 2 = 1306 \text{ nm}$) (Tabela 3).



Wykres 12. Porównanie widm absorpcji dwufotonowej dla związków **231** (czarny), **232** (niebieski) i **233** (czerwony).

3.1.3. Podsumowanie

Diketopirolopirole posiadające podstawniki benzofurylowe okazały się trudniejszym obiektem badawczym, niż początkowo zakładałam. Przekonałam się, że wielokrotnie opisana w literaturze synteza podstawionych 2-cyjanobenzofuranów, które są kluczowym blokiem budulcowym w otrzymaniu tych diketopirolopiroli, jest bardzo kapryśna. Dla niektórych z wyjściowych aldehydów salicylowych opracowałam własną modyfikację znanej metodologii polegającej na przeprowadzeniu drugiego etapu tzn. wewnątrzcząsteczkowej kondensacji typu aldolowego w warunkach PTC. Uniknęłam dzięki temu użycia wysokowrzących rozpuszczalników, a w wielu przypadkach uzyskałam wyższe wydajności niż prowadząc reakcję w obecności K_2CO_3 w DMF-ie. Niezależnie od metody otrzymania wszystkie 2-cyjanobenzofurany przekształciłam w *N,N'*-dialkilowane-DPP w standardowych warunkach. Udowodniłam przy tym, że wydajności syntezy diketopirolopiroli dla 2-cyano-3-metylobenzofuranów są tylko nieznacznie niższe od analogicznych syntez z 2-cyjanobenzofuranów.

Zsyntetyzowane przeze mnie barwniki wykazywały bardzo korzystne własności optyczne z wysokimi wartościami molowego współczynnika absorpcji i silną fluorescencją. Zbadałam zależność pomiędzy strukturą diketopirolopiroli a ich właściwościami optycznymi. Pozwoliło to na modulowanie zarówno absorpcji (515-677 nm) jak i emisji (555-731 nm) w dużym zakresie. Najkorzystniejsze właściwości mają barwniki posiadające grupy aminowe w pozycji 6 benzofuranu. Opracowałam pochodne diketopirolopiroli, które mają duże przesunięcie Stokesa a przy tym prawie ilościową wydajność kwantową fluorescencji. Również absorpcja dwufotonowa okazała się silna, co przy znacznych wartościach wydajności kwantowej fluorescencji oznacza, że niektóre z otrzymanych przeze mnie barwników posiadają duże wartości tzw. jaskrawości dwufotonowej w zakresie korzystnym dla badań biologicznych. Ze względu na kwadрупolową, centrosymetryczną strukturę barwniki te posiadają maksima absorpcji dwufotonowej przy znacznie niższych długościach fali niż dwukrotność absorpcji jednofotonowej.

3.2 Diketopirolopirole posiadające podstawniki pirydylowe

Synteza diketopirolopiroli opracowana przez Iqbala i Cassara w 1983 roku jest bardzo wydajna, ale ma swoje ograniczenia.^{75a,117} Nikomu jak dotąd nie udało się przeprowadzić benzonitryli posiadających podstawniki aminowe (NH_2 lub NR_2) lub nitrowe w odpowiednie diketopirolopirole. Równie niekorzystny wpływ na reaktywność aromatycznych nitryli w syntezie DPP mają podstawniki w pozycji *orto* do grupy cyjanowej, z uwagi na zatłoczenie steryczne wokół centrum reakcji. W patencie z 2002 roku opisana jest reakcja 2-metylobenzonitrylu z bursztynianem diizopropylu, która pozwala na uzyskanie DPP z wydajnością jedynie 7,3 %¹¹¹ pomimo, że już w 1987 roku Potrawa i Langhals wychodząc z niepodstawionego benzonitrylu lub 4-metylobenzonitrylu w tych samych warunkach uzyskali odpowiedni DPP z ponad 70-procentową wydajnością.¹¹² Ze względów elektronowych grupa cyjanowa bezpośrednio połączona z pierścieniem pirydynowym ma znacząco większą reaktywność w reakcjach z nukleofilami w porównaniu z grupą cyjanową w benzonitrylu. Postanowiłam wykorzystać ten fakt, aby zbadać reaktywność grup cyjanowych w cyjanopirydynach posiadających dodatkowe grupy elektronodonorowe (głównie aminowe), w reakcji tworzenia diketopirolopiroli. Równolegle chciałam zbadać jaki będzie efekt wypadkowy gdy reaktywność grupy cyjanowej będzie jednocześnie zwiększona przez obecność pierścienia pirydynowego oraz zmniejszona poprzez obecność grupy metylowej w pozycji

orto. Niezależnie od tych celów syntetycznych, intrygowało mnie jakie będą właściwości optyczne uzyskanych diketopirolopiroli. Ze względu na fakt, że w chwili rozpoczynania tych badań znane były tylko diketopirolopirole otrzymane z 2-cyjanopirydyny, 3-cyjanopirydyny i 4-cyjanopirydyny,^{75j} tematyka ta wydawała się swoistą *terra incognita*.

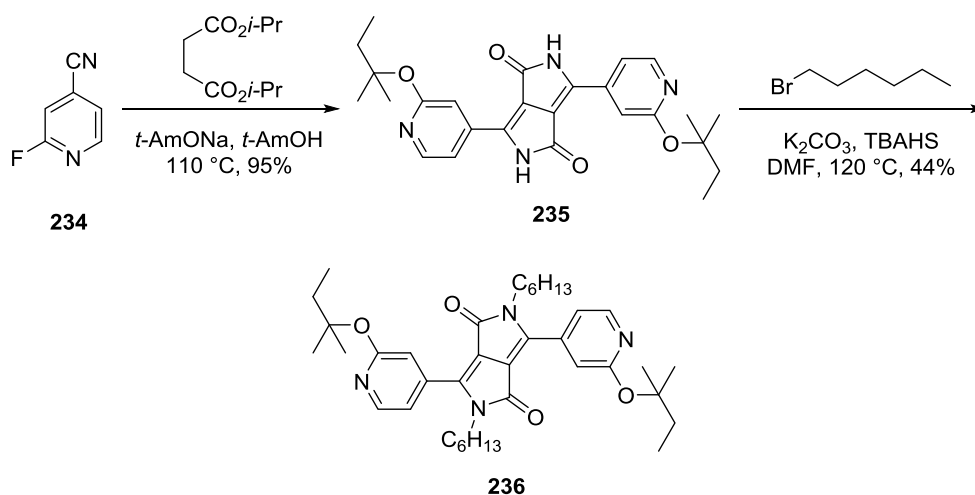
3.1.1 Synteza DPP posiadających podstawniki pirydynowe

Pracę rozpoczęłam od zaprojektowania pochodnej DPP o strukturze kwadrupolowej. Ubogi w elektrony rdzeń jest najczęściej bezpośrednio podstawiany podstawnikami elektronodonorowymi tak, aby utworzyć układ donor-akceptor-donor. Postanowiłam rozszerzyć część akceptorową poprzez użycie podstawnika pirydylowego, zaś jako donora użyć grupy aminowej. Wybór pirydyny jako akceptora podyktowany był, poza jej własnościami elektronowymi, brakiem wodoru przy atomie azotu, a przez to mniejszą zawadą steryczną pomiędzy rdzeniem DPP a podstawnikiem aromatycznym. Jest to szczególnie ważne z uwagi na możliwość wypłaszczenia struktury cząsteczki barwnika, co związane jest z większym sprzężeniem pomiędzy wszystkimi częściami cząsteczki, a przez to wpływa korzystnie na własności optyczne.

Dodatkową zaletą podstawnika pirydylowego jest wysoka wydajność syntezy tak podstawionego DPP. Wysoka reaktywność cyjanopirydyny jest spowodowana niską gęstością elektronową na grupie cyjanowej. Udowodnili to Belfield i współpracownicy syntetyzując DPP z 2-cyjanopirydyny z wydajnością przekraczającą 80%.¹¹⁸ Nie odnalazłam jednak w dostępnej mi literaturze wystarczających informacji do porównania wpływu podstawników w cząsteczkach cyjanopirydyn na wydajność wspomnianej reakcji.

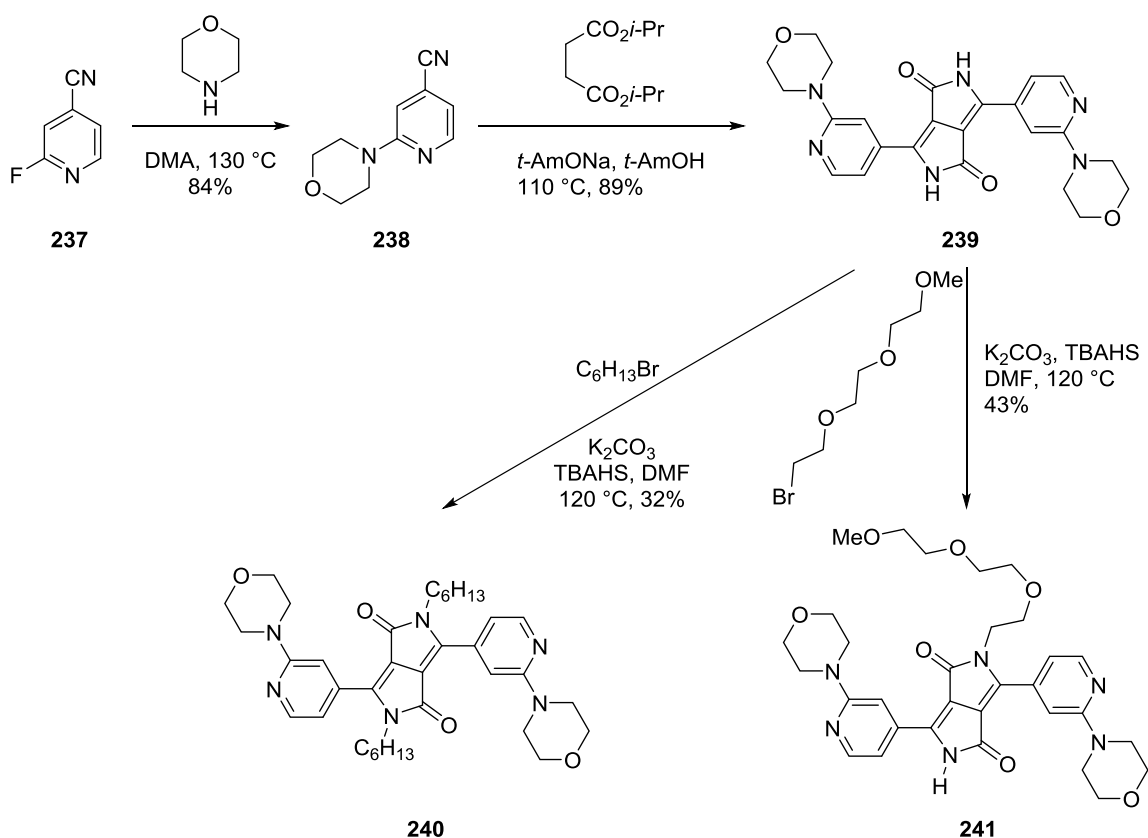
Tę część badań rozpoczęłam od syntezy DPP z 2-fluoro-4-cyjanopirydyny (**234**). Obecność atomów fluoru w zaprojektowanym barwniku umożliwiłaby konwergentną syntezę wielu ciekawych pochodnych na drodze podstawienia nukleofilowego. Brałam jednak pod uwagę możliwość zajścia tej reakcji już w czasie syntezy DPP ze względu na obecność jonu alkoholowego. Z mieszaniny reakcyjnej wyodrębniłam DPP **235** z dwiema grupami *tert*-amyloksylowymi (Schemat 21). Produkt reakcji, podobnie jak inne diketopirolopirole, był bardzo słabo rozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych ze względu na wiązania wodorowe pomiędzy laktamowymi grupami NH, a grupą C=O. Chcąc otrzymać lepiej rozpuszczalną pochodną, przeprowadziłam *N*-alkilowanie pigmentu **235**. Jest to ogólna strategia często stosowana w syntezie DPP. W tym konkretnym przypadku

reakcja z bromkiem heksylu doprowadziła do syntezy produktu dialkiloowanego **236** z rozsądną wydajnością.



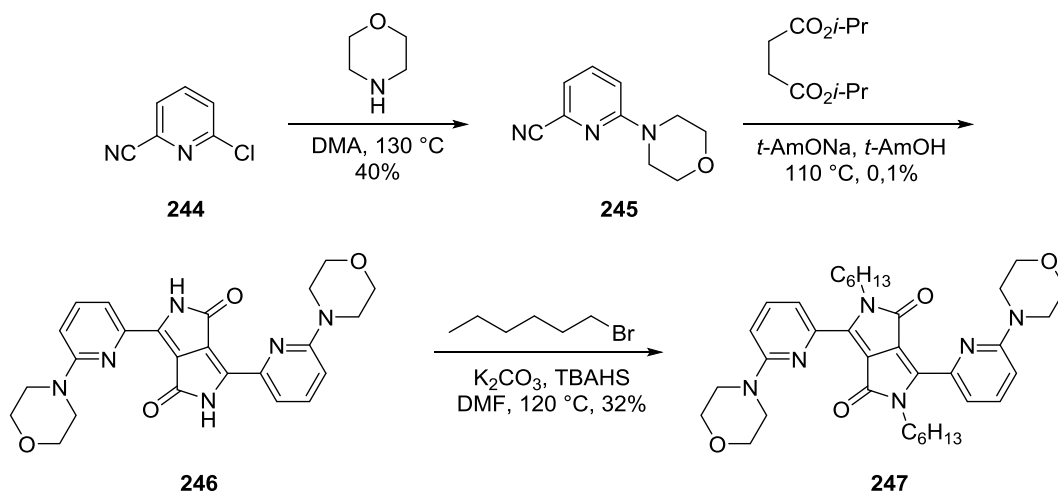
Schemat 21.

W kolejnym etapie postanowiłam wprowadzić do cząsteczki barwnika inne grupy elektronodonorowe. Wybrałam 2-morfolino-4-cyjanopirydynę (**237**), ze względu na obecność grupy dialkiloaminowej, która ma bardzo silne właściwości elektronodonorowe. Podobny strukturalnie 3-*N*-morfolino-benzonitryl nie dał w reakcji z bursztynianem diizopropylu oczekiwanego produktu,^{75j} jednak większa gęstość elektronowa na grupie cyjanowej tego związku wskazuje na jego mniejszą reaktywność w tego typu reakcjach. Zaprojektowaną cyjanopirydynę **238** zsyntezowałam na drodze podstawienia nukleofilowego z 2-fluoro-4-cyjanopirydyny (związek **237**, Schemat 22), a otrzymany pigment poddałam reakcji *N*-alkilowania z 1-bromoheksanem. Związek **240** zgodnie z przewidywaniami był dobrze rozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych, jednak w celu zwiększenia hydrofilowości produktu do reakcji alkilowania DPP **239** użyłam 9-bromo-2,4,7-trioksanonanu. W tym przypadku uzyskałam jedynie produkt monoalkilowania **241**.



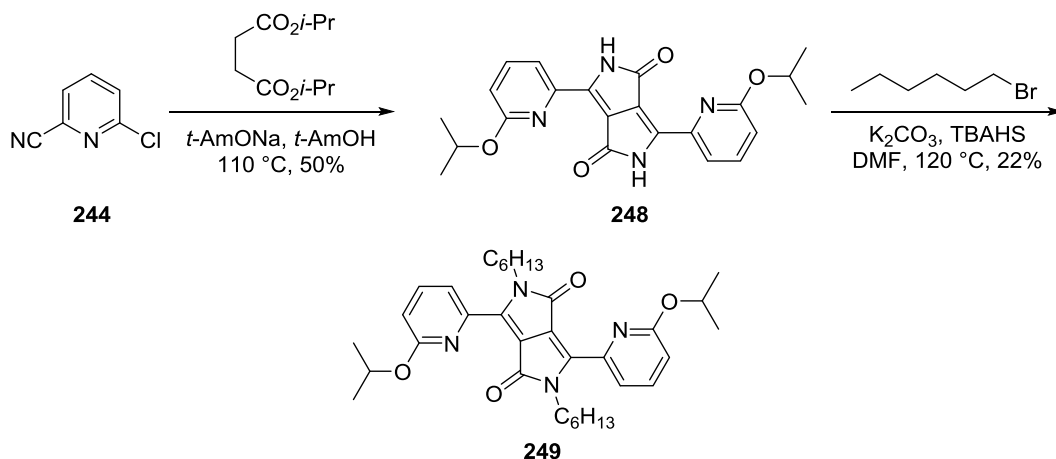
Schemat 22.

Następnie postanowiłam wprowadzić do cząsteczki grupę, która oprócz zwiększenia rozpuszczalności w wodzie mogłaby uczestniczyć w kompleksowaniu jonów. Przeprowadziłam reakcję nitrilu **234** z 1,10-diaza-18-koroną-6, której struktura umożliwia wiązanie jonów potasu (Schemat 23). Otrzymany z dobrą wydajnością nitril **242** poddałam reakcji z bursztynianem diizopropylu w warunkach standardowych dla syntezy DPP. Niestety pomimo pełnej konwersji substratu **242** nie udało mi się wykryć nawet śladowych ilości oczekiwanego produktu **243** w mieszaninie poreakcyjnej.



Schemat 24.

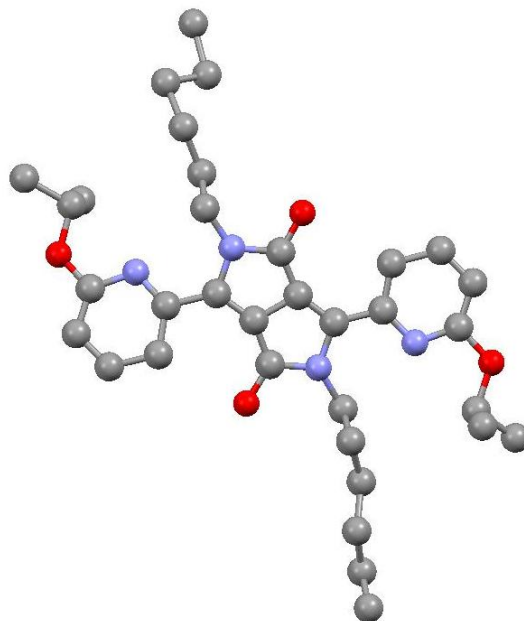
Dodatkowo, podobnie jak w przypadku 2-fluoro-4-cyjanopirydyny (**234**) postanowiłam sprawdzić reaktywność 2-chloro-6-cyjanopirydyny (**244**) w warunkach syntezy DPP (Schemat 25).



Schemat 25.

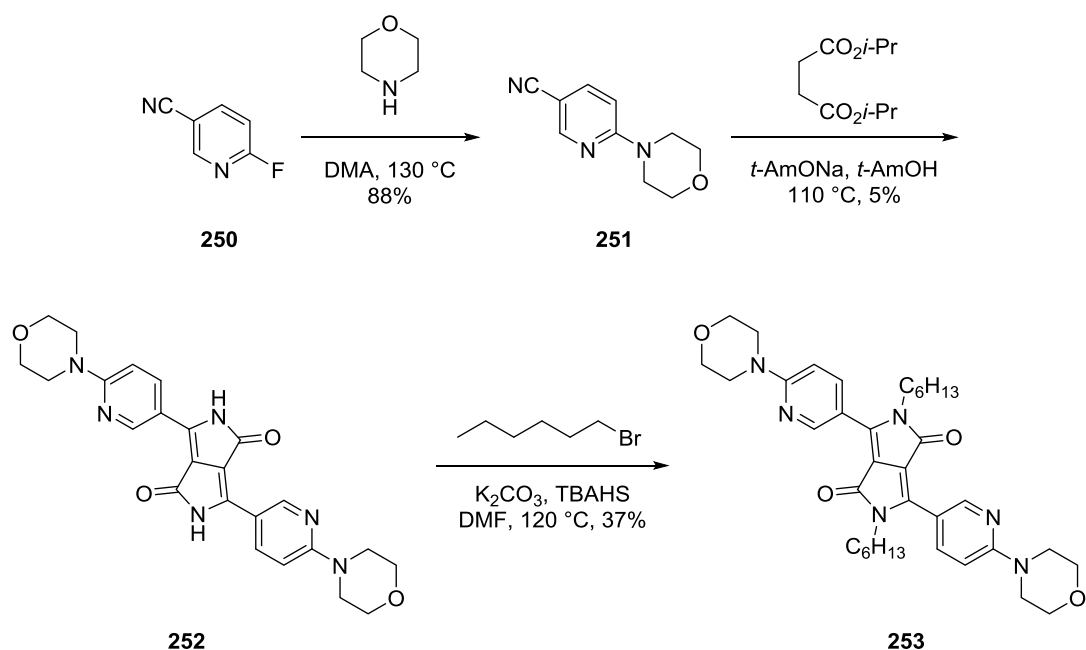
Uzyskałam produkt o charakterystycznej dla DPP barwie, jednak ustaliłam na podstawie analizy widm masowych, że produkt ma masę niższą od oczekiwanej o 56 jednostek masy atomowej. Również masa cząsteczkowa alkilowanego produktu **249** różniła się o 56 u od oczekiwanej. Na widmie ^1H NMR w porównaniu do widma związku **236**, pojawił się charakterystyczny multiplet przy 5.31 ppm, ponadto określona na podstawie całki poszczególnych sygnałów liczba atomów wodoru była mniejsza o 8 od spodziewanej. Na widmie ^{13}C NMR obserwowałam 16 sygnałów, czyli o 2 mniej niż w oczekiwanym produkcie. Na podstawie powyższych informacji zaproponowałam strukturę związku **249**

z grupami izopropylowymi zamiast grup *tert*-amyloksylowych obecnych w związku **236**. Przypuszczenia potwierdziłam analizą rentgenostrukturalną związku **249** (Rys. 71). Grupy izopropoksylowe pochodzą oczywiście z użytego do reakcji bursztynianu diizopropylowego.



Rysunek 71. Struktura krystalograficzna barwnika **249** (atomy wodoru pominięte dla przejrzystości)

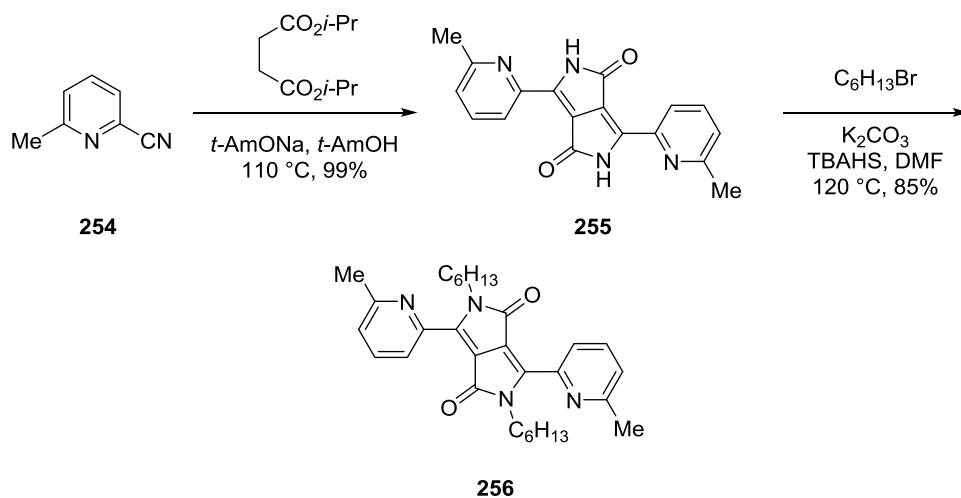
Do kolejnej syntezy wybrałam 5-cyjano-2-fluoropirydynę (związek **250**), dającej możliwość wprowadzenia atomu azotu w pozycji 3 względem rdzenia DPP w docelowym barwniku. W reakcji nitrylu **250** z morfoliną uzyskałam z dobrą wydajnością substrat do syntezy DPP (Schemat 26). Wydajność ostatniej reakcji była bardzo mała (5%), jednakże udało mi się wydzielić wystarczającą ilość DPP **252**, aby przekształcić go w jego *N,N'*-diheksylową pochodną **253**.



Schemat 26.

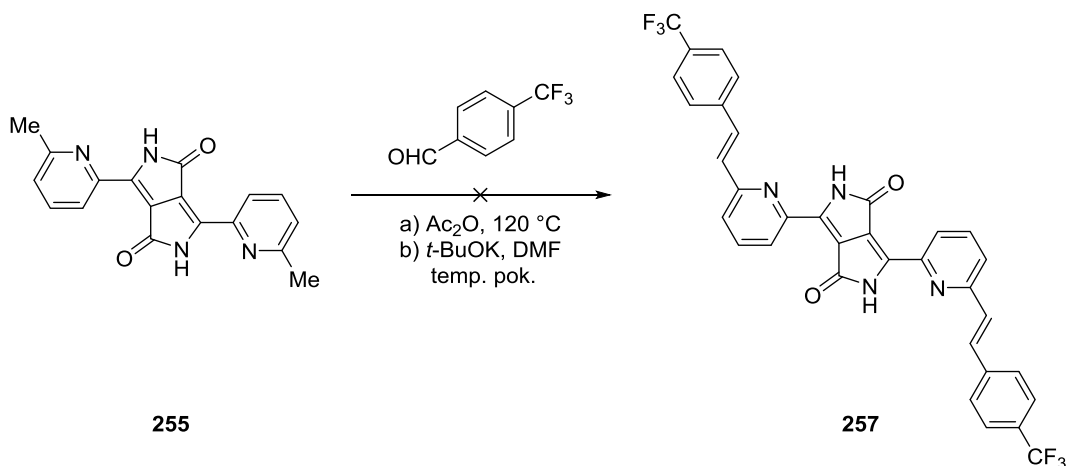
Z uwagi na wysoką cenę wyjściowego nityrylu oraz niską wydajność syntezy DPP **252** nie wykonałam reakcji bezpośredniej syntezy DPP z 5-cyjano-2-fluoropirydyny (**250**).

W dalszej części badań postanowiłam zsyntetyzować i zbadać pochodne DPP zawierające podstawniki aromatyczne przyłączone do pierścieni pirydynowych poprzez wiązanie podwójne. Zamierzałam przeprowadzić reakcję Knoevenagla na pikolinowych pochodnych DPP, a jako pierwszy substrat do syntezy DPP wybrałam 2-cyjano-6-metylopirydynę (**254**). Zarówno reakcja z bursztynianem diizopropylu jak i alkilowanie otrzymanego DPP **255** przebiegło z bardzo dobrymi wydajnościami (Schemat 27).



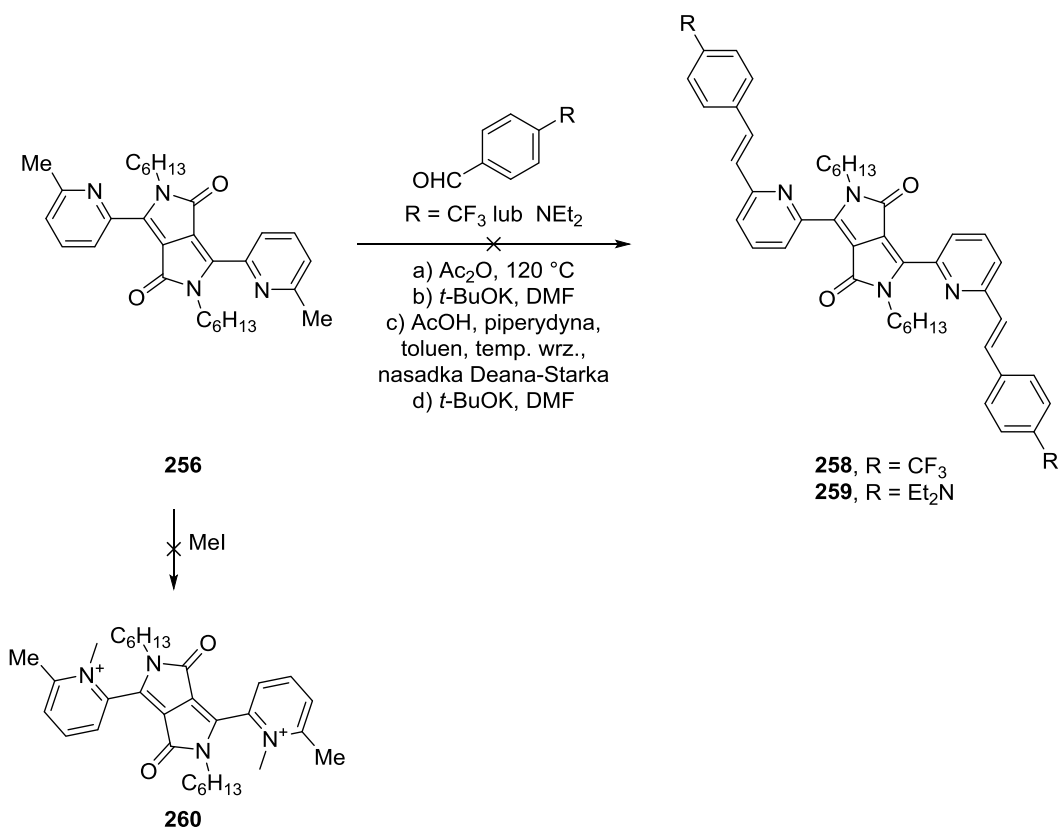
Schemat 27.

Niestety próby przeprowadzenia reakcji Knoevenagla poprzez ogrzewanie **255** z aldehydem 4-trifluorometylobenzoesowym w bezwodniku octowym zakończyły się niepowodzeniem. Również warunki z użyciem *tert*-butanolanu potasu w DMF-ie nie prowadziły do powstawania produktu **257** (Schemat 28).



Schemat 28.

Uznając, że słaba rozpuszczalność DPP może wpływać negatywnie na postęp reakcji postanowiłam do dalszych badań używać *N,N'*-dialkylowanego DPP. Powtórzenie obu powyższych procedur dla związku **256** również nie zakończyło się otrzymaniem zamierzonego produktu **258**, a korzystając z techniki TLC stwierdziłam, że substrat nie uległ konwersji (Schemat 29).



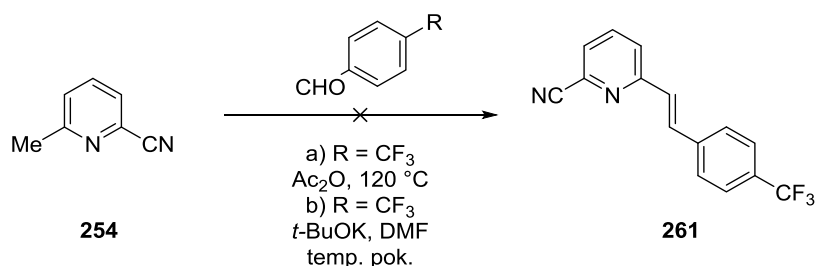
Schemat 29.

Następną modyfikacją służącą otrzymaniu produktu kondensacji było użycie 4-(*N,N*-dietylo)aminobenzaldehydu. Zmniejsza to oczywiście częściowy ładunek dodatni na węglu karbonylowym, jednak zaprojektowany produkt **259** z silnymi donorami ładunku na końcach kwadrupola powinien być łatwiejszy do wykrycia w mieszaninie poreakcyjnej ze względu na zwiększenie różnicy w mobilności na żelu krzemionkowym oraz większą różnicę we własnościach optycznych. Niestety próby przeprowadzenia kondensacji zakończyły się niepowodzeniem.

Postanowiłam także sprawdzić, czy wykorzystanie bardziej nowoczesnych warunków reakcji Knoevenagela z użyciem chlorku trimetylosililowego¹¹⁹ doprowadzi do otrzymania zamierzonego produktu. W tym celu ogrzewałam w kolbie ciśnieniowej 2-cyjano-6-metylopirydynę z dwoma ekwiwalentami 4-(*N,N*-dietylo)aminobenzaldehydu oraz sześcioma ekwiwalentami chlorku trimetylosililowego w DMF-ie. Niestety również w tym przypadku nie wyizolowałam oczekiwanego produktu.

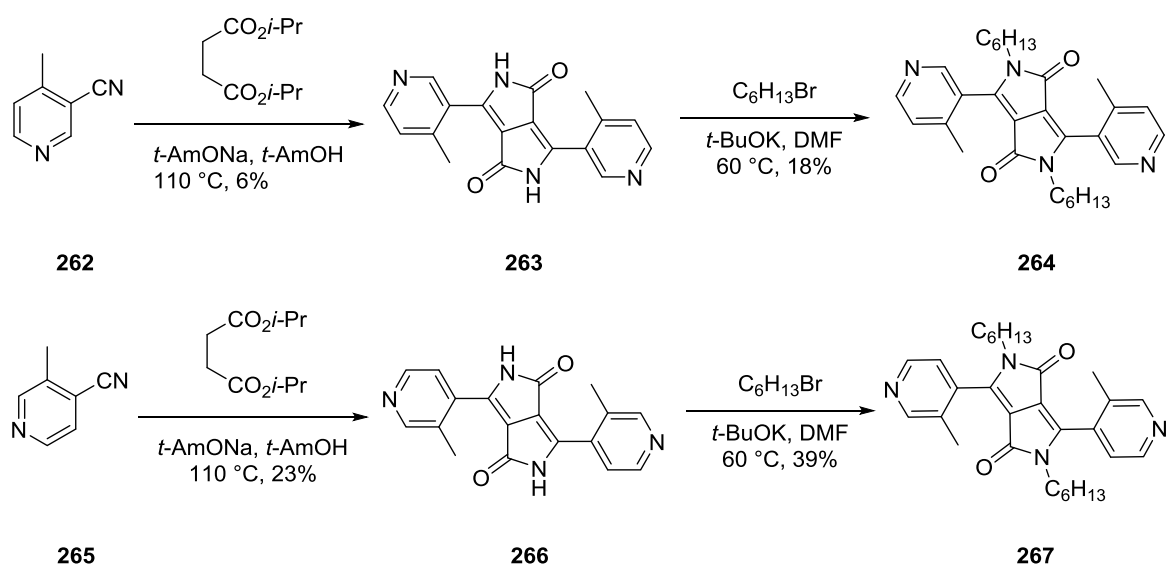
Rozwiązaniem problemu wydawało się być wstępne alkiłowanie pirydyny, aby wytworzony ładunek dodatni zwiększył reaktywność grupy metylowej. Niespodziewanie również reakcja z jodkiem metylu nie powiodła się (Schemat 29).

