

# Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

## *Fotokatalityczna funkcjonalizacja azotowych pierścieni heteroaromatycznych z utworzeniem wiązania C–C*

Łukasz Wojciech Ciszewski

A-21-6  
K-C-130  
K-C-125  
K-Q-172

Promotor:

**prof. dr hab. Dorota Gryko**



B. Onp.  
449/24

Praca przedłożona

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

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.449/24**



10000000116593

Warszawa 2023

<https://rcin.org.pl>



Instytut Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk



B. Owp.  
448/24

Fotokatalizacyjne funkcjonalizacje azotowych pierścieni  
heterocatomatycznych z utworzeniem wiązania C-C

Lukasz Wojciech Grawski



Pracownik  
prof. dr hab. Dorota Gryko



Praca przedłożona

Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk  
celowi uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Wrocław 2023



**Pragnę serdecznie podziękować wszystkim tym,  
który przyczynili się do powstania niniejszej pracy:**

**prof. Dorocie Gryko**, za cierpliwość i wsparcie udzielone podczas wykonywania niniejszej pracy oraz za zaufanie i zrozumienie zwiększonej potrzeby niezależności, dzięki któremu mogłem w pełni rozwijać umiejętności z zakresu chemii organicznej i nie tylko.

**dr Katarzynie „KRJ” Rybickiej-Jasińskiej**, za wspólną pracę przy projektach, która pomogła mi ukształtować umiejętności badawcze niezbędne w samodzielnej pracy naukowej.

**dr Michałowi „Misiowi” Ociepie**, za merytoryczną krytykę i chęć dzielenia się szeroką wiedzą.

**Joannie „Dżoannie” Turkowskiej i Katarzynie „Orzeł” Orłowskiej**, za godziny spędzone we wspaniałej atmosferze laboratorium nr 118.

**Jakubowi Durce**, za pomoc przy projekcie oraz zadawanie skłaniających do myślenia pytań.

**Pozostałym członkom zespołu XV**, za wspaniałą atmosferę pracy oraz cenne wskazówki, a w szczególności:

**Krzysztofowi Dworakowskiemu oraz Tomaszowi Wdowikowi**, za miło spędzony pod wyciągiem czas.

**Markowi „Marasowi” Szymańskiemu**, za rozmowy na temat chemii i nie tylko.

**Żonie Agacie**, za cierpliwość i wsparcie okazane mi podczas przygotowania niniejszej pracy.

**Rodzicom**







**Praca doktorska została wykonana w ramach projektów:**



Ministerstwo Nauki  
i Szkolnictwa Wyższego



Diamantowy  
Grant

*Fotokatalityczne, bezpośrednie alkirowanie związków zawierających  
pięcioczłonowe pierścienie heteroaromatyczne*

Realizowanego w ramach programu „Diamantowy Grant”  
Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego  
Numer grantu: 0205/DIA/2016/45

oraz



NARODOWE CENTRUM NAUKI

*Fotokatalityczna funkcjonalizacja azotowych pierścieni heteroaromatycznych  
z utworzeniem wiązania C–C*

Realizowanego w ramach programu „Etiuda 7”  
Narodowego Centrum Nauki  
Numer grantu: 2019/32/T/ST4/00426







### Wyniki przedstawione w niniejszej pracy zostały opublikowane w artykułach:

- Ciszewski, Ł. W.; Durka, J.; Gryko, D.  
*Photocatalytic Alkylation of Pyrroles and Indoles with  $\alpha$ -Diazo Esters.*  
*Org. Lett.* **2019**, 21, 7028.
- Ciszewski, Ł. W.; Gryko, D.  
*Pyridine N -Oxides as HAT Reagents for Photochemical C–H Functionalization of Electron-Deficient Heteroarenes.*  
*Chem. Commun.* **2022**, 58, 10576.
- Empel, C.; Jana, S.; Ciszewski, Ł. W.; Zawada, K.; Pei, C.; Gryko, D.; Koenigs, R. M.  
*C–H Functionalization of Heterocycles with Triplet Carbenes by Means of an Unexpected 1,2-Alkyl Radical Migration.*  
*Chem. – A Eur. J.* **2023**, 29. <https://doi.org/10.1002/chem.202300214>.

### Spis publikacji niebędących częścią pracy doktorskiej:

- Rybicka-Jasińska, K.; Ciszewski, Ł. W.; Gryko, D. T.; Gryko, D.  
*C–C Bond Forming Reactions Catalyzed by Chiral Metalloporphyrins.*  
*J. Porphyr. Phthalocyanines* **2016**, 20, 76.
- Rybicka-Jasińska, K.; Ciszewski, Ł. W.; Gryko, D.  
*Photocatalytic Reaction of Diazo Compounds with Aldehydes.*  
*Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1671.
- Ciszewski, Ł. W.; Smoleń, S.; Gryko, D.  
*Photoorganocatalytic  $\alpha$ -Oxyamination of Aldehydes.*  
*Arkivoc* **2016**, 2017, 251.
- Ciszewski, Ł. W.; Rybicka-Jasińska, K.; Gryko, D.  
*Recent Developments in Photochemical Reactions of Diazo Compounds.*  
*Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 432.

### Wyniki przedstawione w niniejszej pracy były prezentowane na konferencjach międzynarodowych:

- **COST CHAOS Training School, Tallinn, Estonia**, sierpień 2017 r.  
*Photoalkylation of electron-rich heteroarenes with diazo compounds.*  
Wystąpienie ustne
- **German-Polish-Baltic Conference on Organic Chemistry, Hamburg, Niemcy**, maj 2018 r.  
*Photoalkylation of electron-rich heteroarenes with  $\alpha$ -diazo esters*  
Wystąpienie ustne
- **II COST CHAOS Training School, Ateny, Grecja**, wrzesień 2019 r.  
*Photoalkylation of electron-rich heteroarenes with diazo compounds.*  
Poster





## Streszczenie

Fotochemia w zakresie widzialnym, poza oczywistą zaletą możliwości wykorzystania darmowego, niewyczerpalnego z punktu widzenia ludzkości, źródła energii – słońca, pozwala na pokonanie wysokich barier aktywacji w łagodnych warunkach, co sprzyja selektywności reakcji, w skrajnym przypadku pozwalając otrzymywać produkty niedostępne drogą reakcji termicznych. Bardzo rzadko do przeprowadzenia użytecznej syntetycznej przemiany wystarczy proste naświetlenie mieszaniny reakcyjnej – w butelce wody gazowanej ustawionej na parapecie nie nastąpi fotosynteza, chociaż obecne są wszystkie substraty. Aby otrzymać pożądany produkt konieczny jest dodatek fotokatalizatora – barwnika absorbującego światło. Dopiero odkrycie katalizy fotoredoks przyniosło prawdziwy wzrost popularności procesów fotochemicznych w syntezie, który obserwujemy w ostatnich latach.

Azotowe pierścienie heteroaromatyczne często występują w szkieletach związków o znaczeniu biologicznym, także farmaceutyków. Dlatego możliwość ich łatwej syntezy i funkcjonalizacji jest niezwykle istotna z punktu widzenia ludzkości. W literaturze znanych jest wiele metod syntezy azotowych pierścieni heteroaromatycznych, jednak w przypadku optymalizacji struktury np. farmaceutyku, liganda, bloku budulcowego, każdorazowe budowanie odpowiednio podstawionego pierścienia heteroaromatycznego (tzw. synteza *de novo*) jest nieefektywne. W tym przypadku najistotniejsze jest otrzymanie pożądanego produktu w rozsądnej ilości, w jak najmniejszej ilości etapów. Dlatego preferowanym sposobem syntezy pochodnych aromatycznych pierścieni heterocyklicznych jest ich funkcjonalizacja, w szczególności rozbudowa ich szkieletu węglowego, a więc tworzenie nowego wiązania C(sp<sup>2</sup>)–C.

**Celem niniejszej pracy było opracowanie nowych metod funkcjonalizacji azotowych pierścieni heteroaromatycznych z utworzeniem wiązania C–C, wykorzystujących promieniowanie z zakresu widzialnego do aktywacji substratów.**

W pierwszej części pracy zastosowałem, odkrytą w zespole XV, możliwość wykorzystania diazo związków w roli czynników alkilujących do funkcjonalizacji pierścieni indoli i piroli. Generowane z diazoestrów, w wyniku reakcji z [Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>]\*, I- albo II-rzędowe rodniki alkilowe atakują azotowe pierścienie heteroaromatyczne w pozycji C2, a odpowiednie produkty powstają z dobrą wydajnością i selektywnością. Dodatkową zaletą opracowanej metody jest konieczność dodatku niewielkiej ilości fotokatalizatora, oraz jej łatwa skalowalność. We współpracy z zespołem Königsza opracowana została komplementarna metoda pozwalająca na funkcjonalizację indoli w pozycji C3. Badania mechanistyczne pokazały, że w tym przypadku reakcja zachodzi przez tripletowy karben – w przeciwieństwie do procesu C2-alkilowania, w którym udział biorą rodniki.

W drugiej części pracy, badając reakcje typu Minisci'ego odkryłem, niewykorzystaną dotychczas w syntezie organicznej reaktywność *N*-tlenków pirydyn, które pełniły rolę reagentów HAT w reakcji alkilowania ubogich w elektrony azotowych pierścieni heteroaromatycznych. Tworzenie się EDA-kompleksu między heterocyklem a *N*-tlenkiem pozwala prowadzić reakcje bez dodatku fotokatalizatora, a tworzący się w wyniku naświetlania rodnik *N*-oksyłowy pozwala na generowanie rodników z szerokiego spektrum formalnych donorów atomu wodoru – alkanów, alkenów, amidów oraz eterów. Produkty funkcjonalizacji prostych chinolin powstają z wysokimi wydajnościami, jednak ze względu na konieczność tworzenia się EDA-kompleksu pomiędzy substratem a *N*-tlenkiem zakres stosowalności pierścieni heterocyklicznych jest nieco ograniczony.



## Abstract

Visible light photochemistry, aside from the obvious advantage – the ability to utilize free and inexhaustible energy source, the sun, allows to overcome high activation barriers under mild conditions, favors reaction selectivity, and in extreme cases promotes the formation of products inaccessible through thermal reactions. However, as most organic compounds does not absorb in visible region, it is rare for a synthetic transformation to be achieved by simple irradiation of the mixture of substrates. Photosynthesis does not occur in a bottle of carbonated water left on a windowsill, even though all substrates are present. To obtain the desired product, a photocatalyst must be used. Discovery of photoredox catalysis has enabled a renaissance of photochemical processes observed in recent years.

Nitrogen-containing heteroaromatic ring are common motifs of bioactive compounds, including pharmaceuticals. Therefore, development of straightforward pathways for their synthesis and functionalization is incredibly important. In the literature a handful of methods for the synthesis of nitrogen-containing rings is present, however to optimize the structure of a APIs, ligands or building blocks, building a suitably substituted heteroaromatic ring from scratch (*de novo* synthesis) is inefficient. For that purpose the key goals are to obtain desired product in reasonable quantities and in as few steps as possible. Therefore, the preferred method for the synthesis of aromatic heterocyclic ring derivatives is their functionalization, particularly expansion of their carbon skeleton by the formation of a new C(sp<sup>2</sup>)-C bond.

**The aim of this work was to develop new methods for functionalization of nitrogen-containing heteroaromatic rings with the formation of a C-C bond, using visible light to activate the substrates.**

In the first part of the work the possibility of using diazo compounds as alkylating agents for the functionalization of indole and pyrrole rings was examined. Primary or secondary alkyl radical, generated from diazoesters, attacks the nitrogen-containing heteroaromatic rings at C2 position, resulting in formation of the corresponding products selectively and in good yields. Moreover the method requires unprecedentedly low catalyst loading, tolerates variety of functional groups in both heteroaromatic substrates and diazo compounds, and is easily scalable. Studies on the use of diazoesters for the functionalization of indoles and pyrroles under light irradiation were continued in collaboration with Königs *et. al.*. As a result, a complementary method for the functionalization of indoles at C3 position was developed. Mechanistic studies showed that in this case, the reaction occurs through a triplet carbene, in contrast to the C2-alkylation process in which radicals are involved.

In the second part of the work, previously unknown reactivity of pyridine *N*-oxides was discovered. They served as HAT reagents for generation of alkyl radicals in functionalization of electron-poor nitrogen-containing heteroaromatic rings. The formation of an electron donor-acceptor (EDA) complex between aromatic heterocycle and the *N*-oxide enables the reaction to be carried out without the need for a photocatalyst. *N*-Oxyl radical generated by irradiation of the EDA complex, abstracts hydrogen from a wide range of formal hydrogen atom donors – alkanes, alkenes, amides, and ethers, generating corresponding radicals. The products of functionalization of simple quinolines are formed with high efficiency, however, the necessity of the EDA complex formation requires fine tuning of the *N*-oxide structure in order to functionalize different heteroaromatic rings effectively.

## Wykaz skrótów

<b>4CzIPN</b>	4,6-dicyjano-1,2,3,5-tetrakis(9-karbazoilo) benzen
<b>Ac</b>	acetyl
<b>AcOEt</b>	octan etylu
<b>API</b>	ang. <i>active pharmaceutical ingredient</i> – substancja czynna wyrobu farmaceutycznego
<b>BDD</b>	ang. <i>boron-doped diamond</i> – diament domieszkowany borem, materiał elektrody
<b>BET</b>	ang. <i>back electron transfer</i> – wsteczny transfer elektronu
<b>bezw.</b>	bezwodny
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -butoksykarbonyl
<b>bpm</b>	2,2'-bipirymidyna
<b>bpy</b>	2,2'-bipirydyna
<b>BP</b>	benzofenon
<b>BPO</b>	ang. <i>benzoyl peroxide</i> – nadtlenek benzoilu
<b>Bz</b>	benzoil
<b>Cbz</b>	(benzyloksy)karbonyl
<b>CFL</b>	ang. <i>compact fluorescent lamp</i> – świetlówka kompaktowa
<b>Cp</b>	cyklopentadienyl
<b>Cy</b>	cykloheksyl
<b>Cyp</b>	cyklopentyl
<b>Da</b>	dalton – jednostka masy atomowej
<b>DABCO</b>	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
<b>DCE</b>	1,2-dichloroetan
<b>DCM</b>	dichlorometan
<b>DG</b>	ang. <i>directing group</i> – grupa kierująca
<b>DMA</b>	<i>N,N</i> -dimetyloacetamid
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
<b>dmg</b>	dimetylogliksym
<b>DMSO</b>	dimetylosulfotlenek
<b>dppm</b>	1,1-bis(difenylofosfino)metan
<b>dr</b>	ang. <i>diastereomeric ratio</i> – stosunek diastereoizomerów
<b>dtbbpy</b>	5,5'-ditertbutylo-2,2'-bipirydyna
<b>EDA</b>	ang. <i>ethyl diazoacetate</i> – diazoocetan etylu
<b>EDA-kompleks</b>	kompleks elektronodonorowo-elektronoakceptorowy
<b>ee</b>	ang. <i>enantiomeric excess</i> – nadmiar enancjomeryczny
<b>EPR</b>	ang. <i>electron paramagnetic resonance</i> – spektroskopia elektronowego rezonansu paramagnetycznego.
<b>ESI-MS</b>	ang. <i>electrospray ionisation mass spectrometry</i> – spektrometria mas z jonizacją techniką elektrozpylania
<b>GC</b>	chromatografia gazowa
<b>GC-MS</b>	chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas
<b>HAT</b>	ang. <i>hydrogen atom transfer</i> – transfer atomu wodoru
<b>d-HAT</b>	ang. <i>direct hydrogen atom transfer</i> – bezpośrednie przeniesienie atomu wodoru
<b>i-HAT</b>	ang. <i>indirect hydrogen atom transfer</i> – pośrednie przeniesienie atomu wodoru
<b>HFI</b>	1,1,1,3,3,3-heksafluoropropan-2-ol



<b>HRMS</b>	ang. <i>high resolution mass spectrometry</i> – wysokorozdzielcza spektrometria mas
<b>iBu</b>	izobutyl
<b>in situ</b>	w miejscu
<b>iPr</b>	izopropyl
<b>LED</b>	ang. <i>light emitting diode</i> – dioda elektroluminescencyjna
<b>LSF</b>	ang. <i>late stage functionalization</i> – funkcjonalizacja na późnym etapie syntezy
<b>NHPI</b>	<i>N</i> -hydroksyftalimid
<b>mCPBA</b>	kwas <i>meta</i> -chloronadbenzoesowy
<b>Ms</b>	mesyl – metanosulfonyl
<b>MNP</b>	2-metylo-2-nitrozopropan, pułapka rodnikowa stosowana w EPR
<b>nBu</b>	<i>n</i> -butyl
<b>p.p.</b>	punkt procentowy
<b>PC</b>	ang. <i>photocatalyst</i> – fotokatalizator
<b>PCET</b>	ang. <i>proton coupled electron transfer</i> – sprzężony transfer elektronu i protonu
<b>PG</b>	ang. <i>protecting group</i> – grupa zabezpieczająca
<b>phen</b>	1,10-fenantrolina
<b>ppy</b>	2-fenylopirydyna
<b>Pr</b>	propyl
<b>py</b>	pirydyna
<b>sBu</b>	<i>sec</i> -butyl
<b>SCE</b>	ang. <i>standard calomel electrode</i> – standardowa elektroda kalomelowa
<b>SET</b>	ang. <i>single electron transfer</i> – transfer niesparowanego elektronu
<b>Solarbox</b>	symulator światła słonecznego (nazwa handlowa Solarbox 1500E) firmy CO.FO.ME.GRA.
<b>SOMO</b>	ang. <i>single occupied molecular orbital</i> – orbital molekularny zajęty przez pojedynczy elektron
<b>TABDT</b>	ang. <i>Tetra-<i>n</i>-ButylAmmonium DecaTungstate</i> – dekawolframian tetra- <i>n</i> -butyloamoniowy
<b>TBAF</b>	fluorek tetrabutylamoniowy
<b>tBu</b>	<i>tert</i> -butyl
<b>TEMPO</b>	2,2,6,6-tetrametylopiperydyn-1-oksyl
<b>Tf</b>	triflyl – trifluorometanosulfonyl
<b>TFA</b>	ang. <i>trifluoroacetic acid</i> – kwas trifluorooctowy
<b>TFAA</b>	ang. <i>trifluoroacetic anhydride</i> – bezwodnik trifluorooctowy
<b>Th</b>	thomson, jednostka stosunku masy do ładunku ( $m/z$ ) równa $1 \frac{\text{Da}}{e}$
<b>THF</b>	tetrahydrofuran
<b>THP</b>	tetrahydropiran
<b>TLC</b>	ang. <i>thin layer chromatography</i> – chromatografia cienkowarstwowa
<b>TMEDA</b>	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametyloetylenodiamina
<b>TS</b>	ang. <i>transition state</i> – stan przejściowy
<b>TTMS</b>	tris(tymetylosililo)silan
<b>UV-A</b>	promieniowanie ultrafioletowe o długości fali w zakresie 315-380 nm
<b>UV-C</b>	promieniowanie ultrafioletowe o długości fali w zakresie 100-280 nm
<b>vs.</b>	łac. <i>versus</i> – względem
<b>XAT</b>	ang. <i>halogen atom transfer</i> – transfer atomu halogenu

## Spis Treści

<b>1. Założenia i cel pracy .....</b>	<b>15</b>
<b>2. Wstęp literaturowy .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1. Azotowe pierścienie heteroaromatyczne we współczesnej chemii organicznej .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2. Klasyczne metody modyfikacji azotowych pierścieni heterocyklicznych – rys historyczny ..</b>	<b>17</b>
<b>2.3. Wykorzystanie światła widzialnego w nowoczesnej chemii organicznej.....</b>	<b>18</b>
<b>2.4. Kataliza fotoredoks w C–H funkcjonalizacji azotowych pierścieni heteroaromatycznych..</b>	<b>19</b>
2.4.1. Halogenki alkilowe i aryłowe.....	19
2.4.2. Chlorki sulfonyłowe .....	25
2.4.3. Związki karbonyłowe .....	27
2.4.4. Sole diazoniowe.....	35
2.4.5. Inne pochodne amin .....	36
2.4.6. Związki boroorganiczne.....	37
2.4.7. Donory atomu wodoru.....	40
<b>2.5. Podsumowanie .....</b>	<b>44</b>
<b>3. Badania własne .....</b>	<b>45</b>
<b>3.1. Wprowadzenie .....</b>	<b>45</b>
<b>3.2. Fotokatalityczne, bezpośrednie alkiłowanie związków zawierających pięcioczątonowe pierścienie heteroaromatyczne .....</b>	<b>45</b>
3.2.1. Związki Diazoorganiczne .....	45
3.2.2. Optymalizacja warunków reakcji .....	47
3.2.3. Badanie zakresu stosowalności metody (I) .....	51
3.2.4. Badania mechanistyczne (I).....	52
3.2.5. Optymalizacja dodatków.....	56
3.2.6. Badania mechanistyczne (II).....	57
3.2.7. Badanie zakresu stosowalności metody (II) .....	58
3.2.8. Podsumowanie .....	59
<b>3.3. Funkcjonalizacja indoli w pozycji C3.....</b>	<b>59</b>
3.3.1. Badania mechanistyczne .....	60
<b>3.4. N-Tlenki pirydyn jako reagenty HAT w fotochemicznej C–H funkcjonalizacji ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych.....</b>	<b>63</b>
3.4.1. Eksperymenty wstępne i optymalizacja warunków reakcji .....	65
3.4.2. Badanie zakresu stosowalności metody.....	70
3.4.3. Badania mechanistyczne .....	73
3.4.4. Podsumowanie .....	76
<b>4. Podsumowanie i wnioski .....</b>	<b>78</b>
<b>5. Część Eksperymentalna .....</b>	<b>79</b>
<b>5.1. Informacje ogólne.....</b>	<b>79</b>
<b>5.2. Naświetlanie reakcji.....</b>	<b>79</b>
<b>5.3. Fotokatalityczne, bezpośrednie alkiłowanie związków zawierających pięcioczątonowe pierścienie heteroaromatyczne .....</b>	<b>83</b>





5.3.1.	Synteza diazo związków <b>13b'</b> , <b>13f'</b> , <b>59a-b</b> .....	81
5.3.2.	Synteza pochodnych indolu <b>15'</b> , <b>16b'</b> , <b>17'</b> , <b>19'</b> , <b>28'</b> , <b>31'</b> , <b>32b'-d'</b> .....	83
5.3.3.	Ogólne procedury fotokatalitycznego alkirowania indoli i piroli diazoestrami .....	86
5.3.4.	Charakterystyka produktów fotokatalitycznego alkirowania indoli i piroli .....	87
<b>5.4.</b>	<b>N-Tlenki pirydyn jako reagenty HAT w fotochemicznej C–H funkcjonalizacji ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych .....</b>	<b>99</b>
5.4.1.	Ogólne procedury indukowanego światłem alkirowania ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych.....	99
5.4.2.	Charakterystyka produktów fotoindukowanego alkirowania ubogich w elektrony azotowych heteroarenów prekursorami rodników. ....	101
<b>6.</b>	<b>Bibliografia .....</b>	<b>113</b>

## 1. Założenia i cel pracy

Od stuleci ludzkość zużywa zasoby naturalne, generując ogromne ilości zanieczyszczeń i niszcząc naszą planetę. Obecnie uważa się, że to właśnie przemysł chemiczny oraz energetyczny są głównymi sprawcami degradacji środowiska naturalnego. Zatem, zmierzając do redukcji emisji szkodliwych substancji należy opracowywać nowe rozwiązania technologiczne wykorzystujące odnawialne źródła energii. W dążeniu do tego celu powinniśmy wzorować się na naturze, której istnienie opiera się na eksploatacji potężnego źródła energii odnawialnej – światła słonecznego. Dla chemika organika oznacza to bezpośrednie zastosowanie światła widzialnego w syntezie użytecznych związków organicznych.

Zalety zastosowania światła w syntezie organicznej zostały zauważone już w 1912 roku przez wizjonera Giacomo Ciamiciana, który na łamach *Science* pisał „*Na jałowych pustkowiach wyrosną fabryczne kolonie, bez dymu, bez kominów, a ze szklanymi rurami (...) w których zachodzić będą procesy fotochemiczne, wcześniej będące tajemnicą roślin*”.<sup>1</sup> Niestety, bardzo rzadko do osiągnięcia zamierzonego celu wystarczy proste naświetlenie mieszaniny reakcyjnej – w butelce wody gazowanej ustawionej na parapecie nie nastąpi fotosynteza, chociaż obecne są wszystkie substraty. Aby otrzymać pożądany produkt konieczny jest dodatek fotokatalizatora – barwnika absorbującego światło. Dopiero odkrycie katalizy fotoredoks przyniosło prawdziwy wzrost popularności procesów fotochemicznych w syntezie, który obserwujemy w ostatnich latach.

Popularyzacja tej gałęzi chemii nie jest jedynym powodem, dla którego spora część chemików postanowiła poświęcić swoje kariery opracowywaniu metod syntetycznych wykorzystujących fotochemię w zakresie widzialnym. Poza oczywistą zaletą wykorzystywania darmowego, niewyczerpalnego z punktu widzenia ludzkości źródła energii, takie podejście pozwala na pokonanie wysokich barier aktywacji w łagodnych warunkach, co sprzyja selektywności, w skrajnym przypadku pozwalając otrzymywać produkty niedostępne drogą reakcji termicznych.<sup>2</sup>

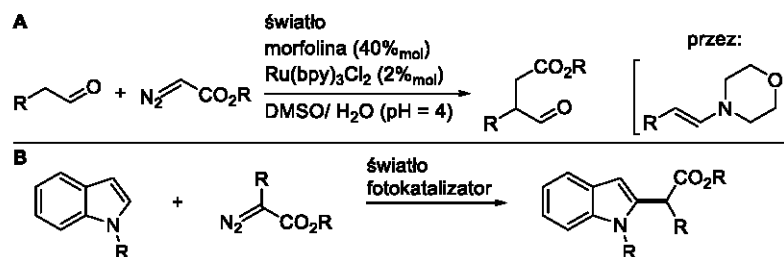
Azotowe pierścienie heteroaromatyczne często występują w szkieletach związków o znaczeniu biologicznym, także farmaceutyków. Dlatego możliwość ich łatwej syntezy i funkcjonalizacji jest niezwykle istotna z punktu widzenia ludzkości. W literaturze znanych jest wiele metod syntezy azotowych pierścieni heteroaromatycznych, jednak w przypadku optymalizacji struktury np. farmaceutyku, liganda, bloku budulcowego, każdorazowe budowanie odpowiednio podstawionego pierścienia heteroaromatycznego (tzw. synteza *de novo*) jest nieefektywne. W tym przypadku najistotniejsze jest otrzymanie pożądanego produktu w rozsądnej ilości i w jak najmniejszej ilości etapów. Dlatego preferowanym sposobem syntezy pochodnych aromatycznych pierścieni heterocyklicznych jest ich funkcjonalizacja, w szczególności rozbudowa ich szkieletu węglowego, a więc tworzenie nowego wiązania C(sp<sup>2</sup>)–C.

**Celem niniejszej pracy jest opracowanie nowych metod funkcjonalizacji azotowych pierścieni heteroaromatycznych z utworzeniem wiązania C–C, wykorzystujących promieniowanie z zakresu widzialnego do aktywacji substratów.**

**W pierwszej części badań skoncentrowałem się na opracowaniu metody funkcjonalizacji bogatych w elektrony azotowych pierścieni heteroaromatycznych.** W naszym zespole wykazano, że diazo związki mogą ulegać fotokatalitycznej redukcji. W oparciu o to zjawisko opracowano metodę funkcjonalizacji aldehydów w pozycji α (Schemat 1.1A).<sup>3</sup> Fotokatalityczne reakcje diazo związków z indolem bądź pirolem nie zostały wcześniej opisane, jednak w literaturze znane są ich reakcje z elektrofilowymi rodnikami wygenerowanymi m. in. z bromomalonianu.<sup>4</sup> Na tej podstawie założyłem

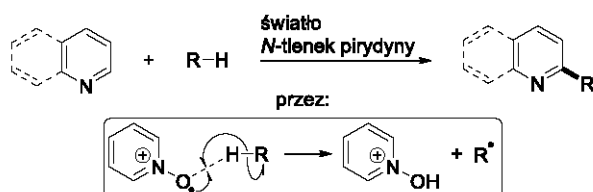


że prowadzona pod wpływem światła reakcja  $\alpha$ -diaoestu z indolem pozwoli otrzymywać ich alkiłowane w pozycji C2 pochodne (Schemat 1.1B).



Schemat 1.1. (A) fotokatalityczne alkiłowanie utworzonych *in situ* enamin diazoestrami, (B) koncepcja alkiłowania bogatych w elektrony pierścieni heteroaromatycznych diazo związkami.

W drugiej części badań zdecydowałem się opracować metodę alkiłowania ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych. Rodnikowe reakcje C–H funkcjonalizacji, z definicji charakteryzują się znacznie lepszą ekonomią atomową niż analogiczne reakcje sprzęgania krzyżowego. Jednak i w ich przypadku istnieje szerokie pole do poprawy – często źródła rodników posiadają ciężkie (jak brom czy jod)<sup>5</sup> lub rozbudowane (np. estry *N*-hydroksyftalimidu<sup>6</sup> czy sole jodoniowe<sup>7</sup>) grupy odchodzące. Idealnym przykładem ekonomicznej atomowo reakcji C–H funkcjonalizacji są reakcje wykorzystujące transfer atomu wodoru (ang. *hydrogen atom transfer* – HAT) do generowania odpowiednich rodników. W literaturze znanych jest wiele reakcji alkiłowania ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych z jego wykorzystaniem, jednak najczęściej używanym w tych reakcjach katalizatorem jest dekawolframian tetrabutylamoniowy,<sup>8</sup> który charakteryzuje się wysoką masą cząsteczkową na poziomie 3320 Da. Wysoka masa cząsteczkowa to nie jedyna wada tego katalizatora w kontekście funkcjonalizacji pirydyn i chinolin, przy jego użyciu konieczne jest również zastosowanie ponadstechiometrycznej ilości utleniacza np. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. W 2021 roku Zhang opisał wykorzystanie *N*-tlenku pirydyny jako katalizatora w elektrolitycznym utlenianiu wody do tlenu lub nadtlenu wodoru.<sup>9</sup> Tworzący się w wyniku utlenienia kationorodnik *N*-oksyłowy jest zdolny do oderwania atomu wodoru z cząsteczki wody tworząc OH•. Zainspirowany tym odkryciem postanowiłem przetestować możliwość wykorzystania *N*-tlenków pirydyn w roli reagentów HAT do funkcjonalizacji ubogich w elektrony azotowych pierścieni heteroaromatycznych (Schemat 1.2).

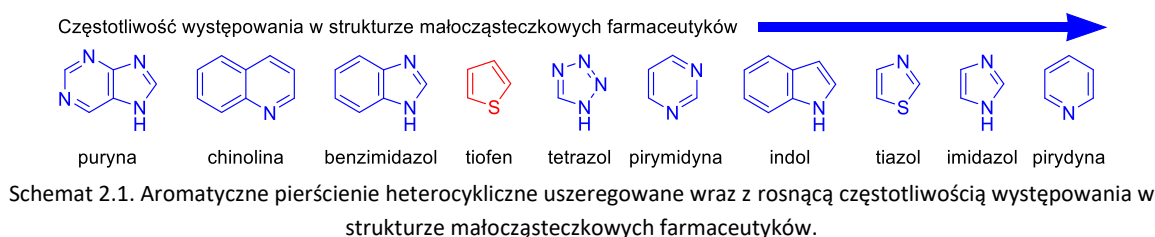


Schemat 1.2. Wykorzystanie *N*-tlenków pirydyn w roli reagentów HAT do indukowanego światłem alkiłowania ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych.

## 2. Wstęp literaturowy

### 2.1. Azotowe pierścienie heteroaromatyczne we współczesnej chemii organicznej

Azotowe heterocykle stanowią szeroką grupę związków naturalnych, a ich szkielet obecny jest w wielu klasach związków o znaczeniu biologicznym.<sup>10</sup> Do najistotniejszych z nich należą zasady purynowe i pirymidynowe będące elementami składowymi nukleotydów, elementów budulcowych kwasów nukleinowych. Spośród azotowych heterocykli na szczególną uwagę zasługują azotowe pierścienie heteroaromatyczne, które są jednymi z najczęściej występujących motywów w substancjach czynnych leków – na 1921 małą cząsteczkowych substancji czynnych (API) dopuszczonych do użytku w USA, 550 zawiera je w swojej strukturze (Schemat 2.1).<sup>11,12</sup> Z tego względu, synteza oraz funkcjonalizacja azotowych pierścieni heteroaromatycznych stanowi istotną część współczesnej chemii organicznej.



Zaobserwowany w ostatnich latach wzrost zainteresowania reakcjami rodnikowymi, spowodowany w szczególności rozwojem fotochemii i fotokatalizy, zaowocował odkryciem wielu nowych metod syntezy i funkcjonalizacji azotowych pierścieni heteroaromatycznych. Dzięki zastosowaniu łagodnych metod generowania rodników możliwa jest funkcjonalizacja złożonych związków heteroaromatycznych, np. produktów naturalnych lub cząsteczek leków, umożliwiając łatwe otrzymywanie m.in. pochodnych substancji czynnych leków, co przekłada się na przyspieszenie prac nad nowymi substancjami leczniczymi.

### 2.2. Klasyczne metody modyfikacji azotowych pierścieni heterocyklicznych – rys historyczny

Historia azotowych pierścieni heteroaromatycznych sięga połowy XIX wieku – już w 1869 roku, zaledwie 5 lat po zaproponowaniu struktury benzenu przez Kekulégo, Körner wraz z Dewarem zaproponowali znaną dziś strukturę pirydyny, związku wyizolowanego z oleju kostnego o wzorze sumarycznym  $C_5H_5N$ . Wiele innych heterocykli, m. in. pirol, tiofen, benzofuran i indol zostały uzyskane już u schyłku XIX, jednak, ze względu na brak możliwości technicznych, ich proponowane struktury nie zawsze odpowiadały tym znanym dzisiaj. Ówczesne publikacje dotyczące heterocykli aromatycznych rozpatrywały je jako całkowicie odrębne grupy związków. Początkowo ich charakterystyczne właściwości przypisywano liczbie atomów w pierścieniu. Znany dziś podział na pierścienie bogate i ubogie w elektrony narodził się dopiero w końcu lat 50 XX w. Brak znajomości struktury oraz brak usystematyzowanego podziału nie przeszkadzał jednak chemikom w odkrywaniu nowych reakcji wymienionych wyżej związków, dlatego też chemia azotowych pierścieni jest bardzo bogata i dobrze udokumentowana.

Jedną z charakterystycznych cech układów aromatycznych jest uleganie reakcjom substytucji, zamiast addycji, co kontrastuje ze zwykłymi układami nienasyconymi. Podobnie jest w przypadku ich azotowych odpowiedników. Pierścienie bogate w elektrony – pirol, indol i ich pochodne ulegają reakcjom substytucji elektrofilowej znacznie łatwiej niż benzen, natomiast pierścienie ubogie

w elektrony, znacznie chętniej wchodzi w reakcje z nukleofilami. W pierwszym przypadku do utworzenia wiązania C–C możliwe jest zastosowanie reakcji Friedla-Craftsa, natomiast ubogie w elektrony pierścienie nie ulegają tego typu przemianom, ze względu na obecność pary elektronowej azotu, która wiąże kwas Lewisa niezbędny do aktywacji halogenku alkilowego. Do funkcjonalizacji ubogich w elektrony pierścieni znacznie bardziej użyteczne są reakcje substytucji nukleofilowej. W klasycznym ujęciu halogenowa pochodna pirydyny ulega reakcji z nukleofilem, z odszczepieniem anionu halogenkowego. Ubogie w elektrony pierścienie heteroaromatyczne mogą być także metalowane – tak utworzone pochodne np. litowe ulegają reakcjom z elektrofilami – np. związkami karbonyłowymi. W przypadku pierścieni bogatych w elektrony – np. piroli i indoli reakcja z silną zasadą np. butylolitem prowadzi do deprotonowania atomu azotu i to właśnie na nim ma miejsce reakcja z elektrofilem. Sześciocząłkowe azotowe pierścienie heteroaromatyczne można skłonić do reagowania z elektrofilami poprzez utworzenie z nich odpowiednich *N*-tlenków, które ze względu na nukleofilowy charakter atomu azotu, powstają łatwo w skutek utleniania odpowiednich azyn nadtlaniem wodoru lub *m*CPBA. Zwiększenie gęstości elektronowej w pierścieniu umożliwia reakcje substytucji z silnymi elektrofilami, a także alkilowanie i acylowanie na atomie tlenu, pochodne tego typu często ulegają przegrupowaniom do odpowiednich alkilowanych lub acylowanych azyn. Dodatkową zaletą tego typu podejścia jest łatwość usunięcia atomu tlenu.