W celu uzyskania zaprojektowanych barwników o rozszerzonym chromoforze postanowiłam odwrócić kolejność reakcji i przeprowadzić problematyczną reakcję Knoevenagla z wyjściowym związkiem **254**. Próbowałam użyć warunków syntezy opisanych powyżej dla DPP, jednak również w tym przypadku nie uzyskałam oczekiwanego produktu reakcji (Schemat 30). Wskazuje to na niską reaktywność 2-cyano-6-metylopirydyny, pomimo że w przypadku zastąpienia grupy cyjanowej przez estrową wydajność reakcji w klasycznych warunkach wynosi aż 83%.¹²⁰



Schemat 30.

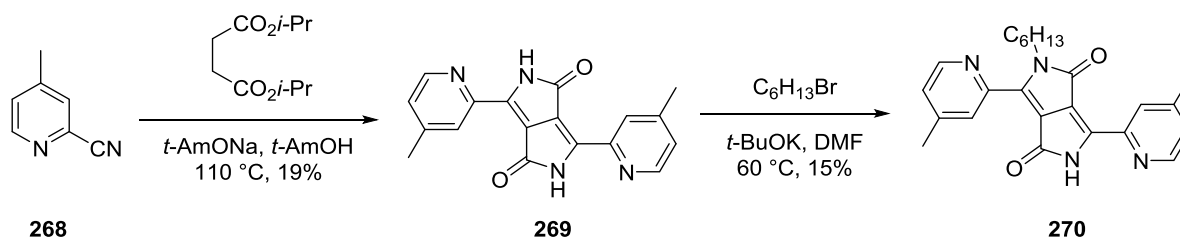
Pomimo niepowodzeń w reakcji Knoevenagela postanowiłam zsyntetyzować izomeryczne diketopirrolipirole w celu zbadania ich własności optycznych. Synteza DPP z nitylu, który w pozycji *orto* do grupy cyjanowej posiada podstawnik inny niż wodór jest utrudniona ze względu na zawadę steryczną. Niemniej jednak udało mi się uzyskać dwie pochodne (**263** i **266**), w których negatywny wpływ grupy metylowej jest niwelowany przez aktywujący wpływ pirydyny (Schemat 31). Zgodnie z oczekiwaniami w przypadku, gdy atom azotu znajduje się w pozycji 4 do grupy cyjanowej wydajności są większe, niż gdy ten atom znajduje się w pozycji 3 z uwagi na korzystniejszy rozkład ładunków cząstkowych.



Schemat 31.

Warunki reakcji alkilowania DPP, które z powodzeniem stosowałam do tej pory okazały się nieodpowiednie dla pochodnych DPP zawierających podstawniki pirydynowe z odsłoniętym atomem azotu. W wyniku prób alkilowania z użyciem węgla potasu otrzymywałam mieszaninę związków z jednym dominującym produktem o wysokiej polarności. Uznałam, że taki wynik może być spowodowany konkurencyjnym do alkilowania atomów azotu z rdzenia DPP, tworzeniem soli pirydynowych. W kolejnej próbie użyłam silniejszej zasady w postaci *tert*-BuOK, jednak temperaturę reakcji obniżyłam do 60 °C. Okazało się, że ta zmiana pozwoliła na uzyskanie oczekiwanych produktów (**264** i **267**), które rozkładają się w temperaturze powyżej 65 °C.

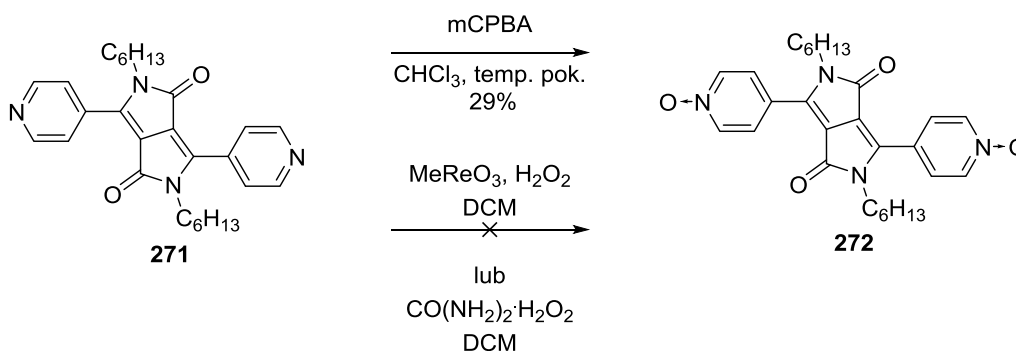
Zsyntetyzowałam również DPP wychodząc z nitrylu **268**, który najbliższy jest swą strukturą do nitrylu **254**, jednak z grupą metylową w pozycji 4 względem atomu azotu. Spodziewałam się, że synteza DPP **269** przebiegnie z równie wysoką wydajnością jak DPP **255**. Okazało się jednak, że pozycja grupy metylowej względem atomu azotu ma znaczny wpływ na reaktywność aromatycznego nitrylu w syntezie DPP, pomimo, że jego położenie względem grupy cyjanowej było takie samo (Schemat 32).



Schemat 32.

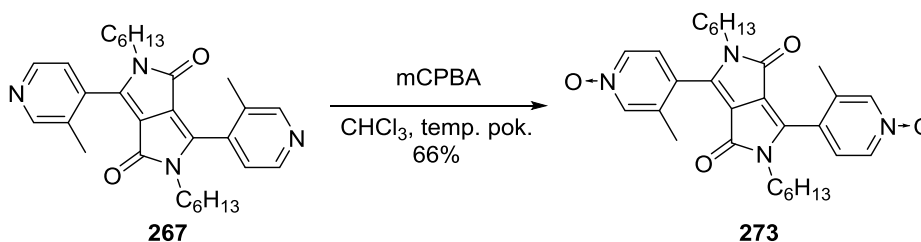
W kolejnym etapie postanowiłam zwiększyć siłę grupy elektronodonorowej w kwadrupolowej cząsteczce DPP poprzez utlenianie pirydyny do jej *N*-tlenku. Badania te prowadziłam dla tych alkilowanych DPP, których wydajność syntezy pozwalała na uzyskanie co najmniej 50 mg związku.

Do pierwszych prób utleniania użyłam zsyntetyzowanego wcześniej według ogólnej procedury DPP **271**. Okazało się, że kwas meta-chloronadbenzoesowy (mCPBA) pozwala na uzyskanie *N*-tlenku z wydajnością 29%. Próbowałam również użyć innych metod w celu zwiększenia wydajności reakcji, jednak ani reakcja z adduktem H_2O_2 z mocznikiem ani nowsza metoda w wykorzystaniem MeReO_3 jako katalizatora¹²¹ nie przyniosły zamierzonych rezultatów (Schemat 33).



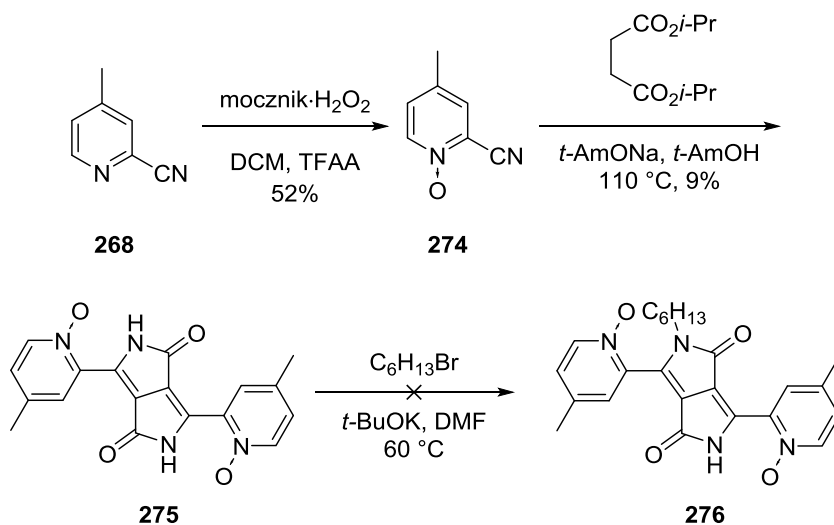
Schemat 33.

W kolejnej reakcji wykorzystałam sprawdzone warunki do reakcji utleniania DPP **267** uzyskując z 66% wydajnością związek **273** (Schemat 34).



Schemat 34.

Z uwagi na trudności w otrzymaniu wystarczająco dużych ilości alkilowanych DPP z podstawnikami pirydynowymi postanowiłam odwrócić kolejność reakcji i w pierwszym etapie utlenić pikolinokarbonitril. Do utworzenia związku **274** wykorzystałam wodoronadtlenek mocznika jako utleniacza (Schemat 35).¹²² Otrzymany produkt poddałam reakcji z bursztynianem diizopropylu otrzymując DPP **275** z wydajnością jedynie 9%. Tak niska wydajność reakcji w porównaniu z 31% wydajnością syntezy DPP z *N*-tlenku 4-cyjanopirydyny,¹²³ może wynikać z zawady sterycznej powodowanej przez atom tlenu.

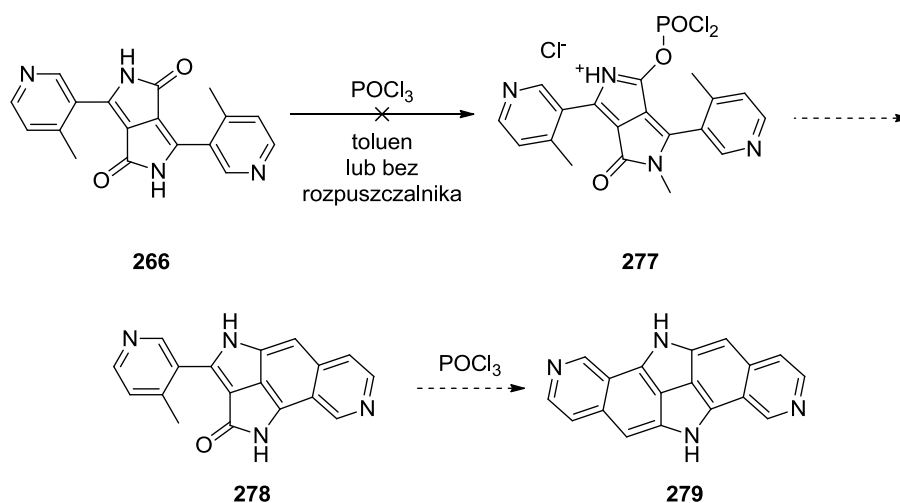


Schemat 35.

Z uwagi na niewielkie ilości powstałego produktu nie poddawałam go analizom, lecz w całości użyłam w reakcji alkilowania, w celu uzyskania barwnika **276**. Niestety otrzymałam skomplikowaną mieszaninę produktów, których izolacja była niemożliwa z powodu skali reakcji. Badanie mieszaniny poreakcyjnej przy pomocy spektrometrii mas nie wykazała obecności w niej oczekiwanego produktu reakcji. Powodem niepowodzenia mogła być znaczna reaktywność związku **275**, w tym możliwość *O*-alkilowania *N*-tlenku pirydyny.

Posiadając wystarczającą ilość związku **266** postanowiłam sprawdzić, czy ten DPP może ulegać wewnątrzcząsteczkowej reakcji analogicznej do opisanej przez Zumbusha.¹²⁴ Odkrył on, że kompleks utworzony z DPP i POCl₃ ulega kondensacji z pirydyloacetonitrylami, miałam więc nadzieję, że grupa metylowa omawianego związku o odpowiednim ułożeniu względem rdzenia DPP będzie wystarczająco aktywna, aby móc

uczestniczyć w reakcji. Niestety nie udało mi się wyizolować żadnego produktu, pomimo prób w toluenie oraz bez użycia rozpuszczalnika (Schemat 36).



Schemat 36.

3.1.2. Właściwości optyczne diketopirolopiroli posiadających podstawniki pirydylowe

Zbadałam właściwości fotofizyczne dla związków **235**, **236**, **239-241**, **249**, **253**, **255**, **256**, **264**, **267**, **270**, **272** i **273** (Tabela 4).

Tabela 4. Właściwości optyczne diketopirolopiroli posiadających podstawniki pirydylowe

Związek	Rozpuszczalnik	λ_{abs} [nm]	ϵ_{max} [M ⁻¹ cm ⁻¹]	λ_{em} [nm]	Przesunięcie Stokesa [cm ⁻¹]	Φ_{fl}
235	DMF	511	22 000	532	770	-
	DMSO	514	-	534	730	0.87 ^b
236	toluen	482	-	549	2500	0.55 ^c
	DCM	473	15 000	543	2700	0.49 ^c
	acetonitryl	470	-	543	2700	0.52 ^c
	1-butanol	472	-	542	2700	0.55 ^c
	DMF	475	15 000	541	2600	0.51 ^a
	metanol	466	-	544	3100	0.54 ^c
239	DMF	514	18 000	645	4000	-
	DMSO	516	-	644	3900	0.003 ^b
240	toluen	480	-	603	4200	0.025 ^c
	DCM	473	16 000	659	6000	<0.001 ^a
	acetonitryl	466	-	519	2200	0.002 ^c

	1-butanol	472	-	546	2900	<0.001 ^c
	DMF	470	16 000	656	5900	-
	metanol	466	-	-	-	0 ^e
241	toluen	475	-	640	5400	0.014
	DCM	471	21 000	722	7400	<0.001 ^c
	acetonitryl	470	-	518	2000	0.010
	1-butanol	475	-	527	2100	0.001
	DMF	476	19 000	664	6000	<0.001 ^c
	metanol	472	-	528	2200	0.003
249	DCM	532	18 000	565	1100	0.94 ^d
253	DCM	468	38 000	515	2000	1.00 ^d
255	DMF	513	29 000	530	600	0.47 ^c
	DMSO	516	-	533	600	0.95
256	toluen	533	-	558	800	0.88
	DCM	524	21 000	557	1100	0.39 ^c
	acetonitryl	517	-	548	1100	0.86
	1-butanol	519	-	548	1000	0.84
	DMF	524	14 000	556	1100	0.93
	DMSO	523	-	555	1100	0.90
	metanol	507	-	546	1400	0.93
264	DCM	446	15 000	489	2000	1.00 ^e
267	DCM	442	15 000	500	2600	0.95 ^e
270	DCM	511	19 000	542	1100	1.00 ^d
272	DCM	525	29 000	599	2400	0.58 ^d
273	DCM	464	23 000	537	2900	0.38 ^d

a) Oranż akrydynowy jako wzorzec

b) Rodamina 6G jako wzorzec

c) Kumaryna 153 jako wzorzec

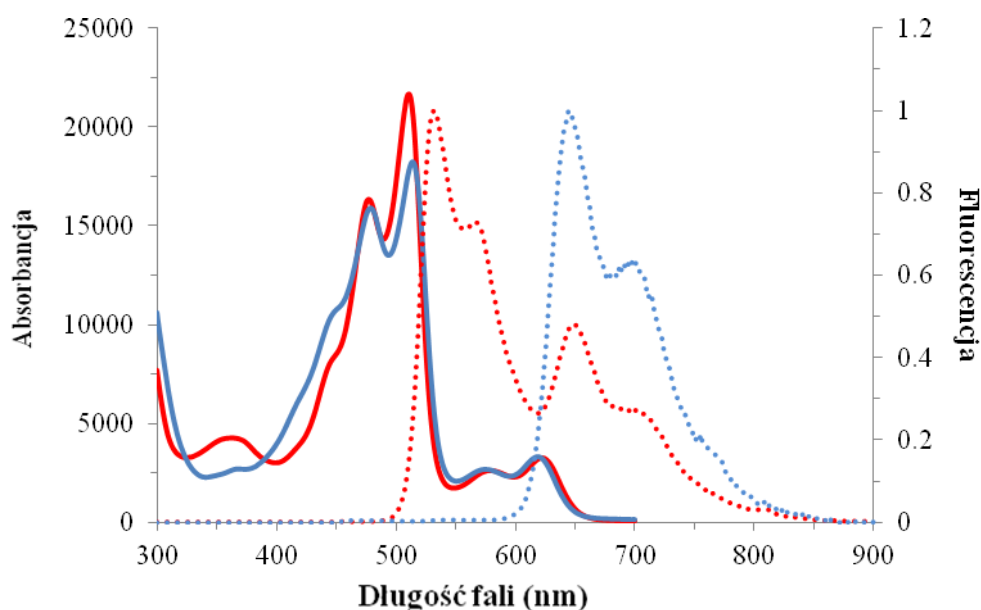
d) fluoresceina jako wzorzec

e) difenylantracen jako wzorzec

Wszystkie badane związki mogą być podzielone na dwie rodziny: diketopirolopirole oraz *N*-alkilo- lub *N,N'*-dialkilodiketopirolopirole. Widma absorpcji i emisji dla reprezentatywnej części niealkilownych DPP mierzono w DMF-ie i DMSO z powodu słabej rozpuszczalności w pozostałych rozpuszczalnikach organicznych. Wyniki zebrane w Tabeli 4 wyraźnie wskazują, że wprowadzenie podstawników *N*-alkilowych zawsze

prowadzi do hipsokromowego przesunięcia absorpcji. Wiąże się to ze zwiększeniem kąta dwuściennego pomiędzy rdzeniem DPP a podstawnikami aryłowymi. Z tego samego powodu przesunięcia Stokesa jest wyraźnie większe dla *N*-alkilowanego DPP **236** niż niealkilowanego DPP **235**.

Najbardziej intrygującą obserwacją była obecność dodatkowych niskoenergetycznych pasm absorpcji i emisji w przypadku barwników **235** i **239** (Wykres 13). Obecność tych pasm dla czystych związków można wyjaśnić jedynie przez tworzenie odpowiednich anionów w słabo zasadowym DMF (nawet świeżo przedestylowany DMF zawiera śladowe ilości Me₂NH). Takie zachowanie było już obserwowane dla DPP w obecności OH⁻, a nawet F⁻.¹²⁵ Analogiczne pasma nie są obecne w widmie związku **256**. Różnica ta ma związek z kwasowością DPP, która jest zależna od podstawników aryłowych. Szczególny charakter 2-(morfolino)pirydyn-4-yłowego podstawnika (oraz w mniejszym stopniu 2-(*tert*-amyloksylo)pirydyn-4-yłowego) sprawia, związki **235** i **239** są bardziej kwasowe.

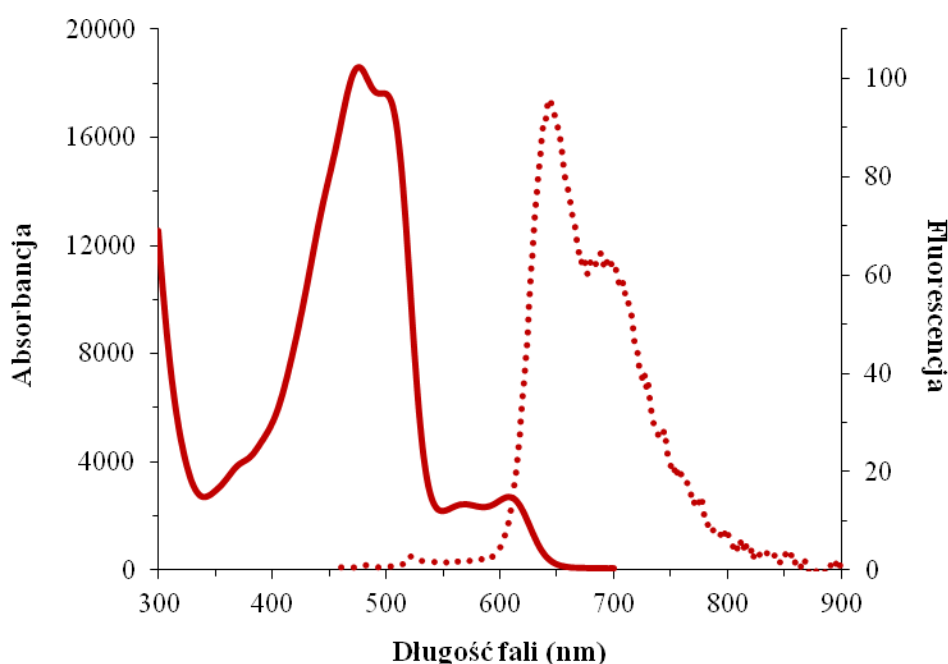


Wykres 13. Widma absorpcji (linia ciągła) i fluorescencji (linia przerywana) dla związków **235** (linia czerwona) i **239** (linia niebieska).

Obserwowałam niskie lub bardzo niskie wydajności kwantowe fluorescencji dla barwników **239-241** (Φ_f poniżej 0.09). Porównując fluorescencję innych DPP, wyraźnie widać, że ani obecność grupy dialkiloaminowej w pozycji 4 pierścienia benzenowego,¹²⁶ ani obecność pierścienia pirydyny nie zmniejsza wydajności kwantowej fluorescencji tych barwników. Obserwowany efekt jest najwyraźniej związany z obecnością grup

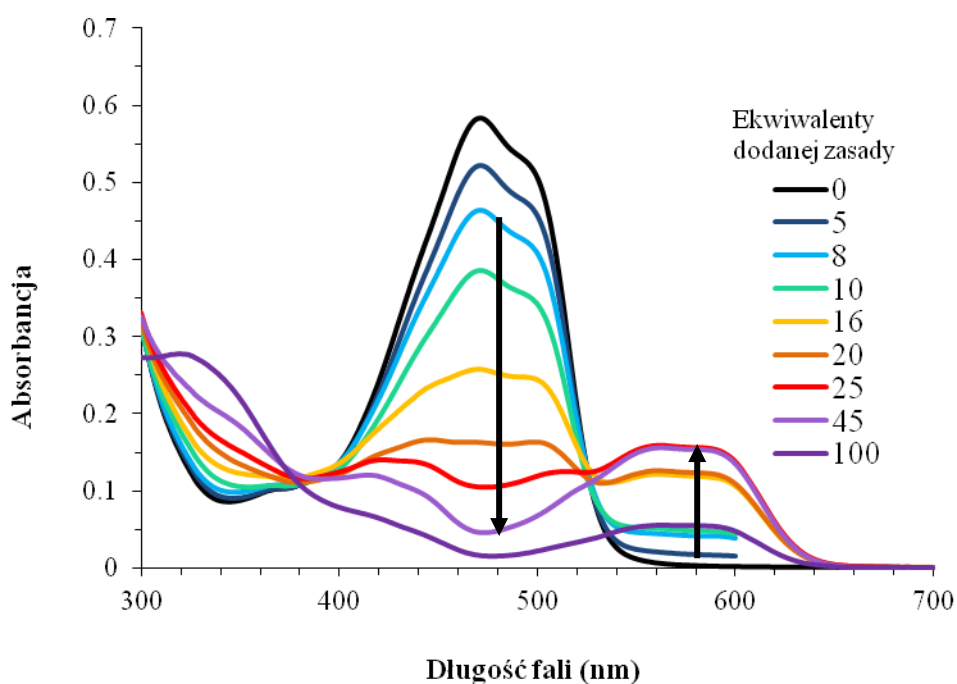
dialkiloaminowych w pozycji 3, które prawdopodobnie powodują efektywną wewnętrzną konwersję (IC) $S_1 \rightarrow S_0$ (w wyniku oddziaływań oscylacyjnych między przylegającymi stanami wzbudzonymi), podobnie jak obserwuje się to w przypadku 6-aminokumaryn.¹²⁷

Dla barwnika **241** posiadającego dwa silnie zasadowe podstawniki 2-(morfolino)pirydyn-4-yłowe maksimum absorpcji nie zmienia się znacznie dla różnych rozpuszczalników takich jak toluen, MeCN, MeOH i 1-butanol (Tabela 4). Interesujące zachowanie zaobserwowałam jednak dla roztworu tego związku w DMF-ie. Widmo składało się z "normalnego" i dodatkowego pasma z maksimum przy 610 nm (Wykres 14).

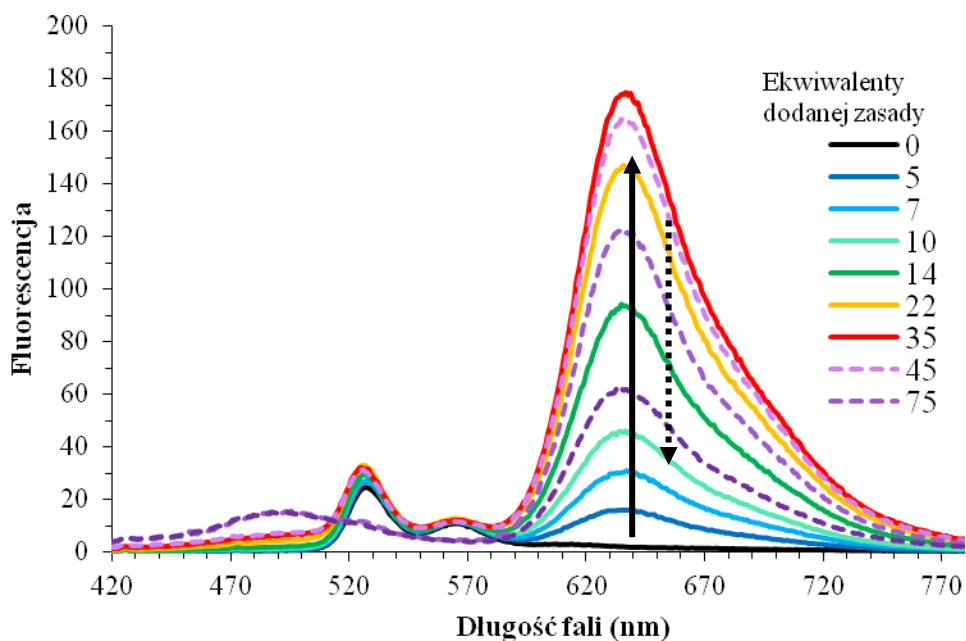


Wykres 14. Widmo absorpcji (linia ciągła) i fluorescencji (linia przerywana) dla roztworu związku **241** w DMF-ie.

W celu lepszego zrozumienia tego zjawiska we współpracy z panią Marzeną Banasiewicz z Instytutu Fizyki PAN przeprowadziłam miareczkowanie roztworu barwnika **241** w dichlorometanie za pomocą $\text{BnMe}_3\text{N}^+\text{OH}^-$ (Wykresy 15 i 16). Okazało się, że zarówno widmo absorpcji jak i fluorescencji podlegają wyraźnym zmianom na skutek tworzenia anionu. W obecności 35 ekwiwalentów silnej zasady wydajność kwantowa fluorescencji osiągnęła maksymalną wartość 0,35, zaś maksimum absorpcji jest prawie identyczne z dodatkowym pasmem w DMF-ie. W ten sposób udowodniłam, że obecność niewielkich ilości dimetyloaminy w DMF-ie jest odpowiedzialna za powstawanie anionu DPP, analogicznie jak w przypadku niealkilowanych związków **235** i **239**.

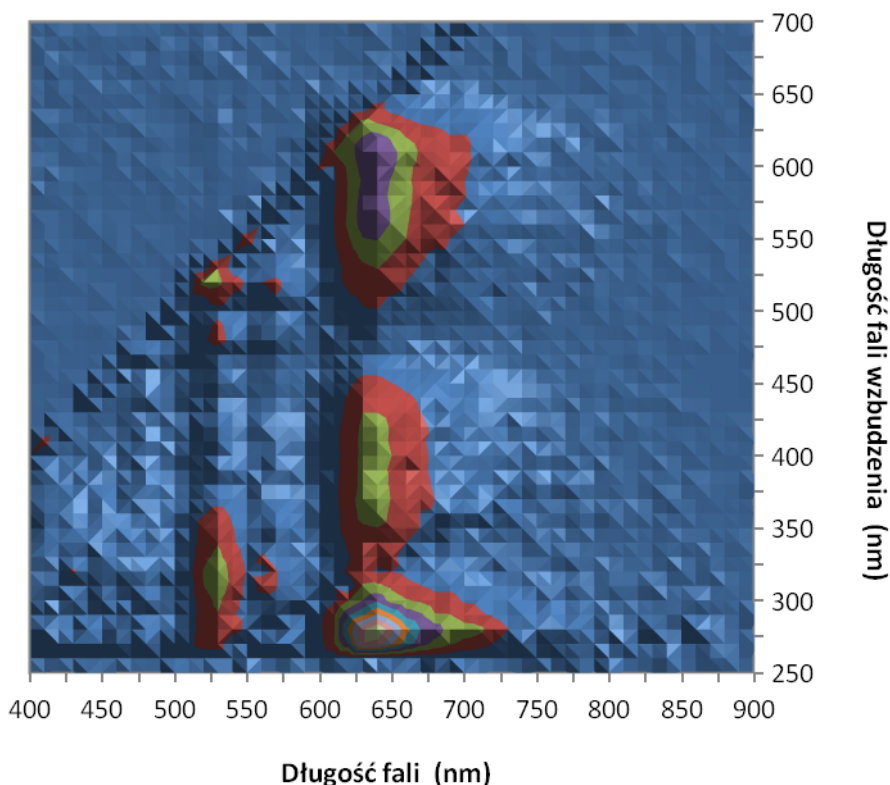


Wykres 15. Zmiany w widmie absorpcji dla roztworu związku **241** podczas dodawania $\text{BnMe}_3\text{N}^+\text{OH}^-$.



Wykres 16. Zmiany w widmie fluorescencji dla roztworu związku **241** podczas dodawania $\text{BnMe}_3\text{N}^+\text{OH}^-$.

Widmo wzbudzenia w DMF-ie (Rysunek 72) stanowi ostateczny dowód, że niskoenergetyczne pasmo odpowiada emisji anionu. Wzbudzenie przy 275 nm wywołuje zarówno słabą fluorescencję przy 526 nm jak i silną przy 641 nm. Natomiast wzbudzenie przy 540 nm nie wywołuje fluorescencji anionu.

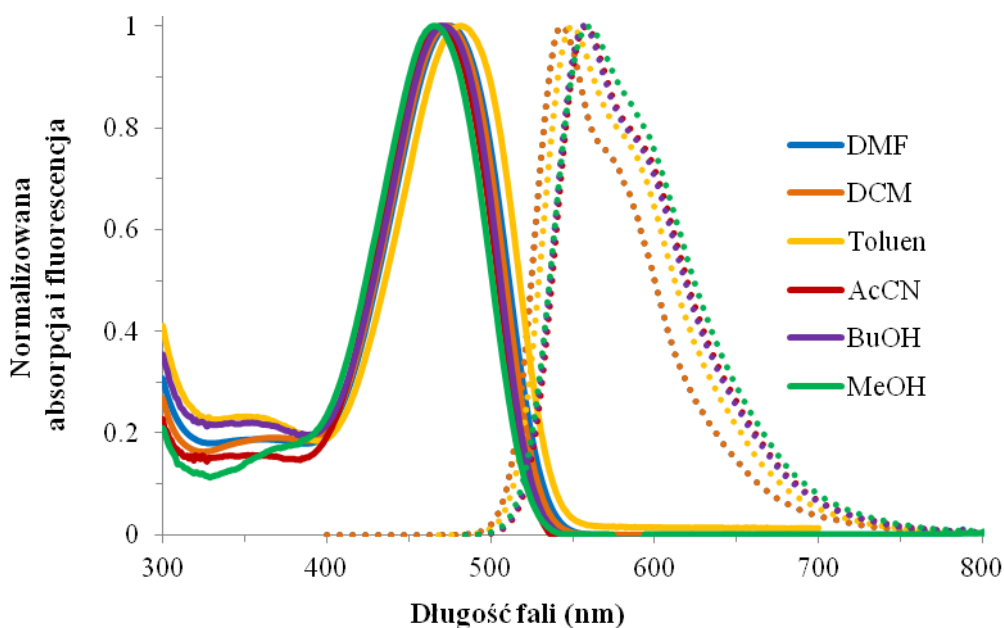


Rysunek 72. Dwuwymiarowe widmo wzbudzenia dla związku **241**.

Zmianę własności optycznych obserwowałam również w warunkach kwasowych (Wykresy 17 i 18). Po dodaniu 0,5 ekwiwalentu kwasu trifluorooctowego (TFA) intensywność pasma fluorescencji znajdującego się przy 530 nm szybko spada w połączeniu z jednoczesnym pojawieniem się nowego pasma przy 601 nm (Wykres 17). Dalsze zakwaszenie roztworu barwnika **241** przez TFA powodowało znaczny wzrost wydajności kwantowej fluorescencji do 0,20. Zmiany są widoczne również w widmie absorpcji (Wykres 18). Pasma przy 471 nm powoli zanika, a pasmo posiadające podwójne maksimum przy 517 nm i 539 nm wzrasta.

Te zmiany bez wątpienia odpowiadają tworzeniu się kationu poprzez protonowanie silnie zasadowych podstawników 2-(morfolino)pirydyn-4-yłowych. Zachowanie to różni się od opisanego 2,5-dibenzyl-1,4-diketo-3,6-di(4-morfolinofenylo)pirolo[3,4-c]pirolo,¹²⁶ którego fluorescencja zmniejsza się wraz z dodawaniem do roztworu kwasu, gdy zaś dodanych zostanie więcej niż 1250 ekwiwalentów powstają nowe pasma przesunięte hipschromowo.

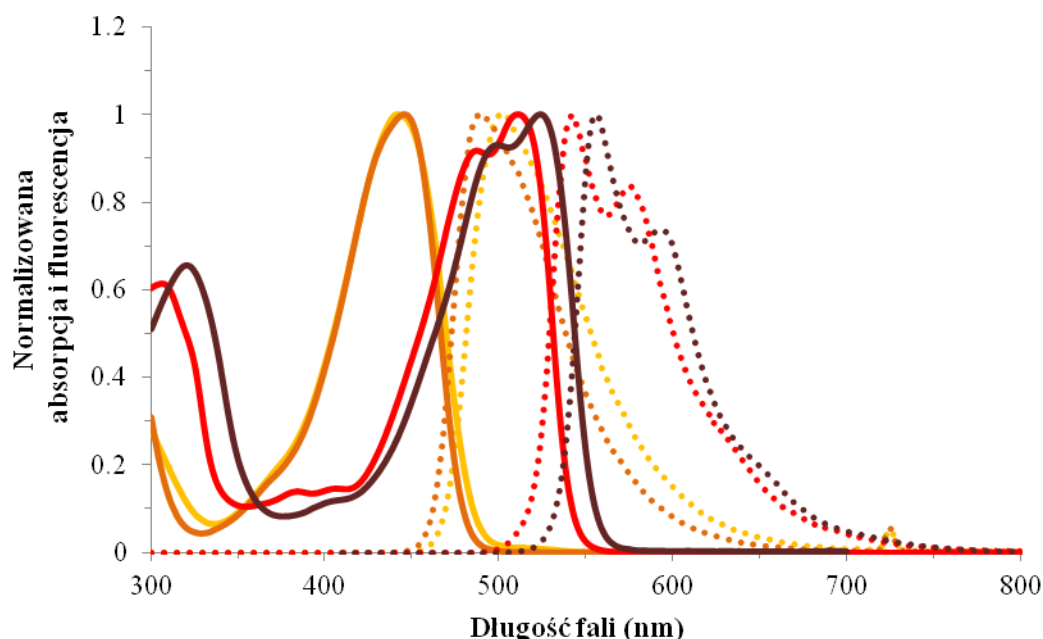
Dla związku **241** maksimum absorpcji osiąga wartość 482 nm w toluenie, a następnie maksima przesuwają się batochromowo przechodząc od rozpuszczalników niepolarnych do polarnych (Wykres 19). W tym samym czasie fluorescencja przesuwana hipschromowo. Biorąc pod uwagę centrosymetryczny charakter barwników, jest to prawdopodobnie związane z różnicą we współczynniku refrakcji pomiędzy rozpuszczalnikami.



Wykres 19. Normalizowane widma absorpcji (linie ciągłe) i fluorescencji (linie przerywane) dla roztworów związku **241** w różnych rozpuszczalnikach.

W przypadku cząsteczek, które podlegają rotacji wewnętrznej lepkość rozpuszczalnika często ma wpływ na fluorescencję. W tym kontekście warto podkreślić, że w przypadku barwników **236**, **240**, **241** i **256**, które zostały zbadane w szczególnie lepkim rozpuszczalniku takim jak 1-butanol, obserwowałam znikomy wpływ zarówno na absorpcję jak i emisję (Tabela 1).

Dla związków **264** i **267**, które posiadają grupę metylową w pozycji *orto* względem rdzenia DPP, utrudniona jest możliwość wypłaszczenia struktury chromoforu, a przez to zmniejszenie sprzężenia między pierścieniami aromatycznymi. Powoduje to hipsochromowe przesunięcie maksimów zarówno absorpcji jak i fluorescencji (Wykres 20) oraz zmniejszenie współczynnika absorpcji. Zauważyłam ponadto, że zmiana położenia atomu azotu w podstawniku pirydynowym, gdy grupa metylowa pozostaje w położeniu *orto* względem rdzenia DPP nie ma wpływu na widmo absorpcji i tylko niewielki na widmo fluorescencji.



Wykres 20. Normalizowane widma absorpcji (linie ciągłe) i fluorescencji (linie przerywane) dla roztworów związków **256** (linie brązowe), **264** (linie pomarańczowe), **267** (linie żółte) i **270** (linie czerwone) w dichlorometanie.

Większą różnicę w własnościach zauważyłam dla związków **256** i **270** różniących się położeniem grupy metylowej w pierścieniu pirydynowym. Grupa ta w położeniu *meta* do rdzenia DPP (związek **256**) powoduje batochromowe przesunięcie zarówno absorpcji jak i fluorescencji względem izomerycznego związku **270**.

Wszystkie izomeryczne DPP posiadają bardzo wysokie wydajności kwantowe fluorescencji, co przy dużej stabilności otrzymanych barwników daje nadzieję na wykorzystanie tych właściwości w przyszłości.

Pomiary absorpcji dwufotonowej za pomocą metody TPEF (*ang.* two-photon excited fluorescence) dla związków (**236**, **249**, **253**, **256**, **264**, **267**, **270**, **272** i **273**) zostały wykonane na Uniwersytecie w Bordeaux we Francji w zespole Mireille Blanchard-Desce. Wyniki tych badań zostały przedstawione w tabeli 5.

Tabela 5. Właściwości fotofizyczne wybranych diketopirolopiroli posiadających podstawniki pirydylowe.

Związek	Φ_{fl}	τ_f [ns]	k_r [10^8 s]	k_{nr} [10^8 s]	$2\lambda_{OPA}$ [nm]	λ_{2PA}^{max1} [nm]	$\sigma_2^{max}\Phi_{fl}$ [GM]	σ_2^{max} [GM]
236	0.68 ^{b)}	8.2	0.8	0.4	948	700	7	10
	0.74 ^{d)}					970	2	3
249	0.90 ^{c)}	7.2	1.2	0.1	1066	820	15	17
	0,84 ^{d)}				702	700	90	100
253	0.9 ^{c)}	3.9	2.3	0.3	1028	740	734	834
	0,86 ^{d)}				722			
256	0.87 ^{c)}	7.5	1.1	0.2	1048	820	7	8
	0,79 ^{d)}					710	37	43
264	0.72 ^{a)}	7.5	1.2	0.1	892	890	1	1.1
	0,89 ^{b)}					760	5	5,6
267	0.77 ^{a)}	8.3	1.1	0.1	886	880	2	2.2
	0.92 ^{b)}					760	8	8.7
270	0.99 ^{b)}	7.6	1.3	0.01	1022	980	3	3
	0.72 ^{d)}					790	5	5.1
						720	23	23
272	0.56 ^{c)}	4.9	1.1	0.9	1050	720	223	398
	0.57 ^{d)}					820	61	110
273	0.32 ^{b)}	1.1 (24%)	1.6	3.5	930	730	23	72
	0.23 ^{d)}	2.6 (76%)			724			

a) Siarczan chininy jako wzorzec

b) Fluoresceina jako wzorzec

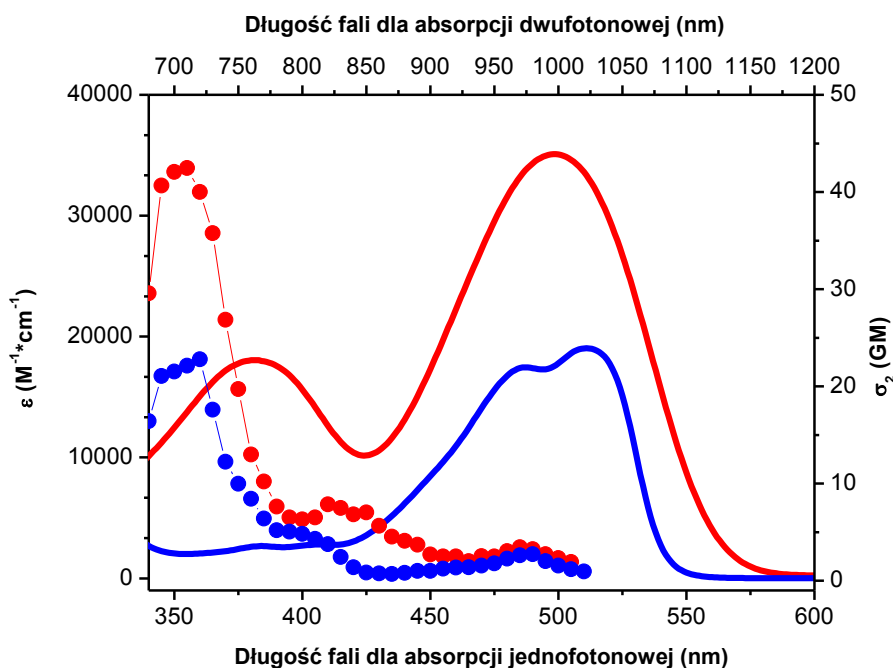
c) Rodamina 6G jako wzorzec

d) 4-(Dicyjanometyleno)-2-metylo-6-(p-dimetyloaminostyrylo)-4H-piran jako wzorzec

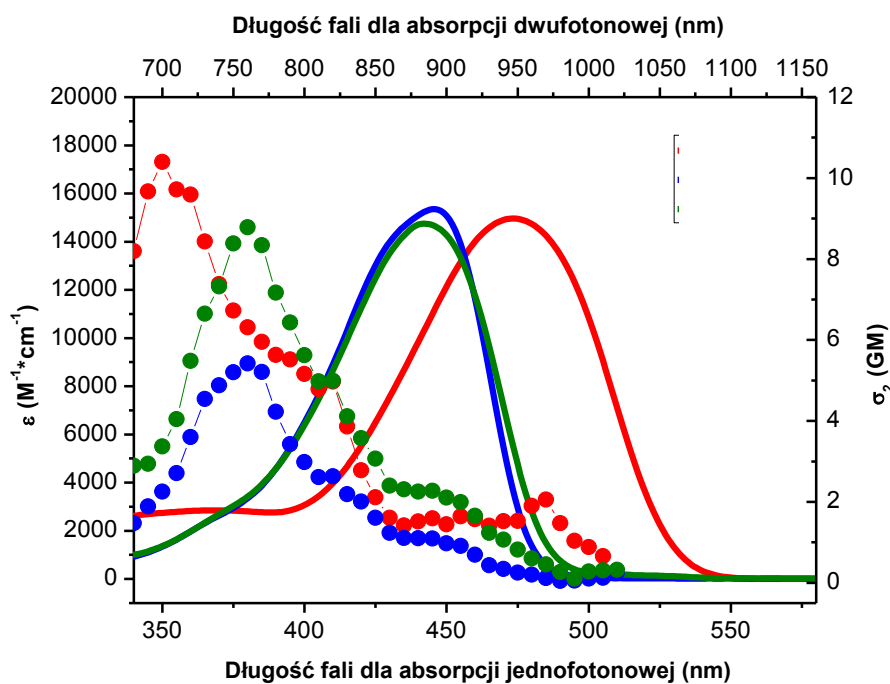
Metoda oparta jest na pomiarze fluorescencji, jaka pojawia się po absorpcji dwóch fotonów, dlatego bardzo ważna jest znajomość dokładnej wartości wydajności kwantowej fluorescencji. Zmiana wzorca użytego w pomiarach fluorescencji może spowodować różnice w tej wartości od 0,84 do 0,90 dla związku **249**, a to przekłada się na różne wyniki przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową od 17 do 100 GM. Opisany wpływ jest szczególnie widoczny dla związków o małym przekroju czynnym na absorpcję dwufotonową. Użyta metoda ogranicza również możliwość wykonania pomiarów wyłącznie dla związków posiadających fluorescencję. Niemożliwe było zatem zbadanie związków **240** i **241**.

Budowa związku typu donor-akceptor-donor jest jedną z korzystniejszych z punktu widzenia absorpcji dwufotonowej. Barwnik **253** najlepiej spełnia te kryteria spośród wszystkich zsyntezowanych przeze mnie diketopirolopiroli podstawionych grupami pirydynowymi. Posiada on rozbudowany akceptor w postaci rdzenia DPP wraz z dwoma pierścieniami pirydyłowymi oraz dwa dość silne donory w postaci grup dialkiloaminowych. Przekrój czynny na absorpcję dwufotonową wyniósł maksymalnie 834 GM. Dla pozostałych związków wartości te były niezbyt duże.

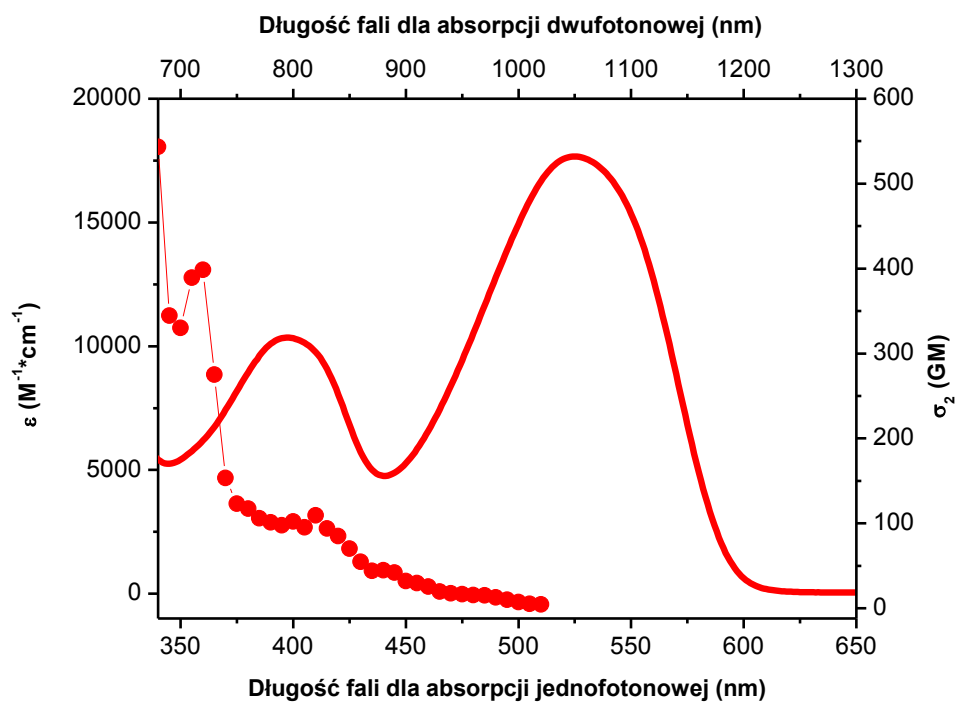
Dla związków centrosymetrycznych, jakimi są badane przeze mnie DPP, kwantowe reguły wyboru mówią, że przejścia elektronowe dozwolone dla absorpcji jednofotonowej są wzbronione dla absorpcji dwufotonowej i odwrotnie, przejścia elektronowe dozwolone dla absorpcji dwufotonowej są wzbronione dla absorpcji jednofotonowej. Na wykresach porównałam absorpcję jedno- i dwufotonową. Wyraźnie widać, że dla związków: **256**, **270** (Wykres 21) **236**, **264** i **267** (Wykres 22) oraz **272** (Wykres 23) ta reguła jest spełniona. Natomiast w przypadku związków **249**, **253** oraz **273** (Wykres 24) dwukrotność jednego z pasm absorpcji jednofotonowej pokrywa się z jednym z pasm absorpcji jednofotonowej. Może to być związane z niesymetrycznym ułożeniem cząsteczki w przestrzeni, czego ilustracją może być struktura rentgenograficzna związku **249** (Rysunek 71).



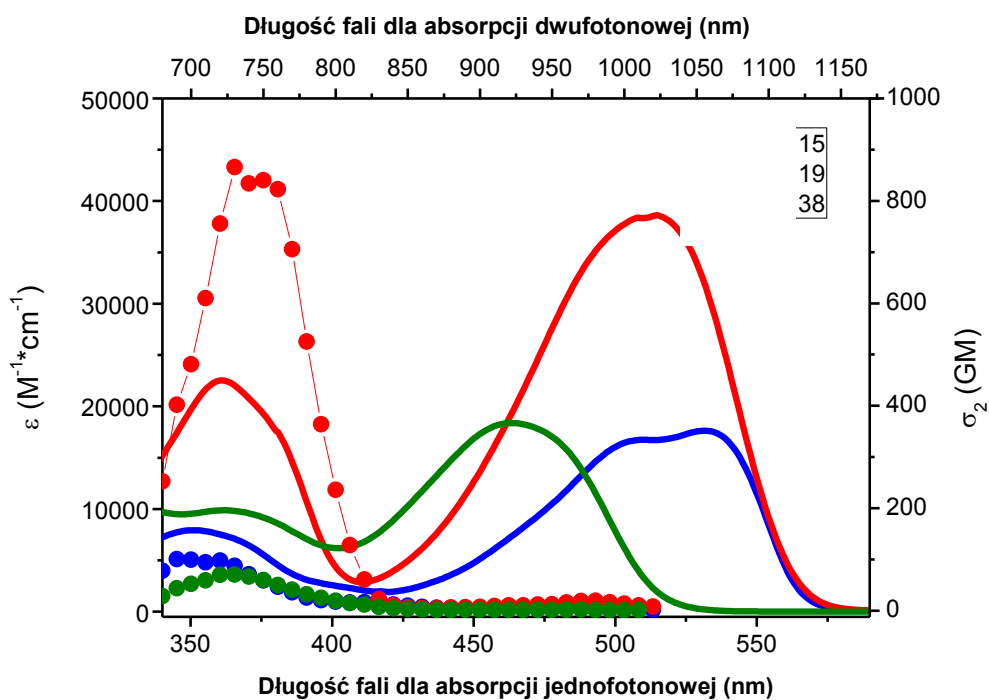
Wykres 21. Porównanie widm absorpcji jednofotonowej (linie ciągłe) i dwufotonowej (linie z punktami) dla związków **256** (linie niebieskie) i **270** (linie czerwone).



Wykres 22. Porównanie widm absorpcji jednofotonowej (linie ciągłe) i dwufotonowej (linie z punktami) dla związków **236** (linie czerwone), **264** (linie niebieskie) i **267** (linie zielone).

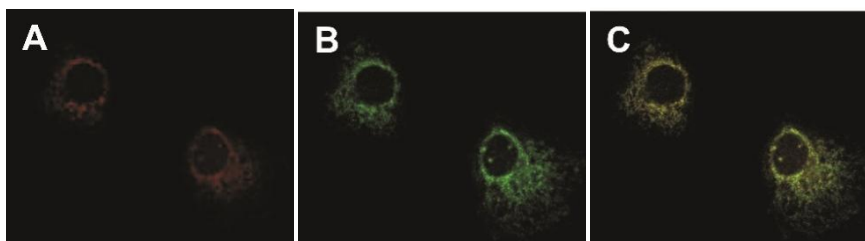


Wykres 23. Porównanie widm absorpcji jednofotonowej (linia ciągła) i dwufotonowej (linia z punktami) dla związku **272**.



Wykres 24. Porównanie widm absorpcji jednofotonowej (linie ciągłe) i dwufotonowej (linie z punktami) dla związków **249** (linie niebieskie), **253** (linie czerwone) i **273** (linie zielone).

W celu oceny użyteczności związku **241** w mikroskopii, żywe komórki raka szyjki macicy HeLa zostały wybarwione tym związkiem oraz zobrazowane przy pomocy wielofotonowej mikroskopii konfokalnej. Eksperymenty kolokalizacyjne z MITOTRACKER Green (standardowy barwnik używany do wybarwiania mitochondriów) wykazały, że DPP **241** w stężeniach mikro- i sub-mikromolarnych przenika przez błonę komórkową żywych komórek i lokalizuje selektywnie w mitochondriach (rysunek 73).



Rysunek 73. Obraz mikroskopii konfokalnej dla żywych ludzkich komórek rakowych HeLa wskazujący wybarwienie mitochondriów po 1 h inkubacji z 1 μM związku **241** (A) oraz 250 nM MitoTracker Green (B). Zdjęcie C przedstawia nałożenie zdjęć A i B.

3.2.3. Podsumowanie

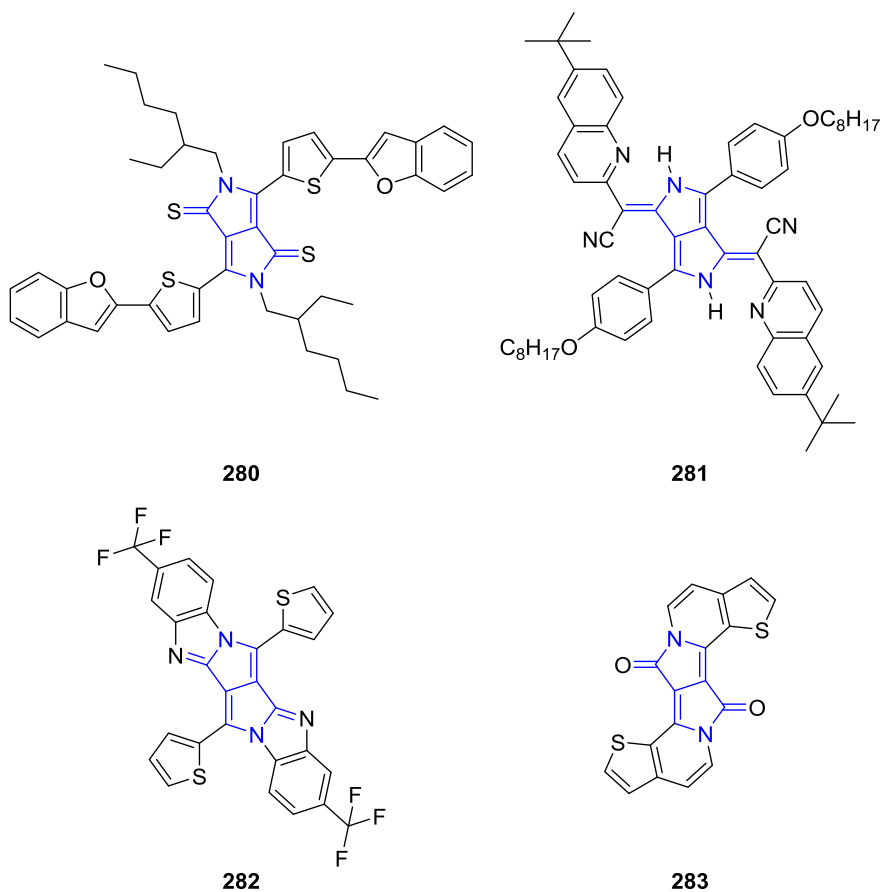
Wszelchnie zbadalam synteze diketopirolopiroli z cyjanopirydyn posiadajacych dodatkowe podstawniki. Uzycie nitryli o roznej wzajemnej orientacji grup CN, CH₃ oraz zasadowego atomu azotu pierścienia pirydynowego pozwolilo mi na okrešlenie zaleznosci pomiedzy względami sterycznymi i elektronowymi a wydajnošcia syntezy tych barwnikow. Udowodnilam tez, ze uzycie nitryli posiadajacych wiązanie węgiel-halogen pozwala na uzyskanie diketopirolopiroli z podstawnikami elektronodonorowymi, poprzez podstawienie nukleofilowe odpowiednich nitryli w oddzielnym etapie lub *in situ* w mieszaninie reakcyjnej. Po raz pierwszy otrzymalam tez pochodne DPP zawierajace ugrupowania N-tlenkow pirydyn. Zgodnie z przewidywaniami widma absorpcji i fluorescencji byly przesunięte batochromowo w przypadku barwnikow z podstawnikami silnie elektronodonorowymi przyłączonymi do pierścieni pirydynowych. Dla tych zwiazkow kwasowosc DPP byla na tyle duza, aby śladowe ilosci Me₂NH znajdujace sie w DMF-ie powodowaly powstawanie anionow. Obecnošć kwasu trifluorooctowego prowadzila z kolei do powstania kationu. Jedynie dla barwnikow posiadajacych podstawniki dialkiloaminowe w pozycji 3 względem rdzenia DPP fluorescencja byla bardzo mala. W pozostalych przypadkach przekraczala 38% dochodzac nawet do 100%. Jedne z nizszych wartosci

wydajności kwantowej fluorescencji zaobserwowałam dla związku **273**, zawierającego w strukturze *N*-tlenek pirydyny. Zakładałam, że zmiana gęstości elektronowej na krańcach cząsteczki w stosunku do związku **267** spowoduje również zmniejszenie molowego współczynnika absorpcji oraz przekroju czynnego na absorpcję dwufotonową, co byłoby uzasadnione przez zmianę momentu kwadrupolowego cząsteczki. Okazało się jednak, że powyższe dwa parametry optyczne zwiększyły się po reakcji utleniania.

Wysoki przekrój czynny na absorpcję dwufotonową obserwowałam dla kilku diketopirolopiroli posiadających grupy elektronodonorowe na końcach cząsteczek. Niezbyt wysokie wartości dla pozostałych barwników wynikały z braku donorów elektronów na peryferiach cząsteczek DPP.

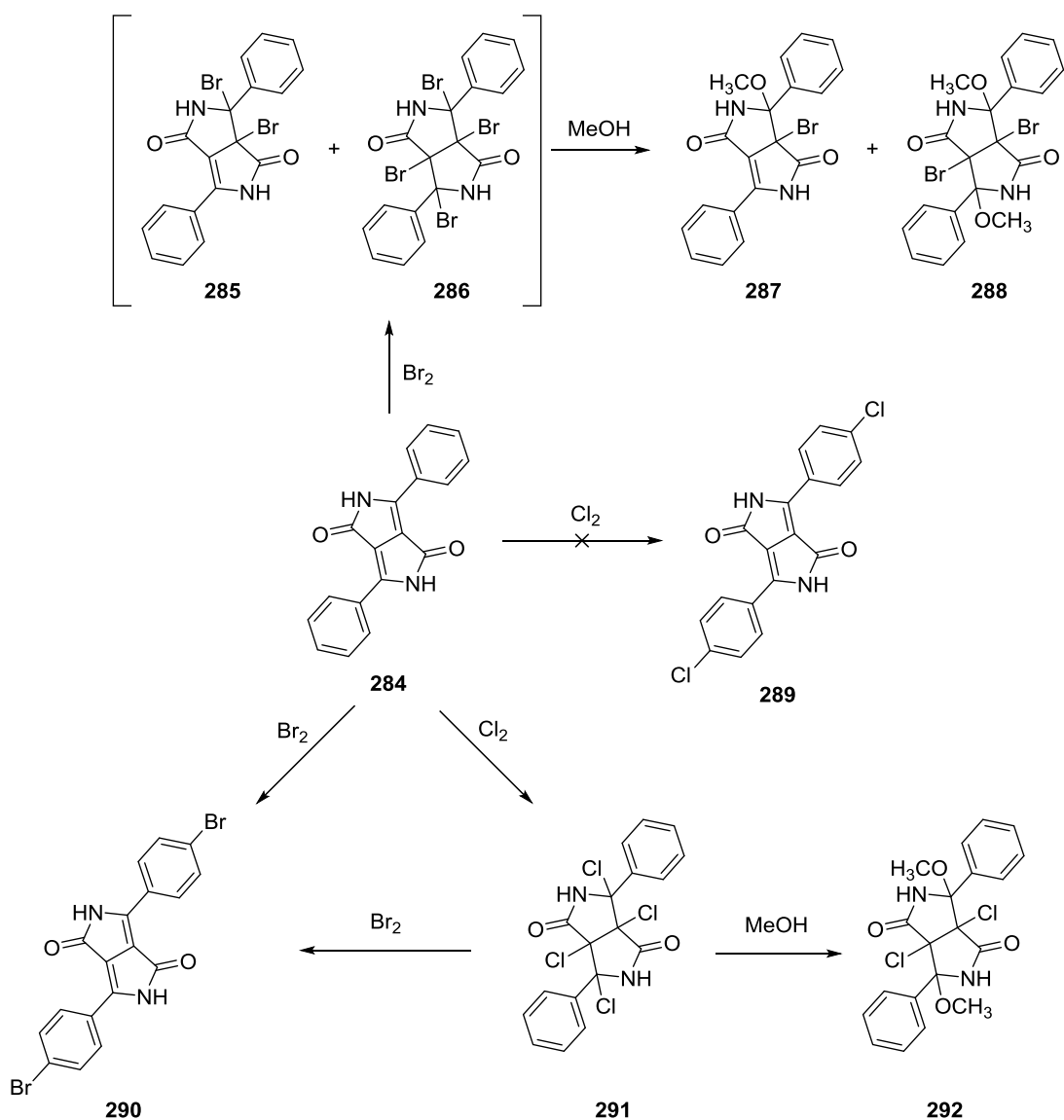
3.3. 1,3-Dipolarna cykloaddycja

Unikalna struktura diketopirolopiroli odpowiada za wysoki współczynnik absorpcji i wysoką wydajność kwantową fluorescencji, dlatego badanie reaktywności tych związków ogranicza się głównie do reakcji niezmiennających rdzenia tego chromoforu. Najczęściej modyfikacje własności chemicznych i optycznych uzyskuje się zmieniając podstawniki aryłowe na atomach węgla 3 i 6 oraz podstawniki alkilowe na atomach azotu (Rysunek 1). Zastępowanie atomu tlenu przez inne pierwiastki¹²⁸ lub ugrupowania¹²⁹ oraz zamykanie dodatkowych pierścieni pięcio-¹³⁰ i sześcioczłonowych^{54,55,131} (przykłady na Rysunku 74) również nie ingerują w układ wiązań podwójnych rdzenia cząsteczki.



Rysunek 74.

W swojej pracy zamierzałam sprawdzić reaktywność rdzenia DPP, a w szczególności wiązania podwójnego C=C. Jest to wiązanie szczególne, ponieważ w reakcji z kwasem siarkowym, bromem lub *N*-bromosukcynoimidem nie bierze udziału (reakcja biegnie na podstawniku arylowym). Jedynie w reakcji z chlorem następuje addycja do interesującego mnie wiązania podwójnego^{75a} (Schemat 37).



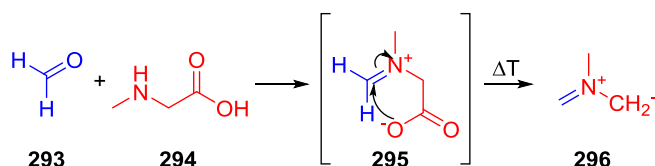
Schemat 37.

Powyższe przykłady wskazują na niską reaktywność DPP w reakcjach addycji elektrofilowej. Nie oznacza to jednak, że reakcje pericykliczne, przebiegające według innego mechanizmu, zakończą się niepowodzeniem. Jedną z takich reakcji jest 1,3-dipolarna cykloaddycja.¹³² Reakcja ta przebiega pomiędzy 1,3-dipolem (np. ylidem azametynowym) a dipolarofilem z utworzeniem pierścienia pięcioczłonowego i to właśnie ją wybrałam jako reakcję modelową do dalszych badań.

W przypadku nukleofilowego dipola, jakim jest ylid azametynowy, wysokoenergetyczny orbital HOMO dipola oddziałuje z orbitalem LUMO dipolarofila. Aby reakcja przebiegała szybko, poziom LUMO dipolarofila powinien być położony nisko,

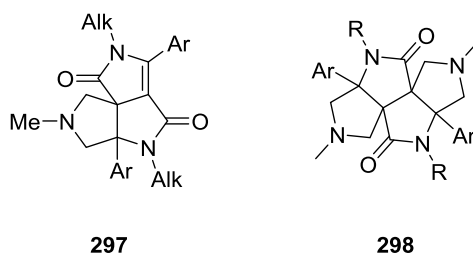
co jest spełnione m.in. dla wiązania podwójnego podstawionego silnie elektronoakceptorowymi grupami takimi jak grupa estrowa¹³³ lub amidowa.¹³⁴

Ylid azametinowy¹³⁵ może być wytwarzany w różny sposób, zależny m.in. od struktury oczekiwanego produktu. Jedną z najprostszych i najtańszych metod jest termiczna dekarboksylacja soli iminiowej (**295**) powstałej z kondensacji *N*-metyloglicyny (**294**) i paraformaldehydu (**293**) (Schemat 38).



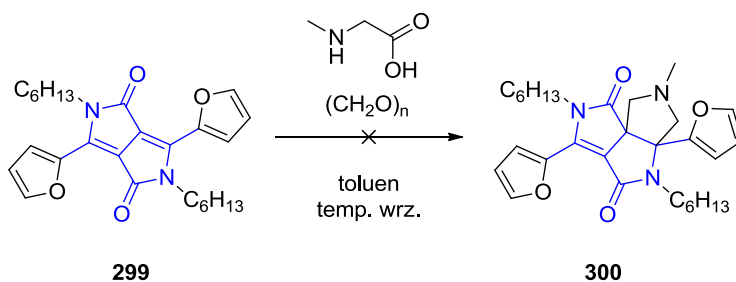
Schemat 38.

Interesującym aspektem reakcji 1,3 dipolarnej cykloaddycji w przypadku diketopirolopiroli jest rozerwanie układu wiązań sprzężonych, co powinno doprowadzić do przekształcenia pomarańczowo-czerwonych barwników w bezbarwne związki (Rys 75). Dodatkową zaletą jest możliwość otrzymania nowego układu trzech lub czterech skondensowanych pięciocłonowych pierścieni heterocyklicznych.



Rysunek 75.

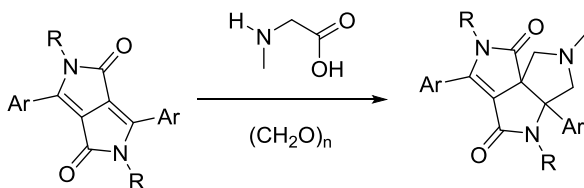
Eksperymenty rozpocząłam od przeprowadzenia reakcji ylidu azametinowego z DPP **299**. Reakcję prowadziłam pod argonem ogrzewając do 110 °C mieszaninę paraformaldehydu (75,1 mg, 10 ekwiwalentów), *N*-metyloglicyny (290 mg, 13 ekwiwalentów) i związku **299** (109 mg, 1 ekwiwalent) w 15 ml toluenu (Schemat 39). Postęp reakcji badałam techniką TLC. Z powodu niskiej konwersji po 5 godzinach zwiększyłam temperaturę do 130 °C, co wiązało się z koniecznością użycia kolby przystosowanej do zwiększonego ciśnienia. Reakcję w tych warunkach prowadziłam przez 3 dni.



Schemat 39.



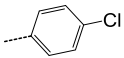
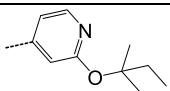
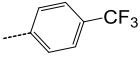
Po tym czasie na płytce TLC poza kilkoma nowymi plamkami nadal obserwowałam plamkę pochodzącą od wyjściowego barwnika **299**. W celu zweryfikowania, czy któraś z powstałych substancji posiada masę zgodną z masą oczekiwanego produktu postanowiłam rozdzielić powstałą mieszaninę. Do mieszaniny reakcyjnej dodałam około 20 ml wody, 3-krotnie ekstrahowałam mieszaninę dichlorometanem, a połączone frakcje organiczne suszyłam MgSO_4 . Następnie wykonałam chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym używając jako eluenta dichlorometan. Odzyskałam 36% substratu, a pozostałe produkty z uwagi na ich niewielką ilość oraz problem z ich rozdzielaniem, jako mieszaninę poddałam badaniu spektrometrii mas. W mieszaninie znajdował się związek o masie zgodnej z przewidywaniami (HRMS oczekiwany dla $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 494,3019; uzyskany: 494,3025). Niestety po zwiększeniu skali 5-krotnie nie byłam w stanie oczyścić produktu na tyle, aby potwierdzić jego strukturę za pomocą NMR. Prawdopodobnie było to związane z niestabilnością produktu w obecności żelu krzemionkowego.