Poza reakcjami jonowymi, do klasycznych metod funkcjonalizacji ubogich w elektrony azotowych pierścieni heteroaromatycznych należy zaliczyć reakcje typu Minisci’ego. Dzięki ich użyteczności można je określić jako odpowiednik reakcji Friedla-Craftsa dla ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych. W oryginalnej, opublikowanej w 1971 roku pracy, do generowania rodników nukleofilowych, zdolnych do ataku na protonowaną cząsteczkę pirydyny, wykorzystano, łatwo dostępne kwasy karboksylowe, które pod wpływem jonów srebra w utleniających warunkach ulegały dekarboksylacji z wytworzeniem rodnika.<sup>13</sup>

### 2.3. Wykorzystanie światła widzialnego w nowoczesnej chemii organicznej

W ostatnich latach obserwuje się ogromne zainteresowanie zastosowaniem światła w syntezie organicznej, czego podłożem jest wykorzystywanie odnawialnego źródła energii – słońca. Dodatkowo, promieniowanie z zakresu widzialnego pozwala na przełamanie wysokich barier aktywacji, w stosunkowo łagodnych warunkach, zwiększając selektywność opracowywanych przemian. Na szczególne wyróżnienie zasługuje fotokataliza z katalizą fotoredoks na czele. Zastosowanie fotokatalizy pozwoliło, w ostatnich latach, na zwiększenie znaczenia przemian rodnikowych w syntezie organicznej, w szczególności w C–H funkcjonalizacji m. in. azotowych związków heteroaromatycznych. Część badawcza niniejszej pracy dotyczy opracowania nowych metod fotokatalitycznej funkcjonalizacji azotowych pierścieni heterocyklicznych z utworzeniem wiązania C–C, dlatego też w kolejnych podrozdziałach przedstawione zostaną najważniejsze osiągnięcia w tej dziedzinie.

Kataliza fotoredoks opiera się na procesach transferu pojedynczego elektronu (SET), dlatego też konsekwencją jej wykorzystania jest tworzenie rodników, z odpowiednich, redoks-aktywnych pochodnych. W zależności od charakteru użytego fotokatalizatora, możliwe jest generowanie rodników m.in. z halogenków alkilowych, chlorków sulfonowych, kwasów karboksylowych i ich pochodnych oraz nadtlenczków.

Kataliza fotoredoks nie stanowi jednak jedynej metody generowania rodników zdolnych do C–H funkcjonalizacji azotowych pierścieni heteroaromatycznych. Inną drogą otrzymywania tego typu



reaktywnych pochodnych z wykorzystaniem światła widzialnego są między innymi procesy typu transferu atomu wodoru (HAT).

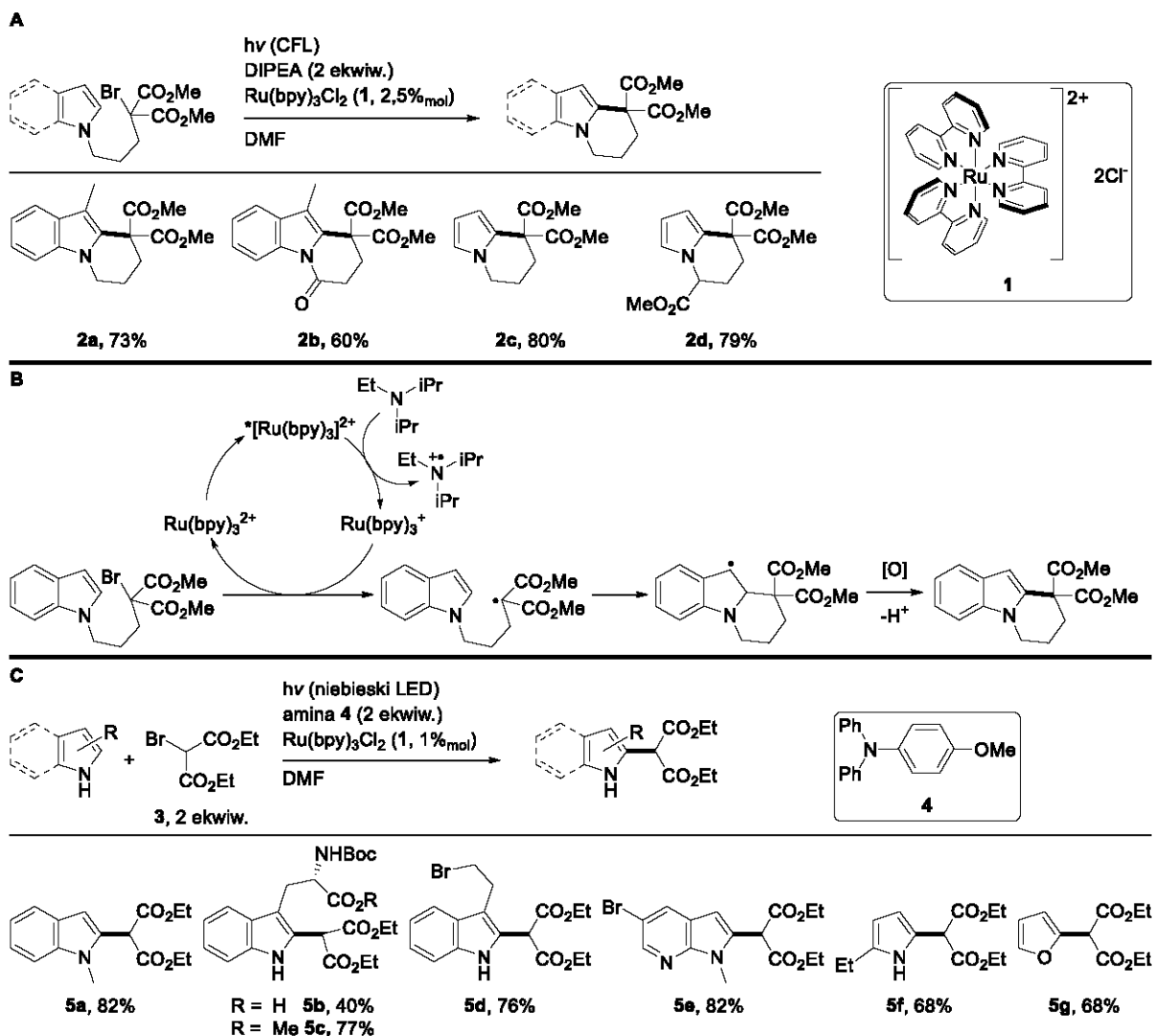
## 2.4. Kataliza fotoredoks w C–H funkcjonalizacji azotowych pierścieni heteroaromatycznych

W niniejszym podrozdziale pragnę zaznajomić czytelnika z reakcjami funkcjonalizacji azotowych pierścieni heteroaromatycznych wykorzystujących katalizę fotoredoks. Podrozdział został podzielony ze względu na prekursory rodników wykorzystywane do funkcjonalizacji pierścienia.

### 2.4.1. Halogenki alkilowe i arylowe

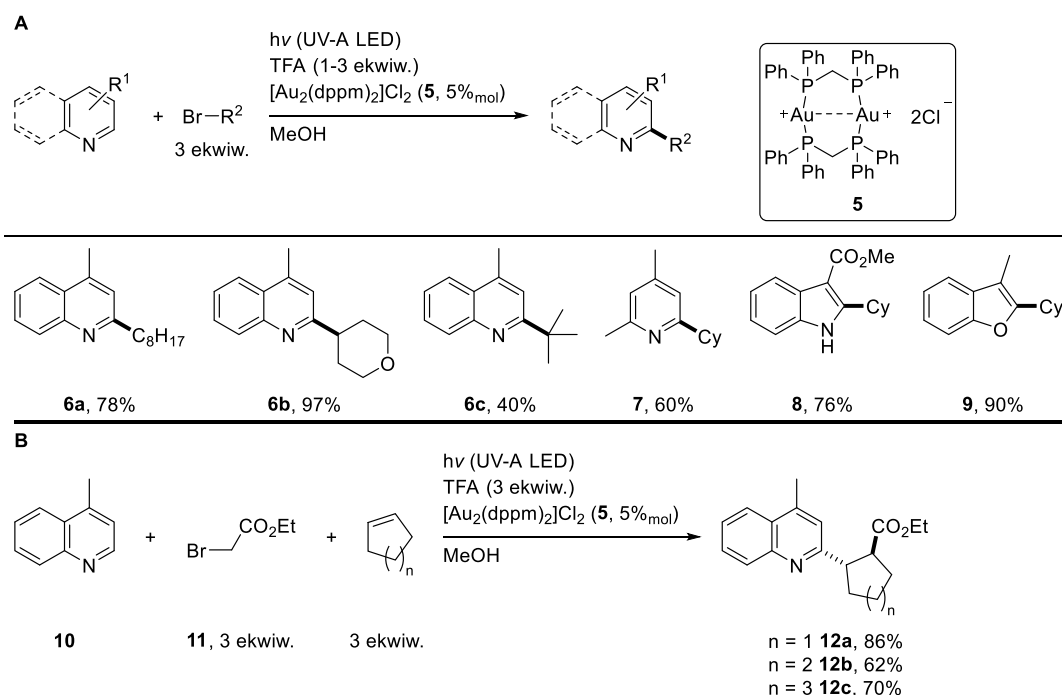
Pierwsze w historii przykłady wykorzystania generowanego fotokatalitycznie rodnika do C–H funkcjonalizacji azotowych pierścieni heteroaromatycznych zostały zaprezentowane w 2009 roku przez Stephensona w formie serii prac dotyczących C–H funkcjonalizacji bogatych w elektrony pierścieni – pirolu i indolu w reakcji z ubogimi w elektrony bromkami alkilowymi – pochodnymi estrów kwasu malonowego. W pierwszej z nich, specjalnie przygotowane substraty ulegały wewnątrzcząsteczkowemu alkilowaniu w pozycji C2 pirolu lub indolu, co prowadziło do otrzymania sześcioczłonowych pierścieni (Schemat 2.2A).<sup>14</sup> Do generowania rodnika z ubogiego w elektrony bromku wykorzystano fotokatalizator rutenowy  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  (**1**). Wzbudzona na skutek absorpcji kwantu promieniowania cząsteczka fotokatalizatora reaguje z trietyloaminą utleniając ją do kationorodnika. Zredukowany w ten sposób kompleks rutenu charakteryzuje się niskim potencjałem redukcji, dzięki czemu jest zdolny do redukcji bromku. Następcza eliminacja anionu bromkowego prowadzi do odpowiedniego rodnika, który atakuje pierścień pirolu w pozycji C2. Utlenienie oraz deprotonowanie powstałego w ten sposób adduktu daje pożądaný produkt (Schemat 2.2B). Niedługo później Stephenson opublikował międzycząsteczkowy wariant tej reakcji, a zastosowanie wyselekcjonowanej aminy – 4-metoksy-*N,N*-difenylaniliny (**4**), pozwoliło na wyeliminowanie ubocznej reakcji tworzenia rodnika  $\alpha$ -aminowego z amin alkilowych, co znacznie zwiększyło efektywność metody.<sup>4</sup> Zbadano także zakres stosowalności metody – reakcji z bromomalonianem ulegały pochodne indolu, pirolu, a także furan (Schemat 2.2C). W kolejnej, już nieco bardziej oddalonej w czasie pracy, autorzy zastosowali fotokatalizator irydowy, charakteryzujący się niższym potencjałem redukcji, co pozwoliło rozszerzyć zakres stosowalności metody o inne, ubogie w elektrony trzeciorzędowe bromki alkilowe.<sup>15</sup> Pomimo niskiego potencjału redukcji katalizatora irydowego, metoda ta nie pozwalała na generowanie nukleofilowych rodników alkilowych.

Brak innych grup funkcyjnych w prostych bromkach alkilowych skutkuje ich niskim potencjałem redukcji (np. 1-bromopentan -2,09 V vs. SCE), dopiero wykorzystanie dimerycznego, fosfinowego kompleksu złota  $\text{Au}_2(\text{dppm})_2\text{Cl}_2$  (**5**) dało dostęp do prostych rodników alifatycznych i alicyklicznych z odpowiednich bromków.<sup>16</sup> Pomimo wyższego potencjału redukcji tego fotokatalizatora, kompleksowanie bromku przez atom złota umożliwiło jego redukcję, a powstałe w ten sposób rodniki nukleofilowe reagują z ubogimi w elektrony pierścieniami m. in. pirydyn i chinolin ale także z bogatymi w elektrony indolem i benzofuranem (Schemat 2.3A). Funkcjonalizacja ubogich w elektrony pierścieni aromatycznych z użyciem elektrofilowych rodników nie jest możliwa ze względów elektronowych, jednak zastosowanie strategii odwrócenia polaryzacji polegającej na prowadzeniu reakcji w wariacie trójkomponentowym, gdzie rodnik wytworzony z bromooctanu etylu (**11**) reaguje z alkenem, a powstały w ten sposób rodnik ulega przyłączeniu do pierścienia chinoliny **10**, pozwala na otrzymanie odpowiednich produktów z wysokimi wydajnościami (Schemat 2.3B).



Schemat 2.2. Wykorzystanie ubogich w elektrony bromków alkilowych do funkcjonalizacji indoli i piroli: (A) reakcji wewnątrzcząsteczkowej, (B) mechanizm reakcji, (C) w reakcji międzycząsteczkowej.

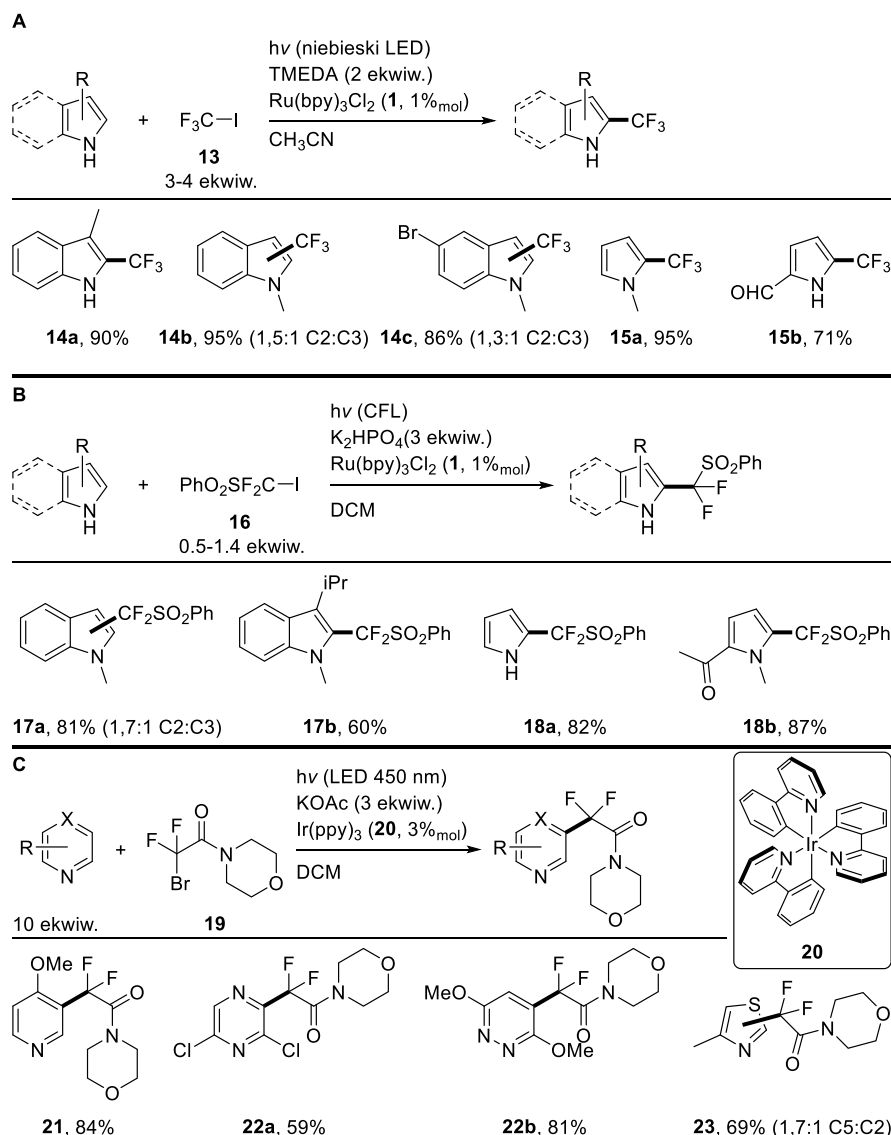
Związki fluoroorganiczne występują w naturze niezwykle rzadko, jednak ze względu na wyjątkowe właściwości atomu fluoru – najwyższą w układzie okresowym pierwiastków elektroujemność oraz niewielki promień atomowy, zbliżony do wielkości promienia atomowego wodoru, charakteryzują się one ciekawymi właściwościami. Przede wszystkim, atom fluoru jest uznawany w chemii medycznej za izoster atomu wodoru, a zastąpienie atomu wodoru atomem fluoru w farmakoforze zwykle powoduje korzystne zmiany aktywności farmaceutyków.<sup>17</sup> Dlatego też niezwykle istotna, z punktu widzenia chemii medycznej, jest możliwość łatwego wprowadzania atomów fluoru i grup fluoroalkilowych, w szczególności trifluorometylowych do pierścieni heteroaromatycznych. W 2012 roku Cho wykorzystał trifluorodometan (**13**) jako źródło rodników trifluorometylowych w C–H funkcjonalizacji bogatych w elektrony pierścieni aromatycznych.<sup>18</sup> Badania te opierały się na opublikowanej wcześniej przez MacMillana metodzie enancjoselektywnej  $\alpha$ -funkcjonalizacji aldehydów.<sup>19</sup> W obu metodach do generowania rodników  $\text{CF}_3^\bullet$ , w roli fotokatalizatora wykorzystano  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  (**1**). Trifluorometylowanie indoli i piroli zachodziło z bardzo dobrymi wydajnościami, jednak dla pochodnych indolu z niepodstawionymi atomami C2 i C3 zaobserwowano powstawanie mieszaniny produktów (Schemat 2.4A).



Schemat 2.3. Wykorzystanie katalizatora **5** do funkcjonalizacji ubogich i bogatych w elektrony pierścieni heteroaromatycznych, (**A**) Produkty reakcji z prostymi bromoalkanami (**B**) zastosowanie strategii odwrócenia polaryzacji.

Dwa lata później zastosowanie fotokatalizatora irydowego  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  (**20**) pozwoliło na difluoroalkilowanie bogatych w elektrony pierścieni heteroaromatycznych z wykorzystaniem 2-bromo-2,2-difluorooctanu etylu w roli czynnika alkilującego.<sup>20</sup> W tym samym czasie kolejne dwa przykłady difluoroalkilowania pierścieni heteroaromatycznych zostały zaprezentowane przez zespoły Wang i Liu. W pierwszym z nich prekursorem rodnika był difluorjodosulfon **16**, którego względnie wysoki potencjał redukcji umożliwił zastosowanie tańszego fotokatalizatora rutenowego. Difluoro(fenylosulfonylo)metylowane pochodne piroli i indoli powstawały z dobrymi wydajnościami, jednak podobnie jak w opisywanej wcześniej reakcji trifluorometylowania, dla indoli otrzymywane były mieszaniny produktów alkilowania w pozycji C2 i C3 (Schemat 2.4B).<sup>21</sup> Powstające w tej reakcji produkty mogły być zredukowane w łagodnych warunkach do odpowiednich difluorometylowanych pochodnych heterocykli. Liu wykorzystał niski potencjał redukcji stanu wzbudzonego  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  (**20**) do generowania rodników z bromodifluoroamidów.<sup>22</sup> Pomimo elektrofilowego charakteru wspomnianych rodników ulegały one reakcji z ubogimi w elektrony pierścieniami heteroaromatycznymi – pirydynami oraz diazynami, jednak warunkiem koniecznym do ich funkcjonalizacji była obecność w pierścieniu grup elektronodonorowych (Schemat 2.4C). Selektwność funkcjonalizacji w głównej mierze zależała od pozycji ww. podstawników, a odpowiednie produkty powstawały z dobrymi wydajnościami. Niski potencjał redukcji stanu wzbudzonego  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  umożliwiał także generowanie rodników 2,2,2-trifluoroetylowych z 2,2,2-tifluoro-1-jodoetanu, co zostało wykorzystane do funkcjonalizacji imidazopirydyn.<sup>23</sup> Podstawione w pozycji C2 imidazo[1,2-a]pirydyny selektywnie ulegały reakcji w pozycji C3 dając odpowiednie produkty z wysokimi wydajnościami.





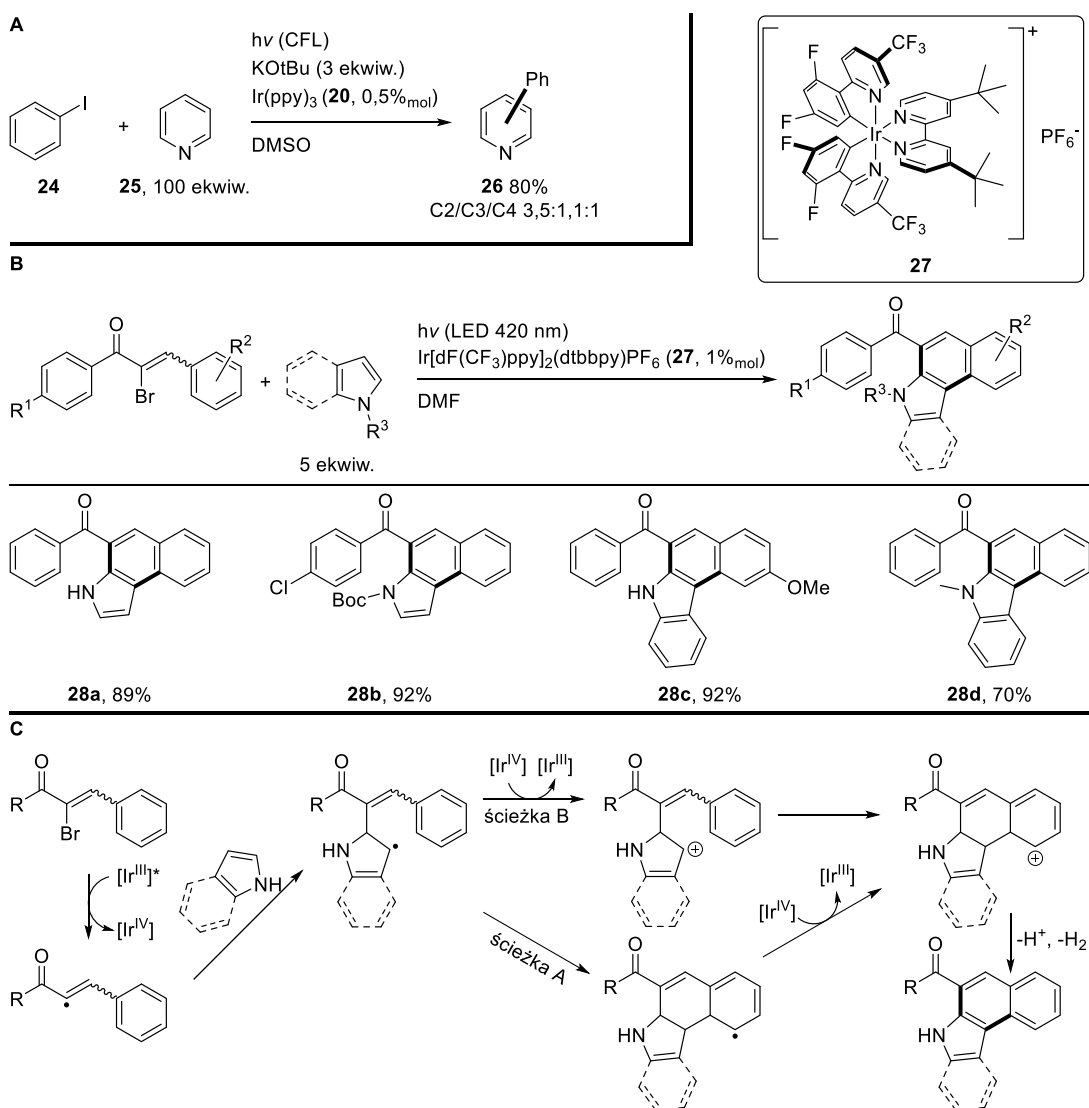
Schemat 2.4. Fotokatalityczne fluoroalkilowanie azotowych pierścieni heteroaromatycznych:

(A) trifluorometylowanie z wykorzystaniem  $\text{CF}_3\text{I}$  (**13**), (B) difluorosulfonometylowanie za pomocą jodosulfonu **16**, C) difluoroamidowanie bromodifluoroamidem **19**.

Halogenki alkilowe w warunkach katalizy fotoredoks są powszechnym źródłem rodników i z powodzeniem wykorzystuje się je do alkilowania zarówno bogatych, jak i ubogich w elektrony azotowych pierścieni heteroaromatycznych. Ze względu na charakter wiązania C–X, odpowiednie rodniki otrzymywane są przez redukcję halogenku do anionorodnika, który w kolejnym etapie ulega rozpadowi do anionu halogenkowego oraz rodnika alkilowego. Poza halogenkami alkilowymi do generowania rodników w warunkach katalizy fotoredoks można wykorzystać także halogenki arylowe oraz winylowe.

W 2012 roku Li wraz ze współpracownikami opublikował metodę arylowania pierścieni aromatycznych jodkami arylowymi.<sup>24</sup> Do generowania rodników z nieaktywowanych halogenków wykorzystano niski potencjał redukcji wzbudzonej cząsteczki  $\text{Ir(ppy)}_3$  (**20**), a obecność mocnej zasady –  $\text{KOtBu}$  pozwalała na deprotonowanie adduktu rodnika do substratu, co sprzyjało jego utlenianiu do odpowiednich produktów. Reakcja zachodzi wyłącznie w DMSO oraz jest wrażliwa na obecność tlenu, dodatkowo wymagając bardzo dużych nadmiarów (hetero)arenu, co znacznie ogranicza jej użyteczność syntetyczną. Poza jodkami w reakcję wchodzi także bromoareny, jednak ich

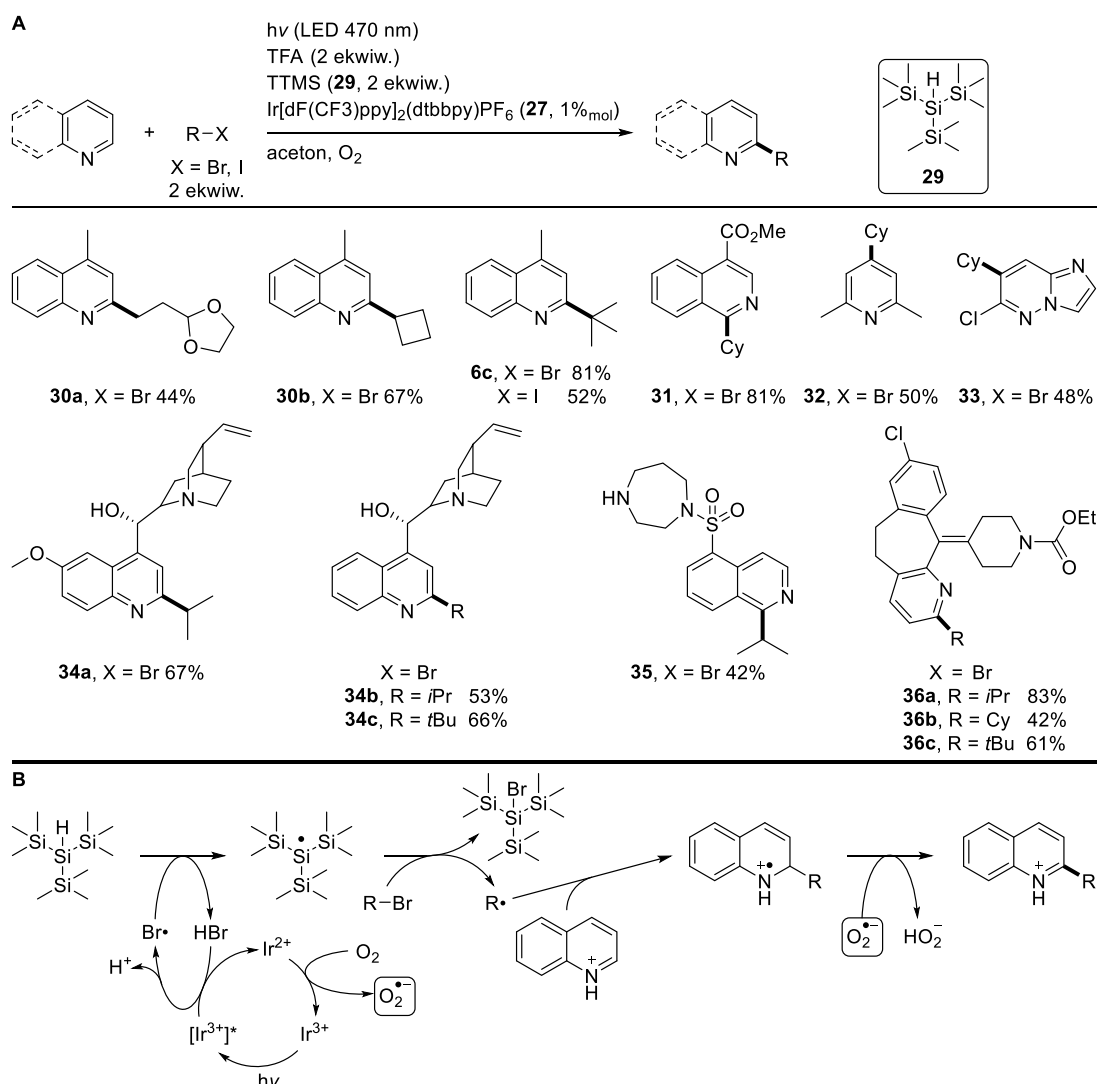
zastosowanie wymaga podwyższenia temperatury reakcji do 70 °C. Produkty arylowania powstawały z dobrymi wydajnościami, jednak pirydyna była jedynym przetestowanym w reakcji związkiem heteroaromatycznym, dając produkty arylowania głównie w pozycji C2 (selektywność: 3,5:1,1:1 2/3/4) z sumaryczną wydajnością 80% (Schemat 2.5A). W 2014 Raiser opisał fotokatalityczną reakcję  $\alpha$ -bromochalkonów z bogatymi w elektrony pierścieniami heteroaromatycznymi. Opracowana metoda pozwalała otrzymać produkty 2,3 podstawienia pierścieni furanu i pirolu z wytworzeniem dodatkowego pierścienia benzenu (Schemat 2.5B).<sup>25</sup> Proponowany przebieg reakcji zakłada redukcję bromoalkenu przez wzbudzoną cząsteczkę katalizatora irydowego, z utworzeniem rodnika winylowego (Schemat 2.5C). Ze względu na jego elektrofilowy charakter (wpływ grupy karbonylowej w pozycji  $\alpha$ ) chętnie reaguje on z bogatymi w elektrony pierścieniami aromatycznymi. Powstały w ten sposób rodnik może ulegać wewnątrzcząsteczkowej addycji do pierścienia aromatycznego (ścieżka A) lub utlenieniu do odpowiedniego kationu (ścieżka B), który w następnym etapie również ulegał cyklizacji. W przypadku ścieżki A rodnik był utleniony do kationu przez katalizator Ir<sup>IV</sup>. Utworzony kation ulegał deprotonowaniu oraz rearomatyzacji z wydzielaniem wodoru. Autorzy eksperymentalnie potwierdzili, że rearomatyzacja następuje podczas reakcji, a nie w trakcie wydzielania produktu.



Schemat 2.5. Tworzenie wiązań C( $sp^2$ )–C( $sp^2$ ) pomiędzy azotowym pierścieniem heteroaromatycznym, a wygenerowanym fotokatalitycznie rodnikiem typu winylowego.

Dotychczas zaprezentowane przykłady generowania rodników z halogenków alkilowych i arylowych wykorzystywały jego bezpośrednią redukcję przez wzbudzoną cząsteczkę katalizatora. Mechanizm ten jest odpowiedni dla aktywowanych halogenków alkilowych ze względu na ich wysoki potencjał redukcji, jednak redukcja nieaktywowanych halogenopochodnych wymaga zastosowania drogich fotokatalizatorów opartych na irydzie lub złocie. Poza jednoelektronową redukcją do generowania rodników z halogenopochodnych można także wykorzystać bezpośrednią homolizę wiązania C–X, która zwykle zachodzi pod wpływem promieniowania o długości fali <320 nm, albo transfer atomu halogenu (ang. *halogen atom transfer*, XAT).<sup>26</sup> Ten sposób aktywacji polega na homolitycznym rozerwaniu wiązania C–X przez odpowiedni rodnik o dużym powinowactwie do atomu halogenu. Historycznie w tym celu wykorzystywano rodniki cynowe i krzemowe. W tym przypadku potencjał redukcji halogenopochodnej jest nieistotny, a na możliwość zajścia reakcji ma wpływ głównie energia oraz polaryzowalność wiązania C–X. Wykorzystanie tak wygenerowanych rodników do alkilowania azotowych pierścieni aromatycznych zostało opisane już w 1992<sup>27</sup> i 1999<sup>28</sup> roku przez Minisci’ego, jednak zastosowanie promieniowania UV oraz toksycznych związków cynoorganicznych w roli reagentów XAT, obniżało wartość syntetyczną tej metody. W ostatnich latach, na fali popularności fotochemii i fotokatalizy rozwinęła się także metodologia XAT – zastosowanie katalizy fotoredoks pozwoliło między innymi na łatwiejsze generowanie rodników siliłowych, będących efektywnymi reagentami przeniesienia atomu halogenu. Jednym z systemów używanych do generowania rodników alkilowych z nieaktywowanych bromoalkanów jest katalizator irydowy (**27**) w połączeniu z tris(timetylosililo)silanem (**29**, TTMS, tzw. supersilan), który został opisany w 2016 roku przez MacMillana w reakcji sprzęgania bromoalkanów z bromoarenam. W 2019 roku Wang *et. al.* po raz pierwszy wykorzystał ten układ w reakcji typu Minisci’ego (Schemat 2.6A).<sup>29</sup> Metoda pozwala na funkcjonalizację ubogich w elektrony azotowych pierścieni aromatycznych – m.in. pirydyn, chinolin czy izochinolin, a produkty ich alkilowania powstają z dobrymi wydajnościami. Zakres stosowalności halogenopochodnych jest szeroki i pozwala na generowanie rodników pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowych zarówno z bromków jak i jodków alkilowych. Wydajności otrzymywanych produktów mieszczą się w przedziale od 45-95%, przy czym zwykle bromki dają produkty z większą efektywnością. Dodatkowo opracowaną metodę zastosowano do funkcjonalizacji związków naturalnych: chininy i cynchoniny, oraz farmaceutyków jak fasudil czy loratadyna. Zaproponowany przez autorów mechanizm reakcji obejmuje utlenianie anionu bromkowego (wytworzony wcześniej w niewielkiej ilości na skutek redukcji bromku) do rodnika, który generuje rodnik z supersilanu na skutek przeniesienia atomu wodoru, tak wytworzony rodnik siliłowy jest akceptorem atomu halogenu, w ten sposób generując rodnik alkilowy, który ulega przyłączeniu do sprotonowanej cząsteczki substratu. Obecna w reakcji cząsteczka tlenu jest redukowana do anionorodnika przez kompleks Ir<sup>II</sup>, który abstrahuje atom wodoru z adduktu rodnik-heterocykl dając sprotonowany produkt (Schemat 2.6B). Rok później ElMarrouni opisał podobną przemianę z wykorzystaniem organicznego fotokatalizatora 4CzIPN oraz nadsiarczanu potasu w roli utleniacza.<sup>30</sup> W 2020 roku Leonori *et. al.* odkrył możliwość zastosowania rodników α-aminoalkilowych w roli reagentów XAT. Wytworzone z prostych amin, w reakcji ze wzbudzoną cząsteczką 4CzIPN, rodniki były zdolne do rozerwania wiązań C(sp<sup>3</sup>)-Br jak i C(sp<sup>2</sup>)-Br. W reakcje, z tak wygenerowanymi rodnikami alkilowymi oraz aryłowymi, wchodziły akceptory Michaela, bogate w elektrony alkeny (przy zastosowaniu katalizatora kobaltowego), a także azotowe pierścienie heteroaromatyczne, m. in. N-podstawiony pirol, indol, pirazol, pirazyna i kofeina.<sup>5</sup> W tym przypadku konieczne było zastosowanie utleniacza (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>), który okazał się być wystarczająco silny do generowania rodnika aminowego – reagenta XAT, co było powodem braku konieczności naświetlania reakcji w tym wariancie.