Uznałam, że zmiana podstawników na atomach węgla 3 i 6 może mieć korzystny wpływ na reaktywność badanego wiązania podwójnego oraz stabilność powstałego produktu, dlatego reakcję przeprowadziłam również dla innych diketopirolopiroli z podstawnikami elektroakceptorowymi i elektronodonorowymi (Schemat 40, Tabela 6).



Schemat 40.

Tabela 6. Stopień konwersji w reakcjach diketopirolopiroli z sarkozyną i paraformaldehydem

DPP	Ar	R	konwersja
301		C ₆ H ₁₃	64%
302		C ₆ H ₁₃	16%
303		(C ₂ H ₄ O) ₃ CH ₃	76%
236		C ₆ H ₁₃	63%
304		C ₄ H ₉	54%

Zastosowałam tę samą procedurę jak w pierwszym przypadku. Konwersja powyższych reakcji obliczona na podstawie ilości odzyskanego DPP wskazuje, że najwięcej DPP uległo przekształceniom w przypadku DPP **302** z podstawnikiem tienylowym. Niestety w żadnym przypadku pomimo wielokrotnych chromatografii, zmiany żelu krzemionkowego na Al₂O₃ oraz stosowania różnych eluentów nie udało mi się uzyskać czystego produktu.

Badając postęp reakcji techniką TLC zauważyłam, że zawartość DPP w mieszaninie reakcyjnej zmniejsza się w ciągu pierwszej doby, a wydłużanie czasu reakcji nie wpływa na stopień konwersji. Powodem mogło być szybkie zużywanie się lub rozkład ylidu azametinowego. Wobec tego postanowiłam zmodyfikować procedurę, aby możliwe było dodawanie sarkozyny i paraformaldehydu w czasie trwania reakcji. Rezygnacja z użycia kolby ciśnieniowej wiązała się z obniżeniem temperatury do temperatury wrzenia toluenu (110 °C). W zamian użyłam nasadki Deana-Starka, aby usuwać wodę powstałą w trakcie przebiegu reakcji. W celu sprawdzenia słuszności moich założeń przeprowadziłam dwie próby: jedną ze związkiem **299**, drugą ze związkiem **304**. W obu reakcjach użyłam tych samych proporcji substratów. W ciągu trzech dni 6-ciokrotnie dodawałam porcje źródła ylidu (75 mg paraformaldehydu i 290 mg *N*-metyloglicyny). Zgodnie z oczekiwaniem w obu przypadkach nie obserwowałam już substratu

w mieszaninie poreakcyjnej, jednak wydajności reakcji nadal nie były wystarczająco duże, aby otrzymać choć niewielką próbkę o czystości wystarczającej do uzyskania widma NMR.

Pomimo wielu prób nie udało mi się wyizolować produktu cykloaddycji ylidu azametinowego do diketopirolopirolu. Brak pozytywnych wyników był prawdopodobnie spowodowany małą stabilnością oczekiwanego produktu, który już w czasie trwania reakcji mógł ulegać dalszym przekształceniom. Jednocześnie udowodniłam jednak, że wiązanie podwójne jest na tyle spolaryzowane, że może ulegać reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji do reaktywnych, wytworzonych *in situ* 1,3-dipoli.

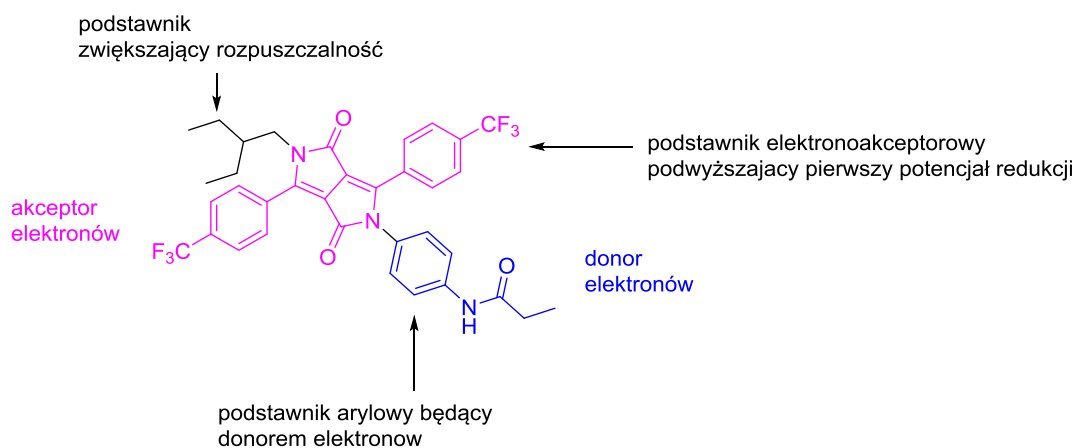
3.4. Synteza diketopirolopirolu bezpośrednio połączonego z donorem elektronów

Diketopirolopirole posiadają wiele atrakcyjnych cech fizykochemicznych. Niektóre z nich były szeroko eksploatowane (choćby intensywna fluorescencja) inne jednak pozostały jak dotąd poza zasięgiem badań chemików. Jedną z nich jest wykorzystanie elektronoakceptorowego charakteru DPP w układach dwuchromoforowych, w których występuje przeniesienie elektronu. W takich cząsteczkach składających się z donora elektronu i akceptora elektronu najczęściej w charakterze akceptora stosowane są pochodne fullereny i perylenobisimidu.¹³⁶ Właściwości fotofizyczne układów dwuchromoforowych zależą nie tylko od właściwości podjednostek ale również od sposobu ich połączenia. Preferowane są takie łączniki jak -CO-NH-, bifenyl, etc. Szczególnym przypadkiem jest system zawierający bezpośrednio połączone ze sobą donor i akceptor elektronów. Taką właśnie cząsteczkę zaprojektowaliśmy wspólnie z prof. V. Vullevem (Uniwersytet Kalifornijski w Riverside, Stany Zjednoczone). Cząsteczka ta powinna spełniać następujące warunki:

1. Oba podstawniki arylowe w diketopirolopirolu powinny mieć charakter elektronoakceptorowy, aby pierwszy potencjał redukcji chromoforu miał odpowiednią wartość. Przy tym istotne jest, aby elektrochemia w roztworach niewodnych była odwracalna. Na wczesnym etapie badań zrezygnowałam z początkowo planowanego podstawnika 4-cyjanofenyloвого, ponieważ elektrochemia takiego DPP była nieodwracalna. Wybór padł na podstawnik 4-trifluorometylofenyloвого.

2. Spośród dwóch podstawników na atomach azotu, jeden powinien zapewniać odpowiednią rozpuszczalność. Zaplanowałam więc wprowadzenie rozgałęzionego podstawnika alkilowego (*ang.* branched alkyl chain).
3. Drugi podstawnik na atomie azotu powinien być aromatyczny i być donorem elektronów o dosyć niskim pierwszym potencjale utleniania. Planowałam bezpośrednie połączenie dwóch części cząsteczki elektronodonorowej i elektronoakceptorowej. Cząsteczka tak otrzymana przypominałaby więc w pewnym stopniu układ, w którym występuje wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie elektronu z obrotem cząsteczki (*ang.* twisted intramolecular charge transfer, TICT).¹³⁷

Obrazowym podsumowaniem tych wymagań jest Rysunek 76.



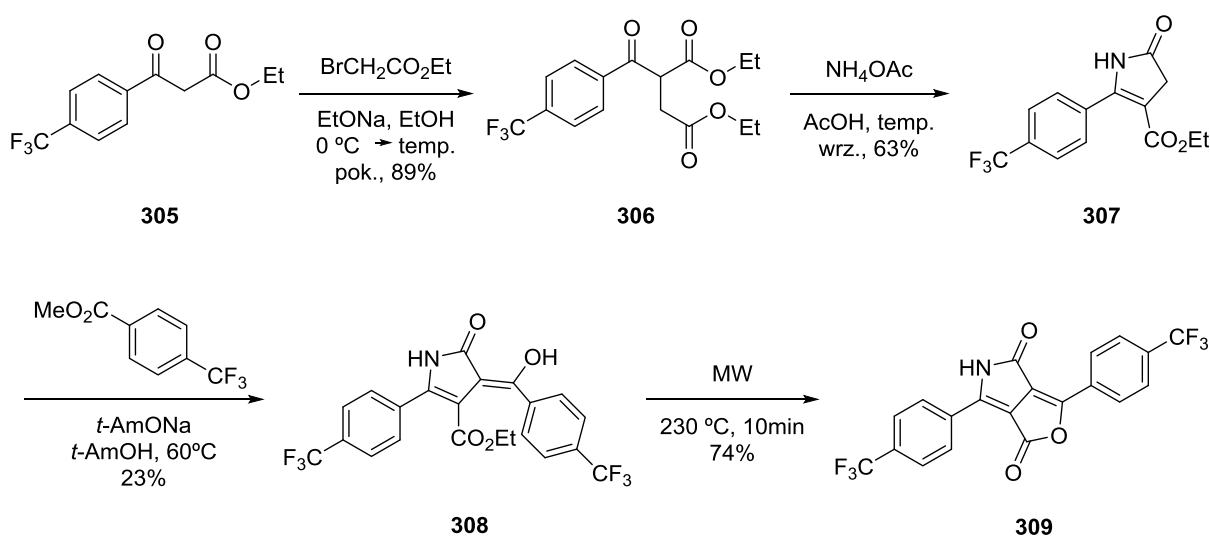
Rysunek 76.

Synteza zaprojektowanego barwnika okazała się bardzo wymagająca. Wydaje się, że najprostszym sposobem na uzyskanie oczekiwanego produktu powinno być mono-*N*-alkilowanie odpowiednio podstawionego DPP, a następnie bezpośrednie *N*-arylowanie drugiego z amidowych atomów rdzenia DPP lub te same reakcje prowadzone w odwrotnej kolejności. Niestety wadą tej strategii jest ograniczony wybór halogenków arylowych reagujących w tych warunkach. Jedynymi jak dotąd fluoroarenami, które z sukcesem użyto w takiej reakcji są 1-fluoro-2,4-dinitrobenzen¹³⁸ oraz 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometylo)benzen.¹³⁹ Jedynym alternatywnym podejściem jest wieloetapowa synteza monoarylowanego DPP, jednak całkowita wydajność tego typu przekształceń jest bardzo niska.¹⁴⁰ Do syntezy zaprojektowanego barwnika wybrałam znaną strategię, w której

kluczowym związkiem jest furo[3,4-*c*]pirol ulegający kolejno alkirowaniu i amidowaniu.^{138,140,141}

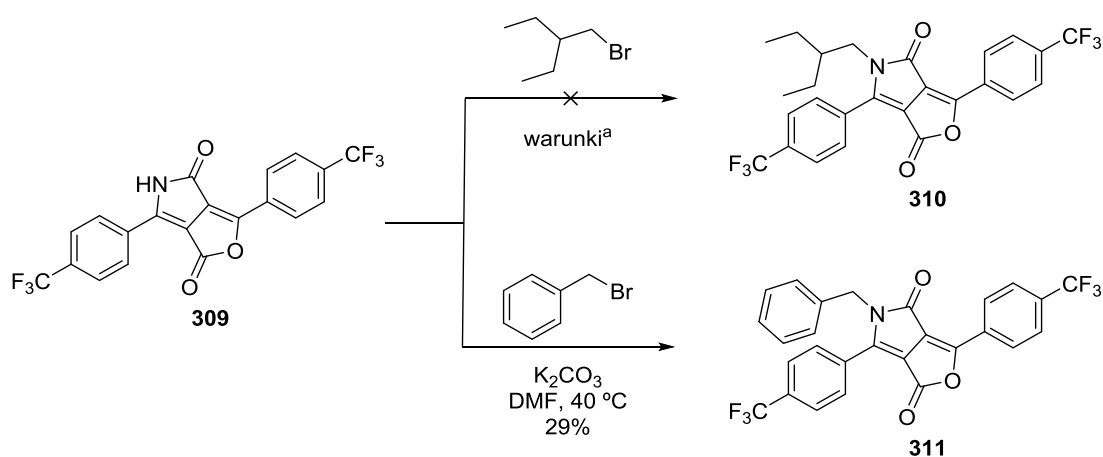
W pierwszym etapie alkirowałam β -ketoester **305** w obecności silnej zasady uzyskując związek **306** z dobrą wydajnością (Schemat 41). Otrzymany ester dietylowy kwasu 2-(4-trifluorometylobenzoilo)malonowego przekształciłam w warunkach zasadowych w pochodną pirolidonu **307**, który poddałam reakcji z 4-(trifluorometylo)benzoesanem metylu uzyskując produkt kondensacji **308**. Wydajność powyższej reakcji bardzo zależała od temperatury. Zbyt niska (poniżej 55 °C) nie pozwalała na wysoką konwersję substratu, zaś zbyt wysoka (powyżej 65 °C) prowadziła do powstawania wielu produktów ubocznych trudnych do usunięcia podczas oczyszczania.

Zamknięcie pierścienia furanowego prowadziłam w reaktorze mikrofalowym bez użycia rozpuszczalnika. Reakcje prowadzone w toluenie oraz w warunkach klasycznych tzn. poprzez ogrzewanie w Dowthermie A¹³⁸ przebiegały z niższymi wydajnościami. Produkt reakcji (związek **309**), podobnie jak DPP, z uwagi na możliwość utworzenia wiązań wodorowych pomiędzy grupami laktonowymi i laktamowymi jest bardzo słabo rozpuszczalny, a dzięki temu łatwy w izolacji. Niestety jednocześnie utrudnione jest wykonanie analiz, wobec czego w dalszych badaniach korzystałam ze starannie przemytego osadu bez dalszego doczyszczania.



Schemat 41.

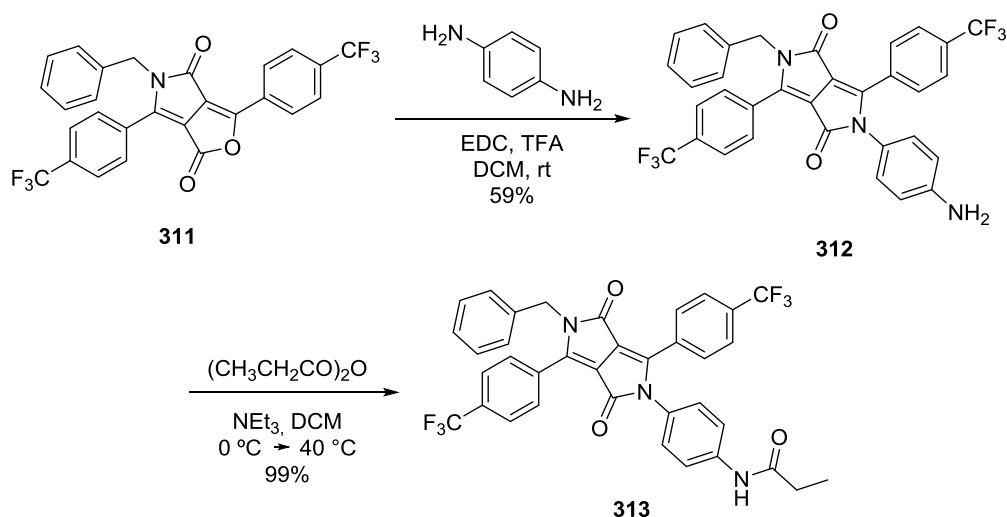
W kolejnym etapie w celu zwiększenia rozpuszczalności docelowego barwnika próbowałam wprowadzić rozgałęziony podstawnik alkilowy (2-etylobutyłowy) na amidowy atom azotu (Schemat 42). Niestety odpowiedni bromek alkilowy okazał się niereaktywny w tej reakcji pomimo użycia różnych zasad (K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , $t\text{-BuOK}$, NaH), rozpuszczalników (DMF, NMP, THF) i katalizatorów (TBAHS, KI, eter koronowy) jak również wykorzystania ultradźwięków. Na szczęście wykorzystanie bardziej aktywnego bromku benzylu pozwoliło na otrzymanie *N*-benzylofuro[3,4-*c*]pirolu **311** z wydajnością 29%.



^a K_2CO_3 , DMF, $60\text{ }^\circ C$ / K_2CO_3 , TBAHS, DMF, $60\text{ }^\circ C$ / NaH , THF, temp. wrz. / Cs_2CO_3 , DMF, $50\text{ }^\circ C$ / K_2CO_3 , KI, NMP, $120\text{ }^\circ C$ / $t\text{-BuOK}$, NMP, $60\text{ }^\circ C$ / K_2CO_3 , NMP, ultradźwięki / K_2CO_3 , 18-korona-6, DMF, $120\text{ }^\circ C$

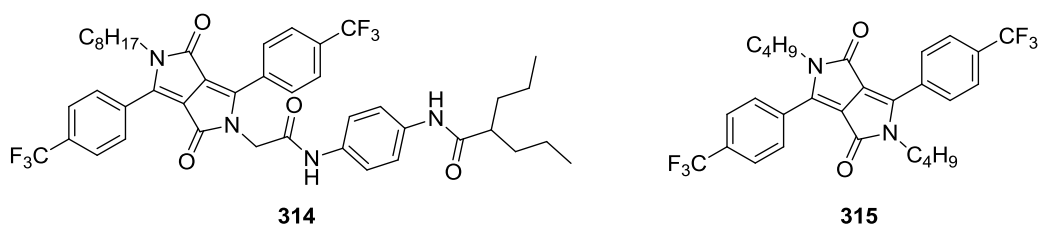
Schemat 42.

Następnie podjąłm próbę wprowadzenia podstawnika aryłowego posiadającego charakter elektronodonorowy. Pomimo, iż obie niezabezpieczone grupy aminowe diaminobenzenu mogły uczestniczyć w reakcji tworząc związek o symetrycznej budowie, postanowiłam wykorzystać wspomnianą aminę w reakcji amidownia. Po zajściu reakcji na jednej z grup funkcyjnych druga stała się mniej reaktywna, co potwierdziłam wydzielając oczekiwany związek **312** z dobrą wydajnością (Schemat 43). Ostatnim etapem syntezy była reakcja DPP **312** z bezwodnikiem propionowym przebiegająca z prawie ilościową wydajnością.



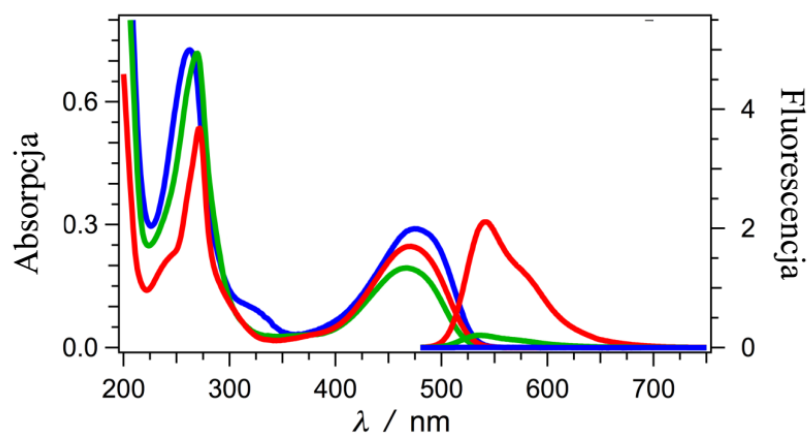
Schemat 43.

Właściwości fotofizyczne zsyntetyzowanego przeze mnie barwnika **313** zostały zbadane przez Eli Espinozę z Uniwersytetu Kalifornijskiego w Riverside. Zostały one porównane z właściwościami związku **314** (zsyntetyzowanego przez dr. Rashida Nazira z naszego zespołu) posiadającego dodatkową grupę CH_2CO pomiędzy rdzeniem DPP a podstawnikiem elektronodonorowym oraz dibutyłową pochodną **315** (Rysunek 77).



Rysunek 77.

Zmiana grup alkilowych w przypadku diketopiroliopiroli nie wpływa w szczególności na absorpcję światła, dlatego spodziewałam się jedynie nieznacznych różnic w widmach absorpcyjnych barwników **313**, **314** i **315**. W przypadku DPP **313** kąt dwuścienny pomiędzy rdzeniem DPP a podstawnikiem amidowym ulokowanym na atomie azotu jest na tyle duży, że obecność tego ostatniego nie wpływa na kształt widma (Wykres 25).



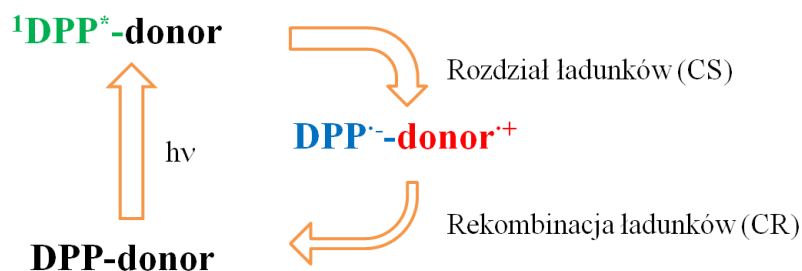
Wykres 25.

Wyraźną różnicą we własnościach optycznych jest znaczny spadek wydajności kwantowej fluorescencji dla związków posiadających grupy bogate w elektrony na amidowym atomie azotu, zwłaszcza dla barwnika **313** (Tabela 7). Tak drastyczna różnica pomiędzy właściwościami emisyjnymi danego chromoforu i związku w którym chromofor ten połączony jest z innym, jest często spowodowana przeniesieniem elektronu.

Tabela 7. Właściwości optyczne związków **313-315**

Związek	λ_{abs} [nm]	Φ_{fl}
313	476	0,00036
314	467	0,073
315	470	0,75

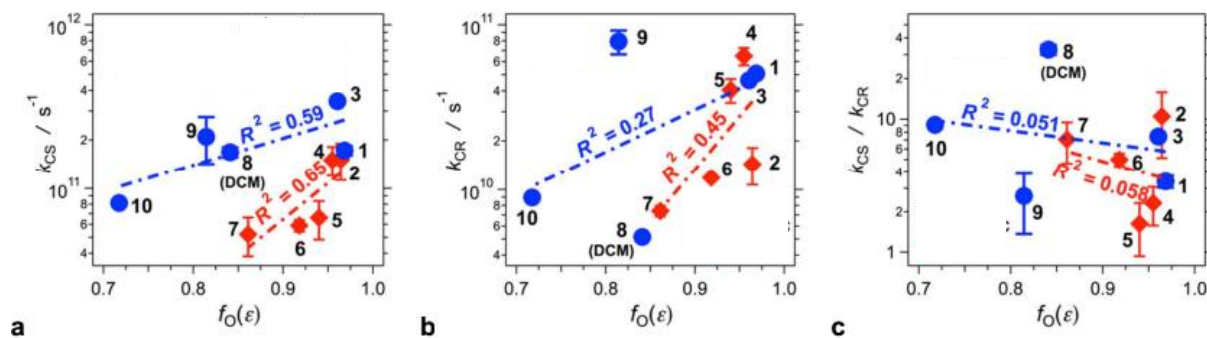
Specjalnie zaprojektowana struktura barwnika **313**, w której donor i akceptor elektronów połączone są wiązaniem pojedynczym umożliwia zachodzenie zjawiska podobnego do wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia elektronu z obrotem cząsteczki (TICT). Po wzbudzeniu następuje transfer elektronu (CS, *ang.* charge separation) między donorem a akceptorem związany z obrotem wokół wiązania pojedynczego (Rysunek 78). Obrót ten jednak nie rozpoczyna się od formy płaskiej do takiej, aby obie części ułożone były ortogonalnie, lecz w stanie wzbudzonym preferowana jest konformacja z prostopadłe ułożonymi donorem i akceptorem. Powrót do stanu podstawowego poprzez rekombinację ładunku (CR, *ang.* charge recombination) dla związku **313** przebiega relatywnie wolno bez emisji fotonów.



Rysunek 78.

Najważniejszym parametrem opisującym transfer elektronu jest iloczyn stałej rozdzielania ładunku (k_{CS}) i stałej rekombinacji ładunku (k_{CR}). Dla zastosowań w elektronice i fotonice ważne jest, aby ten parametr był jak największy.

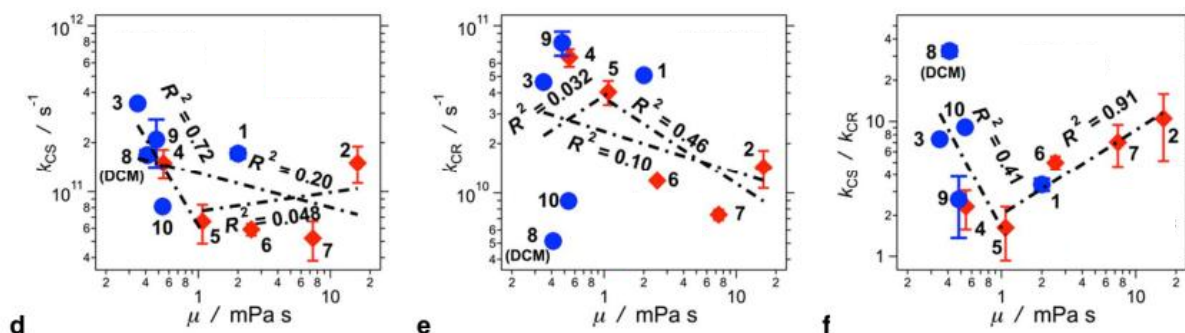
Pozorny brak zależności ilorazu k_{CS}/k_{CR} dla DPP **313** od polarności rozpuszczalnika w dokładniejszych badaniach wskazuje, że dla rozpuszczalników bardziej polarnych od etanolu ten parametr rośnie ze wzrostem polarności, zaś dla rozpuszczalników mniej polarnych od etanolu delikatnie maleje ze wzrostem polarności (Wykres 26c). Zmniejszenie polarności rozpuszczalnika (zwłaszcza dla rozpuszczalników protycznych) powoduje ograniczenie CS i CR, a korelacja jest silniejsza dla CS. Wskazuje to na duże znaczenie oddziaływań rozpuszczalnik – barwnik, w tym wiązań wodorowych (Wykres 26a i 26b).



Wykres 26. Zależność stałej rozdzielania ładunku (a), stałej rekombinacji ładunku (b) oraz iloczynu k_{CS}/k_{CR} (c) dla związku **313** od polarności rozpuszczalnika (1 = DMSO, 2 = EG, 3 = MeCN, 4 = MeOH, 5 = EtOH, 6 = BuOH, 7 = OctOH, 8 = DCM, 9 = THF, 10 = CHCl_3).

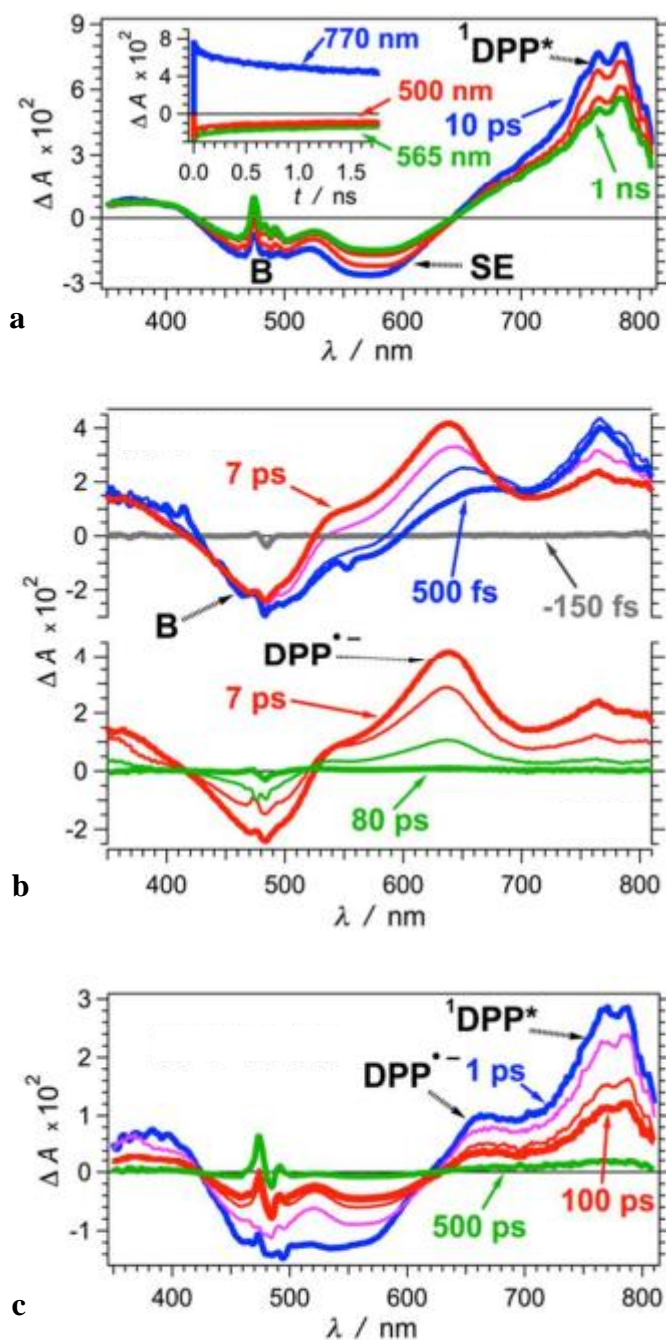
W toku badań okazało się, że zmiana lepkości rozpuszczalnika (μ) również wpływa na stałą rozdzielania ładunku i stałą rekombinacji ładunku (Wykres 27). Obie wartości k_{CS} i k_{CR} maleją ze wzrostem lepkości, jednak w różny sposób. Stała rozdzielania ładunków maleje w wyraźny sposób tylko dla lepkości poniżej 1 $\text{mPa}\cdot\text{s}$, zaś powyżej tej wartości

zależność nie jest tak jednoznaczna. Odwrotnie zachowuje się stała rekombinacji ładunków, która wyraźnie maleje tylko w przypadku rozpuszczalników o lepkości większej niż 1 mPa s. Najniższa wartość k_{CS}/k_{CR} obserwowana jest dla etanolu, zaś powyższe tendencje sprawiają, że zwiększanie lub zmniejszanie lepkości powoduje wzrost kluczowego parametru. W przypadku rotorów molekularnych takich jak DPP **313** konkurencyjna względem rekombinacji utrata energii poprzez rotację jest utrudniona w środowisku o dużej lepkości.



Wykres 27. Zależność stałej rozpadu ładunku (d), stałej rekombinacji ładunku (e) oraz iloczynu k_{CS}/k_{CR} dla związku **313** od lepkości rozpuszczalnika (1 = DMSO, 2 = EG, 3 = MeCN, 4 = MeOH, 5 = EtOH, 6 = BuOH, 7 = OctOH, 8 = DCM, 9 = THF, 10 = CHCl₃).

Porównując czasowo-rozdzielcze widma absorpcji (*ang.* Transient absorption dynamics) dla związków **313**, **314** i **315** widać, że w sytuacji, gdy z elektroakceptorowym rdzeniem DPP połączony jest podstawnik o charakterze donorowym dochodzi nie tylko do wzbudzenia, ale też do rozdzielenia ładunku z utworzeniem $DPP^{\bullet-}$ -donor⁺ lub $DPP^{\bullet-}$ -CH₂CO-donor⁺ (Wykres 28). Dla związku **313** forma jonowa pojawia się z pewnym opóźnieniem względem formy wzbudzonej, natomiast dla związku **314** wspomniane indywiduum jest obserwowane jedynie w przypadku femtosekundowych pulsów wzbudzających, a pasmo mu odpowiadające zachowuje się w czasie jak ramię pasma wzbudzenia. Związek **314** charakteryzuje się k_{CR} równą lub większą od k_{CS} co oznacza, że rozdzielone ładunki szybko rekombinują sprowadzając cząsteczkę do stanu podstawowego. Przyczyną tego jest znaczna labilność podstawnika metylenowego, która umożliwia różne wzajemne ułożenie części amidowej i rdzenia DPP, w tym bezpośrednie oddziaływanie donora z grupą trifluorometylofenylową.



Wykres 28. Czasowo-rozdzielcze widma absorpcji dla związków **313** (a), **314** (b) i **315** (c) w DMSO.

Podsumowując, wieloetapowa synteza barwnika **313** okazała się ważnym krokiem na drodze do efektywnego projektowania rotorów molekularnych. Jej wartość wynika z odpowiedniego doboru struktury związku, co przełożyło się na znakomite właściwości fotofizyczne. Badania dynamiki transferu elektronu w rozpuszczalnikach o różnej polarności i lepkości pozwalają na stworzenie narzędzi do niezależnej kontroli rozdziału i rekombinacji ładunków. Stała rozdziału ładunków charakteryzuje się znacznie wyższą

wartością od stałej rekombinacji ładunków umożliwiając wykorzystanie uzyskanego przez mnie barwnika w fotonice lub elektronice.

3.5. Podsumowanie i wnioski

W niniejszej pracy osiągnęłam większość podstawowych celów, które sobie postawiłam. W pierwszej części rozprawy zbadalam tworzenie się diketopirolopiroli z 2-cyjanobenzofuranów. Na drodze do realizacji tego celu, przetestowałam istniejące metody syntezy związków z tej grupy, a po przekonaniu się o ich zawodności opracowałam nowe warunki. Zsyntetyzowałam łącznie 12 *N,N'*-dialkilo-bis(benzofurylo)diketopirolopiroli, posiadających różnorodne podstawniki w pozycjach 3, 5, 6 i 7, dzięki czemu możliwe było wyciągnięcie następujących wniosków:

- obecność podstawników elektronodonorowych, zwłaszcza grup dialkiloaminowych w pozycji 6 ugrupowania benzofuranowego, powoduje batochromowe przesunięcie maksimum absorpcji i fluorescencji oraz zwiększenie molowego współczynnika absorpcji. Barwniki te charakteryzują się ponadto wysoką fluorescencją i bardzo wysoką absorpcją dwufotonową.

- wprowadzenie zawady sterycznej poprzez obecność podstawnika metylowego w pozycji 3 benzofuranu powoduje hipsochromowe przesunięcie maksimum absorpcji i fluorescencji, jednak wydajność kwantowa fluorescencji staje się niemal ilościowa, a przekroje czynne na absorpcję dwufotonową nadal są relatywnie wysokie.

Udowodniłam, że wpływ zawady sterycznej na wydajność syntezy diketopirolopiroli w przypadku 2-cyano-3-metylobenzofuranów jest znacznie mniejszy niż dla 2-metylobenzonitrylu. Dzięki innej geometrii pierścienia furanowego, te nieznanie wcześniej diketopirolopirole uzyskałam z wydajnościami rzędu 40%. Niestety pomimo wielu prób nie udało mi się zsyntezować *N,N'*-dialkilo-bis(benzofurylo)diketopirolopiroli z podstawnikami diaryloaminowymi.

Zbadałam również reaktywność cyjanopirydyn w reakcji tworzenia DPP. W toku tych prac odkryłam, że: obecność grup dialkiloaminowych nie przeszkadza w reakcji syntezy diketopirolopiroli jeżeli substratem jest cyjanopirydyna; wydajności barwników z cyjanopirydyn posiadających grupę metylową w bezpośrednim sąsiedztwie grupy CN może być wyższa niż dla 2-metylobenzonitrylu, ale proces syntezy silnie zależy od wzajemnego położenia podstawników CN, Me i atomu azotu. Dzięki otrzymaniu wielu

N,N'-dialkilo-bis(pirydylo)diketopirolopiroli udało mi się zbadać zależności pomiędzy strukturą a ich właściwościami optycznymi: liniowymi i nieliniowymi. Elektroakceptorowy charakter pierścieni pirydynowych był modulowany obecnością podstawników elektronodonorowych w postaci grup aminowych lub alkoksylowych. Otrzymane związki charakteryzowały się interesującymi, z punktu widzenia wielu zastosowań, liniowymi własnościami optycznymi. Niskie wartości przekrojów czynnych na absorpcję dwufotonową związane były z obecnością pierścieni pirydynowych, obniżających moment kwadrupolowy cząsteczek.

Jedynie przypadku, gdy podstawnik morfolinowy położony był w pozycji *meta* względem rdzenia DPP i *orto* względem atomu azotu, otrzymany barwnik wykazywał się skrajnie niską fluorescencją. Ten niespodziewany wynik skłonił mnie do pogłębienia badań optycznych dla monoalkilowanego barwnika **241**, dzięki czemu odkryłam, że fluorescencja omawianego związku rośnie po dodaniu kwasu lub zasady. W pierwszym przypadku było to związane z protonowaniem ugrupowania morfolinopirydynowego, w drugim zaś z deprotonowaniem niealkilowanej grupy amidowej rdzenia DPP. Fluorescencja związku zależna od pH otoczenia umożliwiła również wykonanie badań biologicznych. Mikroskopia fluorescencyjna wykazała, że badany związek pozwala na selektywne wybarwienie mitochondriów.

Po raz pierwszy w historii prac nad diketopirolopirolami udało się otrzymać te pigmenty bezpośrednio z nitryli zawierających grupy aminowe oraz *N*-tlenek pirydyny.

Moje badania reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji z użyciem *N,N'*-dialkilo-diketopirolopiroli jako dipolarofili i wytworzonych *in situ* ylidów iminiowych jako dipoli nie zakończyły się powodzeniem. Chociaż reakcja ta prawdopodobnie zachodziła, to pomimo różnych prób nie udało mi się wyodrębnić ani jednego produktu. Uzyskane wyniki sugerują, że struktura DPP zawiera wiązania wystarczająco spolaryzowane, aby mogły ulegać wspomnianej reakcji, jednak zaprojektowane układy charakteryzują się bardzo niską stabilnością.

Ostatni cel w postaci syntezy diketopirolopirolu zawierającego silny donor elektronów osiągnęłam na drodze 11-etapowej syntezy. Aby uzyskać pożądany związek z rozsądną efektywnością zmodyfikowałam kilka etapów w wieloetapowej ogólnej strategii syntetycznej opracowanej wcześniej przez Smitha i współpracowników.^{138,140,141} Między innymi obniżyłam temperaturę, w jakiej prowadzona była reakcja kondensacji pochodnej

pirolidonu z 4-(trifluorometylo)benzoesanem metylu oraz wykorzystałam diaminobenzen do amidowania uzyskanej pochodnej *N*-benzylofuro[3,4-*c*]pirolu. Badania fotofizyczne przeprowadzone w Kalifornii dowiodły, że uzyskany barwnik charakteryzował się wysokim ilorazem stałej rozdzielenia ładunku i stałej rekombinacji ładunku, co oznacza, że po wzbudzeniu i rozdzieleniu ładunków cząsteczka przebywa w takim stanie relatywnie długo. Własność ta jest szczególnie ważna w potencjalnych zastosowaniach w elektronice i fotonice, zaś odkrycie zależności stałej rozdzielenia ładunku i stałej rekombinacji od polarności i lepkości rozpuszczalnika stanowi ważny krok na drodze do efektywnego projektowania rotorów molekularnych.

Ze względu na obiecujące właściwości fotofizyczne DPP posiadających podstawniki benzofurylowe, wykonane przeze mnie badania będą kontynuowane w zespole prof. Gryko pod kątem dostosowania do obrazowania fluorescencyjnego różnych organelli komórkowych m.in. błon komórkowych w neuronach i kanałów potasowych w mitochondriach.

4. Część eksperymentalna:

4.1. Uwagi ogólne

Wszystkie związki chemiczne dostępne handlowo zostały użyte bez wcześniejszego oczyszczania, chyba że zostało to zaznaczone.

Do chromatografii, ekstrakcji, krystalizacji itp. stosowano rozpuszczalniki organiczne cz.d.a. lub destylowane przed użyciem rozpuszczalnika cz. (heksan, dichlorometan). Rozpuszczalniki stosowane w reakcjach sprzęgania oraz wszystkich innych wymagających warunków bezwodnych, oczyszczano dodatkowo przez destylację z nad środków suszących: DME, MeCN, CH₂Cl₂ i DMF z nad CaH₂, THF z nad stopu Na/K.

Przebieg reakcji kontrolowano przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej (TLC) na płytkach z folii aluminiowej pokrytych warstwą żelu krzemionkowego (Silica gel 60 F254, Merck lub Macherey-Nagel), wizualizując chromatogramy przy pomocy lampy UV.

Widma ¹H i ¹³C NMR zostały zarejestrowane na aparatach Varian 500 MHz, Varian 600 MHz oraz Bruker 500 MHz przy użyciu TMS lub sygnału reszkowego rozpuszczalnika jako wzorca wewnętrznego. Częstotliwość aparatu oraz rozpuszczalnik podano przy opisie każdego widma. Przesunięcia chemiczne podano w częściach na milion (ppm) w skali δ .

Widma masowe niskiej i wysokiej rozdzielczości zostały uzyskane przy użyciu jonizacji typu EI lub ESI („electrospray”).

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

Analizy elementarne wykonano w Pracowni Analitycznej ICHO PAN.

Widma UV-Vis zmierzono przy pomocy spektrofotometru Perkin-Elmer Lambda 25. Widma fluorescencji zmierzono na spektrofluorymetrze Hitachi F-7000.

4.2. Opis syntezy i charakterystyka otrzymanych związków

Jednoetapowa synteza cyjanobenzofuranów

Aldehyd salicylowy lub hydroksyacetofofenon (10 mmol) i świeżo zmielony K_2CO_3 (4.2 g, 30 mmol) zmieszano i przepłukano argonem. Dodano suchy DMF (60 ml) i chloroacetonitryl (0.76 ml, 12 mmol), a powstałą mieszaninę mieszano w 100 °C przez noc. Następnie ochłodzono ją, rozcieńczono wodą i ekstrahowano dichlorometanem. Połączone fazy organiczne suszono nad bezwodnym Na_2SO_4 . Rozpuszczalniki odparowano, a surowy produkt oczyszczano przy pomocy chromatografii kolumnowej w podanych warunkach.

Ogólna metoda alkilowania aldehydów salicylowych i hydroksyacetofofenonów

Aldehyd salicylowy lub hydroksyacetofofenon (15 mmol), świeżo zmielony K_2CO_3 (4.2 g, 30 mmol), KI (1.25 g, 7.5 mmol) i suchy DMF (75 ml) zmieszano i przepłukano kolbę argonem. Mieszaninę ochłodzono do 10 °C i wkroplono w ciągu 5 minut chloroacetonitryl (1.14 ml, 18 mmol). Reakcja prowadzono w podanej temperaturze przez podany czas. Następnie roztwór powoli przelano do mieszaniny woda-lód (75 ml) i mieszano przez 2 h pozwalając na osiągnięcie temperatury pokojowej. Osad odsączono, przemyto wodą i suszono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując oczekiwany produkt.

Cyklizacja - Metoda A

Alkiowany aldehyd salicylowy lub hydroksyacetofofenon (9.0 mmol), świeżo zmielony K_2CO_3 (2.8 g, 20 mmol), TBAHS (153 mg, 0.45 mmol) i suchy DMF (90 ml) zmieszano i przepłukano argonem. Mieszaninę reakcyjną mieszano w 100 °C przez 1 h, następnie ochłodzono ją i ekstrahowano dichlorometanem. Połączone fazy organiczne suszono nad bezwodnym $MgSO_4$ a dichlorometan odparowano. Produkt oczyszczano przy pomocy chromatografii kolumnowej w podanych warunkach.

Cyklizacja - Metoda B

Alkilowany aldehyd salicylowy lub hydroksyaceton (9.0 mmol), TBAHS (309 mg, 0.9 mmol), DCM (10 ml) i 50% wodny roztwór NaOH (10 ml) zmieszano i energicznie mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 h. Po zakończeniu reakcji mieszaninę ostrożnie przelano do wody (20 ml) i ekstrahowano dichlorometanem. Połączone fazy organiczne suszono nad bezwodnym $MgSO_4$ i zateżono. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (dichlorometan : heksan (frakcja), 1:1).

Ogólna metoda syntezy DPP

Alkohol *tert*-amyłowy (8 ml), sól (250 mg, 11 mmol) oraz katalityczną ilość $FeCl_3$ (4-5 mg) umieszczono w atmosferze argonu w kolbie dwuszyjnej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i mieszadło magnetyczne. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia aż do całkowitego przereagowania sodu. Następnie mieszanina została ochłodzona do około 90 °C i dodano cyjanobenzofuran (5.0 mmol). Mieszaninę ogrzewano do 110 °C i wkraplano za pomocą strzykawki bursztynian diizopropylu (0.37 ml, 2.2 mmol) w czasie około 30 minut. Po 16 godzinach w 110 °C reakcja została przerwana przez dodatek 20 ml mieszaniny woda/metanol/kwas octowy (1:1:1). Uzyskaną zawiesinę ogrzewano do wrzenia przez 1 h. O ile nie opisano inaczej, uzyskany osad sączono na gorąco i przepłukiwano gorącą wodą i metanolem, a następnie suszono pod zmniejszonym ciśnieniem.

Ogólna metoda alkilowania DPP

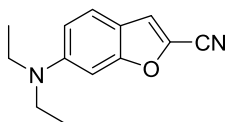
Mieszaninę DPP (0.50 mmol), wodorosiarczanu tetrabutylamoniumowego (TBAHS, 8.5 mg, 0.025 mmol), K_2CO_3 (1.04 g, 7.5 mmol) w DMF (13 ml) ogrzewano do 120 °C w atmosferze argonu. Następnie wkroplono za pomocą strzykawki 1-bromoheksan (0.70 ml, 5 mmol). Reakcję prowadzono przez noc w temperaturze 120 °C, po czym mieszaninę reakcyjną ochłodzono. Jeśli nie podano inaczej mieszaninę reakcyjną ekstrahowano dichlorometanem, a połączone fazy organiczne suszono nad bezwodnym $MgSO_4$. Rozpuszczalniki odparowano, a końcowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej w podanych warunkach.

Ogólna metoda syntezy *N*-podstawionych cyjanopirydyn

Nitryl (6.0 mmoli), morfolinę (0.58 ml, 6.6 mmol) oraz 120 ml dimetyloacetamidu umieszczono w kolbie, następnie mieszaninę ogrzewano do 130 °C przez 1,5 godziny. Po tym czasie mieszaninę ochłodzono, i po dodaniu wody trzykrotnie ekstrahowano octanem etylu, suszono bezwodnym MgSO₄ i odparowano rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczano przez krystalizację z metanolu.

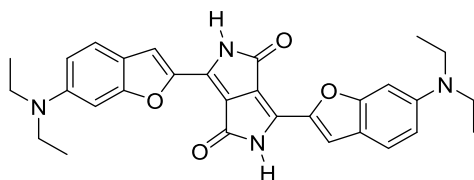
Metoda alkilowania 1,4-diketo-3,6-diarylopirolo[3,4-*c*]piroli podstawionych pierścieniami pirydynowymi

DPP (0.1 mmol) i *t*-BuOK (27.2 mg, 0.24 mmol) w suchym NMP (2.2 ml) ogrzewano do 60 °C w atmosferze argonu, następnie powoli dodano 1-bromoheksan (0.034 ml, 0.41 mmol) i mieszano w 60 °C przez 24 h. Po tym czasie roztwór ochłodzono i jeśli nie podano inaczej ekstrahowano dichlorometanem, a połączone fazy organiczne suszono nad bezwodnym MgSO₄. Rozpuszczalniki odparowano, a końcowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej w podanych warunkach.



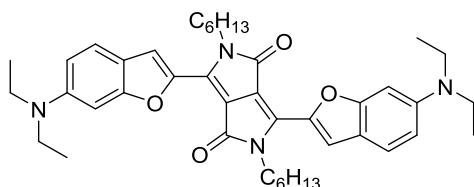
6-(Dietyloamino)-benzofuran-2-karbonitryl (173).

Zsyntezowano z 4-(dietyloamino)-2-hydroksybenzaldehydu (**172**, 1.93 g, 10 mmol) zgodnie z jednoetapową metodą syntezy benzofuranów. Oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂; heksan (frakcja) : octan etylu, 1 : 2). Wydajność: 1,17 g (55%). Wszystkie właściwości spektroskopowe wyizolowanego produktu odpowiadały danym literaturowym.¹⁴²



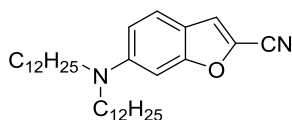
1,4-Diketo-3,6-di(6-(dietyloamino)benzofur-2-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (174).

Zsyntezowano z **173** (1.07 g, 5.0 mmol). Wydajność: 1,02 g (91%). Temp. top.: rozkład > 340 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 : TFA-d 4 : 1) δ 8.30 (2H, s, Ar-H), 8.04 (2H, d, $J = 8.6$, Ar-H), 7.87 (2H, s, Ar-H), 7.51 (2H, d, $J = 8.6$, Ar-H), 3.87–3.67 (8H, m, NCH_2), 1.24 (12H, t, $J = 6.9$, CH_3); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 : TFA-d 4 : 1) δ 155.7, 146.4, 136.0, 133.9, 130.5, 125.8, 117.7, 115.4, 113.1, 110.9, 106.9, 55.5, 10.1; HRMS (ESI) obl. dla $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ (M^+): 510.2275, ozn.: 510.2267. Anal. elem. obl. (%) dla $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$: C 70.57, H 5.92, N 10.97; ozn.: C 70.52, H 5.72, N 10.88.



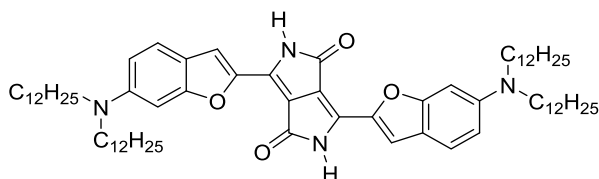
2,5-Diheksylo-1,4-diketo-3,6-di(6-(dietyloamino)benzofur-2-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (175).

Zsyntezowano z **174** (0.51 g, 0.50 mmol). Po ekstrakcji dichlorometanem i suszeniu nad bezwodnym MgSO_4 połączone fazy organiczne zatężono do 1/4 objętości. Wytrącony osad odsączono, przemyto DMF-em i eterem dietylowym, a następnie krystalizowano z metanolu. Wydajność: 0,30 g (44%). Temp. top.: rozkład > 240 °C; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6 , 50 °C) δ 9.33 (2H, s, Ar-H), 7.23 (2H, d, $J = 8.3$, Ar-H), 6.69 (2H, d, $J = 1.0$, Ar-H), 6.47 (2H, dd, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 2.0$, Ar-H), 4.41 (4H, t, $J = 7.3$, CONCH_2), 2.96 (8H, q, $J = 7.3$, NCH_2), 1.93–1.88 (4H, m, CH_2), 1.51–1.45 (4H, m, CH_2), 1.35–1.22 (8H, m, CH_2), 0.88–0.84 (18H, m, CH_3); ^{13}C NMR (126 MHz, C_6D_6 , 50 °C) δ 160.9, 158.7, 148.4, 144.2, 132.7, 122.8, 118.5, 116.4, 111.0, 107.9, 92.9, 44.5, 42.3, 31.4, 30.4, 26.6, 22.5, 13.7, 12.2; HRMS (ESI) obl. dla $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_4$ (M^+): 678.4157, ozn.: 678.4145. Anal. elem. obl. (%) dla $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_4$: C 74.30, H 8.02, N 8.25; ozn.: 74.28, H 8.06, N 8.18.



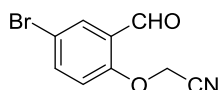
6-(Didodecyloamino)benzofurano-2-karbonitryl (177)

Zsyntezowano z 4-didodecylamino-2-hydroksybenzaldehydu (**176**, 4.73 g, 10 mmol) zgodnie z jednoetapową metodą syntezy benzofuranów. Oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂; heksan (frakcja) : octan etylu, 95 : 5). Wydajność: 3.07 g (62%). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.38 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar-*H*), 7.27 (1H, s, Ar-*H*), 6.72 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar-*H*), 6.62 (1H, s, Ar-*H*), 3.34-3.28 (4H, m, NCH₂), 1.65-1.56 (4H, m, CH₂), 1.36-1.24 (36H, m, CH₂), 0.91-0.86 (6H, m, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 158.7, 149.6, 122.4, 118.9, 113.1, 111.4, 92.8, 51.6, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 27.1, 22.7, 14.1. HRMS (EI) obl. dla C₃₃H₅₄N₂O (M⁺): 494.4236; ozn.: 494.4226. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₃₃H₅₄N₂O: C 80.10, H 11.00, N 5.66; ozn.: C 80.13, H 10.96, N 5.65.



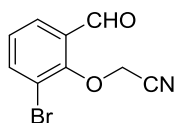
1,4-Diketo-3,6-bis(6-(didodecyloamino)benzofur-2-yl)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (178)

Zsyntezowano z **177** (2.48 g, 5.0 mmol). Po przerwaniu reakcji mieszanina reakcyjna została zateżona prawie do sucha, dodano 20 ml cykloheksanu. Powstałą zawiesinę sączono przez Celit. Przemywano cykloheksanem do odmycia wszystkich barwnych związków z wyjątkiem zielonego znajdującego się na górze. Po zmianie odbieralnika właściwy związek zebrano z Celitu za pomocą dichlorometanu, zateżono i krystalizowano z pirydyny. Wydajność: 353 mg (15%). Temp. top.: 202-203 °C. ¹H NMR (C₆D₆, 500 MHz, 70 °C) δ 8.45 (2H, s, Ar-*H*), 7.35 (2H, s, Ar-*H*), 7.23 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, Ar-*H*), 6.74 (2H, s, Ar-*H*), 6.65 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, Ar-*H*), 3.19 (8H, t, *J* = 7.5 Hz, NCH₂), 1.63-1.54 (8H, m, CH₂), 1.37-1.25 (56H, m, CH₂), 0.97-0.87 (16H, m, CH₂), 0.46-0.39 (12H, m, CH₃). HRMS (EI) obl. dla C₇₀H₁₁₁N₄O₄ (M+H⁺): 1071.8605; ozn.: 1071.8608. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₇₀H₁₁₀N₄O₄: C 78.45, H 10.35, N 5.23; ozn.: C 78.44, H 10.21, N 5.04.



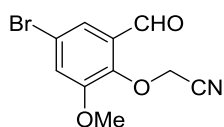
2-(4-Bromo-2-formylofenoksy)acetonitryl (191)

Zsyntezowano z 5-bromo-2-hydroksybenzaldehydu (**179**, 3.02 g, 15 mmol). Warunki reakcji: temperatura pokojowa, 3h. Wydajność: 3.34 g (93%). Wszystkie właściwości spektroskopowe wyizolowanego produktu odpowiadały danym literaturowym.¹⁴³



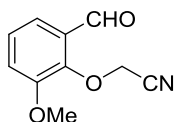
2-(2-Bromo-6-formylofenoksy)acetonitryl (192)

Zsyntezowano z 3-bromo-2-hydroksybenzaldehydu (**180**, 3.02 g, 15 mmol). Warunki reakcji: temperatura pokojowa, 3 h. Wydajność: 3.24 g (90%). Temp. top.: 106-107 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 10.34 (1H, s, CHO), 7.88 (1H, q, *J* = 1.8 Hz, Ar-*H*), 7.86 (1H, q, *J* = 1.6 Hz, Ar-*H*), 7.28 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, Ar-*H*), 4.96 (2H, s, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 188.0, 155.4, 139.6, 131.6, 129.5, 127.5, 117.7, 114.2, 58.8. HRMS (EI) obl. dla C₉H₆BrNO₂ (M⁺): 238.9582; ozn.: 238.9588. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₉H₆BrNO₂: C 45.03, H 2.52, N 5.83, Br 33.29; ozn.: C 44.88, H 2.54, N 5.84, Br 33.29.



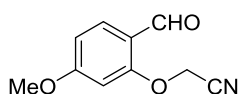
2-(4-Bromo-2-formylo-6-metoksyfenoksy)acetonitryl (193)

Zsyntezowano z 5-bromo-2-hydroksy-3-metoksybenzaldehydu (**181**, 3.31 g, 15 mmol). Warunki reakcji: temperatura pokojowa, 3h. Wydajność: 2.47 g (86%). Temp. top.: 87-88 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 10.34 (1H, s, CHO), 7.60 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, Ar-*H*), 7.30 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, Ar-*H*), 4.96 (2H, s, CH₂), 3.95 (3H, s, OCH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 187.3, 152.9, 147.1, 130.9, 122.7, 121.1, 119.0, 114.7, 57.9, 56.6. HRMS (EI) obl. dla C₁₀H₈BrNO₃ (M⁺): 268.9688; ozn.: 268.9684. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₁₀H₈BrNO₃: C 44.47, H 2.99, N 5.19, Br 29.59; ozn.: C 44.30, H 2.81, N 5.20, Br 29.50.



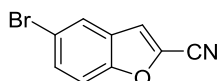
2-(2-Formylo-6-metoksyfenoksy)acetonitryl (194)

Zsyntezowano z 3-metoksy-2-hydroksybenzaldehydu (**182**, 2.28 g, 15 mmol). Warunki reakcji: temperatura pokojowa, przez noc. Wydajność: 2.37 g (85%). Wszystkie właściwości spektroskopowe wyizolowanego produktu odpowiadały danym literaturowym.¹⁴⁴



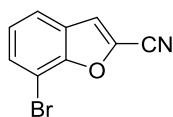
2-(2-Formylo-5-metoksyfenoksy)acetonitryl (195)

Zsyntezowano z 4-metoksy-2-hydroksybenzaldehydu (**183**, 2.28 g, 15 mmol). Warunki reakcji: temperatura pokojowa, 3h. Oczyszczano przez chromatografię kolumnową (SiO₂; heksan (frakcja) : octan etylu, 1 : 1). Wydajność: 2.24 g (78%). Wszystkie właściwości spektroskopowe wyizolowanego produktu odpowiadały danym literaturowym.¹⁴⁴



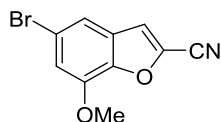
5-Bromobenzofurano-2-karbonitryl (184)

Zsyntezowano z (**191**, 1.81 g, 9.0 mmol) zgodnie z metodą B. Wydajność: 659 mg (33%). Alternatywnie tytułowy związek zsyntetyzowano zgodnie z metodą A. Oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂; heksan (frakcja) : dichlorometan, 2 : 3). Wydajność: 519 mg (26%). Wszystkie właściwości spektroskopowe wyizolowanego produktu odpowiadały danym literaturowym.¹⁴⁵



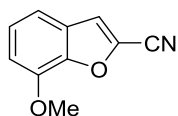
7-Bromobenzofurano-2-karbonitryl (185)

Zsyntezowano z **192** (2.16 g, 9.0 mmol) zgodnie z metodą A. Wydajność: 1.04 g (52%). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.68 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, Ar-*H*), 7.63 (1H, dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, Ar-*H*), 7.26 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, Ar-*H*). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 152.9, 131.4, 128.1, 126.7, 125.8, 121.7, 118.9, 111.1, 104.8. HRMS (EI) obl. dla $\text{C}_9\text{H}_4\text{BrNO}$ (M^+): 220.9476; ozn.: 220.9478. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru $\text{C}_9\text{H}_4\text{BrNO}$: C 48.68, H 1.82, N 6.31, Br 35.99; ozn.: C 48.64, H 1.86, N 6.27, Br 36.01.



5-Bromo-7-metoksybenzofurano-2-karbonitryl (186)

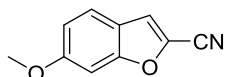
Zsyntezowano z **193** (2.43 g, 9.0 mmol) zgodnie z metodą B. Wydajność: 544 mg (24%). Alternatywnie tytułowy związek syntetyzowano zgodnie z metodą A. Oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2 ; heksan (frakcja) : dichlorometan, 2 : 3). Wydajność 45% (1.02 g). Temp. top.: 122-123 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.40 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, Ar-*H*), 7.37 (1H, s, Ar-*H*), 7.07 (1H, d, $J = 1.3$ Hz, Ar-*H*), 4.02 (3H, s, OCH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 146.0, 144.4, 128.4, 128.3, 118.0, 117.7, 116.8, 113.5, 111.0, 56.6. HRMS (EI) obl. dla $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrNO}_2$ (M^+): 250.9582; ozn.: 250.9579. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrNO}_2$: C 47.65, H 2.40, N 5.56, Br 31.70; ozn.: C 47.87, H 2.28, N 5.55, Br 31.72.



7-Metoksybenzofurano-2-karbonitryl (187)

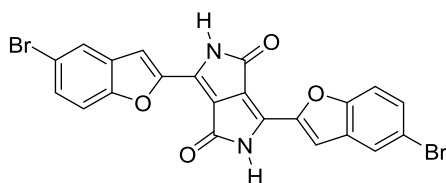
Zsyntezowano z **194** (1.72 g, 9.0 mmol) zgodnie z metodą B. Wydajność 747 mg (48%). Alternatywnie tytułowy związek syntetyzowano zgodnie z metodą A. Oczyszczano za

pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂; dichlorometan). Wydajność: 1.12 g (72%). Wszystkie właściwości spektroskopowe wyizolowanego produktu odpowiadały danym literaturowym.¹⁴⁶



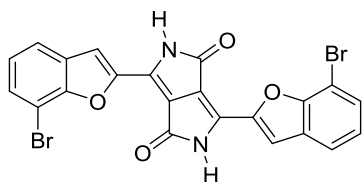
6-Metoksybenzofurano-2-karbonitryl (188)

Zsyntezowano z **195** (1.72 g, 9.0 mmol) zgodnie z metodą A. Czas reakcji: 3h. Oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂; heksan (frakcja) : dichlorometan, 3:2). Wydajność 982 mg (63%). Wszystkie właściwości spektroskopowe wyizolowanego produktu odpowiadały danym literaturowym.¹⁴⁶



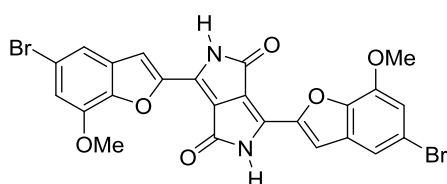
1,4-Diketo-3,6-bis(5-bromobenzofuran-2-yl)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (196)

Zsyntezowano z **184** (1.11 g, 5.0 mmol). Wydajność: 381 mg (33%). Temp. top.: > 400 °C. Nie wykonano widm NMR z powodu zbyt niskiej rozpuszczalności. HRMS (EI) obl. dla C₂₂H₁₀Br₂N₂O₄ (M⁺): 523.9007; ozn.: 523.8996. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₂₂H₁₀Br₂N₂O₄: C 50.22, H 1.92, N 5.32, Br 30.37; ozn.: C 50.03, H 1.94, N 5.15, Br 30.20.



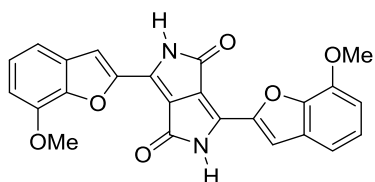
1,4-Diketo-3,6-bis(7-bromobenzofur-2-yl)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (197)

Zsyntezowano z **185** (1.11 g, 5.0 mmol). Wydajność: 601 mg (52%). Temp. top.: rozkład > 390 °C. Nie wykonano widm NMR z powodu zbyt niskiej rozpuszczalności. HRMS (EI) obl. dla $C_{22}H_{10}Br_2N_2O_4$ (M^+): 523.9007; ozn.: 523.8995.



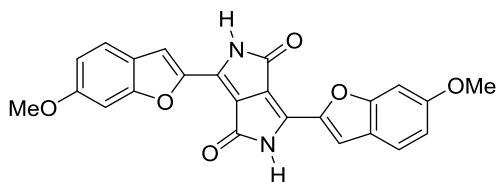
1,4-Diketo-3,6-bis(5-bromo-7-metoksybenzofur-2-yl)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (198)

Zsyntezowano z **186** (1.26 g, 5.0 mmol). Wydajność: 734 mg (57%). Temp. top.: rozkład > 340 °C. Nie wykonano widm NMR z powodu zbyt niskiej rozpuszczalności. HRMS (EI) obl. dla $C_{24}H_{14}Br_2N_2O_6$ (M^+): 583.9219; ozn.: 583.9216. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru $C_{24}H_{14}Br_2N_2O_6$: C 49.17, H 2.41, N 4.78, Br 27.26; ozn.: C 48.93, H 2.43, N 4.89, Br 27.17.



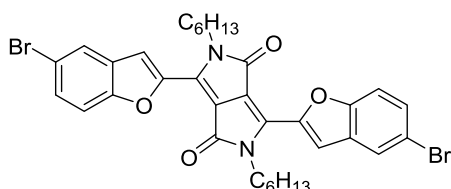
1,4-Diketo-3,6-bis(7-metoksybenzofur-2-yl)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (199)

Zsyntezowano z **187** (865 mg, 5.0 mmol). Wydajność 339 mg (36%). Temp. top.: > 400 °C. Nie wykonano widm NMR z powodu zbyt niskiej rozpuszczalności. HRMS (EI) obl. dla $C_{24}H_{16}N_2O_6$ (M^+): 428.0998; ozn.: 428.1008.



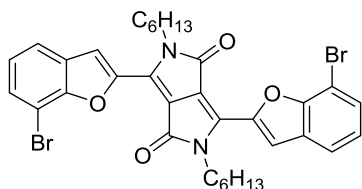
1,4-Diketo-3,6-bis(6-metoksybenzofur-2-yl)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (200)

Zsyntezowano z **188** (865 mg, 5.0 mmol). Wydajność 325 mg (28%). Temp. top.: > 400 °C. Nie wykonano widm NMR z powodu zbyt niskiej rozpuszczalności. HRMS (EI) obl. dla $C_{24}H_{16}N_2O_6$ (M^+): 428.1008; ozn.: 428.0999. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru $C_{24}H_{16}N_2O_6$: C 67.29, H 3.76, N 6.54; ozn.: C 67.16, H 4.00, N 6.45.



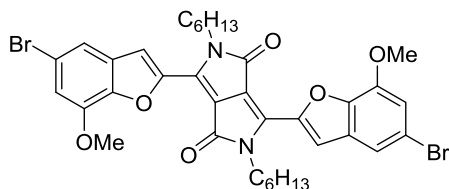
1,4-Diketo-3,6-bis(5-bromobenzofur-2-yl)-2,5-diheksylo-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (201)

Zsyntezowano z **196** (263 mg, 0.50 mmol). Krystalizowano z dichlorometanu. Wydajność: 347 mg (70%). Temp. top.: 276-277 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.69 (2H, s, Ar-H), 7.84 (2H, d, $J = 1.6$ Hz, Ar-H), 7.53 (2H, dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, Ar-H), 7.40 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar-H), 4.24 (4H, t, $J = 7.6$ Hz, $CONH_2$), 1.77 (4H, p, $J = 7.7$ Hz, CH_2), 1.50-1.42 (4H, m, CH_2), 1.41-1.34 (8H, m, CH_2), 0.90 (6H, t, $J = 7.0$ Hz, CH_3). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 160.7, 154.3, 146.4, 134.1, 130.4, 130.0, 125.1, 117.4, 115.4, 112.9, 109.5, 42.8, 31.4, 30.3, 26.6, 22.6, 14.0. HRMS (ESI) obl. dla $C_{34}H_{34}Br_2N_2O_4Na$ (M^+): 715.0783; ozn.: 715.0781.



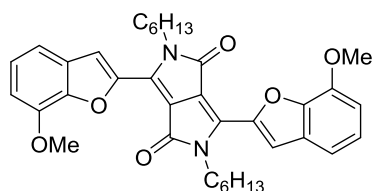
1,4-Diketo-3,6-bis(7-bromobenzofur-2-yl)-2,5-diheksylo-2,5-dihydropirololo[3,4-c]pirol (202)

Zsyntezowano z **197** (526 mg, 0.50 mmol). Oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂; dichlorometan). Wydajność: 209 mg (60%). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.78 (2H, s, Ar-H), 7.62 (2H, d, *J* = 7.7 Hz, Ar-H), 7.52 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, Ar-H), 7.16 (2H, t, *J* = 7.8 Hz, Ar-H), 4.31-4.25 (4H, m, CONH₂), 1.86-1.78 (4H, m, CH₂), 1.57-1.49 (4H, m, CH₂), 1.41-1.29 (8H, m, CH₂), 0.89 (6H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 160.7, 152.8, 145.8, 133.9, 130.1, 129.2, 125.3, 121.7, 116.5, 109.4, 104.1, 43.3, 31.7, 30.7, 26.7, 22.6, 14.0. HRMS (EI) obl. dla C₃₄H₃₄Br₂N₂O₄ (M⁺): 692.0885; ozn.: 692.0876. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₃₄H₃₄N₂Br₂O₄: C 58.80, H 4.93, Br 23.01, N 4.04; ozn.: C 58.61, H 4.79, Br 23.03, N 3.92.