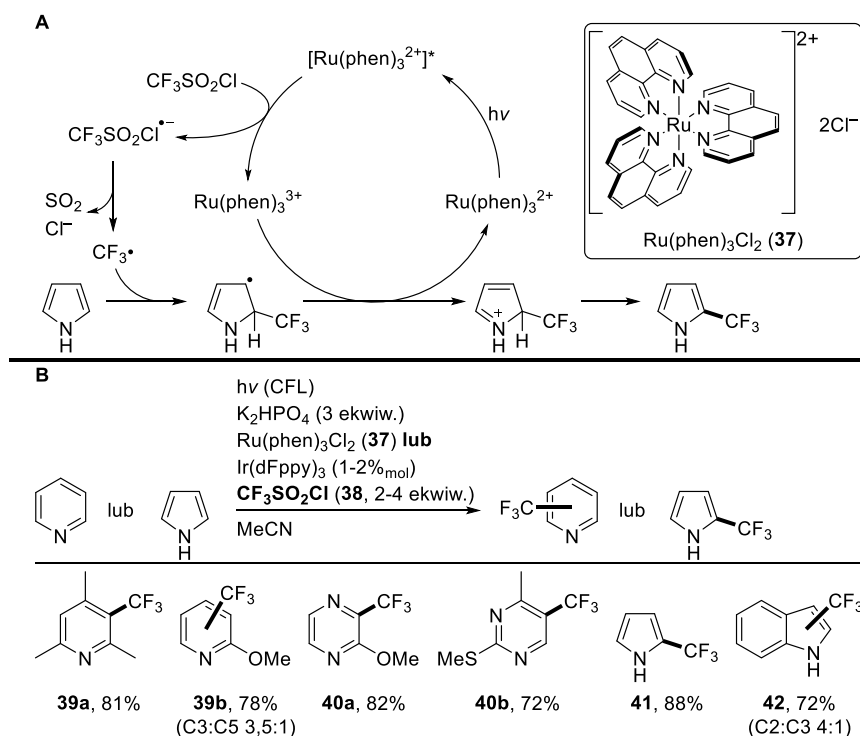


Schemat 2.6. Wykorzystanie transferu atomu halogenu (XAT) do alkilowania ubogich w elektrony azotowych heterocykli.

#### 2.4.2. Chlorki sulfonowe

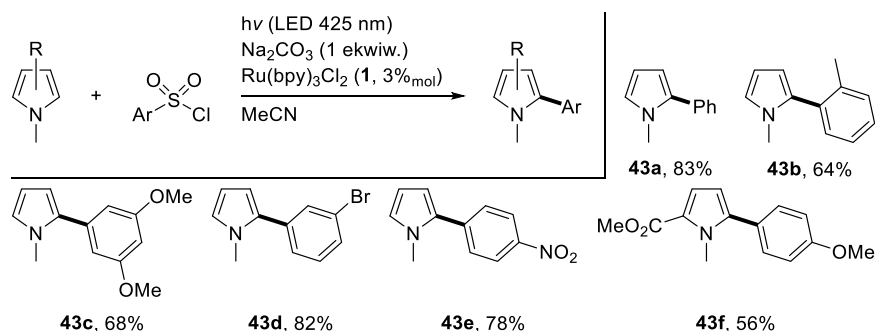
Do opisywanego szeroko w poprzednim podrozdziale (2.4.1) fluoroalkilowania azotowych pierścieni heteroaromatycznych zwykle stosuje się sprzęganie krzyżowe katalizowane metalami przejściowymi. Historycznie, podejście to wymaga użycia stechiometrycznej ilości metalu w formie soli lub związku metaloorganicznego.<sup>31</sup> Dopiero w 2009 roku Amii *et al.* zaprezentował katalityczny wariant tej reakcji wykorzystując kompleksy miedzi(I) w roli katalizatora.<sup>32</sup> Metoda ta wymagała jednak zastosowania prefunkcjonalizowanych substratów, co w przypadku chęci modyfikacji złożonej cząsteczki, np. farmaceutyku często wymusza przeprowadzenia od nowa całej syntezy związku z odpowiednio prefunkcjonalizowanego substratu. Z tego względu możliwość bezpośredniego perfluoroalkilowania pierścieni aromatycznych jest niezwykle istotna z punktu widzenia chemii medycznej. Wychodząc naprzeciw tym potrzebom, w tym samym roku, MacMillan opublikował metodę trifluorometylowania bogatych oraz ubogich w elektrony pierścieni (hetero)aromatycznych wykorzystującą katalizę fotoredoks.<sup>33</sup> Proponowany mechanizm reakcji zakłada redukcję chlorku trifluorometylosulfonowego do odpowiedniego anionorodnika przez katalizator rutenowy w stanie wzbudzonym. Utworzony w ten sposób anionorodnik ulega fragmentacji do anionu chlorkowego,

cząsteczki  $\text{SO}_2$  i rodnika  $\text{CF}_3^\bullet$ , który wchodzi w reakcję z pierścieniem (hetero)aromatycznym (Schemat 2.7A). Tak utworzony addukt ulega utlenieniu do odpowiedniego kationu, przez kompleks rutenu(III) uzyskany w pierwszym etapie, a deprotonowanie kationu prowadzi do otrzymania produktu. Bogate w elektrony pierścienie pirolu i indolu ulegały substytucji w pozycji C2 z dobrą wydajnością, natomiast produkty otrzymywane z azyn podstawione były w najmniej elektrofilowej pozycji C3 (Schemat 2.7B). Aby przetestować użyteczność opracowanej metody w „funkcjonalizacji na późnym etapie syntezy” (ang. *late stage functionalization*, LSF), w warunki reakcji wprowadzono związki naturalne oraz farmaceutyki m. in. analog zasady pirymidynowej – metylouracyl, który ulegał selektywnej transformacji z wysoką wydajnością 92%.



Schemat 2.7. Chlorek trifluorometylosulfonyl (38) jako reagent w fotokatalitycznym trifluorometylowaniu azotowych pierścieni heteroaromatycznych.

W roli prekursorów rodników, poza chlorkami trifluorometylosulfonyłowymi, wykorzystane zostały także chlorki arylosulfonyłowe, które po fotokatalitycznej redukcji dawały rodniki aryłowe zdolne do reakcji z bogatymi w elektrony pierścieniami heteroaromatycznymi (Schemat 2.8).<sup>34</sup> W opisywanej metodzie, w roli fotokatalizatora wykorzystano kompleks  $\text{Ru(bpy)}_3\text{Cl}_2$  (**1**), co pozwoliło na generowanie rodników zarówno z bogatych, jak i ubogich w elektrony aromatycznych chlorków sulfonyłowych. Funkcjonalizacji w pozycji C2 ulegały między innymi pochodne *N*-metylopirolu, dając produkty z dobrymi wydajnościami. Pomimo swej efektywności metody wykorzystujące chlorki sulfonyłowe w roli źródeł rodników alkilowych i aryłowych nie zyskały dużej popularności, prawdopodobnie ze względu na ich ograniczoną dostępność handlową oraz na niewielką ekonomię atomową reakcji. Dodatkową wadą jest niewątpliwie wysoka wrażliwość substratów na wilgoć oraz wydzielanie stechiometrycznej ilości  $\text{SO}_2$  podczas reakcji.

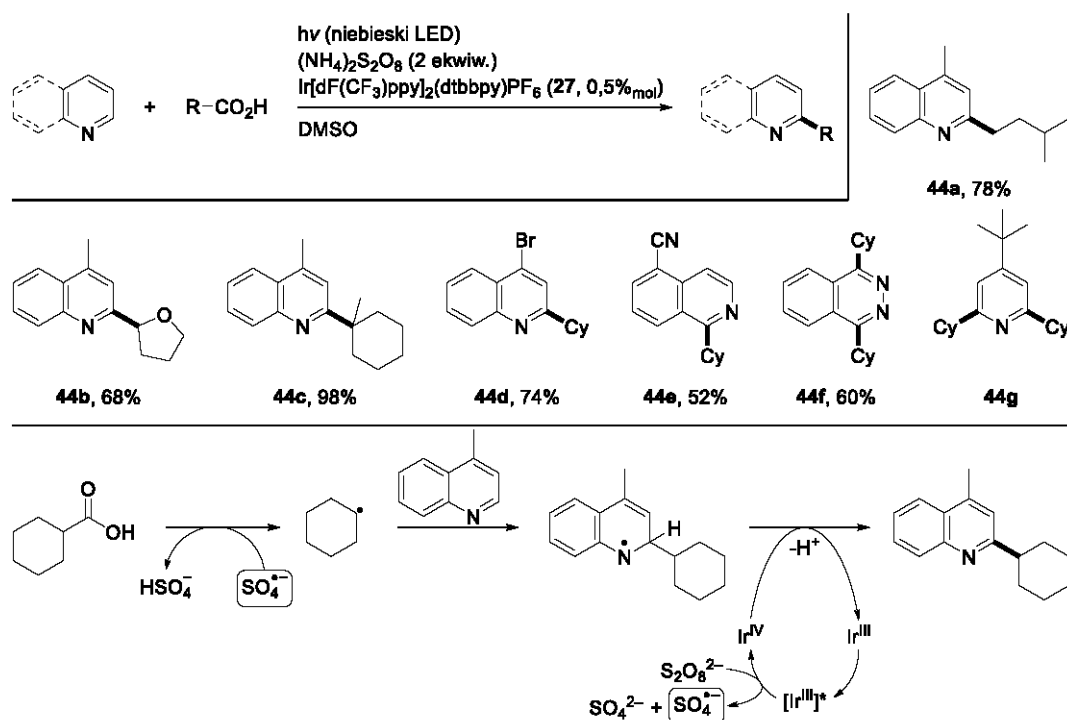


Schemat 2.8. Chlorki arylosulfonowe jako źródło rodników arylowych w fotokatalitycznym arylowaniu piroli.

### 2.4.3. Związki karbonylowe

Wykorzystanie kwasów karboksylowych jako prekursorów nukleofilowych rodników, wraz z ich następczą reakcją z ubogimi w elektrony pierścieniami heteroaromatycznymi, zostało opisane po raz pierwszy w 1971 roku przez Minisci'ego. Pod wpływem kationów  $\text{Ag}^{2+}$ , utworzonych w reakcji soli srebra z nadsiarczanem, kwasy karboksylowe ulegają dekarboksylacji tworząc odpowiedni rodnik, zdolny do ataku na sprotonowaną cząsteczkę pirydyny lub chinoliny. Reakcja ta została nazwana reakcją Minisci'ego, a wszystkie przemiany, tego typu, niezależnie od sposobu generowania rodnika nazywane są reakcjami typu Minisci'ego.

W 2017 roku Glorius *et al.* zaprezentował wykorzystanie katalizy fotoredoks do generowania rodników z kwasów karboksylowych, w reakcji alkilowania ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych – pirydyny, chinoliny, izochinoliny, a także pirydazyny i benzopirymidyny (Schemat 2.9).<sup>35</sup> W odróżnieniu od tradycyjnej reakcji Minisci'ego, dodatkowa aktywacja azotowego pierścienia aromatycznego poprzez protonowanie nie jest konieczna. Przemiana wymaga zastosowania stechiometrycznej ilości utleniacza, w roli którego zastosowano nadsiarczan amonu. Zaproponowany przez autorów mechanizm reakcji zakłada redukcję anionu nadsiarczanowego przez katalizator irydowy w stanie wzbudzonym, powstały w tym procesie anionorodnik  $\text{SO}_4^{\bullet-}$  reaguje z kwasem karboksylowym, co prowadzi do dekarboksylacji – wytworzenia rodnika alkilowego. Produkty otrzymywane są z wydajnościami od 30-98%. Ze względu na silnie utleniające warunki reakcji, w roli czynników alkilujących nie można wykorzystać niezabezpieczonych aminokwasów, zastosowanie *N*-acetylowanych pochodnych. Bardziej eleganckie rozwiązanie problemu wrażliwości rodników  $\alpha$ -aminoalkilowych na warunki utleniające zaprezentował w tym samym roku zespół Fu.<sup>36</sup> Zastosowanie redoks-aktywnych estrów aminokwasów z *N*-hydroksyftalimidem pozwoliło na generowanie rodnika  $\alpha$ -aminoalkilowego z wykorzystaniem cyklu redukującego fotokatalizatora irydowego, pozwalając wykluczyć konieczność dodatku stechiometrycznej ilości utleniacza. Do aktywacji ubogich w elektrony azotowych pierścieni aromatycznych użyto katalitycznej ilości organicznej pochodnej kwasu fosforowego **45**. *N*-Zabezpieczone redoks-aktywne estry naturalnych aminokwasów dawały produkty reakcji z izochinoliną i 4-fenylchinoliną z wysokimi wydajnościami (78-96%). Alkilowaniu ulegały również diazyny i benzodiazyny, ftalazyna, tetrametylofenantrolina, ale także kofeina oraz substancje czynne leków – fasudil i famcyklowir (Schemat 2.10A). Rodniki generowano także z prostych z di- i tri peptydów. Analogiczne reakcje można było przeprowadzić z redoks-aktywnymi estrami prostych kwasów.<sup>6</sup> Rok później PIPPS *et al.* opisał enancjoselektywny wariant tej reakcji, wykorzystując chiralny kwas Brønsteda jako źródło informacji stereochemicznej.<sup>37</sup> Indukcja asymetryczna została uzyskana dzięki oddziaływaniom elektrostatycznym pomiędzy enancjomerycznie czystym anionem kwasu fosforowego **52a** albo **52b**, a sprotonowaną cząsteczką azotowego pierścienia aromatycznego oraz tworzeniem się wiązania wodorowego między rodnikiem



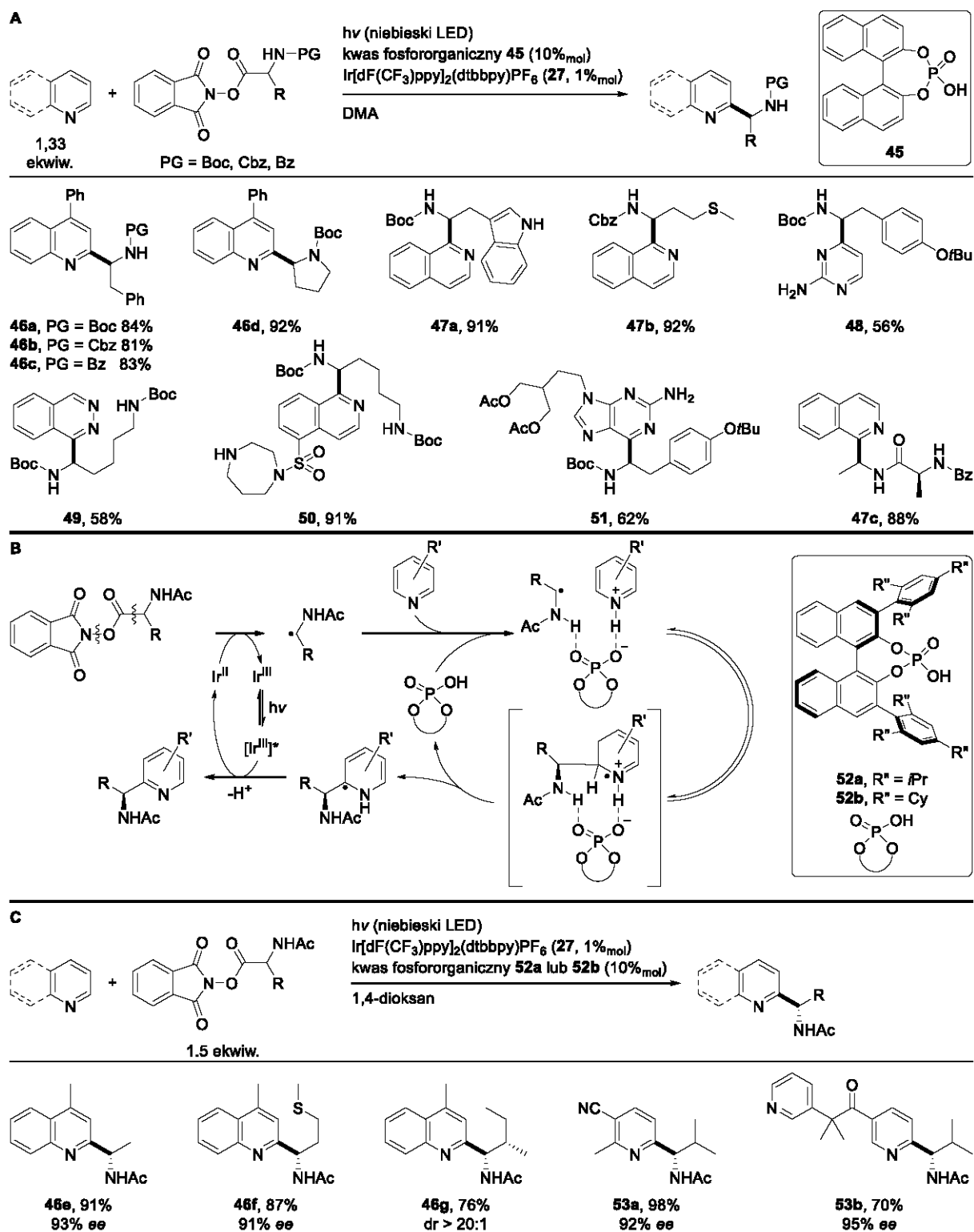
Schemat 2.9. Fotokatalityczny wariant reakcji Minisci'ego.

$\alpha$ -aminoalkilowym a wymienioną resztą kwasu (Schemat 2.10B). Szczegółowe badania mechanistyczne, między innymi równoległa reakcja z deuterowanym substratem, potwierdziła występowanie pierwszorzędowego kinetycznego efektu izotopowego na poziomie 3,6, co wskazuje na odwracalność addycji rodnika do substratu. Kluczowym dla enancjoselektywności jest etap deprotonowania adduktu rodnika – za wysokie nadmiary enancjomeryczne odpowiada różnica energii między diastereoizomerycznymi produktami pośrednimi. Produkty 2-funkcjonalizacji 4-metylocholiny (**10**) odpowiednimi pochodnymi  $\alpha$ -aminokwasów powstawały z wysokimi wydajnościami oraz nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 2.10C). Pomimo syntezy redoks aktywnych estrów z optycznie czystych substratów, w większości przypadków ulegały one epimeryzacji. Odpowiednia pochodna waliny otrzymana została zarówno w wariantach D- i L-, reakcje enancjomerycznymi substratami dawały jednak dokładnie takie same wyniki, co potwierdza brak wpływu czystości optycznej substratu na enancjoselektywność opisywanej przemiany. Poza 4-metylocholiną w reakcje wchodziły także inne pochodne chinoliny oraz pirydyny selektywnie dając produkty C2-alkilowania z wysokimi wydajnościami oraz nadmiarami enancjomerycznymi, niezależnie od dostępności innych aktywnych pozycji w pierścieniu.

Rodniki wygenerowane z redoks-aktywnych estrów reagują z bogatymi w elektrony alkenami dając rodniki alkilowe. Te po utlenieniu przez katalizator irydowy(IV) do kationu przyłączają się do bogatych w elektrony pierścieni aromatycznych, przede wszystkim pochodnych indolu i pirolu (Schemat 2.11).<sup>38</sup> Produkty alkilowania w pozycji C3 (w przypadku indoli) oraz C2 (dla pirolu) otrzymywane były z wysokimi wydajnościami.

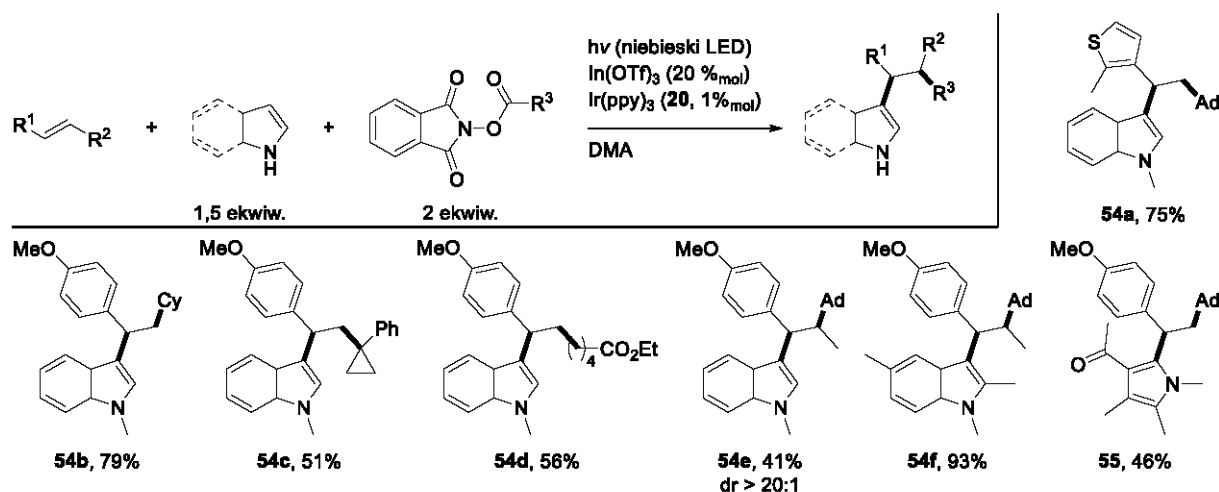
W 2019 roku zespół Jin opublikował fotokatalityczną reakcję typu Minisci'ego wykorzystującą siarczany żelaza(II) i prosty ligand, kwas pikolinowy, w roli katalizatora fotoredoks do generowania rodników z prostych kwasów karboksylowych (Schemat 2.12A).<sup>39</sup> W obecności stechiometrycznej ilości chloranu(V) lub bromianu(V) sodu, C–H funkcjonalizacji ulegały ubogie w elektrony azotowe heterocykle aromatyczne. Metoda charakteryzuje się bardzo szerokim zakresem stosowności (w pracy opisano 90 przykładów), w reakcję wchodziły 1-, 2- i 3-rzędowe kwasy karboksylowe dając





Schemat 2.10. Wykorzystanie estrów NHPI jako czynników alkilujących w fotokatalitycznej funkcjonalizacji ubogich w elektrony azotowych pierścieni aromatycznych.

produkty z dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami. Pomimo silnie utleniających warunków, w reakcji tolerowane były substraty zawierające ketonową grupę karbonylową, również w metyloketonach. Dodatkowo możliwe było generowanie rodników  $\alpha$ -hydroksylowych i  $\alpha$ -alkoksylowych z odpowiednio  $\alpha$ -hydroksy i  $\alpha$ -alkoksy kwasów. Reakcjom z tak wytworzonymi rodnikami ulegały (benzo)azyny – pirydyny, chinoliny i izochinoliny, (benzo)diazyny oraz benzimidazole i benzotiazole.

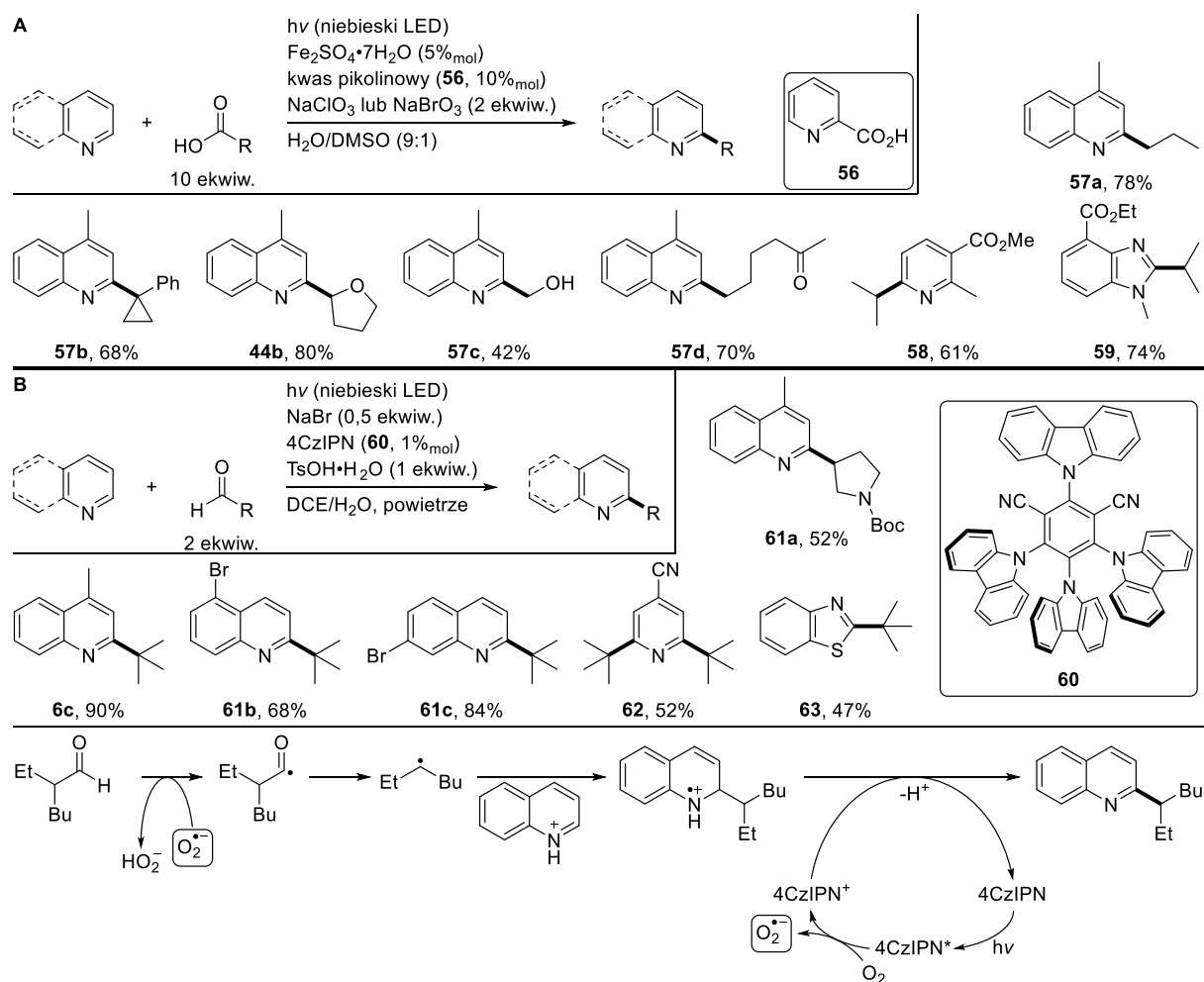


Schemat 2.11. Trójkomponentowa, fotokatalityczna reakcja alkirowania pierścieni pirolu i indolu.

Zastosowanie 4CzIPN (**60**) w roli fotokatalizatora oraz tlenu z powietrza jako utleniacza pozwoliło wykorzystać aldehydy jako źródło 2- i 3-rzędowych rodników w reakcji typu Minisci'ego (Schemat 2.12B).<sup>40</sup> Metodą tą, z dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami, otrzymywane są pochodne chinoliny. Reakcji ulegają także inne, ubogie w elektrony, pierścienie: m. in. pirydyny, izochinoliny, czy benzotiazol, jednak produkty ich alkirowania powstawały z obniżonymi wydajnościami. Zaproponowany przebieg reakcji zakłada redukcję cząsteczki tlenu przez wzbudzony fotokatalizator. Tak powstały anionorodnik  $O_2^{\bullet-}$  jest zdolny do abstrakcji atomu wodoru z grupy karbonylowej aldehydu, co prowadzi do rodnika acylowego, który po dekarbonylowaniu daje rodnik alkirowy ulegający addycji do sprotonowanej cząsteczki substratu. Addukt zostaje zdeprotonowany przez anion  $O_2H^-$  i utleniony przez  $(4CzIPN)^{++}$  dając pożądany produkt.

Oksydacyjne dekarboksylowanie kwasów karboksylowych oraz dekarbonylowanie aldehydów jest niezmiernie użyteczną metodą generowania rodników alkirowych, głównie ze względu ich na szeroką dostępność, co potwierdzają powyższe przykłady. W 2019 roku Wang opisał zgoła odmienne podejście do generowania rodników z ketonów i aldehydów. Wykorzystując reduktywny cykl katalizatora irydowego udało się wygenerować rodnik ketylowy, który reagował ze sprotonowanymi, ubogimi w elektrony azotowymi heterocyklami. Tak wytworzone rodniki ulegały dehydratacji i po abstrakcji atomu wodoru z rozpuszczalnika dawały odpowiednie produkty alkirowania (Schemat 2.13).<sup>41</sup> Reakcji ulegały cykliczne i acykliczne ketony oraz aldehydy, a najlepsze wydajności obserwowano dla substratów charakteryzujących się małą zawadą steryczną. Jako substrat modelowy wybrano 4-hydroksychinazolinę a poza nią reakcji ulegały także m. in. pochodne pirydyny, benzotiazolu oraz chinoliny. Dodatkowo autorzy zastosowali nowo opracowaną metodę do alkirowania pierścieni pirydyny obecnych w cząsteczkach substancji czynnych leków takich jak Etofibrat, czy Milrinon.

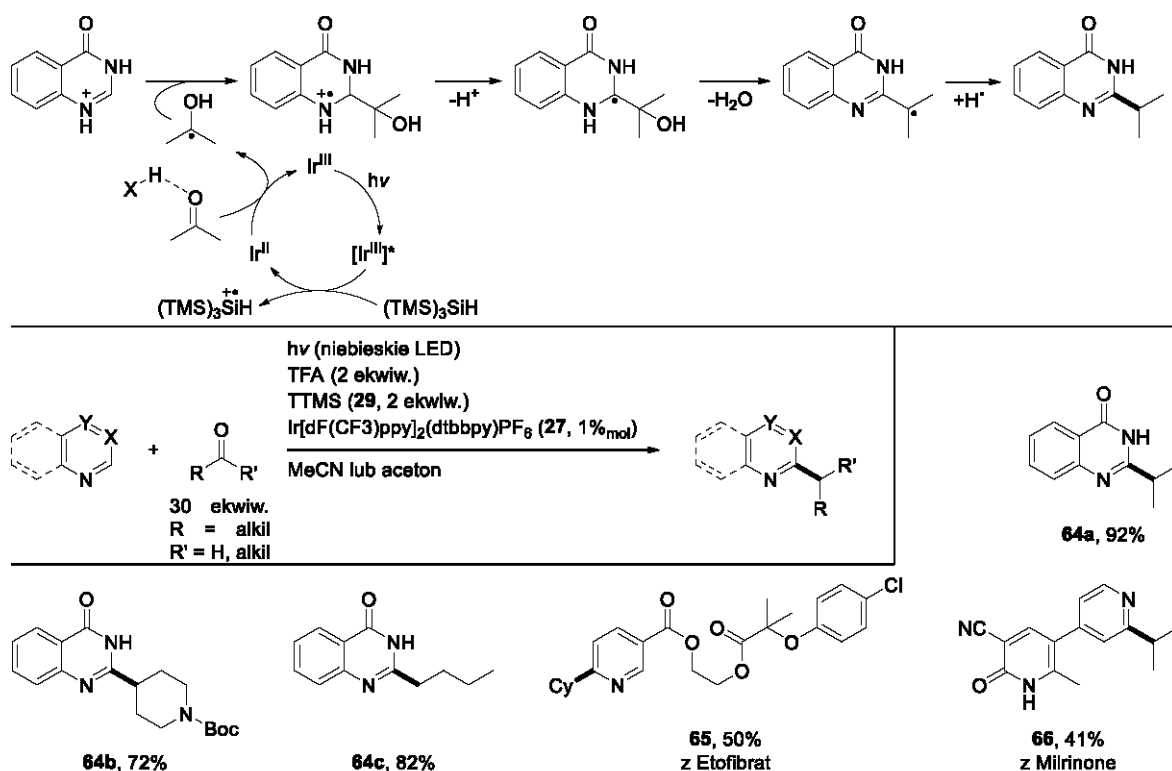
Jedną z głównych ścieżek metabolicznych farmaceutyków zawierających pierścienie aromatyczne jest ich enzymatyczne utlenianie przez cytochrom P450,<sup>33</sup> dlatego też zablokowanie wolnych grup C–H w pierścieniu może sprzyjać zwiększeniu ich aktywności. Zwykle w tym celu stosuje się grupy perfluoroalkilowe, ze względu na ich wysoką odporność na enzymatyczne utlenianie. Jednak okazuje się, że ich wprowadzenie może wpływać negatywnie na inne aspekty fizykochemiczne substancji czynnych. Jako alternatywne podstawniki rozważa się proste grupy alkirowe – metylową, etylową, bądź cyklopropylową.<sup>42</sup> W przeciwieństwie do grup fluoroalkilowych metody wprowadzania małych grup alkirowych do azotowych pierścieni heteroaromatycznych są znacznie słabiej zbadane, a standardowe alkirowanie typu Minisci'ego nie pozwala na wprowadzenie tego typu grup.



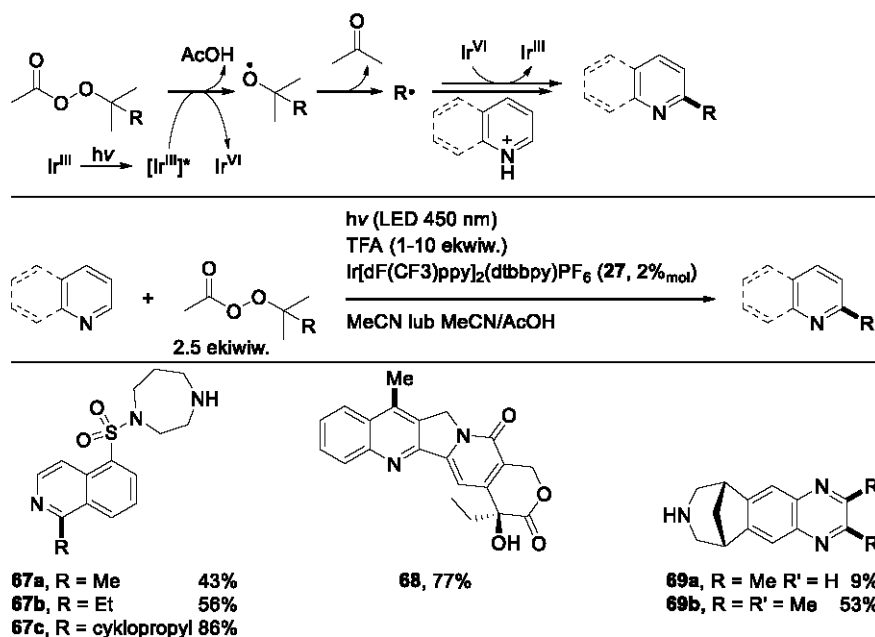
Schemat 2.12. Wykorzystanie kwasów karboksylowych i aldehydów jako prekursorów rodników w fotokatalitycznym alkilowaniu ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych.

W odpowiedzi na brak metod bezpośredniego metylowania ubogich w elektrony pierścieni, w 2014 zespół DiRocco zaprezentował bezpośrednie alkilowanie z wykorzystaniem nadestrów oraz nadbezwodników w roli prekursorów rodników metylowych, etylowych lub cyklopropylowych.<sup>43</sup> Na szczególną uwagę zasługuje mechanizm reakcji, w którym wytworzony w reakcji odpowiedniego nadestru ze wzbudzoną cząsteczką fotokatalizatora irydowego, rodnik alkoksylowy, ulega fragmentacji do rodnika metylowego lub etylowego oraz acetonu (Schemat 2.14A). Co ciekawe, pomimo formalnego wykorzystania rodnika *tert*-butoksykowego jako prekursora rodnika metylowego zastąpienie nadactanu *tert*-butylu, nadtlenkiem *tert*-butylu, bądź wodoronadtlenkiem *tert*-butylu nie było możliwe. W celu wykazania użyteczności metody w LSF, badania zakresu stosowalności metody zostały przeprowadzone na cząsteczkach biologicznie czynnych (Schemat 2.14B). Wydajności otrzymywanych produktów oscylowały w okolicach 50%, jednak ze względu na mnogość reaktywnych pozycji w złożonych strukturach farmaceutyków selektywność tej przemiany była ograniczona.

Metody funkcjonalizacji, opracowywane pod kątem syntezy nowych związków na skalę laboratoryjną np. na potrzeby chemii medycznej, nie zawsze są optymalnym wyborem w przypadku konieczności prowadzenia przemian w większej skali. Jeśli problemy z przeskalowaniem są czysto techniczne, ich rozwiązanie jest względnie łatwe, gdy jednak problem dotyczy ograniczonej dostępności substratów lub ich wysokiej ceny, optymalna ścieżka syntezy pożądanego produktu może zależeć od jego potrzebnej ilości. Dlatego też ciągły rozwój nowych metod syntezy jest niezmiernie istotny.