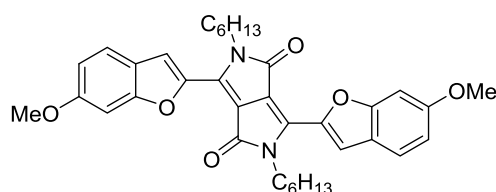
2,5-Diheksylo-1,4-diketo-3,6-bis(5-bromo-7-metoksybenzofur-2-yl)-2,5-dihydropirololo[3,4-c]pirol (203)

Zsyntezowano z **198** (293 mg, 0.50 mmol). Oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂; dichlorometan : heksan (frakcja), 1 : 1 → 3 : 1). Wydajność: 340 mg (90%). Temp. top.: 245-246 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.62 (2H, s, Ar-H), 7.41 (2H, d, *J* = 1.4 Hz, Ar-H), 6.99 (2H, d, *J* = 1.3 Hz, Ar-H), 4.26-4.21 (4H, m, CONH₂), 4.00 (6H, s, OCH₃), 1.81-7.74 (4H, m, CH₂), 1.52-1.44 (4H, m, CH₂), 1.40-1.28 (8H, m, CH₂), 0.98-0.87 (6H, m, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 160.7, 146.2, 145.9, 144.1, 134.1, 130.7, 117.2, 116.9, 115.3, 112.5, 109.2, 56.3, 43.0, 31.4, 30.4, 26.6, 22.6, 14.0. HRMS (ESI) obl. dla C₃₆H₃₈Br₂N₂O₆ (M⁺): 752.1097; ozn.: 752.1094.



2,5-Dihexylo-1,4-diketo-3,6-bis(7-metoksybenzofur-2-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (204)

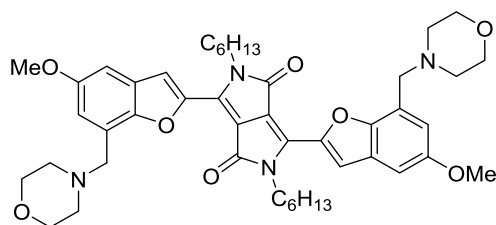
Zsyntezowano z **199** (214 mg, 0.50 mmol). Oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂; dichlorometan : heksan (frakcja), 1 : 1). Wydajność: 182 mg (61%). Temp. top.: 263-264 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.71 (2H, s, Ar-*H*), 7.29 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, Ar-*H*), 7.21 (2H, t, *J* = 7.8 Hz, Ar-*H*), 6.89 (2H, d, *J* = 7.7 Hz, Ar-*H*), 4.30-4.24 (4H, m, CONH₂), 4.01 (6H, s, OCH₃), 1.84-1.76 (4H, m, CH₂), 1.53-1.46 (4H, m, CH₂), 1.41-1.29 (8H, m, CH₂), 0.90 (6H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 160.9, 145.6, 145.5, 145.2, 134.3, 129.8, 124.6, 116.4, 114.6, 109.1, 108.8, 56.0, 43.0, 31.4, 30.4, 26.6, 22.7, 14.0. HRMS (ESI) obl. dla C₃₆H₄₀N₂O₆Na (M+Na⁺): 619.2784; ozn.: 619.2783. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₃₆H₄₀N₂O₆: C 72.46, H 6.76, N 4.69; ozn.: C 72.23, H 6.71, N 4.58.



2,5-Dihexylo-1,4-diketo-3,6-bis(6-metoksybenzofur-2-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (205)

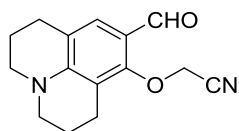
Zsyntezowano z **200** (214 mg, 0.50 mmol). Połączone fazy organiczne przemyto solanką i suszono nad bezwodnym MgSO₄. Mieszaninę zatężono do 1/4 objętości, a wytrącony osad odsączono i przemyto dichlorometanem. Wydajność: 224 mg (75%). Temp. top.: 279-280 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.69 (2H, s, Ar-*H*), 7.56 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar-*H*), 6.99-6.92 (4H, m, Ar-*H*), 4.27-4.20 (4H, m, CONH₂), 3.89 (6H, s, OCH₃), 1.51-1.43 (4H, m, CH₂), 1.42-1.29 (8H, m, CH₂), 0.93-0.88 (6H, m, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 16.8, 160.5, 157.1, 145.0, 133.6, 122.9, 121.7, 116.4, 114.0, 107.9, 95.2, 55.8, 42.7, 31.5, 30.2, 26.6, 22.6, 14.1. HRMS (EI) obl. dla C₃₆H₄₀N₂O₆ (M⁺): 596.2886; ozn.: 596.2880.

Anal. elem. obl. (%) dla wzoru $C_{36}H_{40}N_2O_6$: C 72.46, H 6.76, N 4.69; ozn.: C 72.24, H 6.97, N 4.52.



2,5-Diheksylo-1,4-diketo-3,6-bis(5-metoksy-7-(morfolinometylo)benzofur-2-yl)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (213)

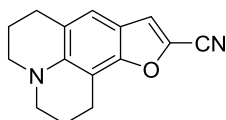
Zsyntezowano z **212** (314 mg, 0.50 mmol). Oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2 ; dichlorometan \rightarrow dichlorometan : MeOH, 99 : 1) i krystalizowano z mieszaniny dichlorometanu i acetonu. Wydajność: 314 mg (79%). Temp. top.: 231-232 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.71 (2H, s, Ar-H), 7.77 (2H, s, Ar-H), 7.02 (2H, d, $J = 2.1$ Hz, Ar-H), 4.28 (4H, t, $J = 7.3$ Hz, NCH_2), 3.87 (6H, s, OCH_3), 3.79 (4H, s, $CH_2N(CH_2CH_2)_2O$), 3.75-3.71 (8H, m, $N(CH_2CH_2)_2O$), 2.54 (8H, s, $N(CH_2CH_2)_2O$), 1.82 (4H, p, $J = 7.4$ Hz, CH_2), 1.52-1.44 (4H, m, CH_2), 1.40-1.30 (8H, m, CH_2), 0.89 (6H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_3). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 160.9, 156.9, 150.0, 145.9, 134.1, 128.6, 122.6, 117.9, 116.5, 108.8, 102.4, 67.0, 56.8, 55.9, 53.8, 42.9, 31.7, 30.6, 26.9, 22.7, 14.0. HRMS (EI) obl. dla $C_{46}H_{58}N_4O_8$ (M^+): 794.4255; ozn.: 794.4226. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru $C_{46}H_{58}N_2O_8$: C 69.50, H 7.35, N 7.05; ozn.: C 69.35, H 7.09, N 7.06.



2-((9-Formylo-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirydo[3,2,1-ij]chinolino-8-yl)oksy)acetonitryl (215)

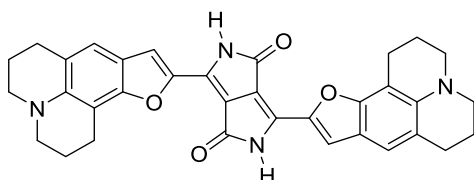
Zsyntezowano z 8-hydroksy-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirydo[3,2,1-ij]chinolino-9-
karboaldehydu (**214**, 3.47 g, 15 mmol). Warunki reakcji: 50 °C, przez noc. Wydajność: 1.88 g (49%). Temp. top.: 117-118 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.68 (1H, s, CHO), 7.19 (1H, s, Ar-H), 4.80 (2H, s, OCH_2), 3.30 (4H, q, $J = 5.5$ Hz, NCH_2), 2.85 (2H, t, $J = 6.3$

Hz, CH_2), 2.73 (2H, t, $J = 6.3$ Hz, CH_2), 1.99-1.92 (4H, m, CH_2). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 187.4, 154.9, 148.9, 132.6, 117.6, 116.0, 115.7, 113.7, 58.6, 50.1, 49.7, 27.2, 21.2, 21.1, 20.6. HRMS (ESI) obl. dla $C_{15}H_{16}N_2O_2$ (M^+): 256.1212; ozn.: 256.1204. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru $C_{15}H_{16}N_2O_2$: C 70.29, H 6.29, N 10.93; ozn.: C 70.29, H 6.09, N 11.4.



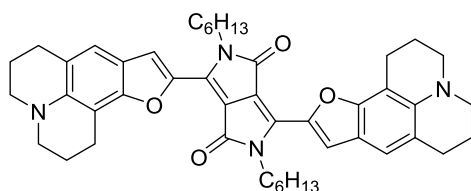
2,3,6,7-Tetrahydro-1H,5H-furo[2,3-f]pyrido[3,2,1-ij]chinolino-10-karbonitryl (216)

Zsyntezowano z **215** (2.30 g, 9.0 mmol) zgodnie z metodą B. Czas reakcji: 2 h. Wydajność 1.26 g (59%). Temp. top.: 120-121 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.20 (1H, s, Ar- H), 6.99 (1H, s, Ar- H), 3.23 (4H, dd, $J_1 = 11.8$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, NCH_2), 2.90 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, CH_2), 2.83 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, CH_2), 2.06-2.1.94 (4H, m, CH_2). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 154.6, 143.6, 123.9, 121.1, 118.9, 118.6, 113.9, 113.4, 103.3, 50.2, 49.8, 28.3, 21.9, 20.8, 20.5. HRMS (ESI) obl. dla $C_{15}H_{15}N_2O$ ($M+H^+$): 239.1184; ozn.: 239.1184. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru $C_{15}H_{14}N_2O$: C 75.61, H 5.92, N 11.76; ozn.: C 75.35, H 6.09, N 11.48.



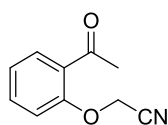
1,4-Diketo-3,6-bis(2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-furo[2,3-f]pyrido[3,2,1-ij]chinolino-10-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (217)

Zsyntezowano z **216** (1.19 g, 5.0 mmol). Wydajność: 847 mg (69%). Temp. top.: rozkład > 250 °C. Nie wykonano widm NMR z powodu zbyt niskiej rozpuszczalności. HRMS (EI) obl. dla $C_{34}H_{30}N_4O_4$ (M^+): 558.2267; ozn.: 558.2282.



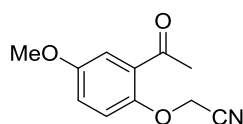
2,5-Diheksylo-1,4-diketo-3,6-bis(2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-furo[2,3-f]pirydo[3,2,1-ij]chinolino-10-ylo)-2,5-dihydropirololo[3,4-c]pirol (218)

Zsyntezowano z **217** (280 mg, 0.50 mmol). Oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂; heksan (frakcja) : dichlorometan, 1 : 3) i krystalizowano z pirydyny. Wydajność: 258 mg (71%). ¹H NMR (C₆D₆, 500 MHz, 70 °C) δ 9.21 (2H, s, Ar-H), 6.83 (2H, s, Ar-H), 4.42-4.37 (4H, m, CONCH₂), 2.84-2.76 (12H, m, NCH₂ + CH₂), 2.24 (4H, t, J = 6.5 Hz, CH₂), 1.92 (4H, p, J = 7.5 Hz, CH₂), 1.73 (4H, p, J = 5.5 Hz, CH₂), 1.64 (4H, p, J = 5.5 Hz, CH₂), 1.50 (4H, p, J = 7.5 Hz, CH₂), 1.36-1.25 (8H, m, CH₂), 0.86 (6H, t, J = 7.0 Hz, CH₃). HRMS (EI) obl. dla C₄₆H₅₄N₄O₄ (M⁺): 726.4145; ozn.: 726.4160. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₄₆H₅₄N₄O₄: C 76.00, H 7.49, N 7.71 ; ozn.: C 76.16, H 7.60, N 7.90.



2-(2-Acetylofenoksy)acetonitryl (222)

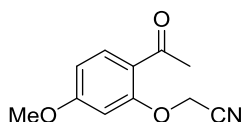
Zsyntezowano z 1-(2-hydroksyfenylo)etanonu (**219**, 2.04 g, 15 mmol). Warunki reakcji: 60 °C, 3 h. Oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂; dichlorometan). Wydajność: 2.36 g (89%). Wszystkie właściwości spektroskopowe wyizolowanego produktu odpowiadały danym literaturowym.¹⁴⁷



2-(2-Acetylo-4-metoksyfenoksy)acetonitryl (223)

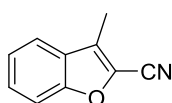
Zsyntezowano z 1-(2-hydroksy-5-metoksyfenylo)etanonu (**220**, 2.49 g, 15 mmol). Warunki reakcji: temperatura pokojowa, przez noc. Oczyszczano za pomocą chromatografii

kolumnowej (SiO₂; heksan (frakcja) : dichlorometan 2, : 1). Wydajność: 2.31 g (75%). Temp. top.: 75-76 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.27 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, Ar-*H*), 7.08-7.00 (2H, m, Ar-*H*), 4.82 (2H, s, CH₂), 3.82 (3H, s, OCH₃), 2.61 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 198.3, 155.5, 149.5, 130.5, 119.5, 116.1, 114.9, 114.8, 55.8, 55.4, 31.3. HRMS (EI) obl. dla C₁₁H₁₁NO₃ (M⁺): 205.0739; ozn.: 205.0736. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₁₁H₁₁NO₃: C 64.38, H 5.40, N 6.83; ozn.: C 64.10, H 5.37, N 6.69.



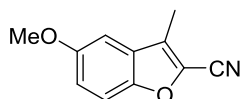
2-(2-Acetylo-5-metoksyfenoksy)acetonitryl (224)

Zsyntezowano z 1-(2-hydrokso-4-metoksyfenylo)etanonu (**221**, 2.49 g, 15 mmol). Warunki reakcji: temperatura pokojowa, 3 h. Oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂; heksan (frakcja) : dichlorometan, 2 : 1). Wydajność: 1.93 g (63%). Temp. top.: 116-117 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.86 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar-*H*), 6.67 (1H, dd, *J*₁ = 8.8 Hz, *J*₂ = 2.2 Hz, Ar-*H*), 6.52 (1H, d, *J* = 2.1 Hz, Ar-*H*), 4.87 (2H, s, CH₂), 3.88 (3H, s, OCH₃), 2.28 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 196.6, 164.3, 157.4, 133.3, 122.0, 114.5, 107.6, 100.4, 55.8, 54.1, 31.5. HRMS (ESI) obl. dla C₁₁H₁₁NO₃Na (M+Na⁺): 228.0637; ozn.: 228.0630. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₁₁H₁₁NO₃: C 64.38, H 5.40, N 6.83; ozn.: C 64.43, H 5.29, N 6.79.



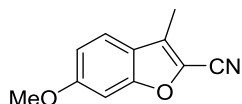
3-Metylobenzofurano-2-karbonitryl (225)

Zsyntezowano z **222** (1.58 g, 9.0 mmol) zgodnie z metodą B. Czas reakcji: 2 h. Wydajność: 1.37 g (97%). Wszystkie właściwości spektroskopowe wyizolowanego produktu odpowiadały danym literaturowym.¹⁴⁸



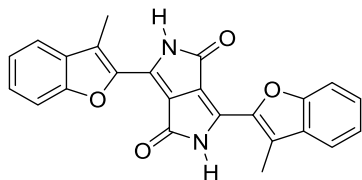
5-Metoksy-3-metylobenzofurano-2-karbonitryl (226)

Zsyntezowano z **223** (1.85 g, 9.0 mmol) zgodnie z metodą B. Wydajność: 1.50 g (89%). Temp. top.: 110-111 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.38 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, Ar-*H*), 7.10 (1H, dd, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, Ar-*H*), 6.96 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, Ar-*H*), 3.87 (3H, s, OCH_3), 2.42 (3H, s, CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 156.8, 150.4, 129.6, 127.4, 125.5, 118.1, 112.7, 111.9, 101.9, 55.9, 8.8. HRMS (EI) obl. dla $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2$ (M^+): 187.0633; ozn.: 187.0637. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2$: C 70.58, H 4.85, N 7.48; ozn.: C 70.43, H 5.04, N 7.38.



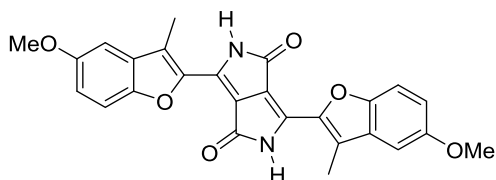
6-Metoksy-3-metylobenzofurano-2-karbonitryl (227)

Zsyntezowano z **224** (1.85 g, 9.0 mmol) zgodnie z metodą B. Wydajność: 960 mg (57%). Temp. top.: 86-87 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.44 (1H, dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, Ar-*H*), 6.99-6.95 (2H, m, Ar-*H*), 3.87 (3H, s, OCH_3), 2.41 (3H, s, CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 161.2, 156.8, 130.0, 124.1, 121.1, 120.2, 114.1, 112.2, 95.5, 55.8, 8.8. HRMS (EI) obl. dla $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2$ (M^+): 187.0633; ozn.: 187.0630.



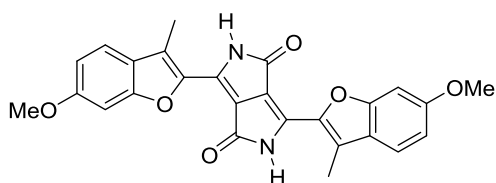
1,4-Diketo-3,6-bis(3-metylobenzofur-2-yl)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (228)

Zsyntezowano z **225** (789 mg, 5.0 mmol). Wydajność: 497 mg (57%). Temp. top.: rozkład > 315 °C. Nie wykonano widm NMR z powodu zbyt niskiej rozpuszczalności. HRMS (EI) obl. dla $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (M^+): 396.1110; ozn.: 396.1117. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C 72.72, H 4.07, N 7.07; ozn.: C 72.67, H 4.35, N 6.78.



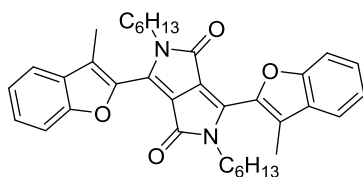
**1,4-Diketo-3,6-bis(5-metoksy-3-metylobenzofur-2-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol
(229)**

Zsyntezowano z **226** (936 mg, 5.0 mmol). Wydajność: 215 mg (21%). Temp. top.: rozkład > 320 °C. Nie wykonano widm NMR z powodu zbyt niskiej rozpuszczalności. HRMS (EI) obl. dla C₂₆H₂₀N₂O₆ (M⁺): 456.1321; ozn.: 456.1312.



**1,4-Diketo-3,6-bis(6-metoksy-3-metylobenzofur-2-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol
(230)**

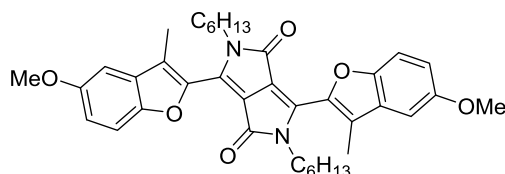
Zsyntezowano z **227** (936 mg, 5.0 mmol). Wydajność: 532 mg (53%). Temp. top.: rozkład > 205 °C. Nie wykonano widm NMR z powodu zbyt niskiej rozpuszczalności. HRMS (ESI) obl. dla C₂₆H₂₀N₂O₆Na (M+Na⁺): 479.1219; ozn.: 479.1208.



**2,5-Diheksylo-1,4-diketo-3,6-bis(3-metylobenzofur-2-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol
(231)**

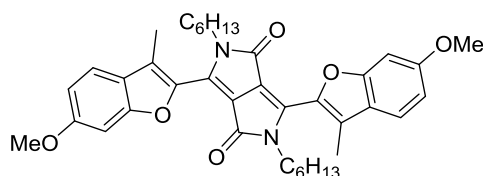
Zsyntezowano z **228** (198 mg, 0.5 mmol). Oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂; dichlorometan). Wydajność: 68 mg (24%). Temp. top.: 166-167 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.69 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, Ar-*H*), 7.48 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, Ar-*H*), 7.43 (2H, t, *J* = 8.2 Hz, Ar-*H*), 7.34 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, Ar-*H*), 3.96-3.89 (4H, m, CONCH₂),

2.55 (6H, s, CH_3), 1.64 (4H, p, $J = 7.3$ Hz, CH_2), 1.33-1.19 (12H, m, CH_2), 0.79-0.84 (6H, m, CH_3). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 160.8, 155.2, 140.0, 135.8, 129.7, 127.1, 125.6, 123.3, 120.9, 111.4, 110.2, 42.5, 31.3, 29.5, 26.4, 22.5, 13.9, 10.1. HRMS (ESI) obl. dla $C_{36}H_{40}N_2O_4Na$ ($M+Na^+$): 587.2886; ozn.: 587.2879. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru $C_{36}H_{40}N_2O_4$: C 76.57, H 7.14, N 4.96; ozn.: C 76.52, H 7.18, N 4.86.



2,5-Diheksylo-1,4-diketo-3,6-bis(5-metoksy-3-metylobenzofur-2-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (232)

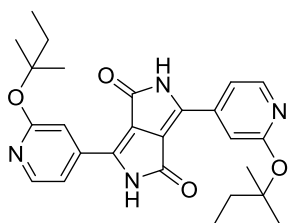
Zsyntezowano z **229** (228 mg, 0.50 mmol). Oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2 ; dichlorometan : heksan (frakcja), 1 : 1) i krystalizowano z *i*-PrOH. Wydajność: 66 mg (21%). Temp. top.: 119-120 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.37 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, Ar-*H*), 7.07 (2H, d, $J = 2.6$ Hz, Ar-*H*), 7.04 (2H, dd, $J_1 = 8.9$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, Ar-*H*), 3.93-3.88 (10H, m, $CONH_2 + OCH_3$), 2.51 (6H, s, CH_3), 1.62 (4H, p, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 1.32-1.19 (12H, m, CH_2), 1.82 (6H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_3). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 160.8, 156.4, 150.3, 140.8, 135.7, 130.2, 125.5, 116.7, 112.0, 110.0, 102.3, 56.0, 42.5, 31.3, 29.4, 26.4, 22.5, 13.9, 10.2. HRMS (EI) obl. dla $C_{38}H_{44}N_2O_6$ (M^+): 624.3199; ozn.: 624.3209. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru $C_{38}H_{44}N_2O_6$: C 73.05, H 7.10, N 4.48; ozn.: C 73.12, H 7.04, N 4.34.



2,5-Diheksylo-1,4-diketo-3,6-bis(6-metoksy-3-metylobenzofur-2-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (233)

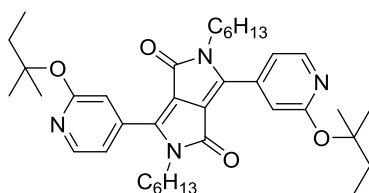
Zsyntezowano z **230** (228 mg, 0.50 mmol). Oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO_2 ; dichlorometan : heksan (frakcja), 1 : 1). Wydajność: 113 mg (36%).

Temp. top.: 164-165 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.56-7.52 (2H, m, Ar-*H*), 6.98-6.94 (4H, m, Ar-*H*), 3.95-3.88 (10H, m, $\text{CONH}_2 + \text{OCH}_3$), 2.25 (6H, s, CH_3), 1.64 (4H, p, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 1.33-1.21 (12H, m, CH_2), 0.83 (6H, t, $J = 6.8$ Hz, CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 160.9, 160.3, 156.5, 139.4, 135.3, 126.0, 123.3, 121.2, 113.0, 109.4, 95.3, 55.8, 42.5, 31.3, 29.4, 26.4, 22.5, 14.0, 10.23. HRMS (EI) obl. dla $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$ (M^+): 624.3199; ozn.: 624.3206. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$: C 73.05, H 7.10, N 4.48; ozn.: C 73.03, H 7.26, N 4.50.



1,4-Diketo-3,6-di(2-(*tert*-amylloksy)-4-pirydylo)-2,5-dihydropirol[3,4-*c*]pirol (235)

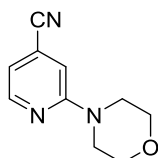
Otrzymany z 4-cyjano-2-fluoropirydyny (**234**, 0.61 g, 5.0 mmol). Wydajność: 0.95 g (95%). Czerwony proszek. Temp. top.: rozpad > 260 °C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (2H, s, *NH*), 8.33 (2H, d, $J = 5.2$ Hz, Ar-*H*), 7.91 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz, Ar-*H*), 7.72 (2H, s, Ar-*H*), 1.97 (4H, q, $J = 7.4$, CH_2), 1.54 (12H, s, CH_3), 0.90 (6H, t, $J = 7.4$, CH_3). ^{13}C NMR δ (126 MHz, DMSO-d_6) 164.3, 162.1, 147.7, 136.7, 113.6, 113.2, 110.2, 82.1, 33.0, 25.8, 8.2. HRMS (ESI) obl. dla $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 485.2165, ozn.: 485.2162, Anal. elem. obl. (%) dla wzoru $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$: C 67.51, H 6.54, N 12.11; ozn: C 67.36, H 6.72, N 12.14.



2,5-Dihexylo-1,4-diketo-3,6-di(2-(*tert*-amylloksy)-4-pirydylo)-2,5-dihydropirol[3,4-*c*]pirol (236)

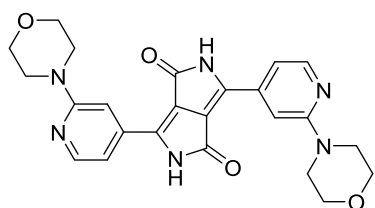
Otrzymany z **235** (0.17 g, 0.50 mmol). Oczyszczany za pomocą chromatografii kolumnowej (dichlorometan \rightarrow dichlorometan / metanol, 98:2) oraz krystalizacji z cycloheksanu z dichlorometanem. Wydajność: 0.13 g (44%). Pomarańczowe kryształy. Temp. top.: 144-145 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (2H, d, $J = 5.2$, Ar-*H*), 7.18 (2H, dd, $J_1 = 5.2$, $J_2 = 1.4$, Ar-*H*), 6.95 (s, 2H, Ar-*H*), 3.73-3.79

(4H, m, CONCH₂), 1.97 (4H, q, $J = 7.5$, CH₂), 1.59-1.53 (18H, m, CH₂+H₂O) 1.26-1.20 (12H, m, CH₃), 0.94 (6H, t, $J = 7.5$, CH₃), 0.83 (6H, t, $J = 6.8$, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.6, 162.0, 147.6, 137.4, 114.6, 111.8, 110.7, 82.9, 41.9, 33.8, 31.1, 29.4, 26.2, 26.0, 22.4, 13.9, 8.4. HRMS (ESI) obl. dla C₃₈H₅₄N₄O₄Na (M+Na)⁺: 653.4043, ozn.: 653.4047. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₃₈H₅₄N₄O₄: C 72.35, H 8.63, N 8.88; ozn.: C 72.53, H 8.51, N 8.67.



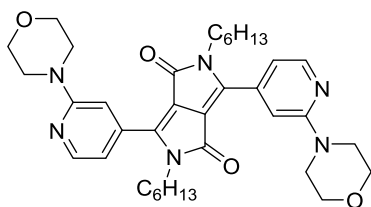
4-Cyjano-2-morfolinopirydyna (238)

Otrzymany z 4-cyjano-2-fluoropirydyny (**237**, 732 mg, 6.0 mmol). Wydajność 958 mg (84%). Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.¹⁴⁹



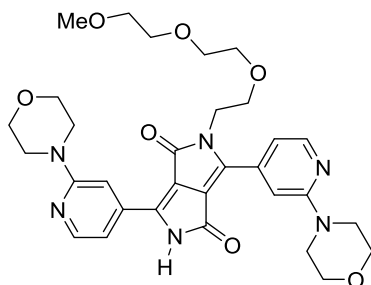
1,4-Diketo-3,6-di(2-morfolino-4-pirydylo)-2,5-dihydropirololo[3,4-c]pirol (239).

Otrzymany z **238** (0.95 g, 5.0 mmol). Wydajność: 1.00 g (88%). Czerwony proszek. Temp. top.: rozpad > 360 °C, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃/TFA, 4:1) δ 11.66 (2H, s, CONH), 8.47 (2H, s, Ar-H), 8.13 (s, 2H, Ar-H), 7.42 (2H, d, $J = 4,5$, Ar-H), 4.14 (4H, s, CH₂), 3.92 (2H, s, CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃/TFA, 4:1) δ 163.4, 152.3, 143.7, 139.7, 137.8, 115.8, 112.5, 109.3, 65.3, 45.8. HRMS (EI) obl. dla C₂₄H₂₅N₆O₄ (M+H)⁺: 461.1937, ozn.: 461.1930. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₂₄H₂₄N₆O₄: C 62.60, H 5.25, N 18.25; ozn.: C 62.70, H 5.32, N 18,24.



2,5-Diheksylo-1,4-diketo-3,6-di(2-morfolino-4-pirydylo)-2,5-dihidropirol[3,4-c]pirol (240)

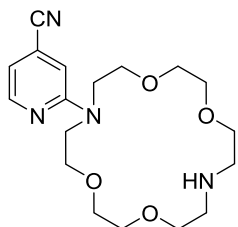
Otrzymany z **239** (0.23 g, 0.50 mmol). Oczyszczany za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂, dichlorometan → dichlorometan / THF, 5:2) oraz krystalizacji z cykloheksanu i dichlorometanu. Wydajność: 0.10 g (32%). Pomarańczowe kryształy. Temp. top.: 178-179 °C, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (2H, d, *J* = 5.3, Ar-*H*), 7.25 (2H, s, Ar-*H*), 6.82 (2H, dd, *J*₁ = 5.1, *J*₂ = 0.9), 3.88-3.85 (8H, m, OCH₂CH₂N), 3.77-3.73 (4H, m, CONCH₂), 3.65-3.61 (8H, m, OCH₂CH₂N), 1.60-1.53 (4H, m, CH₂), 1.26-1.20 (12H, m, CH₂), 0.84 (6H, t, *J* = 6.8, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.2, 159.9, 148.6, 148.5, 147.5, 136.6, 110.8, 110.5, 106.7, 66.7, 45.4, 42.1, 31.2, 29.5, 26.3, 22.5, 13.9, HR (EI) obl. dla: C₃₆H₄₉N₆O₄ (M+H)⁺: 629.3815, ozn.: 629.3814. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₃₆H₄₈N₆O₄: C 68.76, H 7.69, N 13.37; ozn.: C 68.63, H 7.80, N 13.24.



2-(2-(2-(2-(metoksy)etoksy)etoksy)etylo)-1,4-diketo-3,6-di(2-morfolino-4-pirydylo)-2,5-dihidropirol[3,4-c]pirol (241)

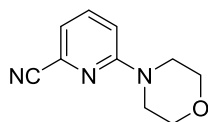
Otrzymany z **239** (0.23 g, 0.50 mmol) oraz 9-chloro-2,4,7-trioksanonanu (0.91 mg, 5.0 mmol). Oczyszczany za pomocą chromatografii kolumnowej (dichlorometan → dichlorometan / metanol, 95:5) oraz krystalizacji z dichlorometanu i metanolu. Wydajność 0.12 g (43%). Czerwone kryształy. Temp. top.: 167-168 °C, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (1H, s, CONH), 8.36 (1H, d, *J*=4.9, Ar-*H*), 8.31 (1H, d, *J* = 4.7, Ar-*H*), 7.93 (1H, s, Ar-*H*), 7.31 (1H, s, Ar-*H*), 7.15 (1H, d, *J*=4.6, Ar-*H*), 7.08 (1H, d, *J* = 4.5, Ar-*H*), 3.99 (2H, s, CONCH₂), 3.80 (8H, br. s, OCH₂CH₂N), 3.63-3.54 (16H, m, NCH₂CH₂O + OCH₂CH₂O), 3.49-3.45 (2H, m, CONCH₂CH₂O), 3.31

(3H, s, OCH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.1, 162.4, 160.4, 160.0, 149.1, 148.8, 148.6, 144.5, 136.1, 135.1, 112.0, 111.8, 111.3, 108.8, 106.9, 105.6, 77.5, 77.4, 71.8, 70.7, 70.6, 70.4, 68.8, 66.7, 66.6, 45.5, 45.3. HRMS (ESI) obl. dla C₃₁H₃₉N₆O₇ (M+H)⁺: 607.2880, ozn.: 607.2883.



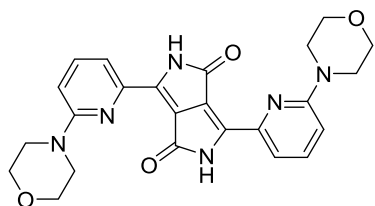
7-(4-Cyjanopiryd-2-ylo)-1,4,10,13-tetra-oxa-7,16-diazacyklooktadekan (242)

Otrzymano z 4-cyjano-2-fluoropirydyny (**234**, 732 mg, 6.0 mmol). Oczyszczany za pomocą chromatografii DCVC (SiO₂, dichlorometan / heksan (frakcja), 1:1 → dichlorometan / metanol 95:5). Wydajność: 1.54 g (70%). Bezbarwny olej. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, Ar-*H*), 6.74-6.66 (2H, m, Ar-*H*), 3.92-3.61 (20H, m, CH₂), 3.19-3.07 (4H, m, CH₂). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 149.2, 121.0, 112.0, 111.9, 107.9, 97.0, 70.9, 70.4, 70.2, 69.9, 69.8, 69.2, 69.0, 68.7, 49.7, 49.1, 49.0, 48.8. HRMS (ESI) obl. dla C₁₈H₂₉N₄O₄ (M⁺): 365.2189, ozn: 365.2179.



2-(4-Morfolino)-6-cyjanopirydyna (245)

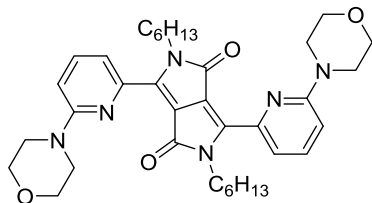
Otrzymano z 2-cyjano-6-chloropirydyny (**244**, 831 mg, 6.0 mmol). Wydajność: 454 mg (40%). Reakcję przeprowadzono również w dwukrotnie większej skali niż w procedurze ogólnej wychodząc z 1.66 g (12 mmol) związku **244**, otrzymując 931 mg (41%) produktu **245**. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.¹⁴⁹



1,4-Diketo-3,6-di(6-morfolino-2-pirydylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (246)

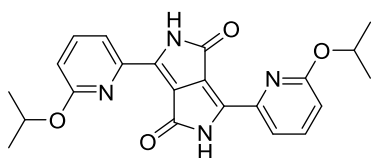
Otrzymany z 2-(4-morfolino)-6-cyjanopirydyny (**245**, 946 mg, 5.0 mmol). Wydajność: 101 mg (0,10%). Czerwony proszek. Nie wykonano widm NMR

z powodu zbyt niskiej rozpuszczalności. HRMS (ESI) obl. dla $C_{24}H_{25}N_6O_4$ ($M+H^+$): 461.1937, ozn: 461.1922.



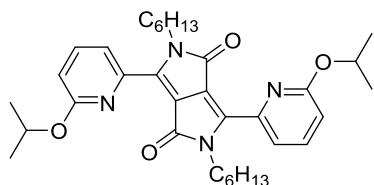
2,5-Dihexylo-1,4-diketo-3,6-di(6-morfolino-2-pirydylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (247)

Reakcję prowadzono w mniejszej skali niż w procedurze ogólnej. Reagentów użyto w następujących ilościach: 1,4-diketo-3,6-di(6-morfolino-2-pirydylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (**246**, 92 mg, 0.20 mmol), TBAHS (1.7 mg, 0.005 mmol), K_2CO_3 (210 mg, 1.5 mmol), DMF (2.6 ml) i 1-bromoheksan (0.14 ml, 1 mmol). Wydajność 8 mg (32%). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, Ar-H), 7.79-7.67 (2H, m, Ar-H), 6.78 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.38-4.25 (4H, m, $CONCH_2$), 3.90-3.79 (8H, m, NCH_2CH_2O), 3.57-3.46 (8H, m, NCH_2CH_2O), 1.72-1.34 (16H, m, CH_2), 0.91-0.79 (6H, m, CH_3). HRMS (ESI) obl. dla $C_{36}H_{49}N_6O_4$ ($M+H^+$): 629.3815, ozn: 629.3804.



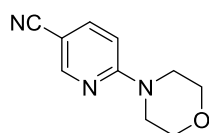
1,4-Diketo-3,6-di(6-(izo-propylo)-2-pirydylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (248)

Otrzymany z 6-cyjano-2-chloropirydyny (**244**, 695 mg, 5.0 mmol). Wydajność 447 mg (50%). 1H NMR (200 MHz, DMSO d_6) δ 11.16 (2H, s CONH), 8.62-8.55 (2H, m, Ar-H), 7.99-7.88 (2H, m, Ar-H), 6.96-6.82 (2H, m, Ar-H), 5.59-5.73 (2H, m, CH), 1.32-1.20 (12H, m, CH_3). Widmo węglowe nie zostało wykonane ze względu na niewystarczającą rozpuszczalność związku. HRMS (ESI) obl. dla $C_{22}H_{22}N_4O_4Na$ ($M+Na$) $^+$: 429.1539, ozn: 429.1534.



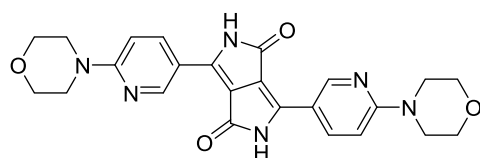
2,5-Dihexylo-1,4-diketo-3,6-di(6-(izo-propylo)-2-pirydylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (249)

Otrzymany z **248** (203 mg, 0.5 mmol). Wydajność: 84 mg (29 %). Temp. top.: 152-153 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.61 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.77 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.35-5.21 (2H, m), 4.37-4.29 (4H, m), 1.70-1.60 (4H, m), 1.36 (12H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.32-1.27 (12H, m), 0.89-0.81 (6H, m). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 162.6, 162.4, 145.4, 144.7, 139.4, 121.0, 114.3, 110.8, 68.1, 42.5, 31.7, 30.1, 26.6, 22.6, 22.1, 14.0. HRMS (ESI) obl. dla $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4$ (M) $^+$: 491.2658; ozn.: 491.2653.



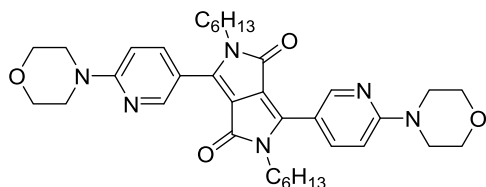
2-(4-Morfolino)-5-cyjanopirydyna (251)

Otrzymany z 5-cyjano-2-fluoro-pirydyny (**250**, 733 mg, 6.0 mmol). Wydajność: 998 mg (88%). Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.¹⁵⁰



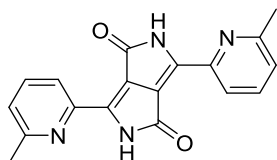
1,4-Diketo-3,6-di(4-morfolino-2-pirydylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (252)

Otrzymany z **251** (945 mg, 5.0 mmol). Wydajność: 40 mg (5.0 %). Nie wykonano widm NMR z powodu zbyt niskiej rozpuszczalności. HRMS (ESI) obl. dla $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 461.1937, ozn: 461.1922.



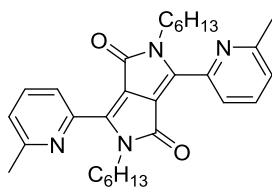
2,5-Dihexylo-1,4-diketo-3,6-di(4-morfolino-2-pirydylo)-2,5-dihydropirol[3,4-*c*]pirol (253)

Reakcję prowadzono w mniejszej skali niż w procedurze ogólnej. Reagentów użyto w następujących ilościach: ,4-diketo-3,6-di(4-morfolino-2-pirydylo)-2,5-dihydropirol[3,4-*c*]pirol (**252**, 37 mg, 0.08 mmol), TBAHS (0.68 mg, 0.002 mmol), K₂CO₃ (84 mg, 0.6 mmol), DMF (1,1 ml) i 1-bromoheksan (0.56 ml, 0.4 mmol). Wydajność: 19 mg (37 %). Temp. top.: 209-210 °C. Żółty proszek. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.62 (2H, d, *J* = 2.1 Hz), 8.21 (2H, dd, *J*₁ = 9.0 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz), 6.74 (2H, d, *J* = 9.1 Hz), 3.85-3.75 (12H, m), 3.69-3.64 (8H, m), 1.70-1.62 (4H, m), 1.33-1.22 (12H, m), 0.88-0.82 (6H, m). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 162.7, 159.3, 148.3, 145.2, 138.4, 114.1, 108.5, 106.0, 66.6, 45.0, 42.2, 31.3, 29.6, 26.5, 22.5, 14.0. HRMS (ESI) obl. dla C₃₆H₄₉N₆O₄ (M)⁺: 629.3815; ozn.: 629.3812.



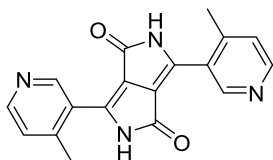
1,4-Diketo-3,6-di(6-metylo-piryd-2-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-*c*]pirol (255)

Otrzymany z 2-cyjano-6-metylopirydyny (**254**, 0.65 g, 5.0 mmol). Wydajność: 0.69 mg (99%). Czerwony proszek. Temp. top.: rozpad > 370 °C. Rozpuszczalność związku zbyt mała, aby otrzymać widmo NMR. HRMS (EI) obl. dla C₁₈H₁₄N₄O₂ (M⁺): 318.1117, ozn.: 318.1125. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₁₈H₁₄N₄O₂: C 67.91, H 4.43, N 17.60; ozn.: C 67.66, H 4.44, N 17.48.



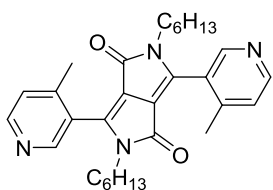
2,5-Dihexylo-1,4-diketo-3,6-di(6-metylo-piryd-2-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-*c*]pirol (256)

Otrzymany z **255** (0.16 g, 0.5 mmol). Oczyszczany poprzez chromatografię kolumnową (dichlorometan → dichlorometan / metanol, 98:2) oraz krystalizację z cykloheksanu z dichlorometanem. Wydajność: 0.21 g (85%). Pomarańczowe kryształy. Temp. top.: rozpad > 130 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (2H, d, *J* = 7.9, Ar-*H*), 7.78 (2H, t, *J* = 7.8, Ar-*H*), 7.21 (2H, d, *J* = 7.6, Ar-*H*), 4.34-4.31 (4H, m, CONCH₂), 2.60 (6H, s, CH₃), 1.71-1.65 (4H, m, CH₂) 1.37-1.25 (12H, m, CH₂), 0.86 (6H, t, *J* = 7.1, CH₃), ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.5, 157.9, 147.0, 145.6, 137.1, 124.5, 124.4, 110.9, 42.8, 31.6, 29.9, 26.6, 24.4, 22.6, 14.0. HRMS (EI) obl. dla C₃₀H₃₈N₄O₂ (M⁺): 486.2995, ozn.: 486.3003. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru: C₃₀H₃₈N₄O₂: C 74.04, H 7.87, N 11.51; ozn.: C 74.14, H 7.84, N 11.49.



1,4-Diketo-3,6-di(4-metyl-piryd-3-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (**263**)

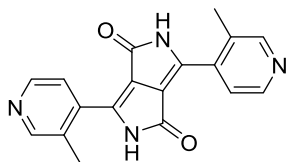
Otrzymany z 3-cyjano-4-metylopirydyny (**262**, 590 mg, 5.0 mmol). Wydajność: 42 mg (6%). Czerwony proszek. Temp. top.: rozpad = 111-112 °C. Rozpuszczalność związku zbyt mała, aby otrzymać widmo NMR. HRMS (ESI) obl. dla C₁₈H₁₅N₄O₂ (M+H)⁺: 319.1195, ozn.: 319.1188.



2,5-Diheksylo-1,4-diketo-3,6-di(4-metyl-piryd-3-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (**264**)

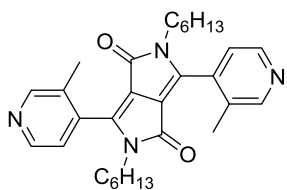
Otrzymany z **263** (32 mg, 0.10 mmol) jako mieszanina atropoizomerów z wykorzystaniem metody alkilowania 1,4-diketo-3,6-diarylopirol[3,4-c]pirolu podstawionych pierścieniami pirydynowymi. Oczyszczany poprzez chromatografię kolumnową (dichlorometan → dichlorometan / metanol, 98:2). Wydajność: 8.7 mg (18%). Temp. top.: 128-129 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.57-8.53 (4H, m), 7.35 (2H, d, *J* = 4.7 Hz), 3.69-3.44 (4H, m), 2.53 i 2.49 (6H, s+s), 1.45-1.32 (4H, m), 1.21-1.04 (12H, m), 0.82-0.76 (6H, m). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 161.3, 161.2, 150.9, 148.8,

148.7, 147.5, 147.2, 144.5, 144.5, 125.7, 111.6, 111.4, 41.2, 41.0, 31.1, 31.1, 29.3, 29.2, 26.1, 26.1, 22.4, 22.3, 19.3, 19.3, 13.9. HRMS (EI) obl. dla $C_{30}H_{38}N_4O_2$ (M)⁺: 486.2995; ozn.: 486.2994



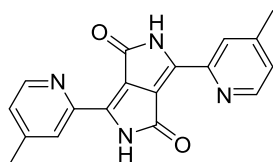
1,4-Diketo-3,6-di(3-metylo-piryd-4-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (266)

Otrzymany z 3-cyjano-4-metylopirydyny (**265**, 590 mg, 5.0 mmol). Wydajność: 224 mg (32%). Czerwony proszek. Rozpuszczalność związku zbyt mała, aby otrzymać widmo NMR. HRMS (ESI) obl. dla $C_{18}H_{15}N_4O_2$ (M+H)⁺: 319.1195, ozn.: 319.1186.



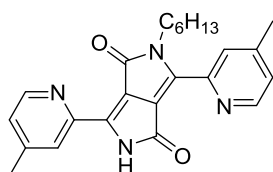
2,5-Diheksylo-1,4-diketo-3,6-di(3-metylo-piryd-4-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (267)

Otrzymany z **266** (32 mg, 0.10 mmol) jako mieszanina atropoizomerów z wykorzystaniem metody alkilowania 1,4-diketo-3,6-diarylopirol[3,4-c]pirolu podstawionych pierścieniami pirydynowymi. Oczyszczany poprzez chromatografię kolumnową (dichlorometan → dichlorometan / metanol, 98:2). Wydajność: 18.9 mg (39 %). Temp. top.: 177-178 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.69 (2H, bs), 8.62-8.57 (2H, m), 7.27-7.18 (2H, m), 3.57-3.37 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.44 (3H, s), 1.42 -1.29 (4H, m), 1.21-1.04 (12H, m), 0.83-0.76 (6H, m). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 161.1, 161.0, 152.3, 152.3, 147.3, 147.3, 145.1, 135.5, 135.5, 132.4, 122.1, 121.9, 110.8, 110.6, 41.2, 41.1, 31.1, 29.3, 29.2, 26.1, 26.1, 22.3, 22.3, 16.6, 16.5, 13.8. HRMS (ESI) obl. dla $C_{30}H_{39}N_4O_2$ (M+H)⁺: 487.3073; ozn.: 487.3073.



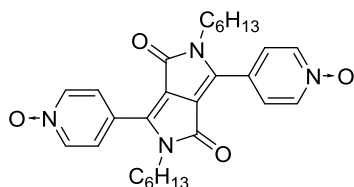
1,4-Diketo-3,6-di(4-metyl-piryd-2-ylo)-2,5-dihydropirololo[3,4-c]pirol (269)

Otrzymany z 3-cyjano-4-metylopirydyny (**268**, 590 mg, 5.0 mmol). Wydajność: 133 mg (19%). Czerwony proszek. Rozpuszczalność związku zbyt mała, aby otrzymać widmo NMR. HRMS (ESI) obl. dla $C_{18}H_{14}N_4O_2$ ($M+Na$)⁺: 341.1014, ozn.: 341.1004.



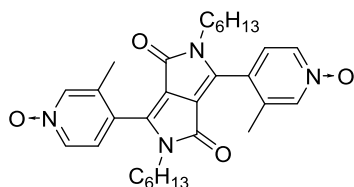
2-Heksylo-1,4-diketo-3,6-di(4-metyl-piryd-2-ylo)-2,5-dihydropirololo[3,4-c]pirol (270)

Otrzymany z **255** (32 mg, 0.10 mmol) z wykorzystaniem metody alkilowania 1,4-diketo-3,6-diarylopirololo[3,4-c]pirolu podstawionych pierścieniami pirydynowymi. Czas reakcji wydłużony do 48 h. Oczyszczany poprzez chromatografię kolumnową (dichlorometan → dichlorometan / metanol, 98:2). Wydajność: 6.0 mg (15%). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.94 (1H, s, CONH), 8.84-8.71 (2H, m, Ar-H), 8.57 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, Ar-H), 8.51 (1H, d, *J* = 4.9 Hz, Ar-H), 7.34-7.16 (2H, m, Ar-H), 4.40-4.34 (2H, m, CONCH₂), 2.50 (6H, d, *J* = 3.1 Hz, CH₂), 1.68-1.59 (2H, m, CH₂), 1.36-1.24 (6H, m, Ar-CH₃), 0.88-1.83 (3H, m, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 162.4, 161.3, 149.1, 148.9, 148.3, 147.5, 128.2, 126.9, 126.7, 125.9, 42.7, 31.4, 29.8, 26.5, 22.5, 21.2, 21.2, 14.0. HRMS (ESI) obl. dla $C_{24}H_{27}N_4O_2$ ($M+H$)⁺: 403.2134, ozn.: 403.2125.



2,5-Dihexylo-1,4-diketo-3,6-di(1-okspiryd-4-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (272)

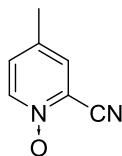
2,5-Dihexylo-1,4-diketo-3,6-dipirydyn-4-ylopirol[3,4-c]pirol (**271**, 66 mg, 0.10 mmol) i kwas *meta*-chloronadbenzoesowy (mCPBA, 224 mg, 1.0 mmol) rozpuszczono w chloroformie (10 ml). Mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 minut. Następnie dwukrotnie przemywano nasyconym roztworem NaHCO₃ i jednokrotnie wodą. Oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej typu DCVC (dichlorometan / metanol, 98 : 2) a następnie krystalizacji z chloroformu z pentanem. Wydajność 14 mg (29%). Temp. top.: rozpad > 106 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.42 (4H, AA'BB', *J* = 6.5 Hz, Ar-*H*), 7.97 (4H, AA'BB', *J* = 6.7 Hz, Ar-*H*), 3.83-3.36 (4H, m, CONCH₂), 1.56 (4H, m, CH₂), 1.24-1.13 (12H, m, CH₂), 0.84-0.78 (6H, m, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 166.0, 144.1, 139.3, 132.6, 130.6, 128.8, 127.9, 125.7, 122.9, 30.5, 28.5, 25.6, 21.8, 13.7.



2,5-Dihexylo-1,4-diketo-3,6-di(3-metylo-1-okspiryd-4-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (273)

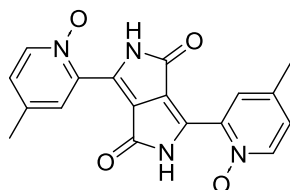
DPP **267** (20 mg, 0.04 mmol) i kwas *meta*-chloronadbenzoesowy (*m*-CPBA, 92 mg, 0.4 mmol) rozpuszczono w chloroformie (5 ml). Mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 minut. Następnie dwukrotnie przemywano nasyconym roztworem NaHCO₃ i jednokrotnie wodą. Oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej typu DCVC (dichlorometan / metanol, 93 : 7). Wydajność 14 mg (66%). Temp. top.: 227-228°C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.45-8.41 (2H, m, Ar-*H*), 8.25-8.19 (2H, m, Ar-*H*), 7.68 (2H, dd, *J*₁ = 6.6 Hz, *J*₂ = 3.8 Hz, Ar-*H*), 3.66-3.53 (2H, m, CONCH₂), 3.45-3.38 (2H, m, CONCH₂), 2.36 (4H, s, CH₂), 2.29 (4H, s, CH₂), 1.38-1.23 (6H, m, CH₂), 1.19-1.00 (8H, m, Ar-CH₃ + CH₂), 0.81-0.73 (4H, m, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 160.5, 160.3, 143.5, 143.3, 139.6,

139.6, 136.8, 136.5, 136.4, 126.0, 125.7, 123.8, 123.7, 110.4, 30.4, 28.3, 25.4, 25.3, 21.8, 21.7, 15.8, 13.7, 13.6. . HRMS (ESI) obl. dla $C_{30}H_{38}N_4O_4Na$ ($M+Na$)⁺: 541.2791, ozn.: 541.2780.



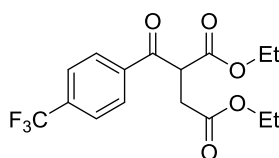
N-tlenek 2-cyano-4-metylopirydyny (274)

2-Cyano-4-metylopirydynę (1.0 g, 8.5 mmol) i świeżo przygotowany wodoronadtlenek mocznika (2.4 g, 25 mmol) mieszano przez 4 h w dichlorometanie (10 ml) w 0 °C. Po tym czasie do mieszaniny ostrożnie dodano bezwodnik kwasu trifluorooctowego (2 ml) i mieszano przez 3 h w temperaturze pokojowej. Po trzykrotnym przemyciu wodą, suszono bezwodnym $MgSO_4$ i zatężono. Krystalizowano z dichlorometanu z pentanem. Wydajność 588 mg (52%).



1,4-Diketo-3,6-di(4-metylo-1-oksypirydyn-2-ylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (275)

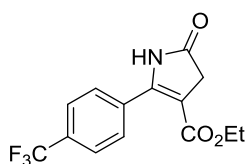
Otrzymany z **274** (670 mg, 5.0 mmol). Wydajność: 69 mg (9%). Czerwony proszek. Rozpuszczalność związku zbyt mała, aby otrzymać widmo NMR.



Ester dietylowy kwasu 2-(4-trifluorometylobenzoilo)malonowego (306)

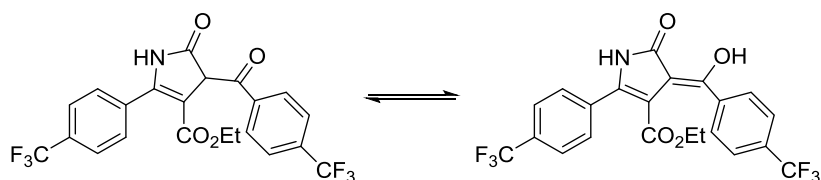
Sód (1.84 g, 80 mmol) został rozpuszczony w 77.0 ml EtOH, a otrzymana mieszanina została ochłodzona do 0 °C. Następnie ester etylowy kwasu 3-okso-3-(4-trifluorometylofenylo)-propionowego (**305**, 20.0 g, 77.0 mmol) oraz bromooctan etylu (18.0 ml, 162.0 mmol) zostały wkroplone do mieszaniny reakcyjnej, która dalej była

mieszana przez noc w atmosferze argonu. Po zakończeniu reakcji dodano wody do całkowitego rozpuszczenia NaBr. Etanol został odparowany pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały roztwór wodny trzykrotnie ekstrahowano eterem dietylowym, połączone frakcje organiczne przemyto wodą, a następnie suszono nad bezwodnym Na₂SO₄ i zatężono. Pozostałą oleistą ciecz destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem (125-127 °C, 1.6 mbar) otrzymując 23.8 g (89%) oczekiwanego produktu. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.97 (4H, AA'BB', *J* = 8.2 Hz, Ar-*H*), 4.88 (1H, dd, *J*₁ = 8.7 Hz, *J*₂ = 5.8 Hz, CH), 4.15 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 4.13 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, OCH₂CH₃), 3.18 (1H, dd, *J*₁ = 17.6 Hz, *J*₂ = 8.7 Hz, CHH), 3.04 (1H, dd, *J*₁ = 17.6 Hz, *J*₂ = 5.8 Hz, CHH), 1.23 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.18 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 193.6, 171.1, 168.1, 138.9 (d, *J* = 1.1 Hz), 134.7 (q, *J* = 33 Hz), 129.1, 125.6 (q, *J* = 3.5 Hz), 123.5 (q, *J* = 273 Hz), 61.9, 61.0, 49.7, 33.1, 13.9, 13.7. HRMS (EI) obl. dla C₁₆H₁₇F₃O₅ (M⁺): 346.1028, ozn.: 346.1024. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₁₆H₁₇F₃O₅: C 55.49, H 4.95, F 16.46; ozn.: C 55.52, H 5.07, F 16.26.



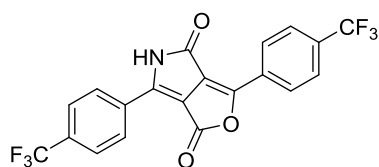
4,5-Dihydro-5-okso-2-(4-trifluorometylobenzoilo)-1H-pirol-3-karboksylan etylu (307)

Ester dietylowy kwasu 2-(4-trifluorometylobenzoilo)maleinowego (**306**, 26.0 g, 75.0 mmol) i octan amonu (16.0 g, 77.1 mmol) ogrzewano do wrzenia w lodowatym kwasie octowym (45 ml) przez noc. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodzono do 0 °C i wylano na wodę z lodem (500 ml). Wytrącony osad odsączono i przemyto wodą. Surowy produkt rozpuszczono w niewielkiej ilości metanolu i wytrącono dodając wodę. Otrzymano 14.1 g (63%) oczekiwanego związku. Temp. top.: rozpad > 170 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.84 (1H, s, NH), 7.74 (4H, AA'BB', *J* = 8.5 Hz), 4.14 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 3.53 (2H, s, pirolidon), 1.20 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 177.4, 162.8, 149.6, 132.8, 132.3 (q, *J* = 33Hz), 129.2, 125.3 (q, *J* = 3.5 Hz), 123.6 (q, *J* = 273 Hz), 105.9, 60.4, 38.7, 14.1. HRMS (ESI) obl. dla C₁₄H₁₂F₃NO₃Na (M+Na)⁺: 322.0667, ozn.: 322.0668. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₁₄H₁₂F₃NO₃: C 56.19, H 4.04, N 4.68, F 19.05; ozn.: C 56.22, H 3.99, N 4.56, F 19.23.



4-(4-Trifluorometylobenzoilo)-4,5-dihydro-5-okso-2-(4-trifluorometylofenylo)-pirolo-3-karboksylan etylu (308)

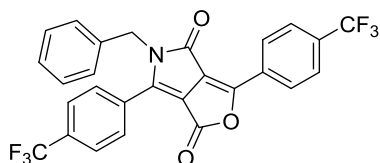
Sód (2.69 g, 117.0 mmol) został rozpuszczony w alkoholu *t*-amylovym (270 ml) w 105 °C. Po ochłodzeniu roztworu do temperatury pokojowej dodano 4,5-dihydro-5-okso-2-(4-trifluorometylobenzoilo)-1H-pirol-3-karboksylan etylu (**307**, 11.7 g, 39.0 mmol) i ester metylowy kwasu 4-trifluoro-metylobenzoesowego (8.50 g, 39.0 mmol). Mieszaninę ostrożnie ogrzewano do 60 °C. Po 8 h mieszanina reakcyjna została ochłodzona i przelana do wody z lodem (270 ml), zakwaszona stężonym HCl i ekstrahowana dichlorometanem. Połączone frakcje organiczne suszono nad bezwodnym Na₂SO₄ i zatężono. Surowy produkt rekrytalizowano z dichlorometanu otrzymując 4.35 g (23%) tytułowego związku jako mieszaninę dwóch form tautomerycznych. Temp. top.: rozpad > 150 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 14.73 (1H, s, OH), 9.63 (minor, 1H, bs, NH), 9.33 (major, 1H, bs, NH), 7.55-7.78 (major, 8H, m, Ar-H), 7.55-7.78 (minor, 8H, m, Ar-H), 4.18 (minor, 2H, q, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 3.56 (major, 2H, q, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 3.05 (1H, s, pirolidon), 1.00 (minor, 3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 0.67 (major, 3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 175.4, 169.2, 163.7, 138.71, 138.4, 135.3, 134.8, 133.3, 133.0, 131.6, 131.4, 129.6, 129.4, 129.3, 128.9, 128.8, 128.5, 125.5, 125.3, 125.2, 125.0, 124.8, 124.6, 122.6, 122.5, 107.6, 104.9, 62.4, 60.9, 13.4, 13.1. HRMS (ESI) obl. dla C₂₂H₁₆F₆NO₄ (M+H)⁺: 472.0984, ozn.: 472.0984. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₂₂H₁₅F₆NO₄: C 56.06, H 3.21, N 2.97, F 24.18; ozn.: C 56.04, H 3.31, N 2.97, F 24.04.



3,6-Bis-(4-trifluorometylofenylo)-1H-furo[3,4-c]pirolo-1,4(5H)-dion (309)

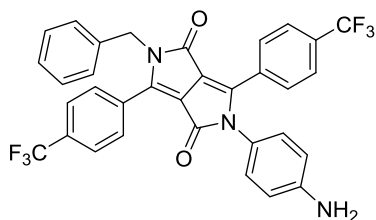
4-(4-Trifluorometylobenzoilo)-4,5-dihydro-5-okso-2-(4-trifluorometylofenylo)-pirolo-3-karboksylan etylu (**308**, 400.0 mg, 8.24 mmol) ogrzewano przez 10 min w 230 °C w reaktorze mikrofalowym. Następnie do ochłodzonej mieszaniny poreakcyjnej dodano

metanol, a wytrącony osad odsączone otrzymując 262 mg (74%) pomarańczowego pigmentu, który użyto w kolejnym etapie syntezy bez dalszego oczyszczania. Temp. top.: rozpad > 330 °C; HRMS (EI) obl. dla C₂₀H₉F₆NO₃ (M+H)⁺: 425.0487, ozn.: 425.0481.



5-Benzyl-3,6-bis-(4-trifluorometylofenylo)-1H-furo[3,4-c]pirolo-1,4(5H)-dion (311)

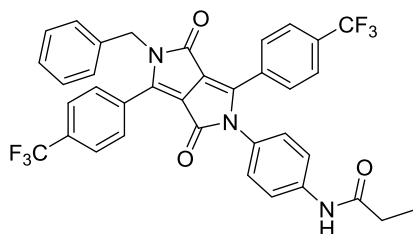
3,6-Bis-(4-trifluorometylofenylo)-1H-furo[3,4-c]pirolo-1,4(5H)-dion (**309**, 670 mg, 1.58 mmol) i K₂CO₃ (437 mg, 3.16 mmol) zostały dodane do 22 ml suchego DMF-u. Następnie wkroplono bromek benzylu (280.0 μl, 2.36 mmol) i mieszano przez 4 h w 40 °C. Po zakończeniu reakcji dodano 25 ml wody, a uzyskany roztwór ekstrahowano dichlorometanem. Połączone frakcje organiczne suszono nad bezwodnym MgSO₄ i zateżono. Produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (dichlorometan : heksan (frakcja), 1:1) otrzymując 236 mg (29%) związku **311**. Temp. top.: rozpad > 195 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.52 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, Ar-*H*), 7.80 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar-*H*), 7.75 (4H, d, *J* = 1.7 Hz, Ar-*H*), 7.28-7.37 (3H, m, Ar-*H*), 7.15 (2H, d, *J* = 6.8 Hz, Ar-*H*), 5.06 (2H, s, NCH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 161.1, 158.8, 154.7, 149.3, 136.0, 134.2 (q, *J* = 32 Hz), 133.5 (q, *J* = 33 Hz), 130.1, 130.1, 129.5, 129.5, 129.3, 129.2, 128.6, 128.1, 126.5, 126.2 (q, *J* = 3.4), 126.1 (q, *J* = 4.0), 123.5 (q, *J* = 273 Hz), 123.3 (q, *J* = 273 Hz), 115.0, 105.9, 46.2. HRMS (ESI) obl. dla C₂₇H₁₅F₆NO₃Na (M+Na)⁺: 538.0854; ozn.: 538.0852. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru C₂₇H₁₅F₆NO₃: C 62.92, H 2.93, N 2.72, F 22.12; ozn.: C 62.70, H 2.75, N 2.63, F 22.18.



5-Benzyl-1,4-diketo-2-(4-aminofenylo)-3,6-(4-trifluorometylofenylo)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (312)

Mieszaninę 5-benzyl-3,6-bis-(4-trifluorometylofenylo)-1H-furo[3,4-c]pirolo-1,4(5H)-dionu (**311**, 202.0 mg, 0.39 mmol), 1,4-fenylendiaminy (84.0 mg, 0.78 mmol), EDC (149

mg, 0.78 mmol), 0.1 M TFA w dichlorometanie (0.3 ml) oraz dichlorometanu (50 ml) mieszano w temperaturze pokojowej przez 48 h. Następnie rozpuszczalnik odparowano, a surowy produkt przemyto zimnym MeOH, odsączono i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (Al₂O₃, dichlorometan) otrzymując 59% (179 mg) związku **312**. Temp. top.: rozpad > 125 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.85 (2H, d, *J* = 7.3 Hz, Ar-*H*), 7.68 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar-*H*), 7.59 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar-*H*), 7.30-7.34 (2H, m, Ar-*H*), 7.25-7.29 (3H, m, Ar-*H*), 7.19 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, Ar-*H*), 6.96 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar-*H*), 6.73 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar-*H*), 5.02 (2H, s, NCH₂), 4.44 (2H, bs, NH₂); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 162.5, 161.9, 147.8, 146.7, 136.9, 132.7 (q, *J* = 26 Hz), 130.9, 130.8, 130.0, 129.4, 129.0, 126.8, 127.7, 126.6, 125.8 (q, *J* = 3.8 Hz), 125.3 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.6, 122.5, 122.4, 116.2, 110.9, 110.8, 45.8. HRMS (ESI) obl. dla C₃₃H₂₂F₆N₃O₂ (M+H)⁺: 606.1616; ozn.: 606.1606.



5-Benzylo-1,4-diketo-2-(4-propionyloamidofenyl)-3,6-(4-trifluorometylofenyl)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol (**313**)

Roztwór bezwodnika propionowego (0.30 ml, 1.0 mmol) w dichlorometanie (1.0 ml) wkroplono do roztworu 5-benzylo-2-(4-aminofenyl)-3,6-(4-trifluorometylofenyl)-2,5-dihydropirol[3,4-c]pirol-1,4-dionu (**312**, 61 mg, 0.10 mmol) i trietyloaminy (0.30 ml, 2.0 mmol) w dichlorometanie (3 ml) w 0° C, a następnie ogrzewano przez 20 minut w 40 °C. Po tym czasie mieszaninę ochłodzono, przelano do wody z lodem i ekstrahowano dichlorometanem. Połączone frakcje organiczne suszono nad bezwodnym MgSO₄ i zatężono. Produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (dichlorometan : heksan (frakcja), 1:1) otrzymując 65 mg (99%) związku **313**. Temp. top.: 220-221 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.42 (4H, AA'BB', *J* = 8.3 Hz, Ar-*H*), 7.69 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar-*H*), 7.53-7.60 (4H, m, Ar-*H*), 7.38 (1H, s, Ar-*H*), 7.26-7.35 (3H, m, Ar-*H*), 7.18 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, Ar-*H*), 7.10 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar-*H*), 5.01 (2H, s, NCH₂), 2.35 (2H, q, *J* = 7.7 Hz, CH₂CH₃), 1.21 (3H, t, *J* = 7.7 Hz, CH₃), ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 172.0, 162.5, 161.6, 148.3, 146.2, 138.1, 136.8, 133.1 (q, *J* = 33 Hz), 132.6 (q, *J* = 33Hz), 130.8, 130.5, 130.5, 129.9, 129.4, 129.0, 128.2, 127.8, 126.5, 125.9 (q, *J* = 3.5 Hz), 125.5 (q, *J* = 4.0 Hz),

123.5 (q, $J = 273$ Hz), 120.1, 111.4, 110.5, 45.8, 30.7, 9.5. HRMS (ESI) obl. dla $C_{36}H_{25}F_6N_3O_3Na$ ($M+Na$)⁺: 684.1698, ozn.: 684.1685. Anal. elem. obl. (%) dla wzoru $C_{36}H_{25}F_6N_3O_3$: C 65.36, H 3.81, N 6.35, F 17.23; ozn.: C 65.28, H 3.92, N 6.28, F 17.16.