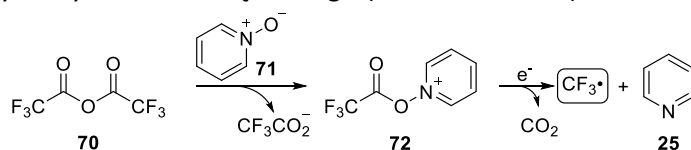
Schemat 2.13. Zastosowanie ketonów w roli czynników alkilujących w fotokatalitycznym alkilowaniu ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych.



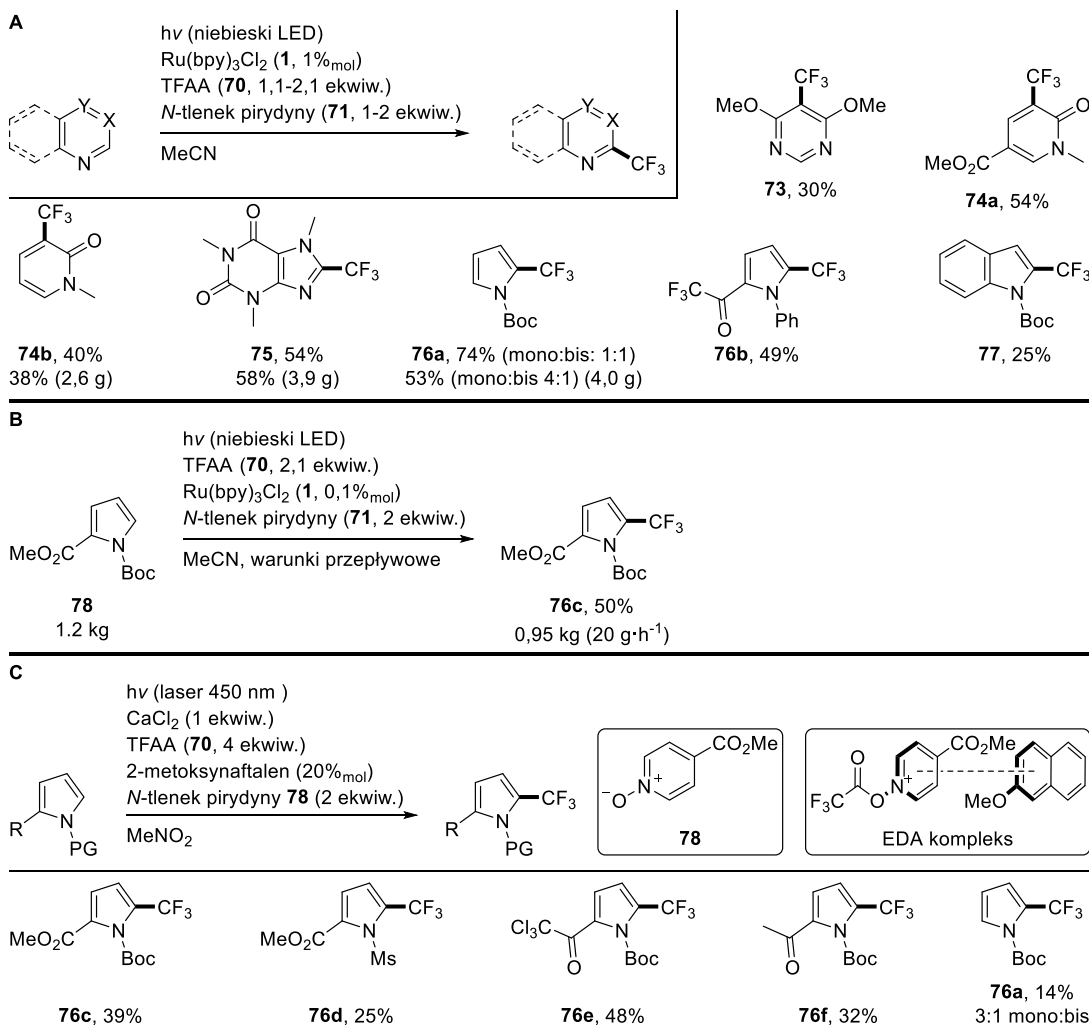
Schemat 2.14. Zastosowanie nadestrów jako źródeł rodników metylowego i etylowego w LSF.

Opisywane wcześniej metody trifluorometylowania pierścieni heterocyklicznych wykorzystujące  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  lub  $\text{CF}_3\text{I}$ , pomimo dobrych wydajności i szerokiego zakresu stosowalności, nie nadają się do prowadzenia przemian w większej skali właśnie ze względu na cenę reagentów. Wychodząc temu naprzeciw Stephenson *et al.* odkrył możliwość wykorzystania bezwodnika trifluorooctowego w roli źródła rodników  $\text{CF}_3^\bullet$  w fotokatalitycznej funkcjonalizacji azotowych pierścieni aromatycznych.<sup>44–46</sup> Wysoki potencjał utleniania bezwodnika trifluorooctowego uniemożliwia bezpośrednie generowanie rodników  $\text{CF}_3^\bullet$ , jednak zastosowanie *N*-tlenku pirydyny (**71**) pozwala na utworzenie adduktu **72**, który

po redukcji do odpowiedniego rodnika, ulega fragmentacji z wytworzeniem  $\text{CO}_2$ , odpowiedniej pirydyny oraz  $\text{CF}_3^\bullet$  (Schemat 2.15). Proces ten zachodzi pod wpływem światła w obecności fotokatalizatora rutenowego,<sup>44,45</sup> lub na skutek tworzenia się kompleksu EDA pomiędzy adduktem **72** a *N*-tlenkiem, substratem<sup>45</sup> lub specjalnie opracowanym  $\pi$ -donorem.<sup>46</sup> Pomimo zastosowania bezwodnika w roli substratu reakcje są niewrażliwe na wilgoć i powietrze, co znacznie ułatwia pracę z nimi. Reakcje prowadzone w reżimie okresowym dawały produkty C2-trifluorometylowania *N*-podstawionych piroli i indoli z umiarkowanymi wydajnościami (Schemat 2.16A). Dodatkowo autorzy przeprowadzili szereg eksperymentów w zwiększonej skali nawet do 100 g substratu, a także zaprezentowali metodę trifluorometylowania *N*-Boc-pirolu w warunkach przepływowych. Badania mechanistyczne wykazały tworzenie się EDA kompleksu, co umożliwiło prowadzenie reakcji bez dodatku fotokatalizatora. Zaprezentowano także wykorzystanie innych bezwodników perfluorowanych kwasów karboksylowych, oraz reakcję trifluorometylowania *N*-Boc-pirolu w warunkach przepływowych na skalę 1 kg (Schemat 2.16B). W ostatniej z serii prac



Schemat 2.15. Redukcja adduktu pirydyna-TFA prowadzi do jego fragmentacji z wytworzeniem  $\text{CF}_3^\bullet$ ,  $\text{CO}_2$  oraz pirydyny (**25**).

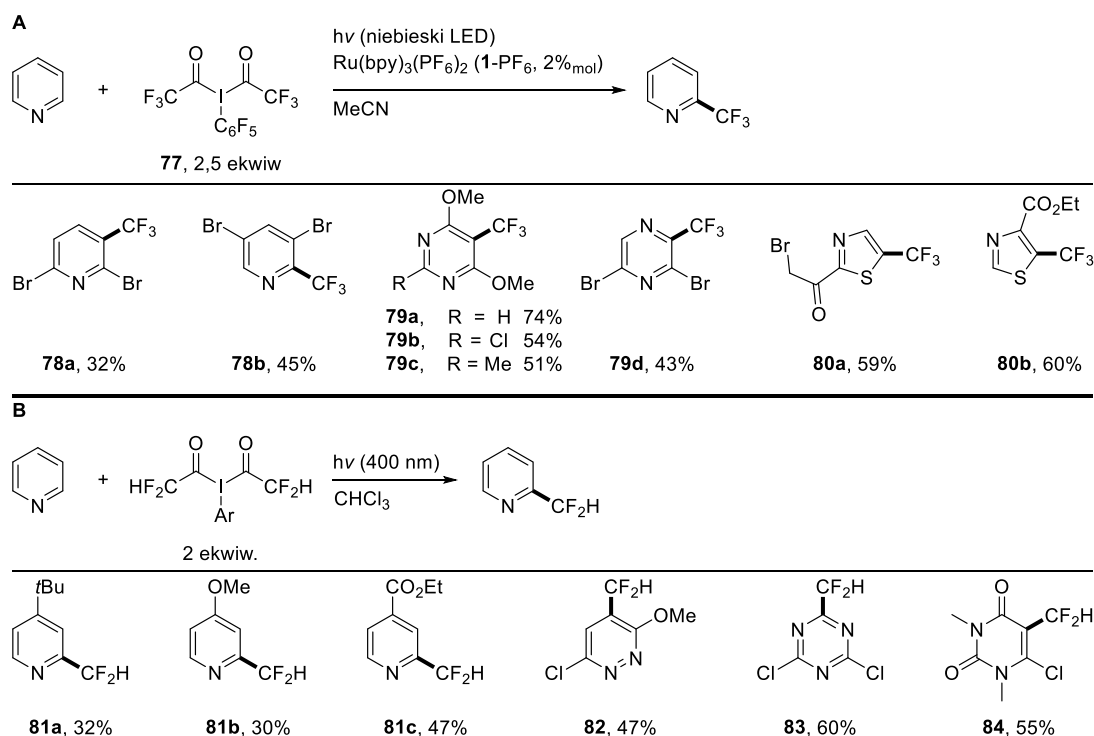


Schemat 2.16. Zastosowanie bezwodnika trifluorooctowego (**70**) jako źródła rodników  $\text{CF}_3^\bullet$  w funkcjonalizacji azotowych pierścieni heteroaromatycznych.



przedstawiono wykorzystanie tworzenia EDA kompleksu pomiędzy utworzonym *in situ* kationem *N*-acyloksypirydyniowym oraz katalityczną ilością  $\pi$ -donora, rolę którego spełniał 2-metoksynaftalen, do alkilowania oraz perfluoroalkilowania azotowych pierścieni aromatycznych. Ze względu na niską absorpcję powstającego kompleksu do naświetlania reakcji użyto lasera, dzięki czemu udało się przeprowadzić reakcję do końca w czasie 1 godziny, jednak wydajności trifluorometylowania były niższe niż w analogicznych reakcjach katalizowanych  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  (Schemat 2.16C). Poza bezwodnikiem trifluorooctowym, w reakcje wchodziły także inne, alkilowe substraty, niestety w tym przypadku odpowiednie produkty powstawały z niskimi wydajnościami.

Innym źródłem rodnika trifluorometylowego w warunkach katalizy fotoredoks może być bis-trifluoroacetoksy perfluorodobenzen (**77**), co zostało wykorzystane do funkcjonalizacji azotowych pierścieni aromatycznych.<sup>7</sup> Mechanizm reakcji zakłada redukcję soli jodoniowej przez fotokatalizator rutenowy w stanie wzbudzonym do anionorodnika, który po trzyetapowej fragmentacji daje rodnik  $\text{CF}_3^\bullet$ . Produktem ubocznym reakcji jest perfluorodobenzen, który jednak może zostać użyty do syntezy reagenta **77**, co znacznie zwiększa ekonomię procesu. Spośród azotowych pierścieni aromatycznych reakcjom trifluorometylowania ulegały podstawione pirydyny, diazyny i tiazole a uzyskiwane wydajności mieściły się w zakresie 30-74%. Podobne podejście pozwala także na generowanie rodników difluorometylowych.<sup>47</sup> Dzięki ich większej nukleofilowości możliwa była funkcjonalizacja pierścieni ubogich w elektrony (Schemat 2.17), co więcej, można było ją prowadzić bez użycia fotokatalizatora, przy naświetlaniu światłem o długości fali 400 nm. Metoda charakteryzuje się szerokim zakresem stosowalności, lecz odpowiednie produkty powstają z umiarkowanymi wydajnościami.

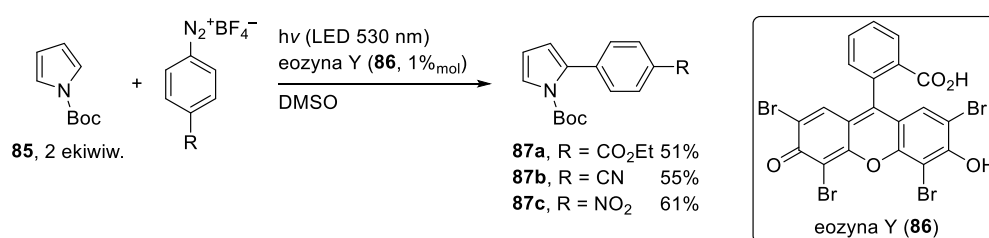


Schemat 2.17. Wykorzystanie soli jodoniowych w źródłach rodników  $\text{CF}_3^\bullet$  i  $\text{CHF}_2^\bullet$  do alkilowania ubogich w elektrony azotowych pierścieni heteroaromatycznych.

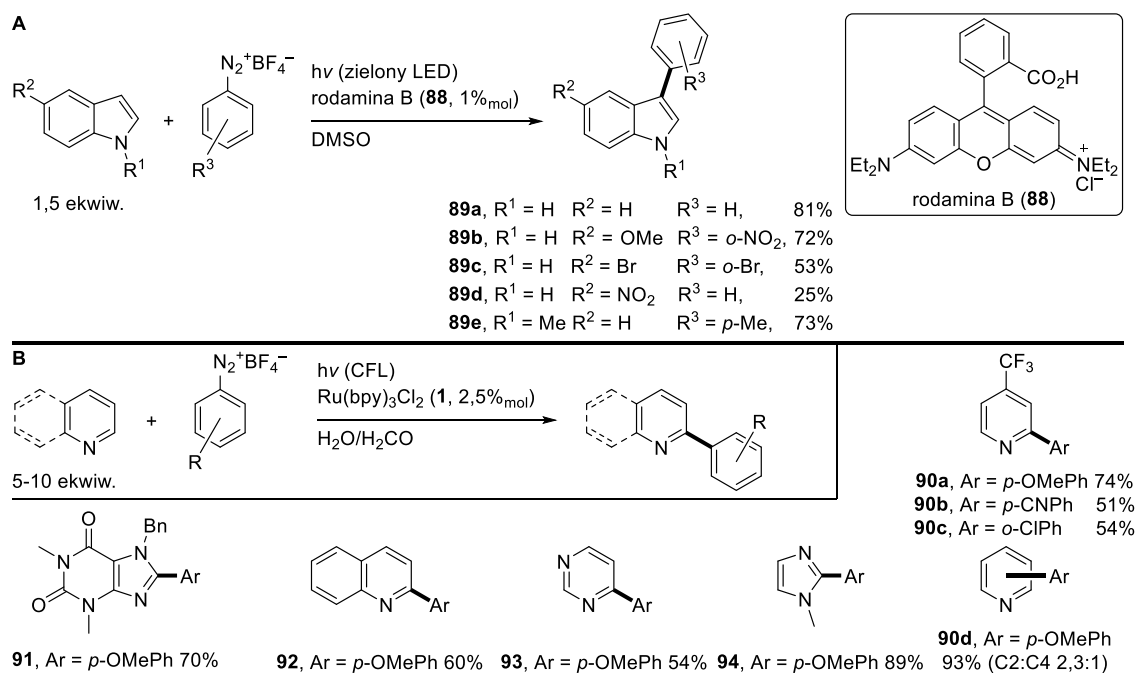
#### 2.4.4. Sole diazoniowe

Sole diazoniowe są ważnymi prekursorami rodników arylowych, a za pierwszy przypadek ich wykorzystania w tej roli można uznać opisaną w XIX wieku reakcję rodnikowej substytucji w pierścieniu aromatycznym grupy diazoniowej na chlor, nazwaną później na cześć odkrywcy, reakcją Sandmayera.<sup>48</sup> Generowanie rodnika arylowego następuje na skutek jednoelektronowej redukcji kationu diazoniowego przez miedź(I) oraz następczej eliminacji cząsteczki azotu. Generowane w ten sposób rodniki mogą także ulegać addycji do wiązania podwójnego ubogich w elektrony alkenów (arylowanie Merweina), a także służyć do arylowania pierścieni aromatycznych w reakcji Gomberga-Bachmanna czy jej wariacie wewnątrzcząsteczkowym – cyklizacji Pschorra. Reakcje te, ze względu na konieczność generowania rodnika w wysokiej temperaturze, charakteryzują się niską selektywnością. Do rozwiązania tego problemu wykorzystano katalizę fotoredoks, która pozwala na redukcję soli diazoniowej w łagodnych warunkach. Zastosowanie organicznego barwnika – eozyny Y (**86**) przy naświetlaniu światłem zielonym pozwoliło na arylowanie bogatych w elektrony pierścieni aromatycznych (Schemat 2.18).<sup>49</sup> Spośród azotowych pierścieni reakcji ulegał tylko *N*-Boc-pirol, dając produkty arylowania z umiarkowaną wydajnością. Tego typu przemiany zachodziły również pod wpływem innych katalizatorów fotoredoks: tetrafenyloporfiryny,<sup>50</sup> cercosporyny<sup>51</sup> oraz  $\text{CpMn}(\text{CO})_3$ .<sup>52</sup> Dodatkowo, wykorzystując eozynę Y reakcja mogła przebiegać z solami diazoniowymi wytworzonymi *in situ* z odpowiednich amin.<sup>53</sup>

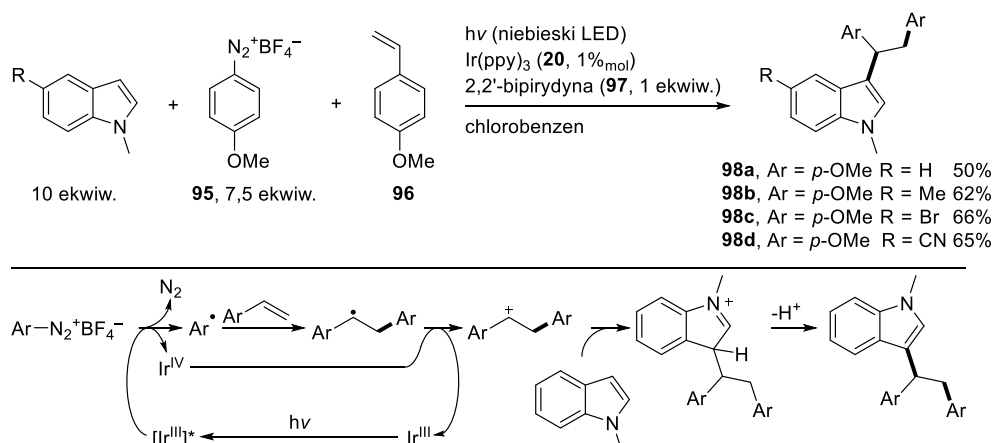
Zastosowanie rodaminy B (**88**) pozwoliło na arylowanie indoli w pozycji C3 z dobrymi wydajnościami (Schemat 2.19A),<sup>54</sup> natomiast reakcja katalizowana  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  w wodzie, umożliwiła funkcjonalizację ubogich w elektrony pierścieni: pirydyny, chinoliny, diazyn, imidazolu, a także ksantyn, również z dobrymi wydajnościami (Schemat 2.19B).<sup>55</sup> Wygenerowane z soli diazoniowych rodniki aryłowe ulegały także trójkomponentowej reakcji z bogatymi w elektrony alkenami i pierścieniami (hetero)aromatycznymi dając produkty 1,2-diarylowania alkenów.<sup>56</sup> Reakcja przebiegała pod wpływem fotokatalizatora irydowego, który w stanie wzbudzonym redukował kation diazoniowy do odpowiedniego rodnika. Po addycji do alkenu, tak utworzony rodnik mógł zostać utleniony do kationu który reagował np. z pierścieniem indolu, dając produkt jego alkilowania w pozycji C3 (Schemat 2.20).



Schemat 2.18. Fotokatalityczne arylowanie *N*-Boc-pirolu (**85**) solami diazoniowymi.



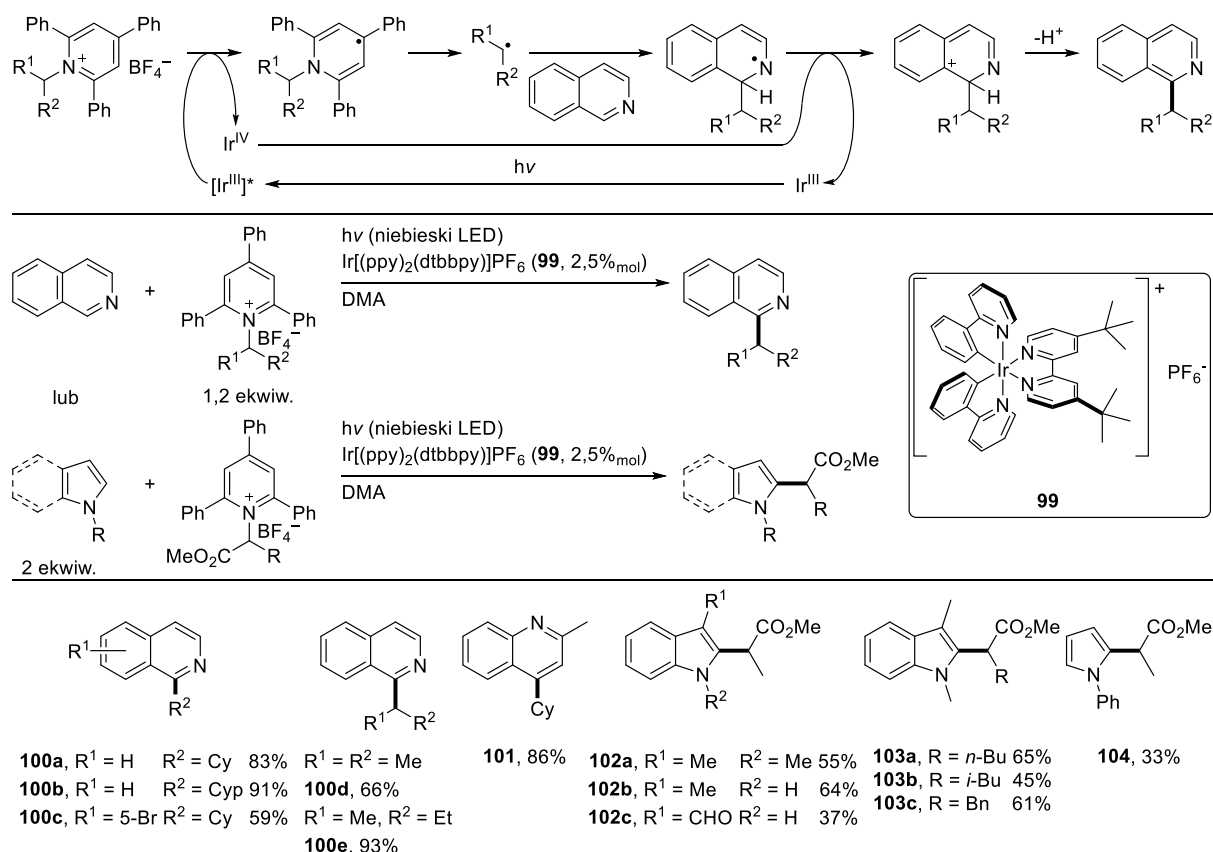
Schemat 2.19. Arylowanie bogatych (**A**) i ubogich w elektrony (**B**) pierścieni heteroaromatycznych wykorzystujące sole diazoniowe jako czynniki arylujące



Schemat 2.20. Trójkomponentowa reakcja soli diazoniowej z bogatym w elektrony alkenem i pochodną indolu.

#### 2.4.5. Inne pochodne amin

Pierwszorzędowe aminy są jednymi z bardziej rozpowszechnionych w przyrodzie surowców chemicznych, na równym poziomie z kwasami karboksylowymi,<sup>57</sup> dlatego też ich transformacje i wykorzystanie w roli reagentów jest istotne z punktu widzenia syntezy organicznej. Obok dobrze poznanych przemian grupy aminowej z zachowaniem wiązania C–N, w ostatnich latach wyłoniło się, między innymi dzięki rozwojowi katalizy fotoredoks, podejście wykorzystujące aminy w roli źródła rodników. Opisane po raz pierwszy w 1979 roku przez Katritzki'ego sole pirydyniowe<sup>58</sup> zostały niejako odkryte na nowo w 2017 przez Watson *et al.* gdzie zastosowano je w roli źródła rodników alkilowych w katalizowanej niklem reakcji sprzęgania z kwasami boronowymi.<sup>59</sup> W tym samym roku zespół Gloriusa zaprezentował możliwość ich wykorzystania w fotokatalitycznej reakcji z aromatycznymi pierścieniami heterocyklicznymi (Schemat 2.21).<sup>60</sup> Jednoelektronowa redukcja soli pirydyniowej przez wzbudzony fotokatalizator, kompleks irydu(III), prowadziła do utworzenia rodnika, który ulegał fragmentacji do trifenylpirydyny oraz odpowiedniego rodnika alkilowego. Addycja do cząsteczki

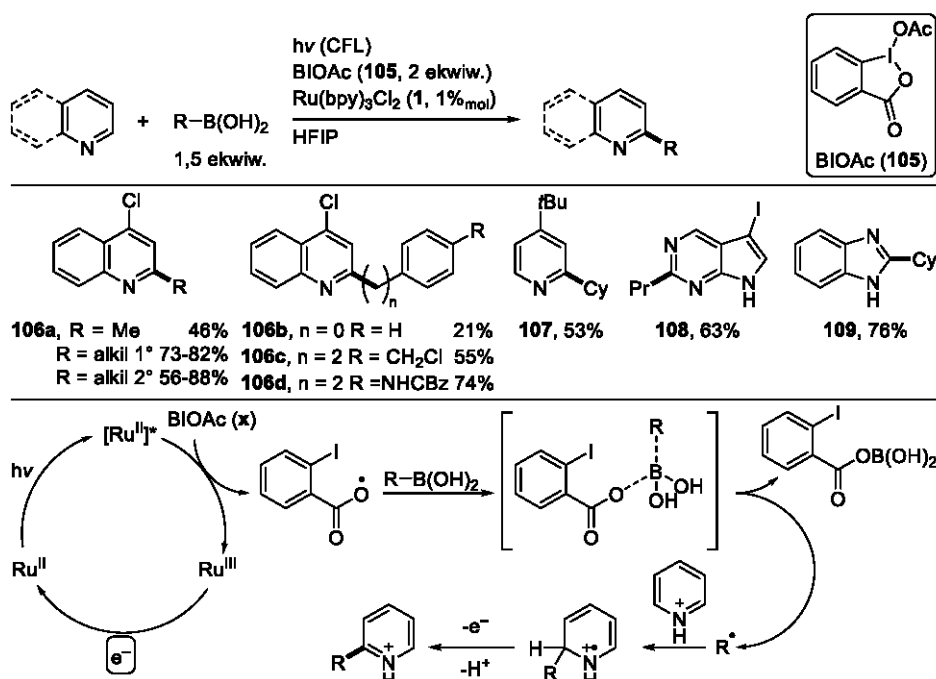


Schemat 2.21. Sole pirydyniowe jako źródło rodników alkilowych do funkcjonalizacji azotowych pierścieni heteroaromatycznych w warunkach fotokatalitycznych.

heterocykla oraz redukcja przez kompleks Ir(IV) i następcze deprotonowanie prowadziło do otrzymania produktów. Metoda pozwalała na generowanie jedynie rodników 2-rzędowych, które wchodziły w reakcje z ubogimi w elektrony azotowymi pierścieniami heteroaromatycznymi – głównie chinoliną i izochinoliną. Zastosowanie soli pirydyniowych wytworzonych z estrów naturalnych aminokwasów pozwoliło także – ze względu na elektrofilowy charakter rodnika, na funkcjonalizację bogatych w elektrony indoli i piroli. Dalsze badania nad alkilowaniem pierścieni heteroaromatycznych z wykorzystaniem soli trifenylopyridyniowych, prowadzone przez zespoły Adiyala i Qiu pozwoliły na funkcjonalizację 2-chinoksalinolu w pozycji C3, bez użycia drogiego fotokatalizatora irydowego – zastępując go eozyną Y (**86**),<sup>61</sup> a nawet bez zastosowania fotokatalizatora – dzięki tworzeniu się EDA kompleksu między solą pirydyniową a DBU.<sup>62</sup>

#### 2.4.6. Związki boroorganiczne

Podobnie jak halogenki alkilowe i aryłowe, kwasy boronowe i ich pochodne są dobrymi reagentami pozwalającymi wprowadzać grupy alkilowe i aryłowe przede wszystkim w reakcjach sprzęgania, i podobnie jak halogenki, dzięki rozpowszechnieniu katalizy fotoredoks, stały się one również dobrymi prekursorami odpowiednich rodników.<sup>63</sup> Jednym z pierwszych przykładów wykorzystania kwasów boronowych i ich pochodnych w reakcji fotoredoks było opublikowane w 2016 roku przez Chena alkilowanie ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych (Schemat 2.22).<sup>64</sup> Zastosowanie soli jodoniowej BIOAc (**105**) w roli utleniacza oraz Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (**1**) jako katalizatora fotoredoks pozwoliło na generowanie pierwszo- i drugorzędowych rodników alkilowych z odpowiednich kwasów boronowych. Reakcji ulegały m. in. pierścienie chinoliny, izochinoliny,

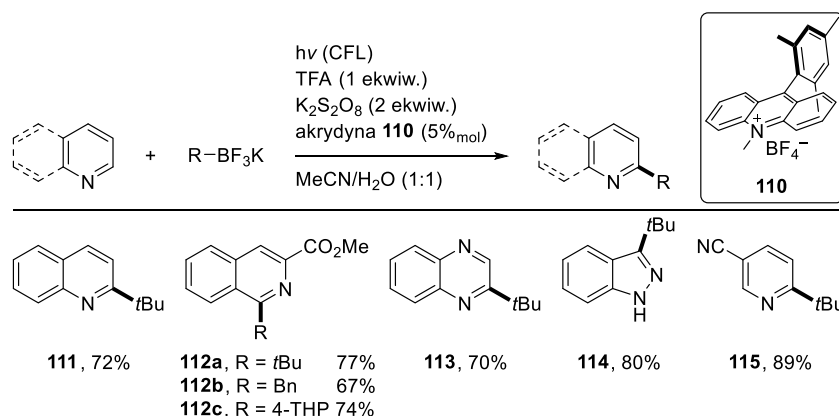


Schemat 2.22. Wykorzystanie kwasów boronowych w roli czynników alkilujących w fotokatalitycznej funkcjonalizacji ubogich w elektrony pierścieni aromatycznych.

pirydyny, diazyn oraz benzodiazyn, a także związki naturalne jak kofeina czy chinina, oraz biologicznie czynne np. fasudil, dając produkty alkilowania z dobrymi wydajnościami. Pierwszorzędowe kwasy boronowe były zwykle mniej aktywne od drugorzędowych – wymagały dłuższych czasów reakcji oraz dawały odpowiednie produkty z niższymi. Na podstawie eksperymentów mechanistycznych zaproponowano przebieg reakcji (Schemat 2.22). W pierwszym etapie katalizator rutenowy w stanie wzbudzonym redukuje BIOAc do rodnika 2-jodobenzoowego, który w reakcji ze związkiem boroorganicznym daje rodnik alkilowy. Jego reakcja ze sprotonowanym pierścieniem heteroaromatycznym oraz następcze utlenianie wytworzonego w ten sposób adduktu przez kompleks Ru(III) prowadzi do produktu. Rok później Molander opisał podobną transformację wykorzystując 9-metytylo-10-metyloakrydynę (**110**) w roli fotokatalizatora i nadszarczan potasu jako utleniacz.<sup>65</sup> Wstępne próby z różnymi pochodnymi boroorganicznymi pozwoliły autorom wybrać trifluoroorganoborany jako optymalne źródła rodników. Ich zastosowanie umożliwiło generowanie także rodników trzeciorzędowych i  $\alpha$ -alkoksylowych, co nie było możliwe przy pomocy metody opisywanej przez Chena. Dodatkowo, reakcja była odporna na wilgoć oraz tlen oraz charakteryzowała się bardzo szerokim zakresem stosowalności, dając odpowiednie produkty z wysokimi wydajnościami. (Schemat 2.23).

Konieczność zastosowania stechiometrycznej ilości utleniacza (lub reduktora) wpływa negatywnie na ekonomię atomową procesów, dodatkowo zwiększając ich koszt zarówno ze względu na cenę reagenta jak i utylizację powstających z niego odpadów. Dlatego też przy opracowaniu nowych metod syntezy ważne jest wykorzystanie alternatywnych, „zielonych” utleniaczy (i reduktorów). Najlepszym możliwym „zielonym” utleniaczem jest tlen znajdujący się w powietrzu, a niewiele bardziej obciążające środowisko jest zastosowanie czystego tlenu pod niewielkim ciśnieniem. Właśnie to podejście zastosowano, w opracowanej przez Wanga i współpracowników, metodzie alkilowania ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych wykorzystujące kwasy boronowe w roli prekursorów rodników (Schemat 2.24).<sup>66</sup> W opracowanej metodzie tlen ulega

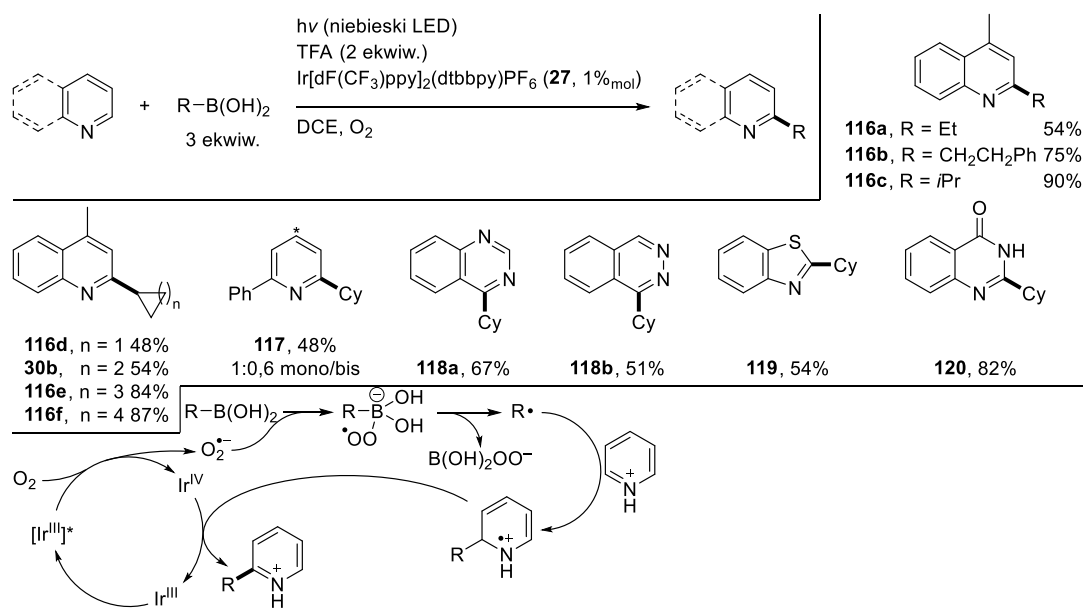




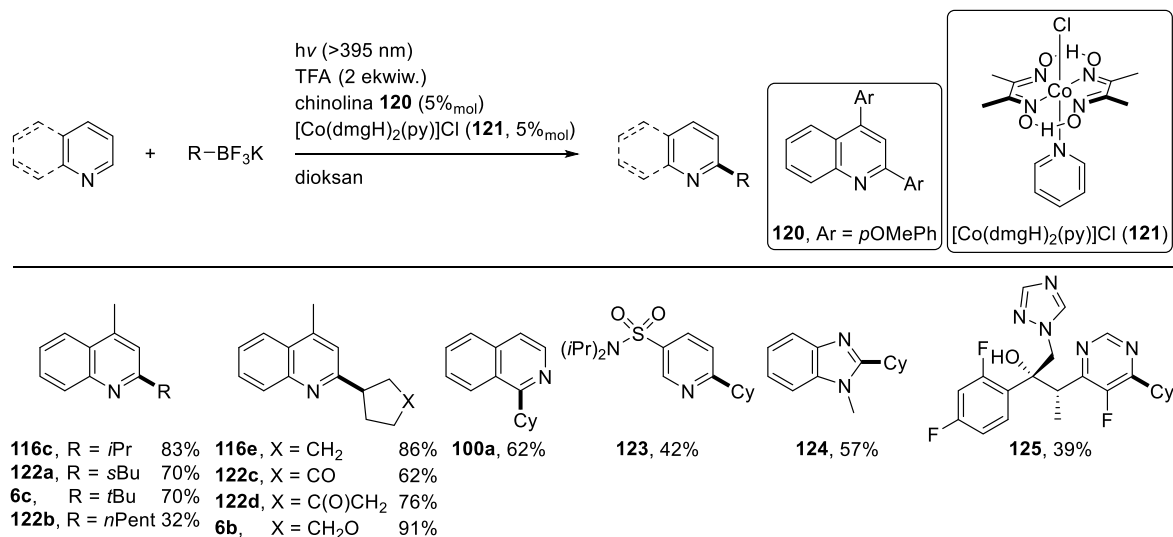
Schemat 2.23. Trifluoroorganoborany jako czynniki alkilujące w fotoorganokatalitycznej funkcjonalizacji azotowych pierścieni heteroaromatycznych.

reakcji ze wzbudzoną cząsteczką fotokatalizatora z wytworzeniem anionorodnika  $O_2^{\cdot-}$ , który reaguje z kwasem boronowym, a następcza homoliza wiązania C-B skutkowała wytworzeniem rodnika alkilowego, zdolnego do reakcji ze sprotonowaną cząsteczką azotowego heterocykła. Reakcji ulegały 1- i 2-rzędowe kwasy boronowe, nie zaobserwowano natomiast reakcji z aromatycznymi oraz trzeciorzędowymi związkami boroorganicznymi, co autorzy tłumaczyli względami sterycznymi. Alkilowaniu ulegały pochodne pirydyny, chinoliny, izochinoliny, diazyn i benzodiazyn, a także benzotiazolu i benzopirymidynonu. Dodatkowo autorzy przeprowadzili reakcje ze związkami biologicznie czynnymi – m.in. teofiliną czy chinoksyfenem. Produkty funkcjonalizacji powstawały z dobrymi wydajnościami, jednak w przypadku gdy możliwa była difunkcjonalizacja otrzymywano mieszaniny produktów.

Kolejnym rozwinięciem tej metody było opublikowane w 2019 roku dehydrogenatywne alkilowanie z wykorzystaniem połączenia dwóch systemów katalitycznych – katalizy fotoredoks oraz katalizy metalami przejściowymi.<sup>67</sup> Autorzy skupili się na opracowaniu optymalnego fotokatalizatora chinolinowego, mającego stanowić alternatywę dla kompleksów rutenu, irydu, czy barwników organicznych używanych zwykle w katalizie fotoredoks. Finalny katalizator **120**, był 2,4-diarylo pochodną chinoliny, charakteryzował się łatwą syntezą w trójkomponentowej reakcji odpowiedniego aldehydu aromatycznego, aniliny i etynylobenzenu. Jego efektywność przetestowano w szeregu przemian fotokatalitycznych, jednak największą uwagę skupiono na alkilowaniu ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych z wykorzystaniem organotrifluoroboranów w roli czynników alkilujących (Schemat 2.25). Sprzężenie katalizy fotoredoks z katalizą kompleksami kobaltu pozwalało prowadzić reakcję z wydzielaniem wodoru, bez konieczności dodatku utleniacza. Mechanizm reakcji obejmował: **I.** absorpcję światła przez cząsteczkę katalizatora; **II.** utlenienie organotrifluoroboranu przez wzbudzoną cząsteczkę fotokatalizatora; **III.** atak rodnika na sprotonowaną cząsteczkę substratu; **IV.** abstrakcję atomu wodoru od kationorodnika produktu przez katalizator kobaltowy na +2 stopniu utlenienia. Zamknięcie obu cykli katalitycznych następuje w skutek protonowania  $[Co(III)]-H$  z wydzielaniem wodoru, oraz następczą redukcją katalizatora  $Co(III)$  do  $Co(II)$  przez rodnik fotokatalizatora wytworzony w etapie **II**. Metoda pozwalała na funkcjonalizację ubogich w elektrony azotowych pierścieni aromatycznych m. in. pirydyny, chinoliny i izochinoliny, benzimidazolu, benzopirymidynonów oraz tiazolu, a produkty ich reakcji z 1-, 2- i 3-rzędowymi organotrifluoroboranami powstawały z zadowalającymi wydajnościami. Podobne wyniki uzyskano później z użyciem komercyjnie dostępnego fotokatalizatora 4CzIPN (**60**) jako prekursora rodników wykorzystując kwasy boronowe.<sup>68</sup>



Schemat 2.24. Wykorzystanie tlenu jako utleniacza w fotokatalitycznym alkiowaniu ubogich w elektrony heterocykli aromatycznych kwasami boronowymi.

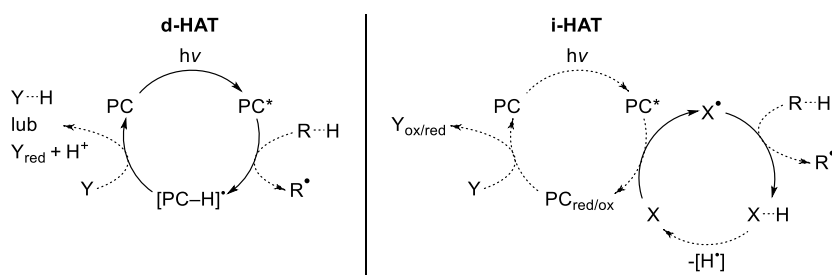


Schemat 2.25. Dehydrogenatywne, fotokatalityczne alkiowanie ubogich w elektrony pierścieni aromatycznych.

#### 2.4.7. Donory atomu wodoru

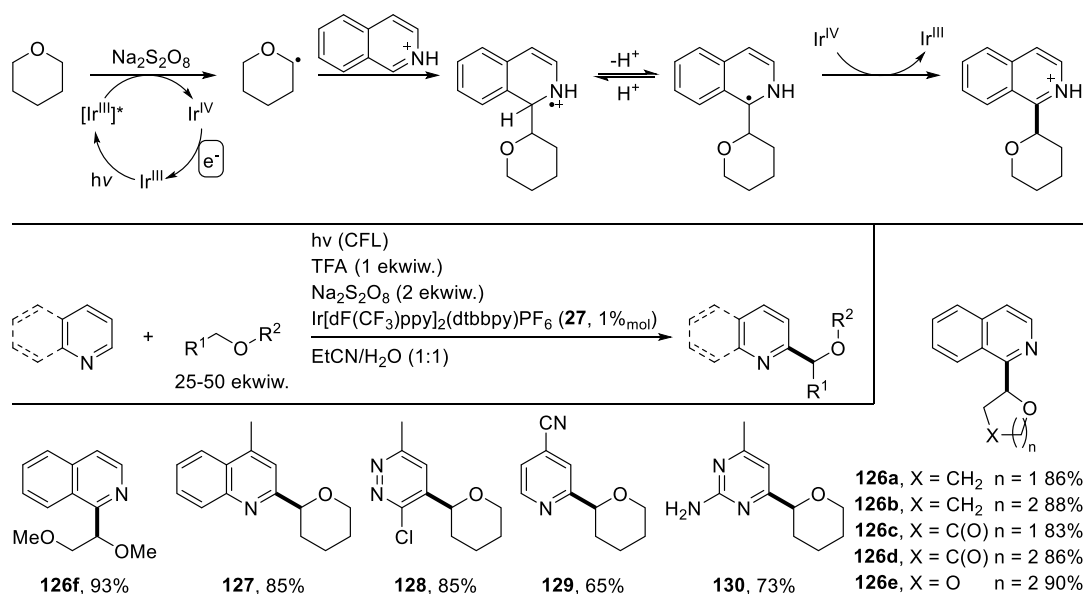
Poza oderwaniem grupy funkcyjnej lub atomu halogenu, następującej w wyniku procesu SET między fotokatalizatorem a odpowiednim prekursorem, rodniki zdolne do funkcjonalizacji pierścieni aromatycznych mogą być także generowane w procesie transferu atomu wodoru (HAT, ang. *hydrogen atom transfer*).<sup>69</sup> Transfer atomu wodoru można rozpatrywać jako szczególny przypadek procesu PCET (ang. *proton coupled electron transfer*) – sprzężonego transferu elektronu i protonu,

w którym transferowany proton i elektron dzielą wspólny orbital startowy i końcowy.<sup>70</sup> Procesy HAT zachodzące pod wpływem światła możemy podzielić na dwie grupy – d-HAT (ang. *direct-HAT* – bezpośredni HAT), w którym wzbudzona cząsteczka fotokatalizatora odrywa atom wodoru od substratu oraz i-HAT (ang. *indirect-HAT* – pośredni HAT) – w procesach tego typu reagent – zazwyczaj wytworzony w procesie fotoredoks rodnik, mający wysokie powinowactwo do atomu wodoru, atakuje cząsteczkę posiadającą atomy wodoru o niskiej energii dysocjacji wiązania C–H (Schemat 2.26).<sup>71</sup> Znane są również procesy typu HAT, w których kierunek transferu wodoru jest odwrócony i następuje z katalizatora lub reagenta do substratu np. alkeny, jednak ich znaczenie w reakcjach funkcjonalizacji azotowych pierścieni heteroaromatycznych jest znacznie mniejsze. Historycznie wykorzystanie HAT do funkcjonalizacji heterocykli aromatycznych zostało zaprezentowane już przez Minisci’ego, w niedługim czasie po odkryciu oryginalnej reakcji wykorzystującej kwasy karboksylowe w roli źródła rodnika alkilowego. W tym przypadku rolę reagentów HAT pełniły *O*-centryczne rodniki wytworzone z odpowiednich nadtlenuków lub nadbezwodników pod wpływem jonów żelaza(II)<sup>72</sup> lub w warunkach termicznych.<sup>73</sup> Reakcje z udziałem lepidyny (**10**) prowadzone w metanolu, dioksanie, czy cykloheksanie, prowadziły do otrzymania odpowiednio alkilowanych produktów. Tego typu podejście do alkilowania pierścieni heteroaromatycznych wykazuje się najwyższą możliwą ekonomią atomową – ze względu na brak konieczności prefunkcjonalizacji obu substratów.



Schemat 2.26. Schemat poglądowy procesów typu d-HAT oraz i-HAT.

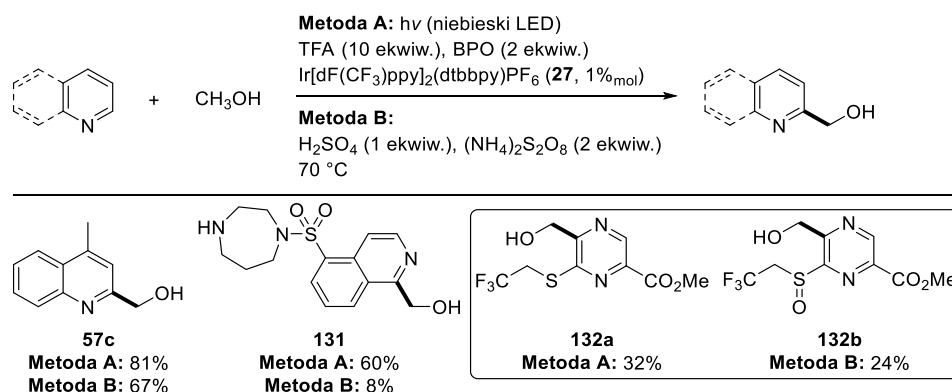
Rozpowszechnienie katalizy fotoredoks, która pozwala na generowanie rodników – reagentów HAT w łagodnych warunkach, przyczyniło się do swoistego renesansu wykorzystania procesów HAT między innymi do funkcjonalizacji azotowych pierścieni heteroaromatycznych. Jeden z pierwszych przykładów tego typu metody został opisany w 2015 roku przez zespół MacMillana. Kluczowym elementem procesu jest jednoelektronowa redukcja anionu nadsiarczanowego przez wzbudzoną cząsteczkę fotokatalizatora irydowego, która prowadzi do rozpadu ww. związku do anionu siarczanowego i anionorodnika  $\text{SO}_4^{\bullet-}$ , który wykazuje duże powinowactwo do atomu wodoru i jest zdolny do abstrakcji wodoru w pozycji  $\alpha$  do tlenu w eterach (Schemat 2.27).<sup>74</sup> Atak rodnika  $\alpha$ -alkoksylogowego na substrat – sprotonowaną chinolinę, izochinolinę, pirydynę lub diazyny skutkuje jego addycją, a wytworzony w ten sposób addukt ulega deprotonowaniu oraz utlenieniu przez cząsteczkę fotokatalizatora co prowadzi do otrzymania produktu oraz zamknięcia cyklu katalitycznego. Produkty alkilowania wymienionych pierścieni heteroaromatycznych, cyklicznymi i acyklicznymi eterami powstawały z wysokimi wydajnościami, jednak konieczne było zastosowanie dużych nadmiarów reagentów alkilujących (25-50 ekwiwalentów). Analogiczną reaktywność zaobserwowano również bez użycia fotokatalizatora, jednak aby otrzymywać produkty z dobrymi wydajnościami konieczne było zastąpienie nadsiarczanu sodu nadsiarczanem potasu, prowadzenie reakcji w wodzie, w atmosferze powietrza, oraz znaczne wydłużenie czasu naświetlania.<sup>75</sup> Jako uzasadnienie autorzy postulują tworzenie się EDA kompleksu między pierścieniem heteroaromatycznym a anionem nadsiarczanowym.



Schemat 2.27. Fotokatalityczne generowanie rodników  $\alpha$ -alkoksyłowych do funkcjonalizacji ubogich w elektrony pierścieni aromatycznych.

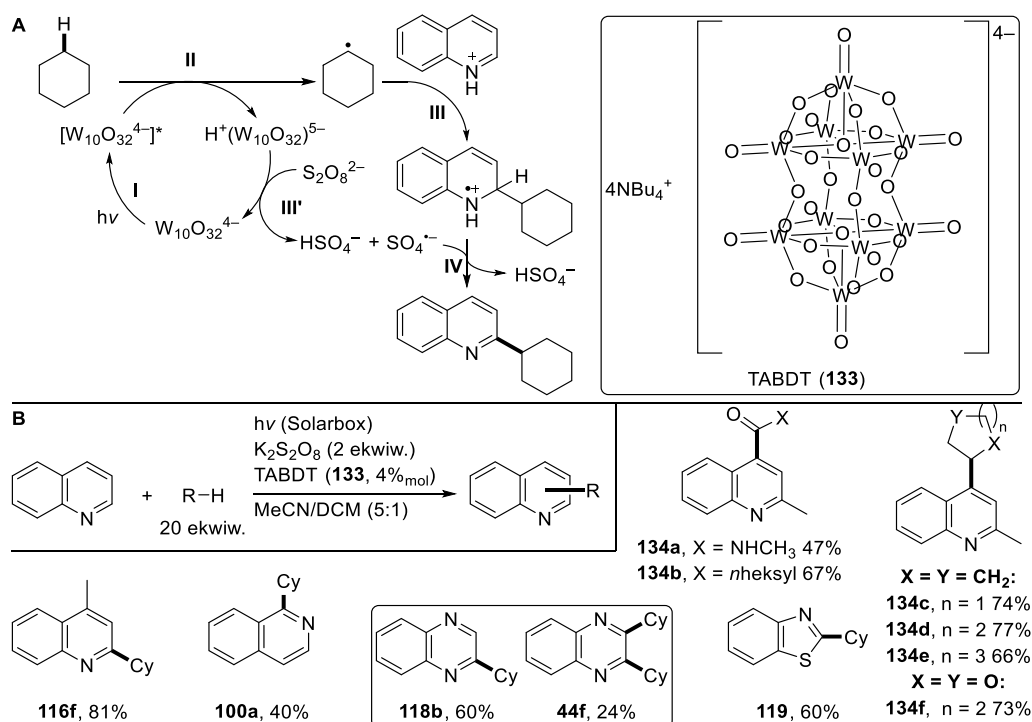
Kolejnymi reagentami HAT użytecznymi w fotokatalitycznej funkcjonalizacji pierścieni heteroaromatycznych są związki organiczne posiadające wiązanie O–O. Już w 1971 Minisci *et al.* wykazał możliwość wykorzystania nadbezwodników – m.in. nadtlenu benzoilu (BPO – ang. *benzoyl peroxide*) jako źródła rodnika zdolnego do oderwania atomu wodoru z węglowodorów, eterów, czy metanolu.<sup>73</sup> Generowanie rodnika następowało na skutek termicznego rozpadu nadtlenu w obecności kwasu siarkowego(IV). Warunki te, choć pozwalały na funkcjonalizację – hydroksymetylowanie prostych heterocyklu były zbyt „ostre” do efektywnego zastosowania w LSF. Naprzeciw temu wyszli naukowcy pracujący dla amerykańskiej firmy farmaceutycznej Merck, którzy w 2016 roku odkryli i opisali fotokatalityczną metodę hydroksymetylowania złożonych cząsteczek wykorzystując nadtlenek benzoilu jako reagent HAT oraz metanol w roli czynnika alkilującego.<sup>76</sup> Autorzy porównali wydajności otrzymywania produktów hydroksymetylowania metodą Minisci’ego oraz nowo opracowaną metodą wykorzystującą Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbbpy)PF<sub>6</sub> (**27**) w roli fotokatalizatora (Schemat 2.28). Zgodnie z przewidywaniami dla prostych substratów różnica wydajności otrzymywanych produktów nie była duża, natomiast funkcjonalizacja farmaceutyków, klasyczną metodą nie była efektywna (np. dla zawierającego pierścień izochinoliny fasudilu) lub dawała produkty uboczne utleniania wrażliwych grup funkcyjnych. Nowo opracowana procedura pozwalała natomiast na funkcjonalizację bogatych w grupy funkcyjne pierścieni heteroaromatycznych w cząsteczkach o znanym lub potencjalnym znaczeniu biologicznym, a wydajności otrzymywanych produktów były na typowym dla tego typu przemian poziomie.

Poliokso-metalany – sole lub kwasy składające się z klastrów metali przejściowych i tlenu zaznaczyły swoją obecność zarówno w chemii materiałowej jak i w katalizie.<sup>77</sup> Z punktu widzenia ich wykorzystania w fotokatalizie na szczególną uwagę zasługują sole kwasu dekawolfra-mianowego (H<sub>4</sub>W<sub>4</sub>O<sub>10</sub>), które, po zaabsorbowaniu promieniowania z zakresu UV-A, są znane ze zdolności do rozrywania wiązania C–H m.in. w alkanach, alkoholach, eterach i aldehydach, co zostało wykorzystane do tworzenia wiązań C–C.<sup>78</sup> W 2017 roku zespoły Ravielli i Ryu wspólnie zaprezentowały wykorzystanie, generowanych za pomocą TABDT (**133**, ang. *Tetra-*n*-ButylAmmonium DecaTungstate*, dekawolfra-mian tetra-*N*-butyloamoniowy) z alkanów, rodników do funkcjonalizacji ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych.<sup>8</sup> Jest to pierwszy przykład wykorzystania fotokatalitycznego bezpośredniego przeniesienia atomu wodoru (d-HAT) w tym celu.



Schemat 2.28. Porównanie wydajności reakcji hydroksymetylowania ubogich w elektrony pierścieni aromatycznych w fotokatalitycznym i termicznym wariantcie procesu HAT.

Zaproponowany przez autorów przebieg reakcji obejmował: absorpcję kwantu promieniowania przez cząsteczkę TABDT (**I**), abstrakcję atomu wodoru z substratu (**II**), reakcje rodnika ze sprotonowaną cząsteczką azotowego pierścienia heteroaromatycznego (**III**), utlenienie tak utworzonego adduktu przez anionorodnik  $\text{SO}_4^{\bullet-}$ , co prowadzi do otrzymania produktu (**IV**). Anionorodnik  $\text{SO}_4^{\bullet-}$  wykorzystywany w tym etapie tworzy się na skutek redukcji nadszarczanu przez anion  $\text{HW}_{10}\text{O}_{32}^{5-}$  a przemiana ta powoduje zamknięcie cyklu katalitycznego TABDT (**III'**, Schemat 2.29A). Jako czynniki alkilujące w reakcji mogły być wykorzystywane: proste alkan, etery, formamidy i aldehydy, dając produkty funkcjonalizacji chinaldiny z dobrymi wydajnościami. Zakres stosowalności metody ze względu na pierścienie heteroaromatyczne obejmował chinoliny, izochinoliny, benzodiazyny, a także benzotiazol (Schemat 2.29B).



Schemat 2.29. Wykorzystanie TABDT (**133**) w roli fotokatalizatora do funkcjonalizacji ubogich w elektrony pierścieni aromatycznych.

Po 2017 roku zostało odkrytych wiele nowych metod funkcjonalizacji azotowych pierścieni heteroaromatycznych wykorzystujących zarówno pośredni, jak i bezpośredni HAT do generowania rodników, w warunkach wymagających naświetlania – nie zawsze spełniających kryteria procesów fotoredoks. Najistotniejsze z nich, z punktu widzenia niniejszej dysertacji zostaną opisane w części badań własnych, podczas opisu uzyskanych przeze mnie wyników.



## 2.5. Podsumowanie

Na przestrzeni ostatnich 15 lat, dzięki odkryciu katalizy fotoredoks, ale także ze względu na konieczność prowadzenia przemian chemicznych w coraz bardziej przyjazny środowisku sposób, miał miejsce olbrzymi wzrost zainteresowania chemików reakcjami zachodzącymi pod wpływem promieniowania z zakresu światła widzialnego. Niniejszy wstęp literaturowy, obejmujący jedynie wycinek nowych przemian dotyczących tworzenia wiązań C–C przy atomie pierścienia heteroaromatycznego zawierającego azot, pokazuje skalę tego wzrostu, a co bardziej istotne, wskazuje że nowo opracowywane metody funkcjonalizacji stanowią atrakcyjną alternatywę dla klasycznych metod, pozwalając na bezpośrednią funkcjonalizację cząsteczek substancji biologicznie czynnych. W dalszej części pracy przedstawię swój skromny wkład w dokonujący się na naszych oczach postęp w tej dziedzinie.

### 3. Badania własne

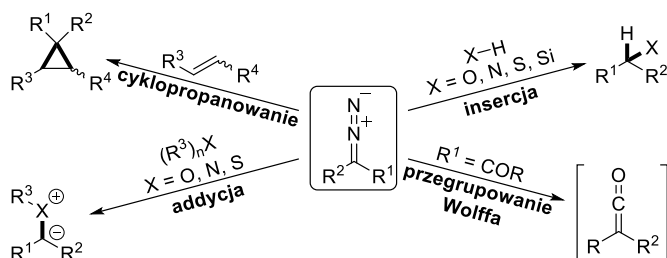
#### 3.1. Wprowadzenie

Celem niniejszej pracy było opracowanie nowych metod funkcjonalizacji azotowych pierścieni heteroaromatycznych z utworzeniem wiązania C–C, wykorzystujących promieniowanie z zakresu widzialnego do aktywacji substratów. W pierwszej części badań skoncentrowałem się na opracowaniu metody funkcjonalizacji bogatych w elektrony azotowych pierścieni heteroaromatycznych. W ramach swojej pracy magisterskiej prowadziłem prace nad wykorzystaniem związków diazoorganicznych do funkcjonalizacji aldehydów oraz aldehydów  $\alpha,\beta$ -nienasyconych, odpowiednio w pozycji  $\alpha$  oraz  $\gamma$  w oparciu o połączenie katalizy enaminowej z katalizą fotoredoks.<sup>3</sup> W tamtym czasie reaktywność diazo związków pod wpływem naświetlania promieniowaniem z zakresu widzialnego, zarówno w warunkach bezpośredniej fotolizy oraz fotokatalitycznych, nie była szczegółowo opisana, a badania prowadzone w zespole wykazały możliwość niespotykanej wcześniej fotokatalitycznej redukcji diazo związków. Naturalną kolejną rzeczą była próba wykorzystania diazo związków, konkretniej  $\alpha$ -diazo estrów, w roli czynników alkilujących, dla innych niż wytworzone *in situ* enaminy, nukleofili. Ze względu na duże rozpowszechnienie w naturze oraz częstość występowania w cząsteczkach związków biologicznie czynnych (szerzej opisane w podrozdziale 2.1), w roli nukleofili zdecydowałem się przetestować pięciocłonowe pierścienie heteroaromatyczne – pirole i indole.

#### 3.2. Fotokatalityczne, bezpośrednie alkilowanie związków zawierających pięciocłonowe pierścienie heteroaromatyczne

##### 3.2.1. Związki Diazoorganiczne

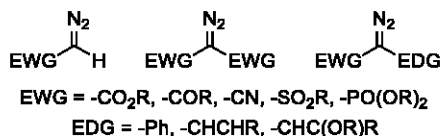
Od pierwszej udokumentowanej syntezy diazoocetanu etylu przez Curtiusa w 1883 roku,<sup>79</sup> diazo związki uznawane są jako niezwykle wszechstronne reagenty w syntezie organicznej. Alifatyczne związki diazoorganiczne często określane są ekwiwalentami karbenów, ze względu na ich termiczny oraz fotochemiczny rozkład prowadzący do karbenów w stanie singletowym, bądź tripletowym. Dodatkowo ich reakcja z metalami przejściowymi powoduje utworzenie metalokarbenoidów.<sup>80</sup> Tak wytworzone reaktywne pochodne karbenu ulegają insercji do wiązań: C–H, O–H, Si–H, N–H oraz S–H, przegrupowaniu Wolffa, czy addycji do wolnej pary elektronowej heteroatomów z utworzeniem odpowiednich ylidów (Schemat 3.1).<sup>81</sup>



Schemat 3.1. Typowe reakcje diazo związków.

Alifatyczne diazo związki uważane są za związki nietrwałe i potencjalnie wybuchowe,<sup>82</sup> ponieważ, w odróżnieniu od aromatycznych soli diazoniowych, nie są one stabilizowane przez zwrotną donację elektronów  $\pi$ . Z tego powodu wykorzystanie niestabilizowanych związków diazoorganicznych – diazoalkanów, ogranicza się do diazometanu ( $\text{CH}_2\text{N}_2$ ) oraz aryldiazometanów ( $\text{ArCHN}_2$ ), które zwykle generowane są *in situ*.<sup>83</sup> Z drugiej strony stabilizowane diazo związki są dość

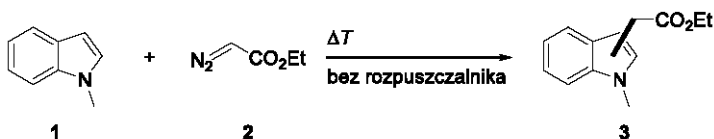
powszechne i użyteczne syntetycznie. Ze względu na sposób podstawienia dzieli się je na: podstawione grupą elektronoakceptorową (EWG), dwiema grupami elektronoakceptorowymi (EWG-EWG) oraz grupą elektronoakceptorową oraz elektronodonorową (EWG-EDG, Rys. 3.1), sposób podstawienia istotnie wpływa na stabilność i reaktywność powstałych z nich karbenów oraz karbenoidów.



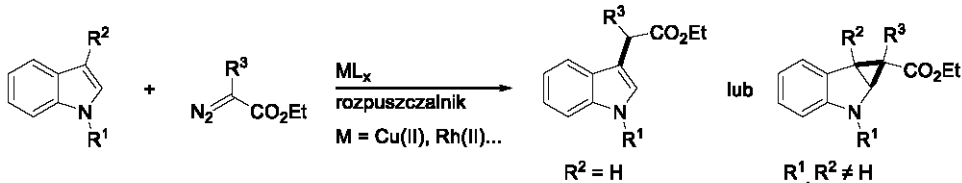
Rys. 3.1. Rodzaje stabilizowanych diazo związków.

Historia badań nad reakcjami stabilizowanych diazo związków z bogatymi w elektrony heteroarenami sięga lat 30 XX wieku, kiedy to Manske *et al.* badał termolizę diazoocetanu etylu (**2**) w 1-metyloindolu (**1**), w wyniku której otrzymano mieszaninę produktów alkilowania indolu (Schemat 3.2A).<sup>84</sup> Podobne wyniki dają reakcje indoli z metalokarbenoidami wytworzonymi z kompleksów metali przejściowych oraz  $\alpha$ -diazoestrów (Schemat 3.2B). Produkty podstawienia w pozycji C2 nie są otrzymywane, nawet jeśli pozycje C3 oraz N1 są zajęte – wówczas zachodzi reakcja cyklopropanowania (Schemat 3.2B).<sup>85</sup> Wyjątek od tej reguły stanowią katalizowane metalami przejściowymi reakcje C–H aktywacji z wykorzystaniem grupy kierującej (DG – ang. *directing group*) – obecność pierścienia pirydyny bądź pirymidyny na atomie azotu indolu umożliwia koordynację prekatalizatora – karbonylku manganu oraz oderwanie atomu wodoru z pozycji C2 indolu z wytworzeniem związku metaloorganicznego **4**. Insercja karbenu do tak utworzonego kompleksu prowadzi, po serii przekształceń, do wytworzenia produktu C2-alkilowania indolu (Schemat 3.2C).<sup>86</sup> Jest to jeden z nielicznych przykładów nierodnikowej funkcjonalizacji indoli w tej pozycji, co skłoniło mnie do szerszych badań nad zaobserwowaną przeze mnie, zachodzącą pod wpływem Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> oraz światła niebieskiego, reakcją diazoocetanu etylu (**2**) z 1-metyloindolem (**1**, Schemat 3.2D).

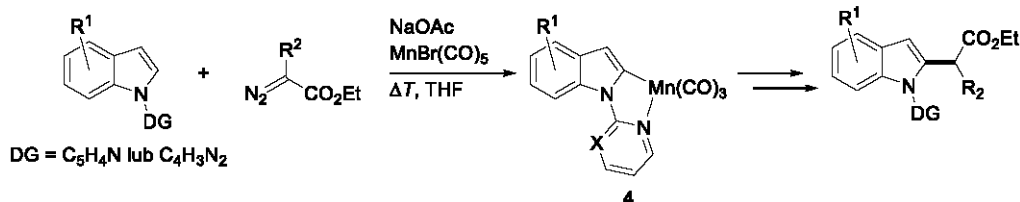
**A) Manske et al.<sup>84</sup>**



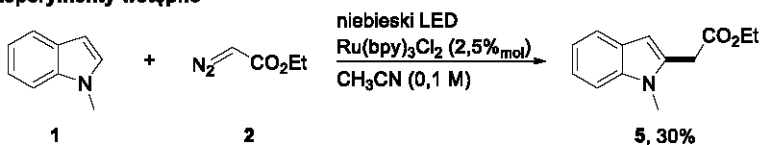
**B) reakcje metalokarbenoidów<sup>85</sup>**



**C) wykorzystanie grupy kierującej - Rueping et al.<sup>86</sup>**



**D) eksperymenty wstępne**



Schemat 3.2. Reakcje funkcjonalizacji indolu diazoocetanem etylu (**2**).

Aby potwierdzić fotokatalityczny przebieg reakcji modelowej przeprowadziłem reakcje kontrolne, z wykluczeniem poszczególnych reagentów (Tabela 3.1). Reakcja diazooctanu etylu (**2**) z *N*-metyloindolem (**1**) nie zachodziła zarówno bez dodatku fotokatalizatora (wiersz 2) jak i w ciemności (wiersz 3). Jedną z cech większości reakcji fotoredoks, szczególnie wykorzystujących kompleksy metali przejściowych w roli katalizatorów, jest ich wrażliwość na obecność tlenu. Dlatego też we wstępnych eksperymentach mieszanina reakcyjna przed naświetlaniem była odgazowywana. Analogiczna reakcja z pominięciem tego etapu – a więc prowadzona w obecności niewielkiej ilości tlenu z powietrza nie dawała pożądanego produktu (wiersz 4).

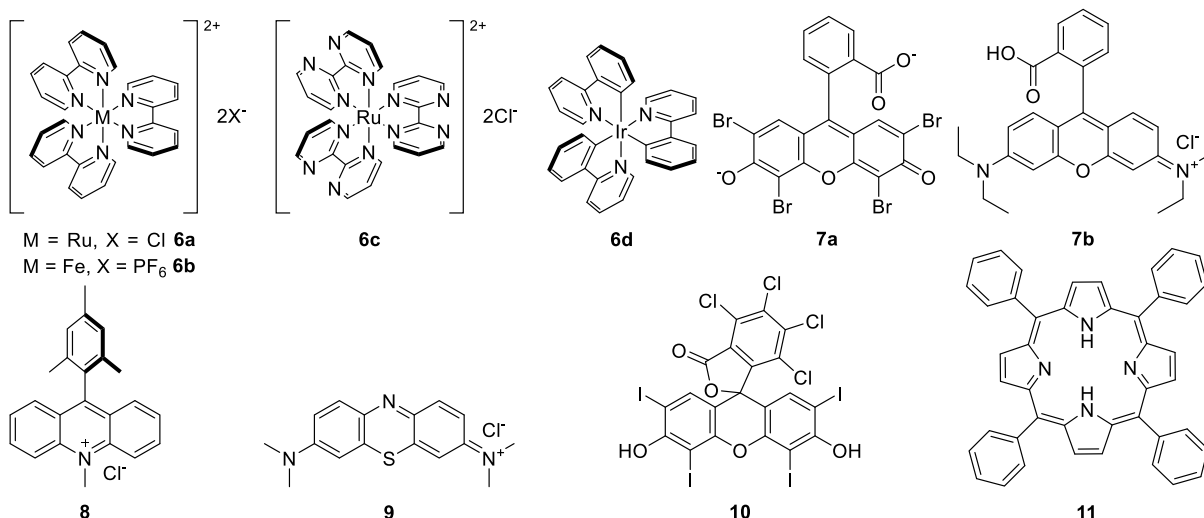
Tabela 3.1. Wyniki reakcji kontrolnych.

1 wiersz	2 fotokatalizator	światło	5 wydajność <sup>a</sup> [%]
<b>1</b>	<b>Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>+</b>	<b>30</b>
2	brak	+	-
3	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	-	-
4 <sup>b</sup>	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	+	-

Warunki reakcji: 1,25 mmol 1-metyloindolu (**1**), 0,25 mmol diazooctanu etylu (**2**) w 2,5 ml acetonitrylu naświetlane niebieskimi diodami LED przez 8 godzin. <sup>a</sup> wydajność wydzielonego produktu; <sup>b</sup> reakcja prowadzona bez odgazowania mieszaniny reakcyjnej.

### 3.2.2. Optymalizacja warunków reakcji

Pierwszym krokiem po odkryciu interesującej przemiany chemicznej jest wybór odpowiedniej reakcji modelowej oraz optymalizacja jej warunków. Istotne kryteria, którymi kierowałem się przy wyborze reakcji modelowej były: handlowa dostępność i niska cena reagentów oraz łatwość oczyszczania produktów. Kryteria te z powodzeniem spełniała reakcja przeprowadzona w ramach badań wstępnych (Schemat 3.2D). Pierwszą częścią optymalizacji był dobór odpowiedniego katalizatora fotoredoks. W tym celu przeprowadziłem reakcję diazooctanu etylu (**2**) z *N*-metyloindolem (**1**) w obecności fotoaktywnych kompleksów metali przejściowych oraz popularnych barwników organicznych (Rysunek 3.2).



Rys. 3.2. Zestawienie barwników i kompleksów metali przejściowych przetestowanych w roli fotokatalizatora w modelowej reakcji.

Wydajność przemian fotochemicznych i fotokatalitycznych zwykle zależy od efektywności absorpcji światła przez fotoaktywny reagent lub fotokatalizator,<sup>87</sup> dlatego też sprawdzając różne barwniki, barwa światła była dopasowywana tak, aby zapewnić jak największe nakładanie się absorpcji fotokatalizatora z emisją źródła światła. Ze względu na Gaussowski kształt spektrum emisji diod elektroluminescencyjnych (LED – ang. *light emitting diode*) zastosowanie trzech barw LED-ów – niebieskiego, zielonego oraz białego (który jest połączeniem diody niebieskiej z fluoroforem emitującym w zakresie od 450-750 nm) pozwoliło na pokrycie całego zakresu widzialnego. Niestety, spośród przetestowanych fotokatalizatorów jedynie zastosowanie Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (**6a**) pozwoliło otrzymać żądany produkt **5** (Tabela 3.2). Zmiana liganda w kompleksie rutenowym na 2,2-bipirydynę skutkowała całkowitym zahamowaniem reakcji. Podobnie, zastosowanie analogicznego kompleksu żelaza(II), [Fe(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>] (**6b**), który z powodzeniem zastępował Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> w reakcji alkilowania aldehydów bromooctanem etylu,<sup>88</sup> nie prowadziło do otrzymania alkilowanej pochodnej indolu **5**. Kompleks irydu(III), Ir(ppy)<sub>3</sub> (**6d**), charakteryzujący się niskim potencjałem redukcji w stanie wzbudzonym, również nie katalizował pożądanej przemiany w przetestowanych warunkach. Brak reaktywności EDA (**2**) obserwowałem także w reakcjach z barwnikami organicznymi powszechnie wykorzystywanymi w przemianach fotoorganokatalitycznych: eozyną Y (**7a**), rodaminą B (**7b**), akrydyną **8**, czy różem bengalskim (**10**).<sup>89,90</sup> Podobnie było dla mniej popularnych w tych zastosowaniach: błękitu metylenowego (**9**), czy tetrafenyloporfiryny (**11**).