5. Literatura

- ¹ Farnum, D. G.; Mehta, G.; Moore, G. G. I.; Siegal, F. P. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *29*, 2549-2552.
- ² AA. C. Rochat, L. Cassar, A. Iqbal (Ciba-Geigy AG), Eur. Pat. Appl. 94911, **1983**.
- ³ a) S. Qu, H. Tian, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3039-3051; b) C. B. Nielsen, M. Turbiez, I. McCulloch, *Adv. Func. Mater.* **2013**, *25*, 1859-1880; c) D. Chandran, K.-S. Lee, *Macromol. Res.* **2013**, *21*, 272-283; d) Y. Li, P. Sonar, L. Murphy, W. Hong, *Energy Environ. Sci.* **2013**, *6*, 1684-1710.
- ⁴ M. Grzybowski, D. T. Gryko, *Adv. Opt. Mat.* **2015**, *3*, 280-320.
- ⁵ C. J. H. Morton, R. Gilmour, D. M. Smith, P. Lightfoot, A. M. Z. Slawin, E. J. MacLean, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5547-5565
- ⁶ N. S. Makarov, M. Drobizhev, A. Rebane, *Opt. Express*, **2008**, *16*, 4029-4047.
- ⁷ B. Reinhardt, L. L. Brott, S. J. Clarson, A. G. Dillard, J. C. Bhatt, R. Kannan, L. Yuan, G. S. He, P. N. Prasad, *Chem. Mater.*, **1998**, *10*, 1863-1874.
- ⁸ S.-J. Chung, K.-S. Kim, T.-C. Lin, G. S. He, J. Swiatkiewicz, P. N. Prasad, *J. Phys. Chem. B*, **1999**, *103*, 10741-10745.
- ⁹ a) H. J. Lee, J. Sohn, J. Hwang, S. Y. Park, *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 456-465; b) J. Yoo, S. K. Yang, M.-Y. Jeong, H. C. Ahn, S.-J. Jeon, B. R. Cho, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 645-648, c) J. Wu, Y. Zhao, X. Li, M. Shi, F. Wu, X. Fangc, *New J. Chem.*, **2006**, *30*, 1098-1103; d) H. Ceymann, A. Rosspeintner, M. H. Schreck, C. Mützel, A. Stoy, E. Vauthey, C. Lambert, *Phys.Chem.Chem.Phys.*, **2016**, *18*, 16404-16413; e) M. Drobizhev, A. Karotki, Y. Dzenis, A. Rebane, Z. Suo, C. W. Spangler, *J. Phys. Chem. B*, **2003**, *107*, 7540-7543; f) J. Yoo, S. K. Yang, M.-Y. Jeong, H. C. Ahn, S.-J. Jeon, B. R. Cho, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 645-648; g) A. Nowak-Król, M. Grzybowski, J. Romiszewski, M. Drobizhev, G. Wicks, M. Chotkowski, A. Rebane, E. Górecka, D. T. Gryko, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 8368-8370.
- ¹⁰ S.-J. Chung, T.-C. Lin, K.-S. Kim, G. S. He, J. Swiatkiewicz, P. N. Prasad, G. A. Baker, F. V. Bright, *Chem. Mater.*, **2001**, *13*, 4071-4076.
- ¹¹ a) G. S. He, L.-S. Tan, Q. Zheng, P. N. Prasad, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 1245-1330; b) F. Terenziani, C. Katan, E Badaeva, S. Tretiak, M. Blanchard-Desce, *Adv. Mater.*, **2008**, *20*,

4641–4678; c) H. M. Kimw, B. R. Cho, *Chem. Commun.*, **2009**, 153–164; d) M. Pawlicki, H. A. Collins, R. G. Denning, H. L. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 3244 – 3266; e) C. Ye, Li. Zhou, X. Wang, Z. Liang, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2016**, *18*, 10818–10835.

¹² F. Terenziani, A. Painelli, C. Katan, M. Charlot, M. Blanchard-Desce, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 15742–15755.

¹³ M. Albota, D. Beljonne, J.-L. Brédas, J. E. Ehrlich, J.-Y. Fu, A. A. Heikal, S. E. Hess, T. Kogej, M. D. Levin, S. R. Marder, D. McCord-Maughon, J. W. Perry, H. Röckel, M. Rumi, G. Subramaniam, W. W. Webb, X.-L. Wu, C. Xu, *Science*, **1998**, *128*, 1653–1656.

¹⁴ M. Rumi, J. E. Ehrlich, A. A. Heikal, J. W. Perry, S. Barlow, Z. Hu, D. McCord-Maughon, T. C. Parker, H. Röckel, S. Thayumanavan, S. R. Marder, D. Beljonne, J.-L. Brédas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9500–9510.

¹⁵ H. Y. Woo, B. Liu, B. Kohler, D. Korystov, A. Mikhailovsky, G. C. Bazan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14721–14729.

¹⁶ X. Liu, X. Shu, X. Zhou, X. Zhang, J. Zhu, *J. Phys. Chem. A*, **2010**, *114*, 13370–13375.

¹⁷ S. J. K. Pond, M. Rumi, M. D. Levin, T. C. Parker, D. Beljonne, M. W. Day, J.-L. Brédas, S. R. Marder, J. W. Perry, *J. Phys. Chem. A*, **2002**, *106*, 11470–11480.

¹⁸ Z.-Q. Liu, Q. Fang, D.-X. Cao, D. Wang, G.-B. Xu, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2933–2936.

¹⁹ M. Charlot, L. Porre`s, C. D. Entwistle, A. Beeby, T. B. Marder, M. Blanchard-Desce, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2005**, *7*, 600–606.

²⁰ L. Wang, X.-T. Tao, J.-X. Yang, G.-B. Xu, Y. Ren, Y. Liu, Y.-X. Yan, Z. Liu, M.-H. Jiang, *Synth. Met.*, **2006**, *156*, 141–145.

²¹ W. J. Yang, D. Y. Kim, M.-Y. Jeong, H. M. Kim, S.-J. Jeon, B. R. Cho, *Chem. Commun.*, **2003**, 2618–2619.

²² H. M. Kim, W. J. Yang, C. H. Kim, W.-H. Park, S.-J. Jeon, B. R. Cho, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 6386 – 6391.

²³ B. Strehmel, S. Amthor, J. Schelter, C. Lambert, *ChemPhysChem*, **2005**, *6*, 893 –896.

- ²⁴ A. Almenningen, O. Bastiansen, L. Fernholt, B. N. Cyvin, S. J. Cyvin, S. Samdal, *J. Mol. Struct.*, **1985**, *128*, 59–76.
- ²⁵ O. Mongin, L. Porrés, L. Moreaux, J. Mertz, M. Blanchard-Desce, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 719-722.
- ²⁶ O. Mongin, L. Porrés, M. Charlot, C. Katan, M. Blanchard-Desce, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 1481– 1498.
- ²⁷ M. Parent, O. Mongin, K. Kamada, C. Katana, M. Blanchard-Desce, *Chem. Commun.*, **2005**, 2029–2031.
- ²⁸ L. Porrés, O. Mongin, M. Blanchard-Desce, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 1913-1917.
- ²⁹ K. D. Belfield, K. J. Schafer, W. Mourad, B. A. Reinhardt, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 4475-4481.
- ³⁰ K. D. Belfield, A. R. Morales, J. M. Hales, D. J. Hagan, E. W. Van Stryland, V. M. Chapela, J. Percino, *Chem. Mater.*, **2004**, *16*, 2267-2273.
- ³¹ a) M. Charlot, N. Izard, O. Mongin, D. Riehl, M. Blanchard-Desce, *Chem. Phys. Lett.*, **2006**, *417*, 297-302; b) O. Mongin, L. Porrés, M. Charlot, C. Katan, M. Blanchard-Desce, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 1481– 1498.
- ³² J. Kawamata, M. Akiba, T. Tani, A. Harada, Y. Inagaki, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 448-449.
- ³³ M. H. V. Werts, S. Gmouh, O. Mongin, T. Pons, M. Blanchard-Desce, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 16294-16295.
- ³⁴ a) L. Ventelon, L. Moreaux, J. Mertz, M. Blanchard-Desce, *Chem. Commun.*, **1999**, 2055–2056; b) L. Ventelon, L. Moreaux, J. Mertz, M. Blanchard-Descec, *Synthetic Metals*, **2002**, *127*, 17–21.
- ³⁵ L. Ventelon, S. Charier, L. Moreaux, J. Mertz, M. Blanchard-Desce, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2098-2101.
- ³⁶ Y. Iwase, K. Kamada, K. Ohtab K. Kondoa, *J. Mater. Chem.*, **2003**, *13*, 1575–1581.
- ³⁷ W. J. Yang, C. H. Kim, M.-Y. Jeong, S. K. Lee, M. J. Piao, S.-J. Jeon, B. R. Cho, *Chem. Mater.*, **2004**, *16*, 2783-2789.

- ³⁸ a) M. Drobizhev, Y. Stepanenko, Y. Dzenis, A. Karotki, A. Rebane, P. N. Taylor, H. L. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15352-15353; b) M. Drobizhev, Y. Stepanenko, Y. Dzenis, A. Karotki, A. Rebane, P. N. Taylor, H. L. Anderson, *Phys. Chem. B*, **2005**, *109*, 7223-7236.
- ³⁹ H. Y. Woo, J. W. Hong, B. Liu, A. Mikhailovsky, D. Korystov, G. C. Bazan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 820-821.
- ⁴⁰ O.-K. Kim, K.-S. Lee, Z. Huang, W.B. Heuer, C.S. Paik-Sung, *Opt. Mater.*, **2003**, *21*, 559-564.
- ⁴¹ S. J. K. Pond, O. Tsutsumi, M. Rumi, O. Kwon, E. Zojer, J.-L. Brédas, S. R. Marder, J. W. Perry, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9291-9306.
- ⁴² A. I. Ciuciu, D. Firmansyah, V. Hugues, M. Blanchard-Desce, D. T. Gryko, L. Flamigni, *J. Mater. Chem. C*, **2014**, *2*, 4552-4565.
- ⁴³ S. Yao, H.-Y. Ahn, X. Wang, J. Fu, E. W. Van Stryland, D. J. Hagan, K. D. Belfield, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 3965-3974.
- ⁴⁴ W. J. Yang, D. Y. Kim, M.-Y. Jeong, H. M. Kim, Y. K. Lee, X. Fang, S.-J. Jeon, B. R. Cho, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 4191 - 4198.
- ⁴⁵ R. Nazir, F. Bourquard, E. Balcunas, S. Smoleń, D. Gray, N. V. Tkachenko, M. Farsari, D. T. Gryko, *ChemPhysChem*, **2015**, *16*, 682-690.
- ⁴⁶ A. Abbotto, L. Beverina, S. Bradamante, A. Facchetti, G.A. Pagani, R. Bozio, C. Ferrante, D. Pedron, R. Signorini, *Synth. Met.*, **2003**, *139*, 795-797.
- ⁴⁷ B. Carlotti, E. Benassi, C. G. Fortuna, V. Barone, A. Spalletti, F. Elisei, *ChemPhysChem*, **2016**, *17*, 136 - 146.
- ⁴⁸ D. Chen, C. Zhong, X. Dong, Z. Liu, J. Qin, *J. Mater. Chem.*, **2012**, *22*, 4343.
- ⁴⁹ Y.-Z. Cui, Q. Fang, G. Xue, G.-B. Xu, L. Yin, W.-T. Yuy, *Chem. Lett.*, **2005**, *34*, 644-645.
- ⁵⁰ a) Q. Zheng, G. S. He, P. N. Prasad, *J. Mater. Chem.*, **2005**, *15*, 579-587; b) A. Yassin, P. Leriche, M. Allain, J. Roncali, *New J. Chem.*, **2013**, *37*, 502-507; c) S. Goswami, R. W. Winkel, K. S. Schanze, *Inorg. Chem.*, **2015**, *54*, 10007-10014; d) P. Pahlavanlu, P. R.

Christensen, J. A. Therrien, M. O. Wolf, *J. Phys. Chem. C*, **2016**, *120*, 70-77; e) V. Jeux, O. Segut, D. Demeter, T. Rousseau, M. Allain, C. Dalinot, L. Sanguinet, P. Leriche, J. Roncali, *Dyes Pigm.*, **2015**, *113*, 402-408; f) P. Data, P. Pander, M. Okazaki, Y. Takeda, S. Minakata, A. P. Monkman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 5739–5744.

⁵¹ M. Tasiior, V. Hugues, M. Blanchard-Desce, D. T. Gryko, *Chem. Asian J.*, **2012**, *7*, 2656-2661.

⁵² J.-H. Huang, W.-H. Wen, Y.-Y. Sun, P.-T. Chou, J.-M. Fang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5827-5832.

⁵³ a) M. Tasiior, I. Bald, I. Deperasińska, P. J. Cywiński, D. T. Gryko, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 11714-11720; b) M. Tasiior, V. Hugues, M. Blanchard-Desce, D. T. Gryko, *Asian J. Org. Chem.*, **2013**, *2*, 669 – 673.

⁵⁴ M. Grzybowski, E. Głodkowska-Mrówka, T. Stokłosa, D. T. Gryko, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2670–2673.

⁵⁵ M. Grzybowski, V. Hugues, M. Blanchard-Desce, D. T. Gryko, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 12493 – 12501.

⁵⁶ E. H. A. Beckers, S. C. J. Meskers, A. P. H. J. Schenning, Z. Chen, F. Wüthner, R. A. J. Janssen, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6933-6937.

⁵⁷ T. Iwanaga, M. Ogawa, T. Yamauchi, S. Toyota, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 4076-4080.

⁵⁸ K. J. Thorley, J. M. Hales, H. L. Anderson, J. W. Perry, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 7095– 7098.

⁵⁹ a) P. Shao, B. Huang, L. Chen, Z. Liu, J. Qin, H. Gong, S. Dingb, Q. Wang, *J. Mater. Chem.*, **2005**, *15*, 4502–4506; b) J. Iqbal, J. Enevold, C. Larsen, J. Wang, S. Revoju, H. R. Barzegar, T. Wågberg, B. Eliasson, L. Edman, *Sol. Energ. Mat. Sol. Cells*, **2016**, *155*, 348–355.

⁶⁰ M. S. Kwon , J. Gierschner , S.-J. Yoon , S. Y. Park, *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 5487–5492.

⁶¹ a) J. Yoo, S. K. Yang, M.-Y. Jeong, H. C. Ahn, S.-J. Jeon, B. R. Cho, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 645-648; b) H. J. Lee, J. Sohn, J. Hwang, S. Y. Park, H. Choi, M. Cha, *Chem. Mater.*, **2004**, *16*, 456-465; c) J. Wu, Y. Zhao, X. Li, M. Shi, F. Wu, X. Fang, *New J. Chem.*, **2006**, *30*, 1098–1103.

- ⁶² J. Li, F. Meng, H. Tian, J. Mi, W. Jiy, *Chem. Lett.*, **2005**, *34*, 922-923.
- ⁶³ A. Abbotto, L. Beverina, R. Bozio, A. Facchetti, C. Ferrante, G. A. Pagani, D. Pedron, R. Signorini, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1495-1498.
- ⁶⁴ R. Signorini, C. Ferrante, D. Pedron, M. Zerbetto, E. Cecchetto, M. Slaviero, I. Fortunati, E. Collini, R. Bozio, A. Abbotto, L. Beverina, G. A. Pagani, *J. Phys. Chem. A*, **2008**, *112*, 4224–4234.
- ⁶⁵ A. Janiga, E. Glodkowska-Mrowka, T. Stoklosa, D. T. Gryko, *Asian J. Org. Chem.*, **2013**, *2*, 411 – 415.
- ⁶⁶ A. Janiga, D. Bednarska, B. Thorsted, J. Brewerb, D. T. Gryko, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 2874–288.
- ⁶⁷ D. H. Friese, A. Mikhaylov, M. Krzeszewski, Y. M. Poronik, A. Rebane, K. Ruud, D. T. Gryko, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 18364 – 18374.
- ⁶⁸ M. Halik, W. Wenseleers, C. Grasso, F. Stellacci, E. Zojer, S. Barlow, J.-L. Brédas, J. W. Perry, S. R. Marder, *Chem. Commun.*, **2003**, 1490–1491.
- ⁶⁹ A. Nowak-Król, C. J. Wilson, M. Drobizhev, D. V. Kondratuk, A. Rebane, H. L. Anderson, D. T. Gryko, *ChemPhysChem*, **2012**, *13*, 3966 – 3972.
- ⁷⁰ S.-J. Chung, S. Zheng, T. Odani, L. Beverina, J. Fu, L. A. Padilha, A. Biesso, J. M. Hales, X. Zhan, K. Schmidt, A. Ye, E. Zojer, S. Barlow, D. J. Hagan, E. W. Van Stryland, Y. Yi, Z. Shuai, G. A. Pagani, J.-L. Brédas, J. W. Perry, S. R. Marder, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 14444–14445.
- ⁷¹ L. Beverina, M. Crippa, P. Salice, R. Ruffo, C. Ferrante, I. Fortunati, R. Signorini, C. M. Mari, R. Bozio, A. Facchetti, G. A. Pagani, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 3242– 3244.
- ⁷² G. S. He, T.-C. Lin, P. N. Prasad, R. Kannan, R. A. Vaia, L.-S. Tan, *J. Phys. Chem. B*, **2002**, *106*, 11081-11084.
- ⁷³ P.-H. Huang, J.-Y. Shen, S.-C. Pu, Y.-S. Wen, J. T. Lin, P.-T. Chou, M.-C. P. Yeh, *J. Mater. Chem.*, **2006**, *16*, 850–857.
- ⁷⁴ M. Shimada, M. Tsuchiya, R. Sakamoto, Y. Yamanoi, E. Nishibori, K. Sugimoto, H. Nishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 3022 –3026.

- ⁷⁵ a) A. Iqbal, M. Jost, R. Kirchmayr, J. Pfenninger, A. Rochat, O. Wallquist, *Bull. SOC. Chim. Belg.*, **1988**, 97, 615-643; b) Z. Hao, A. Iqbal, *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, 26, 203-213; c) R. Lenz, O. Wallquist, *Surface Coatings International Part B: Coatings Transactions*, **2002**, 85, 19-26; d) B. Tieke, A. R. Rabindranath, K. Zhang, Y. Zhu, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, 6, 830-845; e) C. B. Nielsen, M. Turbiez, I. McCulloch, *Adv. Mater.*, **2013**, 25, 1859-1880; f) S. Qu, H. Tian, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 3039-3051; g) Y. Li, P. Sonar, L. Murphy, W. Hong, *Energy Environ. Sci.*, **2013**, 6, 1684-1710; h) D. Chandran, K.-S. Lee, *Macromol. Res.*, **2013**, 3, 272-283 i) M. Kaur, D. H. Choi, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, 58-77; j) M. Grzybowski, D. T. Gryko, *Adv. Optical Mater.*, **2015**, 3, 280-320; k) W. Li, K. H. Hendriks, M. M. Wienk, R. A. J. Janssen, *Acc. Chem. Res.*, **2016**, 49, 78-85.
- ⁷⁶ E. Q. Guo, P. H. Ren, Y. L. Zhang, H. C. Zhang, W. J. Yang, *Chem. Commun.*, **2009**, 5859-5861.
- ⁷⁷ H. Ftouni, F. Bolze, H. de Rocquigny, J.-F. Nicoud, *Bioconjugate Chem.*, **2013**, 24, 942-950.
- ⁷⁸ Y. Gao, G. Feng, T. Jiang, C. Goh, L. Ng, B. Liu, B. Li, L. Yang, J. Hua, H. Tian, *Adv. Funct. Mater.* **2015**, 25, 2857-2866.
- ⁷⁹ S. Sasaki, G. P.C. Drummen, G.-i. Konishi, *J. Mater. Chem. C*, **2016**, 4, 2731-2743.
- ⁸⁰ E. H. Ghazvini Zadeh, M. V. Bondar, I. A. Mikhailov, K. D. Belfield, *J. Phys. Chem. C*, **2015**, 119, 8864-8875.
- ⁸¹ M. Grzybowski, E. Glodkowska-Mrowka, V. Hugues, W. Brutkowski, M. Blanchard-Desce, D. T. Gryko, *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 9101 - 9110.
- ⁸² E. Heyer, P. Lory, J. Leprince, M. Moreau, A. Romieu, M. Guardigli, A. Roda, R. Ziessel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 2995 -2999.
- ⁸³ A. Nowak-Król, M. Grzybowski, J. Romiszewski, M. Drobizhev, G. Wicks, M. Chotkowski, A. Rebane, E. Górecka, D. T. Gryko, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 8368-8370.
- ⁸⁴ L. Li, Y. Huang, J. Peng, Y. Cao, X. Peng, *J. Mater. Chem. A*, **2013**, 1, 2144-2150.
- ⁸⁵ a) J. Schmitt, V. Heitz, A. Sour, F. Bolze, H. Ftouni, J.-F. Nicoud, L. Flamigni, B. Ventura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 169 -173; b) Md. M. Alam, F. Bolze, C. Daniel,

L. Flamigni, C. Gourlaouen, V. Heitz, S. Jenni, J. Schmitt, A. Sourd, B. Ventura, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2016**, *18*, 21954-21965.

⁸⁶ B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 863–927.

⁸⁷ L. Horner, H. M. R. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.*, **1958**, *91*, 61-63.

⁸⁸ W. S. Wadsworth, W. D. Emmonds, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1733–1738.

⁸⁹ S. K. Thompson, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3386–3388.

⁹⁰ M. Monçalves, D. S. Rampon, P. H. Schneider, F. S. Rodembusch, C. C. Silveira, *Dyes Pigm.*, **2014**, *102*, 71-78.

⁹¹ E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1898**, *31*, 2596–2619.

⁹² R. H. Vekariya, H. D. Patel, *Synth. Commun.*, **2014**, *44*, 2756-2788.

⁹³ L. Liu, H. Li, X. Zhang, Y. Wei, J. Li, W. Tian, *J. Mater. Sci.*, **2014**, *49*, 5279-5288.

⁹⁴ T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 581.

⁹⁵ R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320–2322.

⁹⁶ a) N. Whitcombe, K. K. (M.) Hii, S. Gibson, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7449-7476; b) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066; c) F.-X. Felpin, L. Nassar-Hardy, F. Le Callonnec, E. Fouquet, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 2815-2831.

⁹⁷ Z. Liu a, D. Cao, Y. Chen, Q. Fang, *Dyes Pigm.*, **2010**, *86*, 63-67.

⁹⁸ N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 3437-3440.

⁹⁹ a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457-2483; b) N. E. Leadbeater, *Chem. Commun.*, **2005**, 2881-2902; c) F.-S. Han, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 5270-5298; d) A. Kumar, G. K. Rao, S. Kumar, A. K. Singh, *Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 5200-5223 e) G. Hervé, G. Sartori, G. Enderlin, G. Mackenzie, C. Len, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 18558-18594; f) N. E. Leadbeater, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 1515-1518; g) A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 412-443.

¹⁰⁰ a) M. M. Heravi, E. Hashemi, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 9145-9178; b) D. S. Ennis, J. McManus, W. Wood-Kaczmar, J. Richardson, G. E. Smith, A. Carstairs, *Org. Process Res.*

Dev., **1999**, *3*, 248–252; c) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9633–9695.

¹⁰¹ T. Iwanaga, M. Ogawa, T. Yamauchi, S. Toyota, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 4076–4080.

¹⁰² K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 4467–4470.

¹⁰³ a) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 874–922; b) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5084–5121; c) M. Bakherad, *Appl. Organometal. Chem.*, **2013**, *27*, 125–140; d) M Schilz, H. Plenio, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 2798–2807.

¹⁰⁴ A. Tougerti, S. Negri, A. Jutand, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 666 – 676.

¹⁰⁵ C. K. Frederickson, M. M. Haley, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 11241–11245.

¹⁰⁶ a) M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.*, **1983**, *12*, 927–928; b) L. Dale Boger, J. S. Panek, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3175–3178.

¹⁰⁷ A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7901–7902.

¹⁰⁸ F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 5969–5970.

¹⁰⁹ C. Tang, P. Hu, E. Ma, M. Huang, Q. Zheng, *Dyes Pigm.*, **2015**, *117*, 7–15.

¹¹⁰ H. Y. Woo, D. Korystov, A. Mikhailovsky, T.-Q. Nguyen, G. C. Bazan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13794–13795.

¹¹¹ S. B. Hendi, US ptent 6 361 594 B1, **2002**.

¹¹² T. Potrawa, H. Langhals, *Chem. Ber.*, **1987**, *120*, 1075–1078.

¹¹³ J. Dhar, N. Venkatramaiah, Anitha A., S. Patil, *J. Mater. Chem., C* **2014**, *2*, 3457–3466.

¹¹⁴ Valeur, B. *Molecular Fluorescence Principles and Applications*, Wiley-VCH, **2002**.

¹¹⁵ J. Dhar, N. Venkatramaiah, Anitha A., S. Patil, *J. Mater. Chem. C*, **2014**, *2*, 3457.

¹¹⁶ M. Pawlicki, H. A. Collins, R. G. Denning, H. L. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 3244–3266

¹¹⁷ A. C. Rochat, L. Cassar, A. Iqbal, EP 0 094 911 A2, **1983**.

- ¹¹⁸ E. H. Ghazvini Zadeh, M. V. Bondar, I. A. Mikhailov, K. D. Belfield, *J. Phys. Chem. C*, **2015**, *119*, 8864–8875.
- ¹¹⁹ A. El-Shafei, WO 2013 049 019 A1, **2013**.
- ¹²⁰ L. I. Mastafanova, G. P. Zhikhareva, N. N. Kutina, A. S. Siroko, I. F. Faermark, R. D. Syubaev, G. Ya. Shvarts, M. D. Mashkovskii, L. N. Yakhontov, *Pharm. Chem. J.*, **1988**, *22*, 212-220.
- ¹²¹ C. Copéret, H. Adolfsson, T.-A. V. Khuong, A. K. Yudin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1740–1741.
- ¹²² M. Duan, W. M. Kazmierski, P. Y. Chong, F. DeAnda, M. Edelstein, R. Ferris, J. Peckham, P. Wheelan, Z. Xiong, H. Zhang, R. Nishizawa, Y. Takaoka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 6470–6475.
- ¹²³ Rozprawa doktorska Marka Grzybowskiiego.
- ¹²⁴ G. M. Fischer, C. Jüngst, M. Isomäki-Kron Dahl, D. Gauss, H. M. Möller, E. Daltrozzi, A. Zumbusch, *Chem. Commun.*, 2010, *46*, 5289–5291.
- ¹²⁵ a) Y. Qu, J. Hua, H. Tian, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3320–3323; b) Y. Qu, S. Qu, L. Yang, J. Hua, D. Qu, *Sens. Actuators, B*, **2012**, *173*, 225–233; c) C. Yang, M. Zheng, Y. Li, B. Zhang, J. Li, L. Bu, W. Liu, M. Sun, H. Zhang, Y. Tao, S. Xue, W. Yang, *J. Mater. Chem. A*, **2013**, *1*, 5172–5178; d) Y. Li, M. Zheng, J. Wang, Y. Gao, B. Zhang, W. Yang, *Dyes Pigm.*, **2014**, *104*, 97–101; e) D. Aigner, B. Ungerbock, T. Mayr, R. Saf, I. Klimant, S. M. Borisov, *J. Mater. Chem. C*, **2013**, *1*, 5685–5693.
- ¹²⁶ T. Yamagata, J. Kuwabara, T. Kanbara, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 1596–1599.
- ¹²⁷ E. Krystkowiak, K. Dobek, G. Budziński, A. Maciejewski, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2012**, *11*, 1322.
- ¹²⁸ a) G. Qian, J. Qi, Z.-Y. Wang, *J. Mater. Chem.*, **2012**, *22*, 12867-12873; b) E. Ripaud, D. Demeter, T. Rousseau, E. Boucard-Cétol, M. Allain, R. Po, P. Leriche, J. Roncali, *Dyes Pigm.*, **2012**, *95*, 126-133; c) S. Levesque, D. Gendron, N. Berube, F. Grenier, M. Leclerc, M. Cote, *J. Phys. Chem. C*, **2014**, *118*, 3953–3959.
- ¹²⁹ a) G. M. Fischer, A. P. Ehlers, A. Zumbusch, E. Daltrozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3750–3753; b) G. M. Fischer, M. Isomäki-Kron Dahl, I. Göttker-Schnetmann, E.

Daltrozzo, A. Zumbusch, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 4857–4864; c) G. M. Fischer, C. Jungst, M. Isomaki-Krondahl, D. Gauss, H. M. Moller, E. Daltrozzo, A. Zumbusch, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 5289–5291; d) G. M. Fischer, M. K. Klein, E. Daltrozzo, A. Zumbusch, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 3421–3429 e) G. M. Fischer, E. Daltrozzo, A. Zumbusch, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1406–1409; f) S. Wiktorowski, G. M. Fischer, M. J. Winterhalder, E. Daltrozzo, A. Zumbusch, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2012**, *14*, 2921–2928, g) S. Wiktorowski, C. Rosazza, M. J. Winterhalder, E. Daltrozzo, A. Zumbusch, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 4755–4758; h) T. Marks, E. Daltrozzo, A. Zumbusch, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 6494–6504.

¹³⁰ W. Yue, S.-L. Suraru, D. Bialas, M. Müller, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 6159–6162.

¹³¹ a) B. Chen, Y. Yang, P. Cheng, X. Chen, X. Zhan, J. Qin, *J. Mater. Chem. A*, **2015**, *3*, 6894–6900; b) M. Grzybowski, A. Jeżewski, I. Deperasińska, D. H. Friese, M. Banasiewicz, V. Hugues, B. Kozankiewicz, M. Blanchard-Desce, D. T. Gryko, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 2025–2033.

¹³² R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1963**, *2*, 633–645.

¹³³ a) D. T. Gryko, M. Gałęzowski, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1749–1752; b) M. Gałęzowski, D. T. Gryko, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5942–5950; c) J. C. Wong, G. Tang, X. Wu, C. Liang, Z. Zhang, L. Guo, Z. Peng, W. Zhang, X. Lin, Z. Wang, J. Mei, J. Chen, S. Pan, N. Zhang, Y. Liu, M. Zhou, L. Feng, W. Zhao, S. Li, C. Zhang, M. Zhang, Y. Rong, T.-G. Jin, X. Zhang, S. Ren, Y. Ji, R. Zhao, J. She, Y. Ren, C. Xu, D. Chen, J. Cai, S. Shan, D. Pan, Z. Ning, X. Lu, T. Chen, Y. He, L. Chen, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 8903–8925; d) E. Amata, N. D. Bland, R. K. Campbell, M. P. Pollastri, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 2832–2835

¹³⁴ a) D. T. Gryko, M. K. Rogacki, J. Klajn, M. Gałęzowski, D. K. Stępień, M. K. Cyrański, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2020–2023; b) V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh, G.-V. Roschenthaler, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 5884–5892; c) Z.-B. Yu, X.-L. Liu, B.-W. Pan, B. Chen, Y. Zhou, H.-L. Wang, *Synth. Commun.*, **2014**, *44*, 530–539.

¹³⁵ O. Tsuge, S. Kanemasa, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1989**, *45*, 231–349.

¹³⁶ a) M. R. Wasielewski, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1910–1921; b) A. Magnuson, M. Anderlund, O. Johansson, P. Lindblad, R. Lomoth, T. Polivka, S. Ott, K. Stensjö, S. Styring, V. Sundström, L. Hammarström, *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, 1899–1909.

- ¹³⁷ Z. R. Grabowski, K. Rotkiewicz, W. Rettig, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3899–4032.
- ¹³⁸ C. J. H. Morton, R. L. Riggs, D. M. Smith, N. L. Westwood, P. Lightfoot, A. M. Z. Slawin, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 727–738.
- ¹³⁹ W. Yue, S.-L. Suraru, D. Bialas, M. Müller, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 6159–6162.
- ¹⁴⁰ R. L. Riggs, C. J. H. Morton, A. M. Z. Slawin, D. M. Smith, N. J. Westwood, W. S. D. Austen, K. E. Stuart, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11230–11243.
- ¹⁴¹ C. J. H. Morton, R. Gilmour, D. M. Smith, P. Lightfoot, A. M. Z. Slawin, E. J. MacLean, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5547–5565.
- ¹⁴² T. Hirota, H. Fujita, K. Sasaki, T. Namba, S. Hayakawa, *J. Heterocyclic Chem.*, **1986**, *23*, 1347.
- ¹⁴³ S. Vedachalam, J. Zeng, B.K. Gorityala, M. Antonio, X.-W. Liu, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 352-355.
- ¹⁴⁴ T. Hirota, H. Fujita, K. Sasaki, T. Namba and S. Hayakawa, *J. Heterocyclic Chem.*, **1986**, *23*, 1347
- ¹⁴⁵ T. Hirota, H. Fujita, K. Sasaki, T. Namba, S. Hayakawa, *J. Heterocyclic Chem.*, **1986**, *23*, 1347.
- ¹⁴⁶ W. Zhou, W. Chena, L. Wang, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 4172-4178.
- ¹⁴⁷ T. Horaguchi, C. Tsukada, E. Hasegawa, T. Shimizu, T. Suzuki, K. Tanemura, *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, *28*, 1261-1272.
- ¹⁴⁸ B. Anxionnat, D. Gomez Pardo, G. Ricci, K. Rossen, J. Cossy, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3876–3879.
- ¹⁴⁹ X. Zhang, J. E. Tellew, Z. Luo, M. Moorjani, E. Lin, M. C. Lanier, Y. Chen, J. P. Williams, J. Saunders, S. M. Lechner, S. Markison, T. Joswig, R. Petroski, J. Piercey, W. Kargo, S. Malany, M. Santos, R. S. Gross, J. Wen, K. Jalali, Z. O'Brien, C. E. Stotz, M. I. Crespo, J.-L. Díaz, D. H. Slee, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 7099-7110.
- ¹⁵⁰ D. Zhang, H. Sun, L. Zhang, Y. Zhou, C. Li, H. Jiang, K. Chen, H. Liu, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 2909-2911.



B. Org. 350/16

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.390/16



9000000194863