Następnie przetestowałem rozpuszczalniki organiczne, w których rozpuszczał się zarówno fotokatalizator **6a**, jak i reagenty (Tabela 3.3). Już niewielki dodatek wody do mieszaniny reakcyjnej pozwolił na zwiększenie wydajności reakcji o 29 punktów procentowych (wiersz 2), natomiast prowadząc reakcję w metanolu udało mi się otrzymać pożądany produkt **5** z 74% wydajnością (wiersz 4). W innych rozpuszczalnikach, takich jak dimetyloformamid (wiersz 3), etanol (wiersz 5) czy heksafluoroizopropanol (wiersz 7) otrzymałem produkt ze zmniejszoną wydajnością. Ze względu na znaczny wzrost wydajności reakcji przy zmianie rozpuszczalnika na układ metanol/woda przeprowadziłem ponowny test ww. fotokatalizatorów w tych warunkach, jednak obserwowane wyniki nie uległy zmianie – jedynym zdolnym do katalizowania badanej przemiany był kompleks rutenu **6a**.

Tabela 3.2. Wynik reakcji modelowej prowadzonej w obecności różnych fotokatalizatorów.

1 wiersz	2 fotokatalizator	5 wydajność <sup>a</sup> [%]
<b>1<sup>b</sup></b>	<b>Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (<b>6a</b>)</b>	<b>30</b>
2 <sup>b</sup>	Ru(bpm) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> ( <b>6c</b> )	-
3 <sup>c</sup>	Fe(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>6b</b> )	-
4 <sup>d</sup>	Ir(ppy) <sub>3</sub> ( <b>6d</b> )	-
5 <sup>c</sup>	Eozyna Y ( <b>7a</b> )	-
6 <sup>c</sup>	Rodamina B ( <b>7b</b> )	-
7 <sup>b</sup>	Mes-akrydyna <b>8</b>	-
8 <sup>d</sup>	Błękit metylenowy ( <b>9</b> )	-
9 <sup>d</sup>	Róż bengalski ( <b>10</b> )	-
10 <sup>c</sup>	Tetrafenyloporfiryna ( <b>11</b> )	-

Warunki reakcji: 1,25 mmol 1-metyloindolu (**1**), 0,25 mmol diazoocetanu etylu (**2**) w 2,5 ml acetonitrylu naświetlane diodami o odpowiedniej barwie (długość fali zbliżona do maksimum absorpcji fotokatalizatora) przez 8 godzin. <sup>a</sup> wydajność wydzielonego produktu; <sup>b</sup> światło niebieskie; <sup>c</sup> światło zielone; <sup>d</sup> światło białe.

Tabela 3.3. Wydajność reakcji modelowej prowadzonej w różnych rozpuszczalnikach.

1 wiersz	2 rozpuszczalnik	5 wydajność <sup>a</sup> [%]
1	CH <sub>3</sub> CN	30
2	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O (10:1)	59
3	DMF/H <sub>2</sub> O (10:1)	54
<b>4</b>	<b>CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O (10:1)</b>	<b>74</b>
5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH/H <sub>2</sub> O (10:1)	62
6	CH <sub>3</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O (10:1)	-
7	CF <sub>3</sub> CH(OH)CF <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O (10:1)	69

Warunki reakcji: 1,25 mmol 1-metyloindolu (**1**), 0,25 mmol diazooctanu etylu (**2**) oraz 6,25  $\mu$ mol Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (**6a**) w 2,5 ml rozpuszczalnika naświetlane niebieskimi diodami przez 8 godzin. <sup>a</sup> wydajność wydzielonego produktu.

Dalszą częścią optymalizacji było zbadanie wpływu ilości katalizatora na wynik reakcji (Tabela 3.4). Obniżenie wydajności produktu **5** zaobserwowano dopiero przy 50-krotnym zmniejszeniu ilości fotokatalizatora (wiersz 7), jednak ze względu na możliwą niską reaktywność niektórych diazo związków dalsze reakcje były prowadzone z użyciem 0,2%<sub>mol</sub> fotokatalizatora.

Tabela 3.4. Wydajność reakcji modelowej w zależności od ilości fotokatalizatora **6a**.

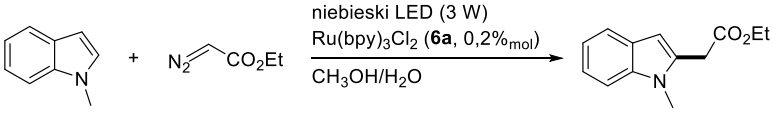
1 wiersz	2 ilość fotokatalizatora [% <sub>mol</sub> ]	5 wydajność <sup>a</sup> [%]
1	2,5	74
2	1	77
3	0,25	76
4	0,1	72
5	0,01	45
6	0,025	66
7	0,05	68
<b>8</b>	<b>0,075</b>	<b>76</b>

Warunki reakcji: 1,25 mmol 1-metyloindolu (**1**), 0,25 mmol diazooctanu etylu (**2**) oraz Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (**6a**) w 2,75 ml mieszaniny MeOH/H<sub>2</sub>O (10:1 V/V) naświetlane niebieskimi diodami przez 8 godzin. <sup>a</sup> wydajność wydzielonego produktu.

Stężenie fotokatalizatora jest szczególnie istotnym parametrem reakcji fotokatalitycznych, ze względu na jego wpływ na zdolność penetracji światła w głąb mieszaniny reakcyjnej, dlatego też, w następnym kroku sprawdziłem wpływ stężenia reagentów oraz stosunku metanol/woda na wydajność reakcji (Tabela 3.5). Zwiększenie stężenia spowodowało niewielki spadek wydajności (wiersz 1), natomiast dwukrotne rozcieńczenie mieszaniny reakcyjnej prowadziło do otrzymania znacznie mniejszej ilości produktu (wiersz 3). Niewielki wpływ stężenia na wydajność można w tym przypadku wytłumaczyć stosowaniem niewielkiej ilości fotokatalizatora, który dodatkowo charakteryzuje się względnie niskim współczynnikiem absorpcji ( $\epsilon_{452\text{nm}} = 1,46 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ,<sup>91</sup> dla porównania: eozyna **Y** (**7a**):  $\epsilon_{525\text{nm}}^{92} = 11,2 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ). Podobnie zmiany stosunku metanol/woda miały negatywny wpływ na wydajność reakcji modelowej (wiersze 4 i 5).



Tabela 3.5. Wydajności produktu reakcji dla różnych stężeń oraz stosunku CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O.

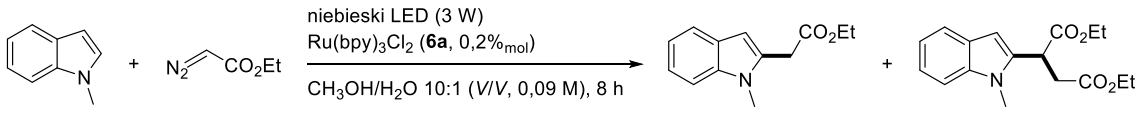


1	2		5
wiersz	stężenie [M]	CH <sub>3</sub> OH/H <sub>2</sub> O	wydajność <sup>a</sup> [%]
1	0,25	10:1	72
2	<b>0,09</b>	<b>10:1</b>	<b>76</b>
2	0,05	10:1	62
3	0,09	50:1	65
4	0,09	2:1	57

Warunki reakcji: 1,25 mmol 1-metyloindolu (**1**), 0,25 mmol diazoocetanu etylu (**2**) w mieszaninie metanol/woda naświetlane niebieskimi diodami LED przez 8 godzin. <sup>a</sup> wydajność wydzielonego produktu.

W rodnikowych reakcjach funkcjonalizacji pierścieni aromatycznych, ze względu na wysoką reaktywność tworzonego rodnika, często obserwuje się produkty reakcji ubocznych, dlatego aby zmniejszyć ich ilość, zwykle stosuje się nadmiar związku aromatycznego. Już we wstępnych eksperymentach stosowałem dość wysoki (5 ekwiwalentów) nadmiar indolu. W kolejnym etapie ilościowo zbadałem wpływ zastosowanego nadmiaru 1-metyloindolu (**1**) na wydajność reakcji modelowej (Tabela 3.6). Zmniejszenie ilości związku heterocyklicznego do 2 ekwiwalentów spowodowało znaczne obniżenie wydajności otrzymywanego produktu (wiersz 1), w reakcji tej zaobserwowano również wzrost intensywności jednego z pasm na płycie TLC. Odwrócenie stosunku molowego reagentów w reakcji (wiersz 2) pozwoliło na wyizolowanie produktu ubocznego **12** z 8% wydajnością. Aby zapobiec powstawaniu tego związku przeprowadziłem reakcję, w której stopniowo dodawałem diazoester **2** (wiersze 3-6), co pozwoliło na zwiększenie wydajności, jednak obserwowany wzrost był zbyt niski, aby komplikowanie procedury było uzasadnione. Dalsze eksperymenty wykazały optymalny nadmiar związku heteroaromatycznego **1** wynoszący 4 ekwiwalenty (wiersz 8).

Tabela 3.6. Wyniki optymalizacji nadmiaru 1-metyloindolu (**1**).

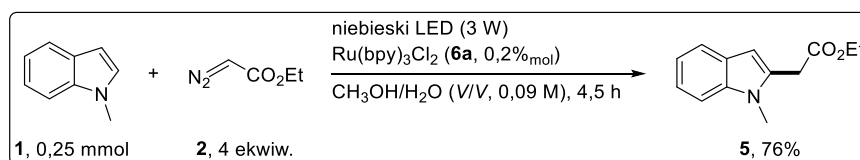


1	2		5	12
wiersz	1-metyloindol ( <b>1</b> )/EDA ( <b>2</b> )	szybkość dodawania EDA ( <b>2</b> )	wydajność <sup>a</sup> [%]	
1	2:1	-	53	
2 <sup>b</sup>	1:5	-	32	
3	2:1	zmienna	62	
4	2:1	zmienna	59	
5	2:1	82 μmol/h	55	
6	2:1	34 μmol/h	56	
7	4,5:1	-	73	
8	4:1	-	72	
9	3,5:1	-	66	

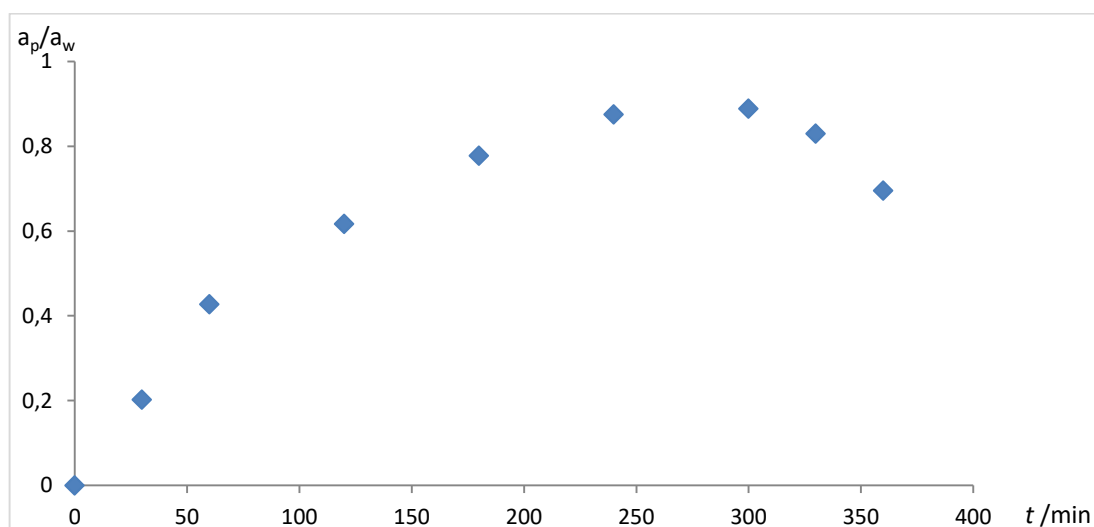
Warunki reakcji: 1-metyloindol (**1**), 0,25 mmol diazoocetanu etylu (**2**) w 2,75 ml mieszaniny metanol/woda 10:1 (V/V) naświetlane niebieskimi diodami LED przez 8 godzin. <sup>a</sup> wydajność wydzielonego produktu,

<sup>b</sup> wyizolowano 8% produktu ubocznego **12**.

W ostatnim etapie optymalizacji posługując się techniką chromatografii gazowej zbadałem kinetykę reakcji modelowej (Wykres 3.1), na podstawie której wyznaczyłem optymalny czas reakcji wynoszący 4,5 godziny (wydajność reakcji 76%). Zakończone badania optymalizacyjne pozwoliły na otrzymanie produktu reakcji modelowej **5** z wydajnością 76%, nawet przy zastosowaniu niespotykanej niskiej ilości fotokatalizatora – 0,075%<sub>mol</sub>. Sprawdzenie wpływu stosunku ilości reagentów na wynik reakcji wykazało, że aby uniknąć tworzenia się produktów ubocznych należy zastosować 4-krotny nadmiar związku heteroaromatycznego, natomiast dzięki zbadaniu profilu kinetycznego reakcji możliwe było skrócenie czasu jej trwania do 4,5 godziny (Schemat 3.3).



Schemat 3.3. Optymalne warunki reakcji.



Wykres 3.1. Zależność  $a_p/a_w$  (wydajność względna) od czasu reakcji.

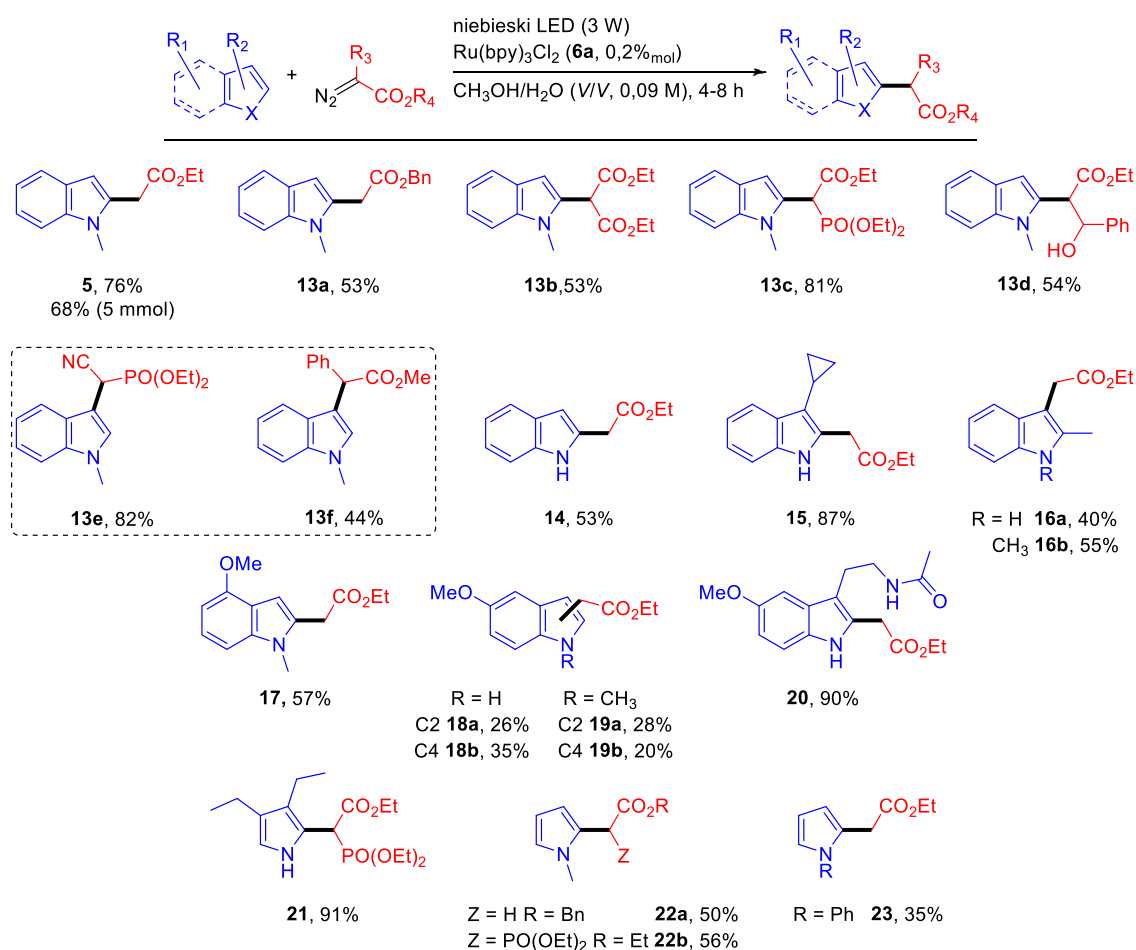
### 3.2.3. Badanie zakresu stosowalności metody (I)

Mając opracowane warunki reakcji, przystąpiłem do badania zakresu stosowalności i ograniczeń metody (Schemat 3.4), które wykazały, że w reakcję wchodziły inne diazoestry – diazoocetan benzylu, diazomalonian dietylu, diazofosfonian, oraz diazoester z grupą hydroksylową. Produkty reakcji diazoocetanu benzylu, diazomalonianu dietylu i  $\beta$ -hydroksydiazoeztru z 1-metyloindolem (**1**) powstawały z zadawalającymi wydajnościami ( $\approx 50\%$ ), natomiast wydajność uzyskana dla diazofosfonianu wynosiła 81%. Reakcja indoli z diazoketonami nie dawała pożądanych produktów, prawdopodobnie ze względu na tworzenie się hemiacetalu z metanolem. Intrygujący był fakt otrzymywania produktów alkilowania indolu w pozycji C-3 w reakcjach 2-diazo-2-fenyllooctanu metylu albo diazo(cyjanometylo)fosfonianu dietylu z 1-metyloindolem (**1**). Dane literaturowe wykazują, że analogiczne produkty tworzą się na skutek naświetlania mieszaniny  $\alpha$ -arylodiazooctanu ze związkiem heteroaromatycznym, bez dodatku fotokatalizatora, a w reakcjach tych na skutek bezpośredniej fotolizy diazo związku tworzy się karben.<sup>93</sup>

W reakcji tolerowana jest niezabezpieczona grupa NH indolu, wiązanie potrójne oraz pierścień cyklopropylowy. Reakcji ulegają także indole i pirole z podstawnikami elektronodonorowymi – alkilowymi oraz metoksyłowymi. Szczególną uwagę warto zwrócić na produkt funkcjonalizacji związku naturalnego melatoniny, który powstaje z bardzo wysoką, 90%

wydajnością. Substraty z zajętą pozycją C2 dawały produkty funkcjonalizacji w pozycji C3 **16a** i **16b** z zadowalającymi wydajnościami. Opracowana przemiana jest dobrze skalowalna – 20-krotne zwiększenie ilości reagentów (do 5 mmol) powoduje jedynie niewielki spadek wydajności (z 76 do 68%). Należy podkreślić, że nadmiar indolu, konieczny do selektywnego otrzymania produktu **5** nie ulega reakcjom ubocznym i może zostać on wyizolowany i użyty ponownie.

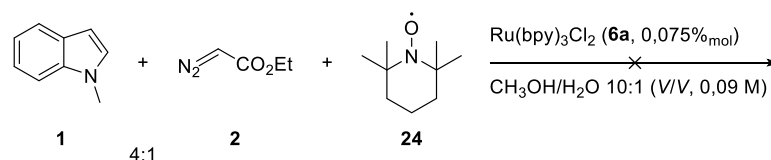
W reakcję nie wchodziły natomiast pirole i indole podstawione grupami elektronoakceptorowymi, co mogło być spowodowane zwiększonym, przez ich indukcyjny efekt elektronowy, potencjałem utlenienia. Aby potwierdzić tę hipotezę oraz znaleźć rozwiązanie problemu braku reaktywności ww. potencjalnych substratów przeprowadziłem badania mechanistyczne, obejmujące m.in: reakcje z dodatkiem pułapki rodnikowej – TEMPO, pomiary woltoamperometrii cyklicznej oraz badanie wygaszania fluorescencji przez poszczególne składniki mieszaniny reakcyjnej – analizę Sterna-Volmera, co pozwoliło zaproponować prawdopodobny mechanizm reakcji.



Schemat 3.4. Zakres stosowalności metody – diazoestry oraz indole i pirole bez podstawników elektronoakceptorowych.

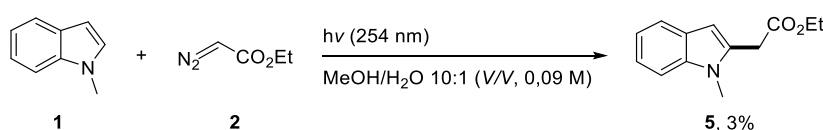
### 3.2.4. Badania mechanistyczne (I)

Aby stwierdzić, czy reakcja ma charakter rodnikowy przeprowadziłem ją z dodatkiem wolnego rodnika – TEMPO (**24**, Schemat 3.5). Jego obecność w mieszaninie reakcyjnej spowodowała zatrzymanie reakcji, co wskazuje (niejednoznacznie) na rodnikowy charakter przemiany, jednak analiza mieszaniny reakcyjnej metodą spektrometrii mas oraz TLC nie pozwoliła na identyfikację produktów addycji TEMPO, co skłoniło mnie do przeprowadzenia szeregu reakcji mających na celu wykluczenie przebiegu reakcji przez karben lub karbenoid.



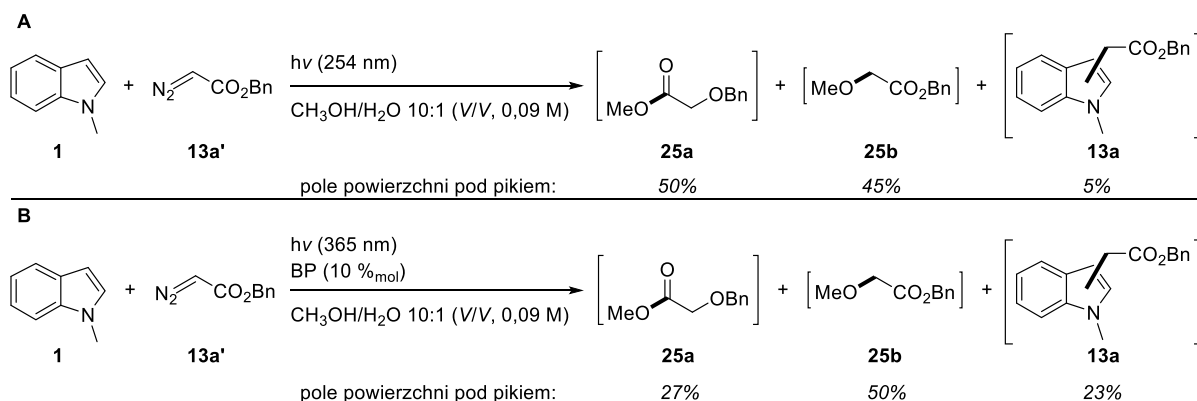
Schemat 3.5. Reakcja w obecności wolnego rodnika – TEMPO (**24**).

Bezpośrednia fotoliza diazoocetanów prowadzi do karbenów w stanie singletowym.<sup>92</sup> Jeśli więc reakcja będąca przedmiotem badań zachodzi przez singletowy karben naświetlanie promieniowaniem UV-C (aby pokryć pasmo absorpcji EDA) mieszaniny diazoocetanu etylu (**2**) z indolem **1** w metanolu, bez obecności fotokatalizatora, powinno prowadzić do otrzymania produktu **5** (Schemat 3.6). Pomimo pełnej konwersji diazo związku **1**, zaobserwowałem powstawanie jedynie śladowych ilości produktu **5**, a analiza mieszaniny poreakcyjnej metodami GC-MS oraz TLC nie pozwoliła na wykrycie innych produktów, prawdopodobnie ze względu na ich wysoką lotność.



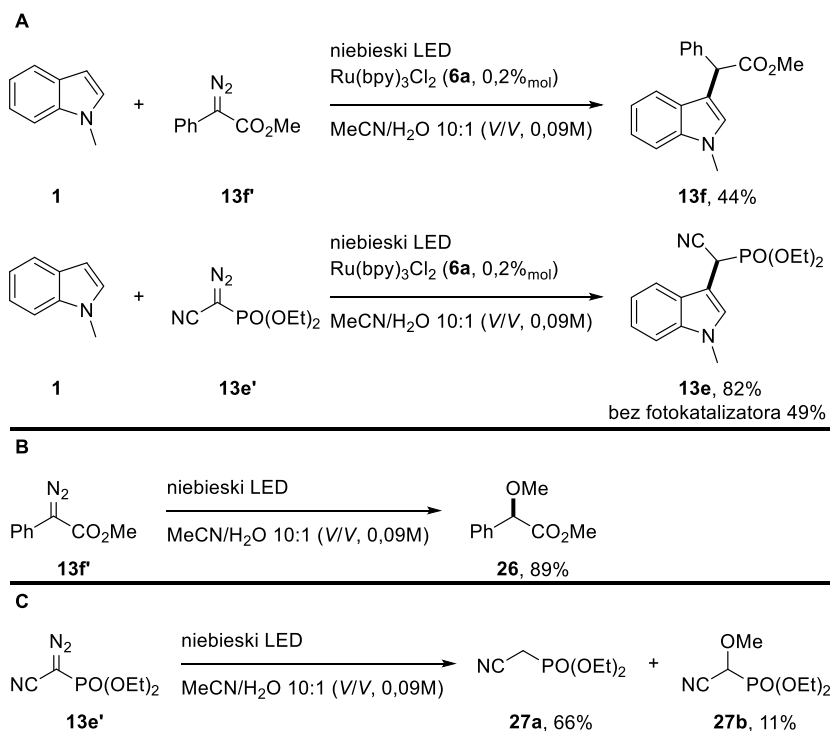
Schemat 3.6. Wynik bezpośredniej fotolizy diazoocetanu etylu (**2**).

W celu identyfikacji produktów ubocznych przeprowadziłem analogiczną reakcję z użyciem diazoocetanu benzylu (**13a'**) – ze względu na jego większą masę cząsteczkową (176,18 Da) produkty fotolizy powinny być wykrywalne za pomocą GC-MS. Podobnie jak w poprzednim przypadku TLC oraz GC-MS ujawniły powstanie jedynie śladowej ilości produktu **13**, jednak na chromatogramie zaobserwowałem dwa dodatkowe piki, oba o  $m/z = 164$  Th, odpowiadającemu kationorodnikowi  $[C_{10}H_{12}O_2]^{*+}$ . Dokładna analiza widm masowych wymienionych pików wskazuje na możliwość tworzenia się dwóch produktów: **25a** oraz **25b**. Pierwszy z nich powstaje prawdopodobnie na skutek nukleofilowej addycji atomu tlenu metanolu do ketenu wytworzonego z karbenu w wyniku przegrupowania Wolffa. Produkt **25b** natomiast powstaje na skutek bezpośredniej insercji karbenu do wiązania O–H metanolu (Schemat 3.7A). Analogiczna reakcja prowadzona w obecności popularnego fotouczulacza – benzofenonu (BP), przy naświetlaniu UV-A (365 nm) – w warunkach faworyzujących tworzenie karbenu tripletowego, również prowadzi do tych samych produktów, ze zwiększoną, lecz wciąż niedużą ilością pożądanego produktu **5** (Schemat 3.7B). Duża ilość produktów ubocznych obserwowanych w powyższych eksperymentach, oraz niewielka ilość produktu **13a**, wskazuje, że badana przeze mnie reakcja nie zachodzi przez karben, singletowy ani tripletowy.



Schemat 3.7. Bezpośrednia (**A**) i fotosensybilizowana (**B**) fotoliza diazoocetanu benzylu (**13a'**) w obecności 1-metyloindolu (**1**).

Niektóre z przetestowanych diazo związków – 2-diazo-2-fenylooctan metylu (**13f'**) oraz (1-cyano-1-diazometylo)fosfonian dietylu (**13e'**), w warunkach reakcji, zamiast produktów alkilowania w pozycji C2 dawały produkty podstawienia 1-metyloindolu (**1**) w pozycji C3, co sugeruje przebieg reakcji przez karben (Schemat 3.8A).<sup>93</sup> Dla 2-diazo-2-fenylooctanu metylu (**13f'**) reakcja prowadzona w układzie metanol-woda dawała niemożliwą do rozdzielenia mieszaninę produktów **13f** oraz **26**, dopiero reakcja w układzie acetonitryl/woda pozwoliła otrzymać produkt podstawienia w pozycji C3 **13f** z 44% wydajnością. Odminną reaktywność ww. diazoestru można wytłumaczyć sprzężeniem grupy diazo z pierścieniem fenyłowym, co skutkuje obniżeniem energii stanu wzbudzonego, a w konsekwencji batochromowemu przesunięciu jego absorpcji, umożliwiając jego bezpośrednią fotolizę na niebieskim świetle. Naświetlanie roztworu diazoestru **13f'** w mieszaninie metanol-woda, bez dodatku fotokatalizatora prowadzi do otrzymania produktu insercji **26** z wysoką 89% wydajnością już po 3 godzinach (Schemat 3.8B). Podobna reaktywność aryldiazoestrów na świetle niebieskim została opisana w 2018 roku przez Davisa *et al.*<sup>93</sup> (1-Cyano-1-diazometylo)fosfonian dietylu (**13e'**), w optymalnych warunkach reakcji dawał produkt alkilowania indolu w pozycji C3 z bardzo dobrą 82% wydajnością (49% bez fotokatalizatora), co sugeruje zmniejszenie udziału reakcji ubocznych w fotokatalizowanym wariantcie reakcji. Bezpośrednia fotoliza diazoestru **13e'** w układzie metanol-woda dawała tylko niewielką ilość produktu insercji do wiązania O–H – główny produkt stanowił cyjanometylofosfonian dietylu (**27a**) (Schemat 3.8C), wskazując na obecność w reakcji karbenu w stanie tripletowym. *Na podstawie powyższych eksperymentów można wywnioskować, że dla diazo związków nieabsorbujących promieniowania z zakresu widzialnego odkryta reakcja biegnie według mechanizmu rodnikowego i prowadzi do selektywnego alkilowania indoli w pozycji C2. W przeciwnym wypadku reakcja przebiega przez karben dając produkty podstawienia w pozycji C3.*



Schemat 3.8. Wyniki eksperymentów z diazo związkami absorbującymi promieniowanie z zakresu widzialnego.

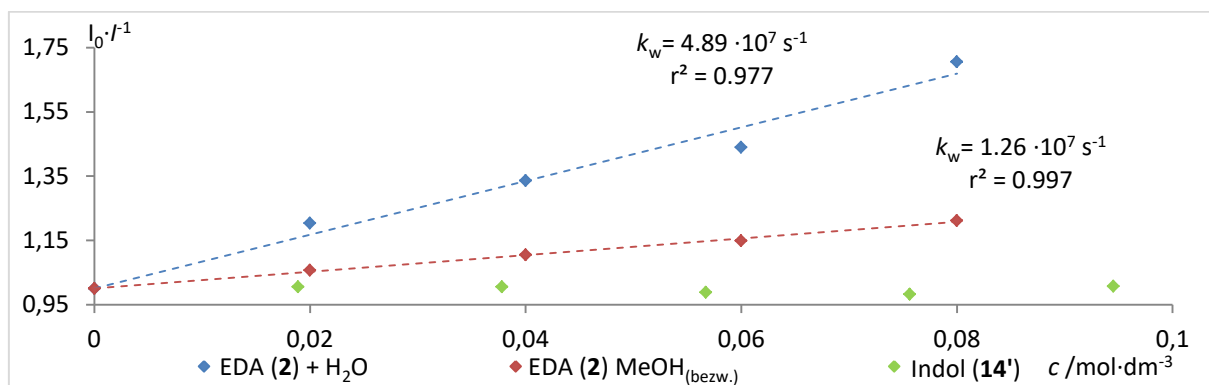
Jedną z użytecznych technik w badaniu mechanizmów reakcji fotoredoks jest analiza Sterna-Volmera – polegająca na pomiarze wygaszania fluorescencji fotokatalizatora przez poszczególne

składniki mieszaniny reakcyjnej. Zależność stosunku intensywności fluorescencji od stężenia reagenta w większości przypadków jest liniowa i wyraża się wzorem:<sup>94</sup>

$$\frac{I_0}{I} = 1 + k_w \cdot \tau \cdot c_r$$

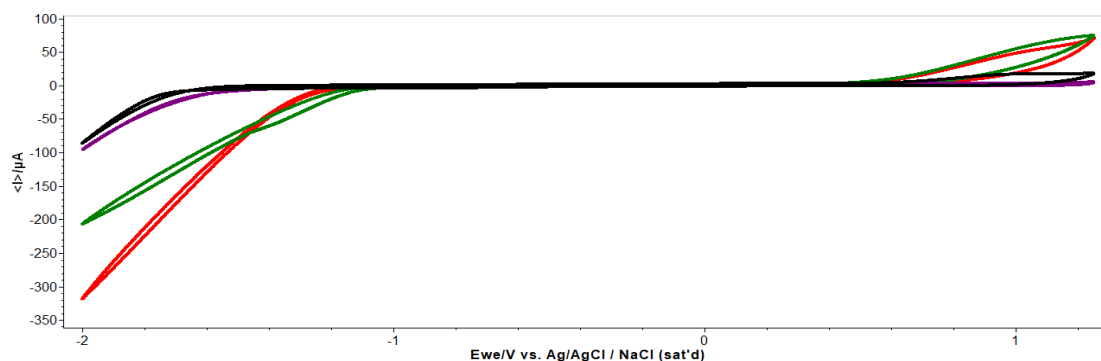
gdzie:  $k_w$  – stała wygaszania,  $\tau$  – czas życia fluorescencji fotokatalizatora (dla  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  (**6a**) w MeOH  $\tau = 205,7$  ns),<sup>95</sup>  $c_r$  – stężenie reagenta.

Prawidłowo przeprowadzony pomiar wygaszania fluorescencji pozwala na wyznaczenie stałej wygaszania  $k_w$  wszystkich reagentów, co z kolei umożliwia wywnioskowanie tego, który ze składników mieszaniny reakcyjnej wchodzi w interakcje z fotokatalizatorem w stanie wzbudzone. W omawianej reakcji indol nie wygasa fluorescencji fotokatalizatora. Słabe wygaszanie jest natomiast widoczne dla diazooctanu etylu (**2**,  $k_w = 1,26 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$ ), a obserwowana stała wygaszania rośnie niemal czterokrotnie w obecności wody ( $k_w = 4,89 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$ ), co wskazuje na możliwość protonowania diazooctanu etylu (**2**) z wytworzeniem soli diazoniowej. Wytworzona w równowagowej ilości sól diazoniowa **2-H** ze względu na dodatni ładunek na atomie azotu, powinna charakteryzować się wyższym potencjałem redukcji, faworyzując oksydatywny cykl fotokatalizatora rutenowego (**6a**).



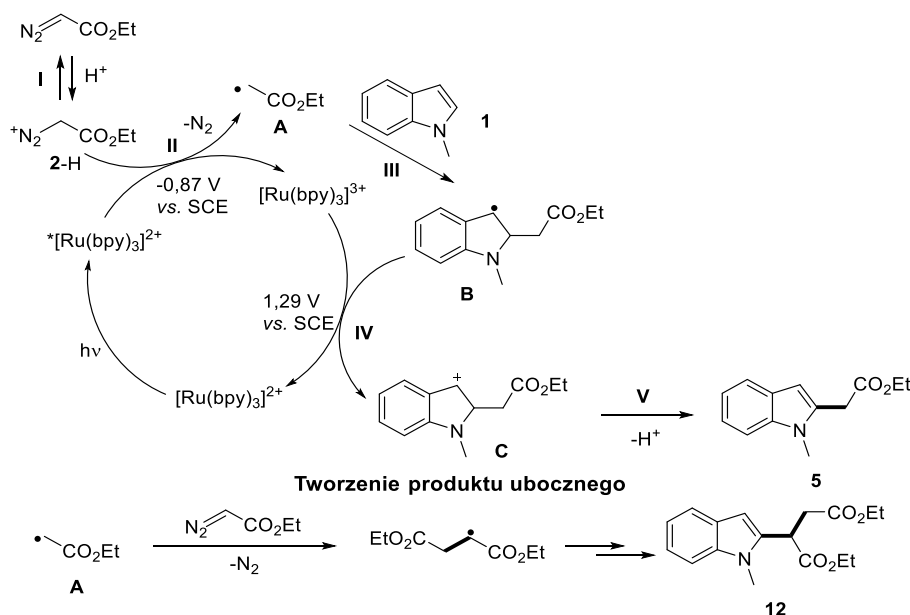
Wykres 3.2. Analiza Sterna-Volmera badanej reakcji.

Aby potwierdzić wpływ protonowania diazooctanu etylu (**2**) na jego potencjał redukcji przeprowadziłem pomiary woltoamperometrii cyklicznej. W metanolu pik redukcji diazooctanu **2** był niemożliwy do zaobserwowania, ze względu na jego zbyt niskie okno elektrochemiczne, jednak dodatek kwasu octowego skutkowało zwiększeniem prądu redukcji, co wskazuje na podwyższenie jego potencjału redukcji nawet w obecności niewielkich ilości słabych kwasów.



Wykres 3.3. Pomiary woltoamperometrii cyklicznej dla tła (czarna ścieżka), kwasu octowego (fioletowa ścieżka), diazooctanu etylu (**2**) (czerwona ścieżka) oraz diazooctanu etylu z dodatkiem kwasu octowego (zielona ścieżka).

Przeprowadzone eksperymenty pozwoliły mi zaproponować prawdopodobny przebieg reakcji (Schemat 3.9). Znany z literatury potencjał redukcji diazooctanu etylu (**2**,  $E_p = -1,57$  vs. SCE)<sup>96</sup> wskazuje, że nie może być on bezpośrednio zredukowany przez żadną z form  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  (**6a**). Natomiast, jako jedyny z reagentów wygasza fluorescencję fotokatalizatora, co w połączeniu z faktem, iż reakcja zachodzi najlepiej w środowisku protycznym, świadczy o możliwości protonowania diazoestru **2** w pierwszym etapie reakcji (I). Potencjał redukcji protonowanego diazoestru **2-H**, ze względów elektronowych powinien ulec zwiększeniu, co pozwala na jego redukcję (II) przez wzbudzony fotokatalizator  $\text{Ru } \mathbf{6a}^*$ , która prowadzi do rodnika **A**. Jego następcza reakcja (III) z 1-metyloindolem (**1**) daje rodnik produktu **B**, który w następnym etapie jest utleniany (IV) do kationu **C** przez  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ , zamykając w ten sposób cykl katalityczny fotokatalizatora **6a**. Odszczepienie protonu (V) od powstałego w ten sposób kationu prowadzi do produktu. Mechanizm tłumaczy także powstawanie produktu dipodstawienia **12** zaobserwowanego w reakcji.



Schemat 3.9. Proponowany przebieg reakcji fotokatalitycznego alkiłowania indoli i piroli diazoestrami.

### 3.2.5. Optymalizacja dodatków

Analiza proponowanego mechanizmu pozwala na identyfikację problemu z reaktywnością substratów posiadających grupy elektronoakceptorowe – ich zwiększony potencjał utlenienia nie pozwala na zamknięcie cyklu katalitycznego – prawdopodobnie, w tym przypadku, problematyczny jest etap IV – utlenienie rodnika **B** do kationu **C**. W celu eliminacji tego problemu przeprowadziłem krótką optymalizację dodatków mogących pełnić funkcję mediatora redoks. Bazując na doświadczeniach zespołu Stephensona, do roli potencjalnego mediatora wybrałem aminy trzeciorzędowe,<sup>4,14</sup> które dobrałem ze względu na zbliżony do osiąganego przez stan wzbudzony  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  (**6a**,  $^*\text{Ru}^{2+}/\text{Ru}^{3+}$   $E_p = 0,78$  vs. SCE)<sup>97</sup> potencjał utlenienia (Tabela 3.7). Spośród przetestowanych, najlepsze wyniki dała 4-metoksy-*N,N*-dimetyloanilina (**29**), której zastosowanie pozwoliło otrzymać produkt alkiłowania *N*-Boc-indolu z dobrą, 60% wydajnością (wiersz 6), nawet stosując ją w katalitycznej (10%<sub>mol</sub>) ilości (wiersz 7). Podobne wyniki obserwowałem również dla stosowanej przez Stephensona 4-metoksy-trifenyloaminy (wiersz 5), jednak ze względu na jej wysoką masę cząsteczkową nie stanowiła ona optymalnej z punktu widzenia ekonomii atomowej opcji.



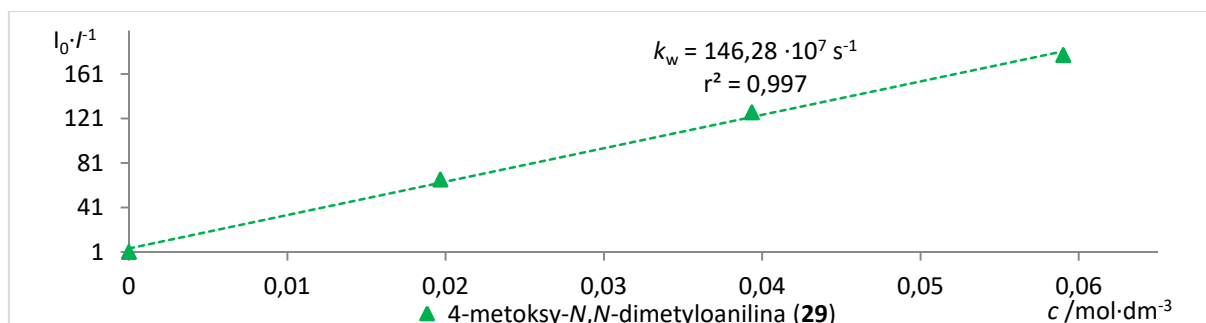
Tabela 3.7. Optymalizacja dodatku – mediatora redoks.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">   <b>28'</b> </div> <div style="margin: 0 10px;">+</div> <div style="text-align: center;">   <b>2</b> </div> <div style="margin-left: 20px;"> <p style="font-size: small;">niebieski LED dodatek (1 ekwiw.) Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (<b>6a</b>, 0,075%<sub>mol</sub>) MeOH/H<sub>2</sub>O 10:1 (V/V, 0,09 M), 6 h</p> </div> <div style="text-align: center;">   <b>28</b> </div> <div style="margin-left: 20px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">   <b>29</b> </div> </div> </div>			
wiersz	dodatek	$E_{ox}$ [V vs. SCE]	wydajność <sup>a</sup> [%]
1	DABCO	0,70	<1
2	chinuklidyna	1,01	<1
3	<i>N,N</i> -dimetyloanilina	0,75	29
4	4, <i>N,N</i> -trimetyloanilina	0,65	28
5	4-metoksytryfenyloamina	0,76	54
6	4-metoksy- <i>N,N</i> -dimetyloanilina ( <b>29</b> )	0,49	59
7 <sup>b</sup>	4-metoksy- <i>N,N</i> -dimetyloanilina ( <b>29</b> )	0,49	60

Warunki reakcji: 1-Boc-indol (**28'**, 4 ekwiw., 1,0 mmol), diazoocetan etylu (**2**, 1 ekwiw., 0,25 mmol), dodatek (1 ekwiw., 0,25 mmol) i Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (**6a**, 188 nmol, 0,075%<sub>mol</sub>) w CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O (10:1 V/V, 2,75 ml), naświetlane niebieskim LED przez 6 godzin. <sup>a</sup> wydajność wydzielonego produktu, <sup>b</sup> użyto 10%<sub>mol</sub> (25 μmol) 4-metoksy-*N,N*-dimetyloaniliny (**29**).

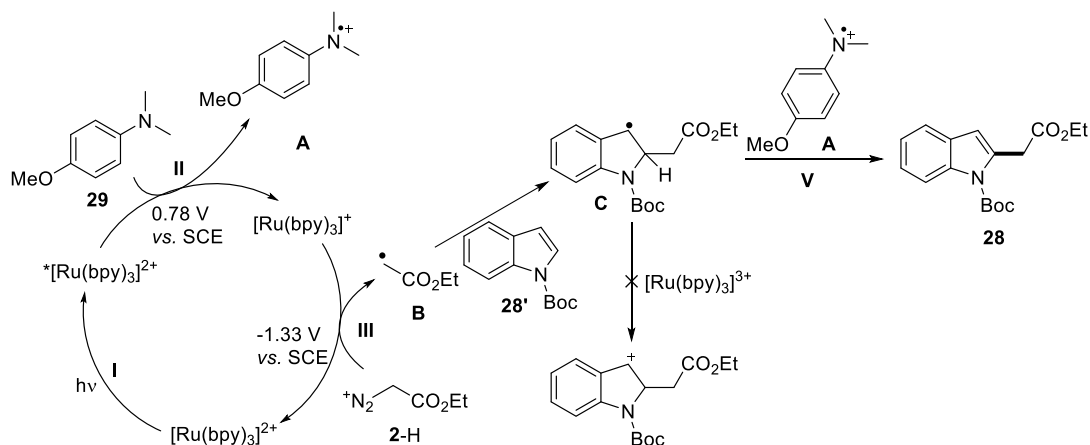
### 3.2.6. Badania mechanistyczne (II)

W celu zbadania sposobu działania mediatora redoks przeprowadziłem dodatkowe badania mechanistyczne, obejmujące analizę Sterna-Volmera dla 4-metoksy-*N,N*-dimetyloaniliny (**29**) (Wykres 3.4). Stała wygaszania fluorescencji katalizatora rutenowego (**6a**) przez wybrany mediator redoks **29** jest o dwa rzędy wielkości wyższa niż dla soli diazoniowej 2-H, co wskazuje na zachodzenie reakcji poprzez całkowicie odmienny mechanizm.



Wykres 3.4. Analiza Sterna-Volmera – wariant z mediatorem redoks.

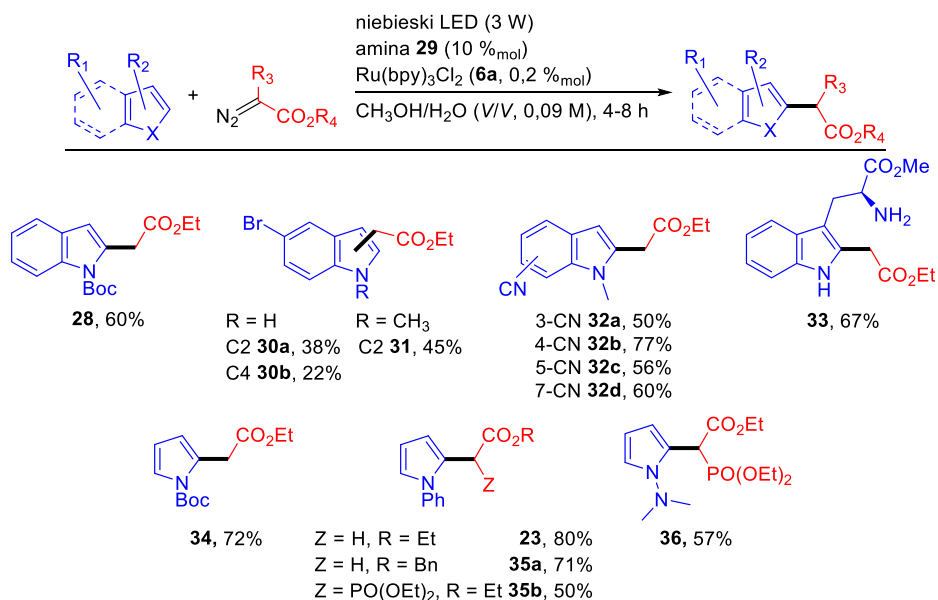
Wysoka wartość stałej wygaszania fluorescencji fotokatalizatora przez aminę **29** ( $k_w = 146,28 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$ ) wskazuje na jej bezpośredni udział w reakcji z kompleksem rutenu **6a** w stanie wzbudzonym. Zaproponowany przebieg reakcji, w wariancie z dodatkiem aminy **29** (Schemat 3.10), obejmuje: wzbudzenie fotokatalizatora na skutek absorpcji niebieskiego światła (I), utlenienie aminy **29** do kationorodnika **A**, z wytworzeniem Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>+</sup> (II), redukcję sprotonowanego diazoocetanu 2-H z zamknięciem cyklu katalitycznego (III). Wytworzony w ten sposób rodnik **B** atakuje substrat z wytworzeniem odpowiedniego rodnika **C** (IV), którego utlenienie przez żadną z form katalizatora rutenowego **6a** nie jest możliwe, ulega on natomiast reakcji (V) z kationorodnikiem aminy **A** utworzonym w procesie (II), prowadzącej do otrzymania produktu **28**.



Schemat 3.10. Proponowany przebieg reakcji fotokatalitycznego alkirowania indoli i pirolu diazoestrami – wariant z dodatkiem katalitycznej ilości aminy **29**.

### 3.2.7. Badanie zakresu stosowalności metody (II)

Zastosowanie dodatku wymienionej aminy pozwoliło na funkcjonalizację 4- i 5-bromoindoli, 3-,4-,5-,7-cyanoindoli, *N*-Boc-indolu i -pirolu, *N*-fenylopirolu, a także estru metylowego tryptofanu (Schemat 3.11). Reakcje różnych diazoestrów z *N*-fenylopirolem dawały produkty podstawienia z dobrymi wydajnościami 71-78%, wyjątek stanowił dipodstawiony diazoester (**35b**, 50%). *N*-Boc-Indol i *N*-Boc-pirol ulegały C2-selektywnej funkcjonalizacji, Natomiast reakcja EDA (**2**) z 5-bromoindolem prowadziła do otrzymania mieszaniny produktów C2- i C4-podstawienia **30a, b**. W reakcji z 5-bromo-1-metylo indolem, produkt C2-alkilowania **31** powstawał w znacznym nadmiarze. Izomeryczne cyano-*N*-metyloindole dają produkty alkirowania selektywnie i z dobrymi wydajnościami, spośród nich najefektywniejsza była transformacja 4-cyano-1-metyloindolu, dla którego produkt **32b** powstawał z 77% wydajnością. Na szczególną uwagę zasługuje efektywność podstawienia estru metylowego naturalnego aminokwasu –tryptofanu.



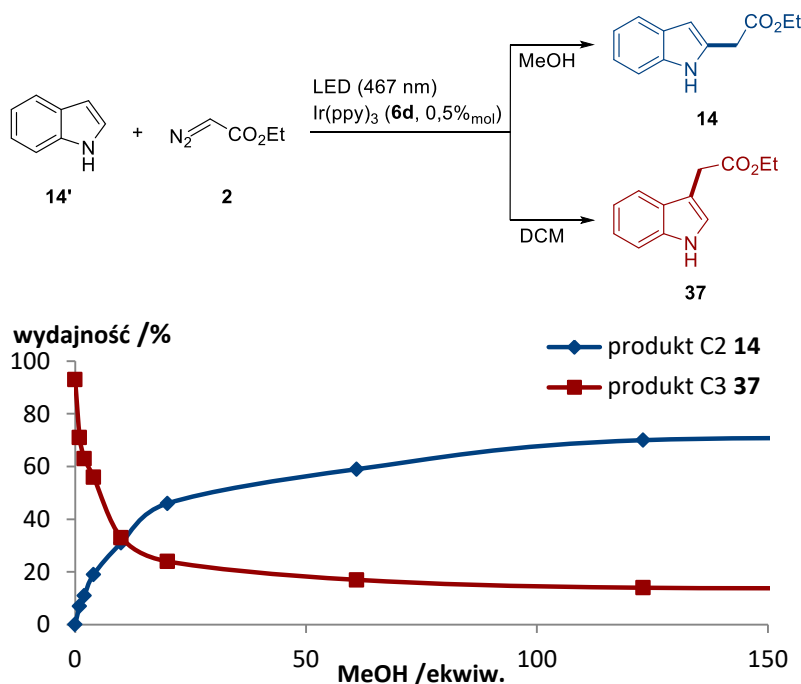
Schemat 3.11. Zakres stosowalności metody – związki heteroaromatyczne z grupami elektronoakceptorowymi.

### 3.2.8. Podsumowanie

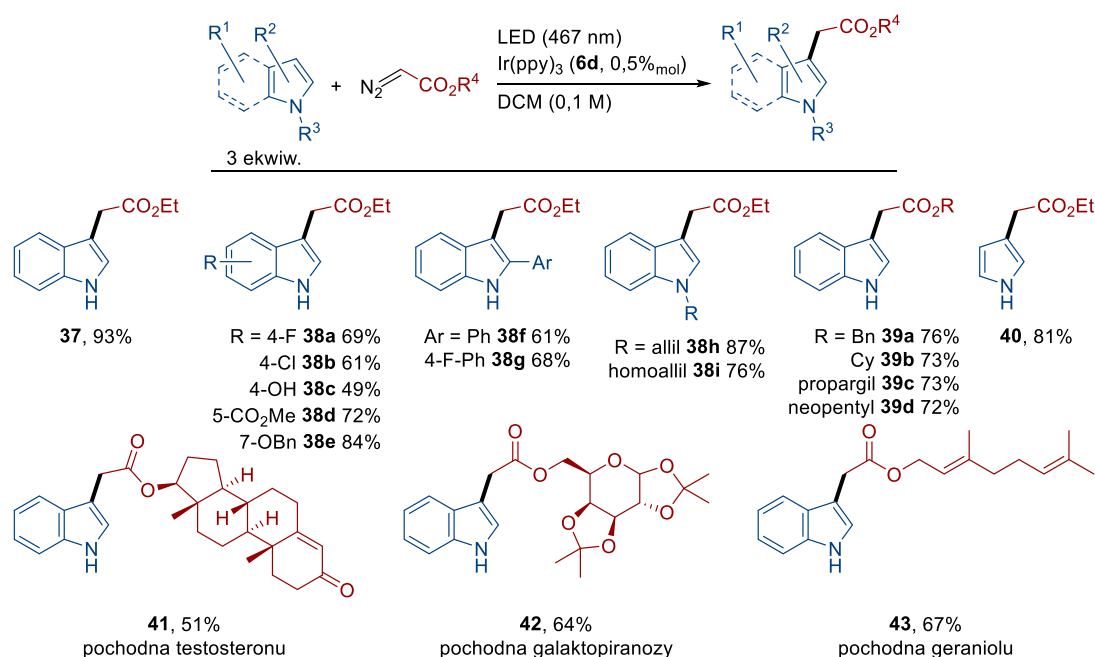
W czasie trwania projektu opracowałem fotokatalityczną metodę alkiłowania bogatych w elektrony azotowych pierścieni aromatycznych. Wykorzystanie diazoestrów w roli czynników alkiłujących sprzyja wysokiej efektywności atomowej tej reakcji. Dodatkowo opracowana przeze mnie metoda pozwala na prowadzenie reakcji przy bardzo małej ilości katalizatora (0,075%<sub>mol</sub>), co jest rzadko spotykane w przypadku reakcji fotoredoks. Wyniki uzyskane w trakcie trwania projektu zostały opublikowane w czasopiśmie z listy filadelfijskiej (Ciszewski, Ł. W.; Durka, J.; Gryko, D. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7028-7032).

### 3.3. Funkcjonalizacja indoli w pozycji C3

Wstępne badania przeprowadzone przez zespół Koenigsa pokazały, że fotokatalityczna reakcja diazoocetanu etylu (**2**) z indolem (**14'**) zachodzi w obecności Ir(ppy)<sub>3</sub> (**6d**), a zmiana rozpuszczalnika z protycznego (MeOH) na aprotyczny (DCM), powoduje zmianę selektywności reakcji. We współpracy z grupą Koenigsa wykazaliśmy, że w bezwodnym dichlorometanie funkcjonalizacja zachodzi wyłącznie w pozycji C3, izomery C2 oraz *N*-podstawienia nie są obserwowane, dodatek już 10 ekwiwaleńców metanolu do mieszaniny reakcyjnej powoduje powstawanie równomolowej mieszaniny produktów C2- i C3-alkilowania, a dalsze zwiększanie zawartości metanolu powyżej 60 ekwiwaleńców prowadzi do niemalże selektywnej C2-funkcjonalizacji (Schemat 3.12). Reakcja charakteryzuje się szerokim zakresem stosowalności, dając odpowiednie 3-indoiloocetany z dobrymi wydajnościami (Schemat 3.13).



Schemat 3.12. Selektynność fotokatalizowanej Ir(ppy)<sub>3</sub> funkcjonalizacji indolu (**14'**) diazoocetanem etylu (**2**) w zależności od zastosowanego rozpuszczalnika.



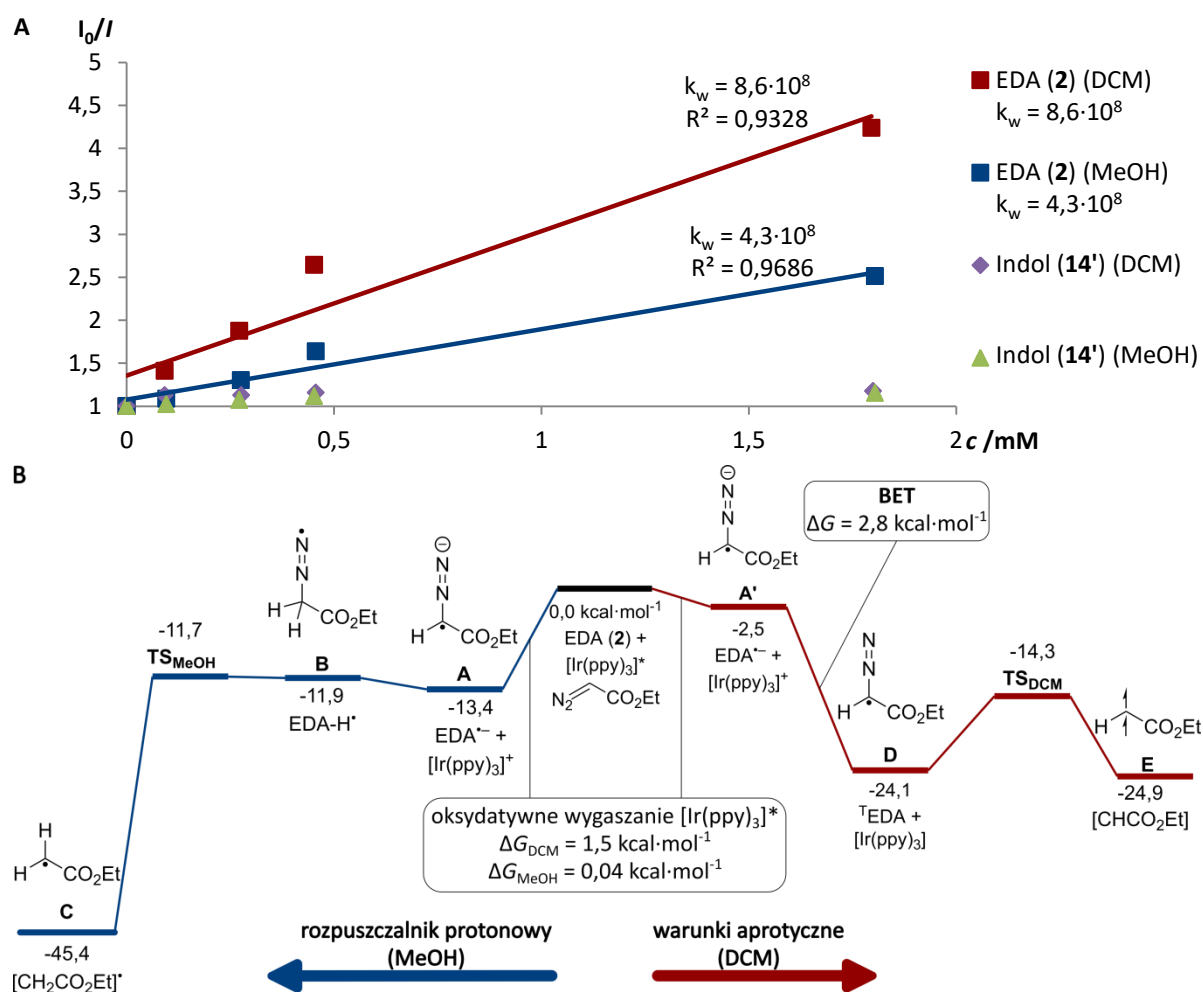
Schemat 3.13. Wybrane produkty funkcjonalizacji indoli i pirolu w pozycji C3 otrzymane, w katalizowanej  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  (**6d**), reakcji indoli i pirolu z odpowiednimi diazoocetanami.

### 3.3.1. Badania mechanistyczne

Tak wyraźna zmiana selektywności reakcji fotokatalitycznej w zależności od zastosowanego rozpuszczalnika jest rzadko obserwowana, dlatego niezmiernie istotne było dokładne zbadanie mechanizmu tej przemiany. W tym celu wykonany został szereg eksperymentów oraz obliczeń DFT.

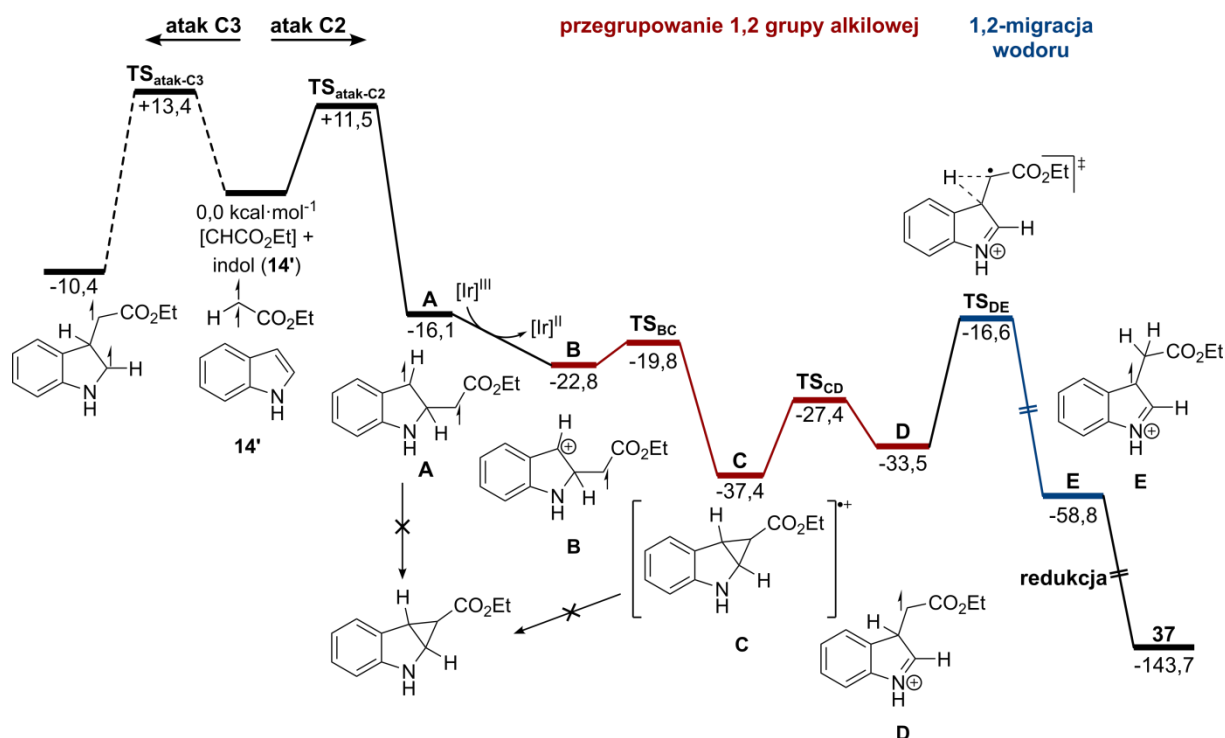
Analiza Sterna-Volmera wykazała silne wygaszanie fluorescencji  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  (**6d**) przez diazoocetan etylu (**2**) zarówno w metanolu ( $k_w = 4,3 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$ ) jak i dichlorometanie ( $k_w = 8,6 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$ ). Indol (**14'**) wygaszał fluorescencje katalizatora w znacznie mniejszym stopniu ( $k_w = 3,0\text{-}3,8 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$ ), niezależnie od rozpuszczalnika (Schemat 3.14A). Zależność Sterna-Volmera nie pozwala określić natury interakcji między fotokatalizatorem a substratem – na jej podstawie nie można wykluczyć reakcji diazo związku **2** z indolem (**14'**) zarówno według mechanizmu transferu energii jak i elektronu.

Aby rozstrzygnąć według którego z mechanizmów przebiega reakcja przeprowadzone zostały obliczenia DFT zarówno dla fotosensybilizacji jak i redukcji diazoocetanu etylu (**2**) przez stan wzbudzony  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  (**6c**). Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami protonowanie diazo związku przez metanol jest termodynamicznie niekorzystne ( $\Delta G^\ddagger = 36,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), natomiast jego redukcja do anionorodnika przez  $\text{Ir}(\text{ppy})_3^*$  jest termodynamicznie korzystna ( $\Delta G^\ddagger = -13,4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), dodatkowo charakteryzując się bardzo niską energią aktywacji na poziomie  $0,04 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ . W następnym etapie anionorodnik **A** utworzony na skutek jednoelektronowej redukcji EDA ulega protonowaniu przez metanol, co jest procesem w niewielkim stopniu endoenergetycznym ( $\Delta G^\ddagger = 1,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Ekstruzja azotu prowadzi do utworzenia rodnika **C** ( $\Delta G^\ddagger = -33,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), który, jak wynika m.in. z moich wcześniejszych badań atakuje indol głównie w pozycji C2 (Schemat 3.14B). Reakcja pomiędzy  $\text{Ir}(\text{ppy})_3^*$  w dichlorometanie jest egzoenergetyczna ( $\Delta G^\ddagger = -2,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) oraz charakteryzuje się wyższą energią aktywacji na poziomie  $1,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ . W tym przypadku protonowanie anionorodnika **A'** nie było możliwe i ulega on BET (ang. *back electron transfer* – wstecznemu transferowi elektronu) z wytworzeniem dirodnika diazoocetanu ( $\Delta G^\ddagger = -22,6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) **D**, który z kolei po ekstruzji azotu daje tripletowy karben **E** (Schemat 3.14B).



Schemat 3.14. (A) Analiza wygaszania fluorescencji Ir(ppy)<sub>3</sub> (6d), (B) obliczenia DFT możliwych ścieżek fotokatalitycznego rozkładu EDA (2).

Atak karbenu w stanie tripletowym na pozycję C3 indolu jest termodynamicznie niekorzystny o 1,9 kcal·mol<sup>-1</sup> względem ataku na pozycję C2, co wydaje się być mało prawdopodobne, biorąc pod uwagę wysoką C3-selektywność reakcji. Jak pokazują obliczenia produkt pośredni może ulegać przegrupowaniu 1,2. Tripletowy karben po insercji do wiązania C–H indolu daje dirodnik **A**, który w następnym etapie zostaje utleniony przez Ir(ppy)<sub>3</sub><sup>\*</sup> lub Ir(ppy)<sub>3</sub><sup>+</sup> do kationorodnika **B**. Ten ulega przegrupowaniu 1,2 przez kationorodnik cyklopropylowy **C** do produktu pośredniego **D**, który po 1,2-migracji wodoru i redukcji daje produkt C3-alkilowania **37** (Schemat 3.15).

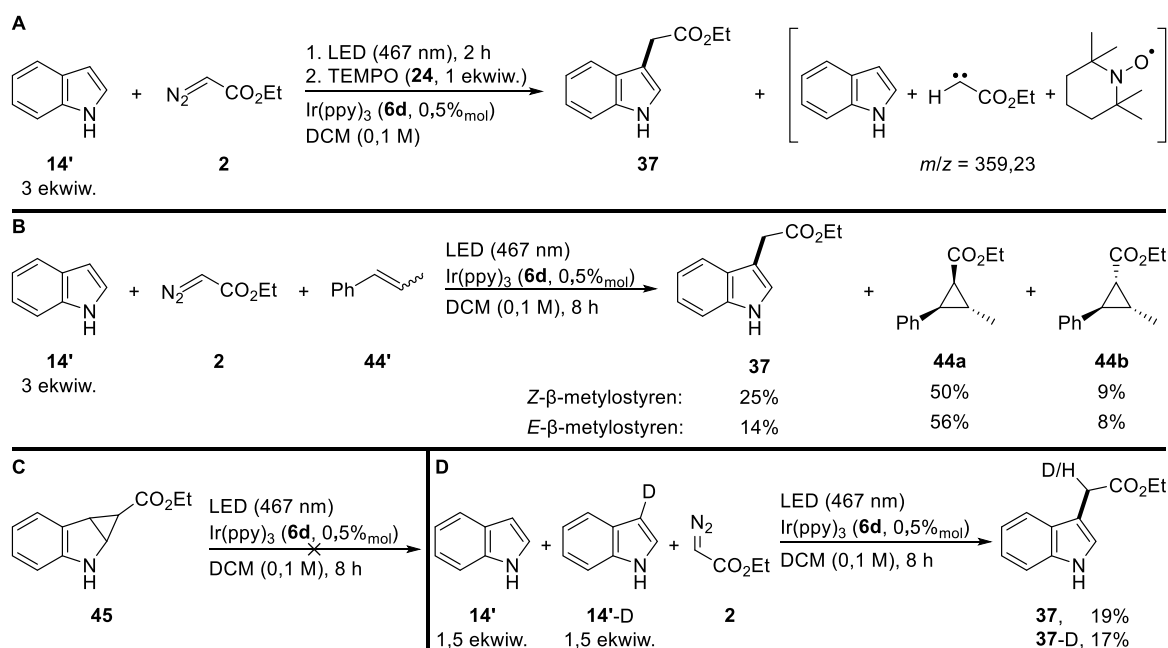


Schemat 3.15. Obliczony mechanizm addycji tripletowego karbenu do indolu (**14'**).

Aby potwierdzić zaproponowany w wyniku obliczeń przebieg reakcji przeprowadziliśmy szereg eksperymentów, pierwszym z nich była reakcja w obecności wolnego rodnika TEMPO (**24**), którego dodatek przed rozpoczęciem naświetlania skutkował brakiem powstawania produktu **37**. Dodatek TEMPO (**24**) po 2 godzinach od rozpoczęcia naświetlania pozwolił na detekcję adduktu indolu, EDA i TEMPO metodą ESI-MS. (Schemat 3.16A). Spektroskopia elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR) mieszaniny reakcyjnej naświetlanej z dodatkiem pułapki rodnikowej – MNP pozwoliła wykryć złożony sygnał pochodzący od rodnikowych adduktów. Powyższe eksperymenty jednoznacznie wskazują rodnikowy charakter przemiany.

Reakcje prowadzone z dodatkiem *E*- albo *Z*- $\beta$ -metylostyrenu, są znacznie mniej wydajne, a główny produkt stanowią izomeryczne cyklopropany (Schemat 3.16B). Niezależnie od zastosowanego izomeru  $\beta$ -metylostyrenu w znacznej przewadze powstaje ten sam diastereoizomer cyklopropanu **44a**, świadcząc o tripletowym charakterze tworzącego się w reakcji karbenu. Naświetlanie cyklopropanu **45**, otrzymanego inną metodą, w zoptymalizowanych warunkach reakcji nie powodowało pierścienia, co świadczy o nie występowaniu tego typu produktu pośredniego w badanej reakcji (Schemat 3.16C).

Indol-3-*D* (**14'**-*D*) oraz 1-metyloindol-3-*D* (**1**-*D*) ulegają funkcjonalizacji z całkowitą retencją deuteru, co wskazuje na nie występowanie międzycząsteczkowej wymiany protonu, atomu wodoru lub enalizacji w mechanizmie reakcji. Reakcja prowadzona z równomolową ilością indolu (**14'**) i indolu-3-*D* (**14'**-*D*) daje produkt funkcjonalizacji o 46% zawartości zdeuterowanego izomeru, co świadczy o znikomym kinetycznym efekcie izotopowym (KIE  $\approx$  1, Schemat 3.15D).



Schemat 3.16. (A) Tworzenie adduktu indolu, karbenu oraz TEMPO, (B) reakcja prowadzona w obecności Z- albo E-β-metylostyrenu (**44'**), (C) naświetlanie cyclopropanu **45**, (D) wyznaczenie kinetycznego efektu izotopowego (KIE).

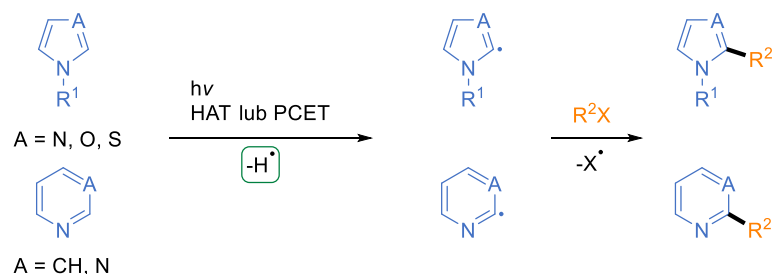
Powyższe eksperymenty pozwalają potwierdzić zaproponowany na podstawie obliczeń mechanizm reakcji. Niewielka różnica w jej warunkach (zmiana rozpuszczalnika na aprotyczny) skutkuje zmianą mechanizmu reakcji z rodnikowego na karbenowy (w stanie tripletowym – dirodnikowym), co pozwala na selektywną funkcjonalizację indoli w pozycji C3. Reakcja charakteryzuje się szerokim zakresem stosowalności dając produkty z wysokimi wydajnościami, dzięki czemu jest ona komplementarna do wcześniej opracowanej przeze mnie, katalizowanej rutenem, metody. Wyniki uzyskane w trakcie trwania projektu zostały opublikowane w czasopiśmie z listy filadelfijskiej (Empel, C.; Jana, S.; Ciszewski, Ł. W.; Zawada, K.; Pei, C.; Gryko, D.; Koenigs, R. M. *C–H Functionalization of Heterocycles with Triplet Carbenes by Means of an Unexpected 1,2-Alkyl Radical Migration*. *Chem. – A Eur. J.* **2023**, 29, doi: 10.1002/chem.202300214).

### 3.4. N-Tlenki pirydyn jako reagenty HAT w fotochemicznej C–H funkcjonalizacji ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych

Po zakończeniu prac nad wykorzystaniem diazo związków do selektywnego alkilowania bogatych w elektrony pierścieni heteroaromatycznych, za cel pracy przyjąłem opracowanie nowej metodologii funkcjonalizacji ich ubogich w elektrony odpowiedników. W literaturze znanych jest wiele przykładów fotokatalitycznej funkcjonalizacji ubogich w elektrony pierścieni aromatycznych, co szeroko opisałem w rozdziale drugim niniejszej pracy. Większość z nich wykorzystuje światło do aktywacji czynnika alkilującego np. poprzez wygenerowanie odpowiedniego rodnika. Odwrotne podejście, w którym to pierścień heteroaromatyczny jest źródłem reaktywnych indywiduów wstępujących w reakcję z odpowiednim partnerem w stabilnej formie, jest znacznie mniej zbadane. Trend ten dotyczy nie tylko reakcji prowadzonych na świetle, ale również metod wykorzystujących termiczną aktywację lub katalizę metalami przejściowymi. Jedną z istotnych wad klasycznych reakcji C–H funkcjonalizacji pierścieni heteroaromatycznych jest niewielka kontrola nad powstającymi izomerycznymi produktami – przykładowo: reakcje typu Minisci’ego dla pirydyn i pochodnych dają produkty podstawienia zarówno w pozycji C2 jak i C4. Hipotetyczna metoda alkilowania



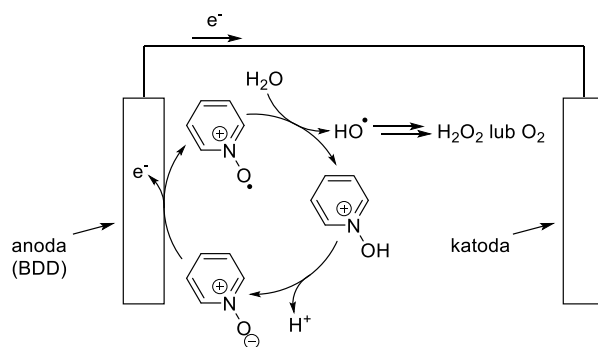
wykorzystująca aktywację pierścienia aromatycznego ma szansę cechować się większą selektywnością. Biorąc pod uwagę powyższe fakty postanowiłem zbadać możliwość zastosowania tego typu podejścia do fotokatalitycznego alkirowania azotowych pierścieni aromatycznych. Zaprojektowany przeze mnie przebieg procesu obejmuje: oderwanie atomu wodoru od pierścienia heteroaromatycznego (w procesie typu HAT, PCET lub dwuetapowym – utlenienie pierścienia i jego deprotonowanie) i następującą reakcję z odpowiednim SOMOfitem (Schemat 3.17).



Schemat 3.17. Zaprojektowany proces alkirowania azotowych pierścieni aromatycznych.

Niestety pomimo wielu prób, przeprowadzonych dla różnych heterocykli, w warunkach fotokatalitycznych, ale także elektrochemicznych, z wykorzystaniem różnych fotokatalizatorów oraz mediatorów redoks, nie udało mi się wytworzyć rodnika z azotowego pierścienia heteroaromatycznego. Jednak w trakcie prowadzonych badań zaobserwowałem ciekawą reaktywność *N*-tlenków pirydyn, które pod wpływem bliskiego UV, bez obecności fotokatalizatora wykazywały zdolności do abstrakcji atomów wodoru z drugorzędowych alkanów, finalnie dając produkty alkirowania 4-metylochinoliny.

W literaturze z lat 80, autorzy badający fotochemię *N*-tlenków azyn opisali podobną reaktywność – elektroliza lub naświetlanie promieniowaniem ultrafioletowym mieszaniny *N*-tlenku pirydyny z cykloheksanem w obecności tlenu prowadzi do utworzenia mieszaniny odpowiedniego alkoholu i ketonu.<sup>98,99</sup> Postulowany przebieg reakcji zakłada, że wytworzony elektro- lub fotochemicznie kationorodnik  $\text{PyO}^{+\bullet}$  jest zdolny do oderwania atomu wodoru od drugorzędowego alkanu, który następnie reaguje z tlenem. W trakcie prac nad projektem w 2021 Zhang *et. al.* opisał zdolność *N*-tlenku pirydyny do promowania reakcji utlenienia wody do nadtlenu wodoru w warunkach elektrochemicznych (Schemat 3.18).<sup>9</sup> Właściwości te nie zostały dotychczas użyte w syntezie organicznej, dlatego też postanowiłem dogłębnie zbadać zaobserwowaną przeze mnie reaktywność, oraz wykorzystać ją do funkcjonalizacji ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych.



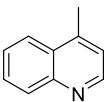

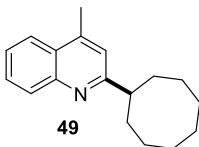
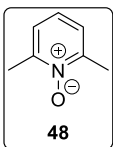
Schemat 3.18. Elektrochemiczne utlenianie wody do nadtlenu wodoru z wykorzystaniem *N*-tlenku pirydyny w roli katalizatora.

### 3.4.1. Eksperymenty wstępne i optymalizacja warunków reakcji

Naświetlanie 4-metylochinoliny (**46**), cyklooktanu (**47**), oraz *N*-tlenku 2,6-lutydyny (**48**) w obecności kwasu siarkowego(VI) promieniowaniem z zakresu UV-A prowadziło do otrzymania produktu alkilowania lepidyny (**49**) w pozycji C2 z niewysoką, lecz obiecującą wydajnością (Tabela 3.8). Reakcje kontrolne wykazały, że obecność zarówno kwasu jak i *N*-tlenku jest niezbędna do przebiegu reakcji (wiersze 2 i 3). Naświetlanie mieszaniny reakcyjnej również okazało się konieczne do powstawania produktu **49** (wiersz 4), nawet pomimo zastosowania podwyższonej temperatury (wiersz 5). Reakcja prowadzona w obecności tlenu dawała produkt, jednak ze zmniejszoną wydajnością (wiersz 6). Analiza mieszaniny poreakcyjnej metodami GC oraz TLC wykazywała niepełną konwersję obu substratów oraz *N*-tlenku **48**, jednak przedłużenie czasu reakcji do 24 godzin pozostało bez wpływu na wydajność (wiersz 7), co sugerowało niedobór któregoś z reagentów. Reakcja zachodziła także pod wpływem promieniowania o długości fali 405 nm (wiersz 8).

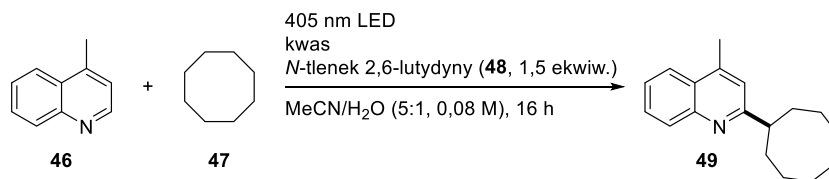
W kolejnym etapie przeprowadziłem optymalizację ilości i rodzaju kwasu (Tabela 3.9). Zwiększenie ilości kwasu siarkowego do dwóch ekwiwaleńtów spowodowało podwojenie wydajności reakcji (wiersz 2), a optymalna jego ilość została wyznaczona na poziomie trzech ekwiwaleńtów (wiersz 4). Następnie przetestowałem szereg kwasów, zarówno organicznych jak i mineralnych. Mocne kwasy – chlorowodorowy, szczawiowy, tetrafluoroborowy oraz trifluorooctowy dawały produkt z dobrymi wydajnościami (wiersze 5, 8, 10 oraz 13), natomiast słabsze kwasy karboksylowe – octowy, mrówkowy czy chlorooctowy pozwalały na otrzymanie jedynie niewielkich ilości produktu (wiersze 6, 7 i 12). W reakcjach z kwasami mineralnymi obserwowałem wytrącanie się białego osadu (prawdopodobnie odpowiedniej soli 4-metylochinoliny), który rozpuszczał się po dodaniu wody do mieszaniny reakcyjnej, natomiast zastosowanie kwasu trifluorooctowego, pozwoliło wyeliminować konieczność jej dodatku (wiersz 14).

Tabela 3.8 Wyniki eksperymentów kontrolnych.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">   <b>46</b> </div> <div style="margin: 0 10px;">+</div> <div style="text-align: center;">   <b>47</b> </div> <div style="margin-left: 20px;"> <p>365 nm LED H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 ekwiw.) <i>N</i>-tlenek 2,6-lutydyny (<b>48</b>, 1.5 ekwiw.) MeCN/H<sub>2</sub>O (5:1, 0,08 M), 16 h</p> </div> <div style="text-align: center;">   <b>49</b> </div> <div style="margin-left: 20px;">   <b>48</b> </div> </div>		
wiersz	zmiana (w odniesieniu do opisanych warunków)	wydajność (GC) /%
1	brak	30
2	bez kwasu	<1
3	bez <i>N</i> -tlenku	<1
4	bez naświetlania	<1
5	aktywacja termiczna (60 °C)	<1
6	bez odgazowania (otwarte na powietrze)	25
7	przedłużona reakcja (24 h)	32
<b>8</b>	<b>naświetlanie przy 405 nm</b>	<b>37</b>
9	naświetlanie przy 455 nm	<1

Warunki reakcji: lepidyna (**46**) 0,2 mmol, cyklooktan (**47**) 1,0 mmol, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,2 mmol, *N*-tlenek 2,6-lutydyny (**48**) 0,3 mmol w 2,5 ml MeCN/H<sub>2</sub>O (5:1) naświetlane LEDami (λ = 365 nm) wysokiej mocy przez 16 godzin, wydajność określona metodą chromatografii gazowej.

Tabela 3.9 Optymalizacja ilości i rodzaju kwasu.

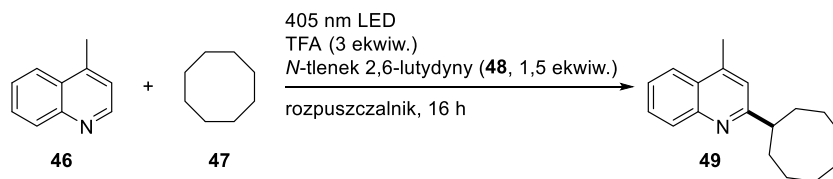


wiersz	kwas	ilość /ekwiw.	wydajność (GC) /%
1	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1	37
2	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2	70
3	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	4	75
4	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	3	76
5	HCl (36%)	3	57
6	kwas octowy	3	12
7	kwas mrówkowy	3	9
8	kwas szczawiowy	3	65
9	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	3	38
10	HBF <sub>4</sub>	3	75
11	kwas <i>p</i> -toluenosulfonowy	3	30
12	kwas chlorooctowy	3	22
13	kwas trifluorooctowy (TFA)	3	78
14	<b>TFA, bez dodatku wody</b>	<b>3</b>	<b>79</b>

Warunki reakcji: lepidyna (**46**) 0,2 mmol, cyklooktan (**47**) 1,0 mmol, kwas, *N*-tlenek 2,6-lutydyny (**48**) 0,3 mmol w 2,5 ml MeCN/H<sub>2</sub>O (5:1) naświetlane LEDami ( $\lambda$  = 405 nm) wysokiej mocy przez 16 godzin, wydajność określona metodą chromatografii gazowej.

Żaden z użytych w reakcji substratów nie wykazuje absorpcji promieniowania w zakresie widzialnym, a mimo to, jak wykazują reakcje testowe (Tabela 3.8), naświetlanie mieszaniny reakcyjnej jest konieczne. Implikuje to tworzenie się EDA-kompleksu pomiędzy reagentami, a jako, że interakcje tego typu są zależne rozpuszczalnika,<sup>100</sup> wybór odpowiedniego medium do reakcji jest w tym przypadku szczególnie istotny (Tabela 3.10). Reakcja prowadzona w metanolu nie prowadziła do otrzymania produktu, co może mieć związek ze słabą rozpuszczalnością cyklooktanu (**47**) (wiersz 1). Zastosowanie acetonu, dichlorometanu albo 1,2-dichloroetanu, skutkowało zmniejszeniem wydajności produktu (wiersze 2-4). W DMF oraz DMSO pożądany produkt nie powstawał, jednak zaobserwować można było tworzenie się innych produktów (wiersze 5, 6), powstających prawdopodobnie na skutek ataku innych rodników (utworzonych w wyniku abstrakcji wodoru z cząsteczek rozpuszczalnika) na lepidynę (**46**). Aby sprawdzić czy problem reakcji z rozpuszczalnikiem występuje także w acetonitrylu, przeprowadziłem reakcje w jego deuterowanej pochodnej (wiersz 7), otrzymując produkt z nieznacznie zmniejszoną wydajnością. Optymalnym rozpuszczalnikiem okazał się wybrany początkowo acetonitryl (wiersz 8), a zwiększenie bądź zmniejszenie stężenia reagentów powodowało jedynie obniżenie ilości produktu (wiersze 9, 10).

Tabela 3.10 Dobór rozpuszczalnika i stężenia.



wiersz	rozwpuszczalnik	stężenie /M	wydajność (GC) /%
1	metanol	0,08	<1
2	aceton	0,08	52
3	DCM	0,08	42
4	DCE	0,08	61
5	DMF	0,08	<1 + inny produkt
6	DMSO	0,08	<1 + inny produkt
7	CD <sub>3</sub> CN	0,08	74
<b>8</b>	<b>acetonitryl</b>	<b>0,08</b>	<b>79</b>
9	acetonitryl	0,2	67
10	acetonitryl	0,04	73

Warunki reakcji: lepidyna (**46**) 0,2 mmol, cyklooktan (**47**) 1,0 mmol, TFA (3 ekwiw.), *N*-tlenek 2,6-lutydyny (**48**) 0,3 mmol w rozpuszczalniku, naświetlane LEDami ( $\lambda = 405$  nm) wysokiej mocy przez 16 godzin, wydajność określona metodą chromatografii gazowej.

W następnym etapie pracy, po wybraniu optymalnego rozpuszczalnika sprawdziłem możliwość wykorzystania innych *N*-tlenów w roli reagentów HAT (Tabela 3.11). Zastosowanie *N*-tlenku  $\alpha$ -metylopirydyny pozwoliło otrzymać produkt z wydajnością 74%, natomiast wykorzystanie jego izomeru  $\gamma$  skutkowało zmniejszeniem wydajności do poziomu 60% (wiersze 1,2). Zaobserwowana, znaczna różnica w wydajności produktu modelowego **49** może zostać wytłumaczona konkurencyjną reakcją alkiłowania pirydyny powstałej w wyniku rozpadu *N*-tlenku. Pirydyny chętniej ulegają atakowi nukleofilowemu w pozycji  $\alpha$ , co powoduje powstawanie większej ilości produktu ubocznego dla produktu rozkładu *N*-tlenku, który ma dostępne obie pozycje  $\alpha$ . Idąc tym tropem postanowiłem przetestować *N*-tlenek 2,4,6-trimetylopirydyny, który, ze względu na zabezpieczenie wszystkich aktywnych pozycji, nie może ulegać dalszemu alkiłowaniu. Faktycznie produkt uboczny funkcjonalizacji 2,4,6-trimetylopirydyny nie powstawał, jednak wydajność pożądanego produktu **49** uległa znacznemu zmniejszeniu (wiersz 3). Dla efektywnej przemiany tworzący się pomiędzy substratem a *N*-tlenkiem EDA-kompleks musi spełniać następujące warunki: wykazywać absorpcje promieniowania w zakresie widzialnym, a powstały w wyniku naświetlania produkt pośredni musi być zdolny do abstrakcji atomu wodoru z cyklooktanu (**47**). Dlatego też w kolejnym kroku zdecydowałem się przetestować *N*-tlenki podstawione zarówno grupami elektronoakceptorowymi jak i elektronodonorowymi (wiersze 4-8). W przypadku *N*-tlenku 4-cyjanopirydyny, obserwowałem znaczną ilość produktu alkiłowania 4-cyjanopirydyny. Mniej ubogi w elektrony *N*-tlenek 3-karbometoksypirydyny pozwalał na otrzymanie jedynie 38% produktu **49**, pomimo braku produktów ubocznych jego alkiłowania (wiersz 5). Wykazujący absorpcje promieniowania z zakresu widzialnego *N*-tlenek 4-nitropirydyny charakteryzował się bardzo niską efektywnością w roli reagenta HAT w reakcji (wiersz 6). Bogaty w elektrony *N*-tlenek 4-metoksypirydyny również wykazywał umiarkowaną aktywność w tej roli (wiersz 7). Duży wzrost aktywności zaobserwowałem natomiast dla *N*-tlenku 2-cyano-6-metoksypirydyny, posiadającego podstawnik zarówno elektronodonorowy jak i -akceptorowy, jednak wydajność otrzymywanego

z jego użyciem produktu **49** była niższa niż dla wyjściowego *N*-tlenku 2,6-lutydyny (**48**). Skondensowany układ pierścieni aromatycznych *N*-tlenku izochinoliny potencjalnie pozwalałby batochromowo przesunąć absorpcję tworzącego się EDA-kompleksu, co powinno mieć pozytywny wpływ na wydajność reakcji, jednak reagował on jako substrat dając produkty alkilowania izochinoliny. Na koniec przetestowałem w roli reagenta HAT, znany utleniacz pomocniczy, stosowany m. in. w reakcji dihydroksylowania alkenów – *N*-tlenek *N*-metylomorfoliny.<sup>101</sup> Prawdopodobnie ze względu na brak możliwości tworzenia się EDA-kompleksu, jego zastosowanie nie pozwoliło na otrzymanie pożądanego produktu **49** (wiersz 10). Najwyższą efektywnością charakteryzował się wybrany początkowo *N*-tlenek 2,6-lutydyny (**48**), a dalsza optymalizacja wskazywała na możliwość zmniejszenia jego ilości, bez wpływu na wydajność reakcji.

Tabela 3.11 Dobór optymalnego *N*-tlenku oraz jego ilości.

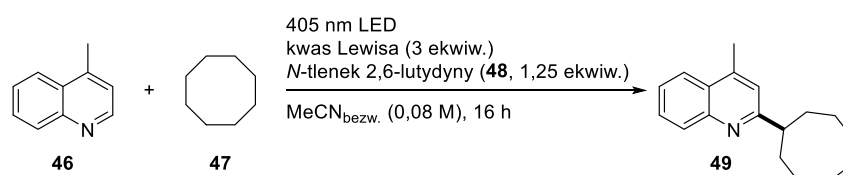
wiersz	<i>N</i> -tlenek	wydajność (GC) /%
1	2-metylopirydyny	74
2	4-metylopirydyny	60
3	2,4,6-trimetylopirydyny	40
4	4-cyjanopirydyny	17 + produkt uboczny
5	3-karbometoksypirydyny	28
6	4-nitropirydyny	8
7	4-metoksypirydyny	15
8	2-cyjano-6-metoksypirydyny	55
9	izochinoliny	10 + produkt uboczny
10	<i>N</i> -metylomorfoliny	<1
11	2,6-lutydyny ( <b>48</b> )	79
12	2,6-lutydyny ( <b>48</b> ); 2 ekwiw.	65
13	<b>2,6-lutydyny (<b>48</b>); 1,25 ekwiw.</b>	<b>78</b>

Warunki reakcji: lepidyna (**46**) 0,2 mmol, cyklooktan (**47**) 1,0 mmol, TFA (3 ekwiw.), *N*-tlenek 0,3 mmol w 2,5 ml MeCN, naświetlane LEDami ( $\lambda = 405$  nm) wysokiej mocy przez 16 godzin, wydajność określona metodą chromatografii gazowej.

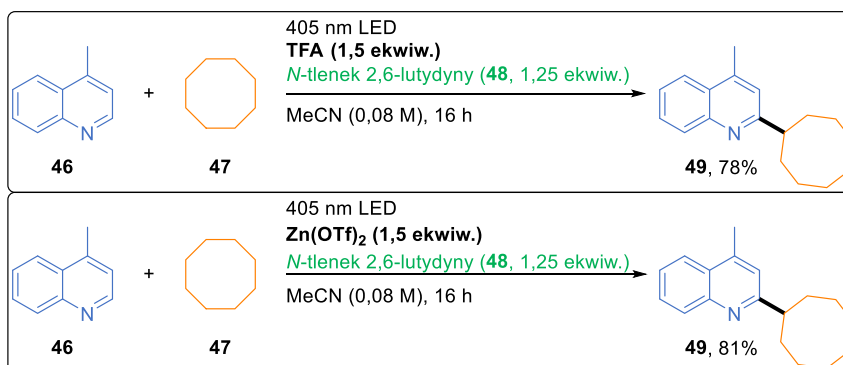
Brak konieczności dodatku wody do mieszaniny reakcyjnej pozwolił rozważyć zastąpienie TFA, potrzebnego do aktywacji lepidyny (**46**), kwasem Lewisa. Opracowanie alternatywnych, wolnych od silnie kwasowego TFA, warunków mogłoby pozytywnie wpłynąć na rozszerzenie zakresu stosowalności metody, dlatego też w kolejnym kroku przetestowałem szereg umiarkowanie mocnych i łatwo dostępnych kwasów Lewisa (Tabela 3.12). Reakcja prowadzona w obecności tetrafluoroboranu litu pozwalała otrzymać modelowy produkt **49** z niewielką, lecz obiecującą wydajnością. Zastosowanie  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$  ani  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$  nie promowało tworzenia produktu **49** (wiersze 2-4), dopiero reakcja z mocnym kwasem Lewisa –  $\text{AlCl}_3$  pozwalała otrzymać produkt z dobrą wydajnością (wiersz 5). Warunki pozwalające zastąpić TFA chlorkiem glinu(III) ciężko uznać za łagodniejsze, dlatego kontynuowałem poszukiwania słabszego kwasu Lewisa zdolnego do aktywowania substratu. Reakcja z  $\text{Al}(\text{OTf})_3$  nie dała pożądaných rezultatów, natomiast zastosowanie triflowej soli skandu(III) –  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  prowadziło do produktu **5** z dobrą, 73% wydajnością (wiersze 6, 7).

Charakteryzujący się mniejszą kwasowością Lewisa, triflan żelaza(II) nie pozwalał na aktywację lepidyny (**46**), jednak jego zastąpienie cynkowym analogiem –  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  dało produkt alkilowania **49** z bardzo dobrą wydajnością (wiersze 8, 9). Jako, że triflan cynku(II) jest kwasem Lewisa o umiarkowanej mocy możliwa była rezygnacja ze ściśle bezwodnych warunków reakcji – zastosowanie handlowego acetonitrylu (o jakości HPLC) nie powodowało obniżenia wydajności. W ostatnim etapie sprawdziłem możliwość zmniejszenia ilości  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (wiersze 10-13). Okazało się, że reakcja z jego dwukrotnie mniejszą ilością daje produkt **49** z bardzo dobrą wydajnością (wiersz 12). Optymalizacja pozwoliła na opracowanie dwóch zestawów warunków reakcji pozwalających na otrzymanie produktu modelowego **49** z bardzo dobrymi wydajnościami (Schemat 3.19).

Tabela 3.12 Dobór kwasu Lewisa jako alternatywy dla TFA.

		
wiersz	kwas Lewisa	wydajność (GC) /%
1	$\text{LiBF}_4$	20
2	$\text{MgCl}_2$	<1
3	$\text{ZnCl}_2$	<1
4	$\text{Zn}(\text{OAc})_2$	<1
5	$\text{AlCl}_3$	77
6	$\text{Al}(\text{OTf})_3$	<1
7	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	73
8	$\text{Fe}(\text{OTf})_2$	<1
9	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	79
10	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ , $\text{MeCN}_{\text{HPLC}}$	79
11	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ , $\text{MeCN}_{\text{HPLC}}$ , 2 ekwiw.	78
<b>12</b>	<b><math>\text{Zn}(\text{OTf})_2</math>, <math>\text{MeCN}_{\text{HPLC}}</math>, 1,5 ekwiw.</b>	<b>81</b>
13	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ , $\text{MeCN}_{\text{HPLC}}$ , 1,25 ekwiw.	69

Warunki reakcji: lepidyna (**46**) 0,2 mmol, cyklooktan (**47**) 1,0 mmol, kwas Lewisa (3 ekwiw.), *N*-tlenek 2,6-lutydyny (**48**) 0,25 mmol w 2,5 ml bezwodnego acetonitrylu, naświetlane LEDami ( $\lambda = 405 \text{ nm}$ ) wysokiej mocy przez 16 godzin, wydajność określona metodą chromatografii gazowej.



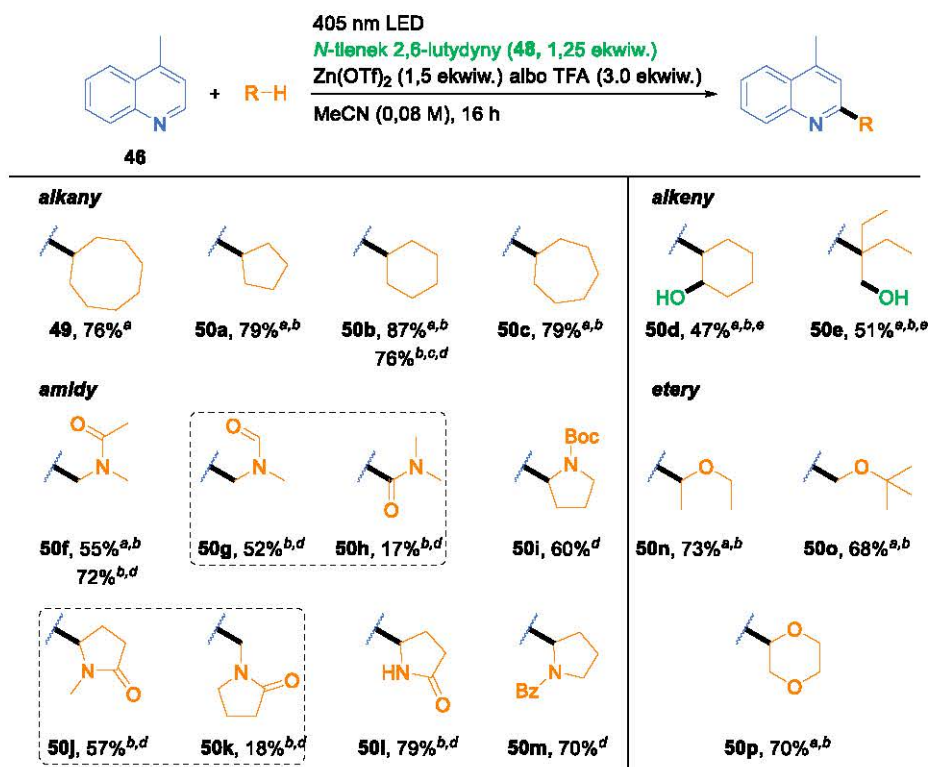
Schemat 3.19. Dwa zestawy optymalnych warunków reakcji.

### 3.4.2. Badanie zakresu stosowalności metody

Mając opracowane warunki reakcji, przystąpiłem do badania zakresu stosowalności i ograniczeń metody. W pierwszym etapie przetestowałem możliwość wykorzystania innych niż cyklooktan (**47**) źródeł rodników (Schemat 3.20). Metoda okazała się być efektywna dla szerokiego spektrum donorów atomu wodoru takich jak alkany, alkeny amidy oraz etery. W przypadku alkanów rozmiar pierścienia drugorzędowych alkanów nie ma wpływu na przebieg reakcji, produkty alkilowania lepidyny **49-50c** tworzą się z wysokimi wydajnościami (79-87%). Zwiększenie skali do 1 mmola pozwoliło otrzymać produkt **50b** z dobrą, 76% wydajnością, jednak konieczne było wydłużenie czasu reakcji do 48 godzin. Spośród alkenów, zarówno cykloheksen, jak i 2-etylobut-2-en dawały hydroksylowane produkty **50d** i **50e** z umiarkowanymi wydajnościami, nawet pomimo zastosowania bezwodnego rozpuszczalnika, co sugeruje obecność, pochodzącego z rozpadu *N*-tlenku **48**, rodnika hydroksylowego w reakcji. W reakcje wstępowały także amidy – dimetyloacetamid dawał selektywnie produkt alkilowania **50f**, jednak w warunkach wykorzystujących  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  do aktywacji lepidyny (**46**) nie udało się osiągnąć jej pełnej konwersji. Przeprowadzenie reakcji z użyciem TFA pozwoliło zwiększyć wydajność produktu **50f** z 55 do 72%, w związku z czym dalsza część badań zakresu stosowalności dla amidów została przeprowadzona z jego wykorzystaniem. Dimetyloformamid dawał mieszaninę produktów, przy czym abstrakcja wodoru z pozycji  $\alpha$  do atomu azotu była preferowana (52%), natomiast produkt acylowania **50h** powstawał z 17% wydajnością. *N*-Boc-pirolidyna dawała produkt z delikatnie zmniejszoną wydajnością, prawdopodobnie ze względu na zawadę steryczną spowodowaną grupą zabezpieczającą na atomie azotu. W reakcji preferowana jest abstrakcja wodoru z drugorzędowego atomu węgla, co świetnie ilustruje przykład *N*-metylopirolidynonu, odpowiednie produkty alkilowania **50j** i **50k** powstają z wydajnością odpowiednio, 57 oraz 18%. Reakcji z wysoką efektywnością (79%) ulegał także amid posiadający wolną grupę NH, pirolidyn-2-on. W roli prekursora rodnika z powodzeniem wstępował także amid kwasu benzoesowego dając produkt **50m** z dobrą wydajnością. *N*-tlenki pirydyn, w warunkach reakcji, były w stanie oderwać atom wodoru także z eterów, a odpowiednie produkty alkilowania lepidyny **50n-p**, w warunkach wykorzystujących  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  do jej aktywacji, powstawały z dobrymi wydajnościami.

Następnie przeprowadziłem badania zakresu stosowalności dla ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych, z zastosowaniem cykloheksanu (**50b'**) w roli czynnika alkilującego (Schemat 3.21). 2-Metylochinolina, pomimo jej podobieństwa do modelowego substratu **46**, dawała produkt ze zmniejszoną (68%) wydajnością, co wskazuje na preferencje reakcji w kierunku alkilowania w pozycji C2. Podobny wynik uzyskałem dla nieznacznie mniej ubogiej w elektrony 2-fenylchinoliny (61%). Chinoliny podstawione grupami elektronoakceptorowymi znacznie mniej chętnie biorą udział w reakcji, dając odpowiednie produkty z niskimi wydajnościami (18-34%). Izochinoliny ulegają selektywnemu alkilowaniu na atomie węgla C1 (produkt **52a**), jednak obecność grupy elektronoakceptorowej w pozycji 5 powoduje zmniejszenie wydajności reakcji do 46% (produkt **52b**).



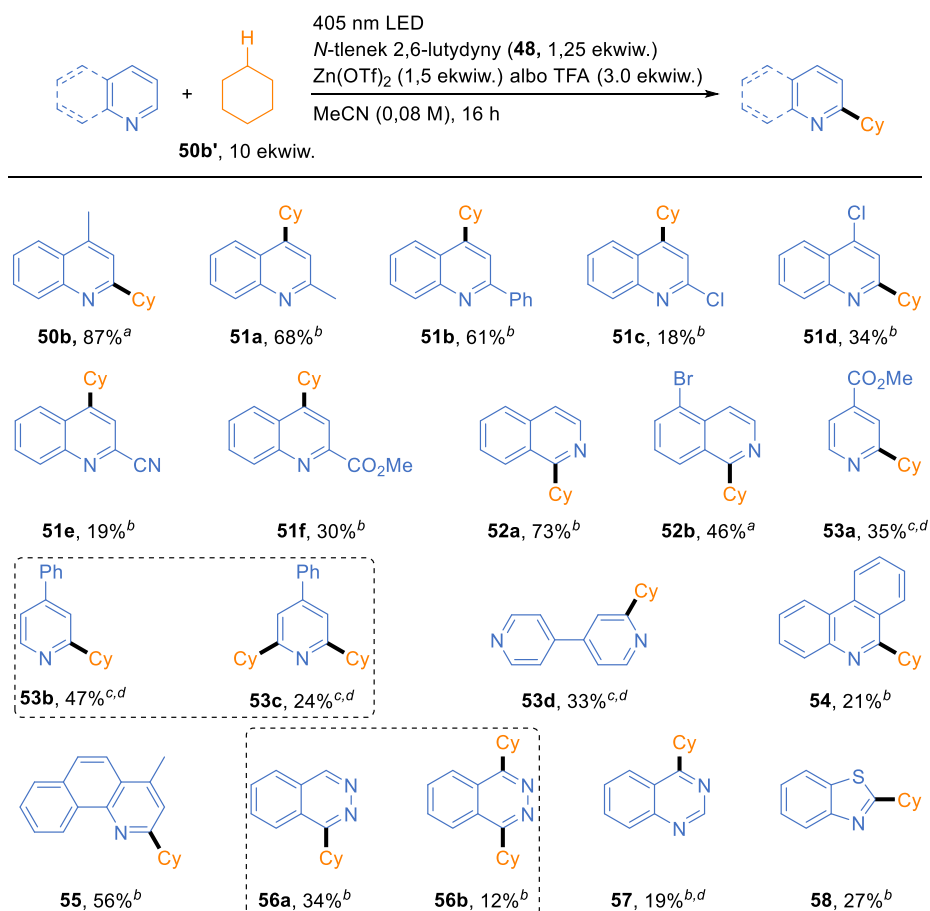


Schemat 3.20. Zakres stosowalności metody – donory atomu wodoru. Warunki reakcji: lepidyna (**46**) 0,2 mmol, prekursor rodnika 1,0 mmol (5 ekwiw.), TFA (3 ekwiw.) albo kwas Lewisa (1,5 ekwiw.), *N*-tlenek 2,6-lutydyny (**48**) 0,25 mmol w 2,5 ml acetonitrylu, naświetlane LEDami ( $\lambda = 405$  nm) wysokiej mocy przez 16 godzin, wydajność wydzielonego produktu. <sup>a</sup> Zn(OTf)<sub>2</sub> jako czynnik aktywujący, <sup>b</sup> 10 ekwiw. prekursora rodnika, <sup>c</sup> skala 1 mmol, czas reakcji: 48 h, <sup>d</sup> TFA jako czynnik aktywujący, <sup>e</sup> bezwodny MeCN.

Niektóre substraty wymagały dodatkowej optymalizacji warunków reakcji: zwiększenie ilości TFA pozwoliło na funkcjonalizację pochodnych pirydyny: estru metylowego kwasu izonikotynowego oraz 4-fenylpirydyny. Dla pierwszego z nich, w znaczącej ilości powstawał jedynie produkt monoalkilowania **53a**, natomiast 4-fenylpirydyna dawała mieszaninę produktów mono- i dialkilowania (odpowiednio **53b** i **53c**) z dobrą, 71% wydajnością (sumarycznie). Podobne warunki pozwoliły także otrzymać monoalkilowaną 4,4'-bipirydynę. Metodę można wykorzystać również do alkilowania wielopierścieniowych azyn: 4-metylobenzo[h]chinoliny oraz fenantrydyny, jednak produkt reakcji drugiej z wymienionych azyn, **54** powstawał z niską wydajnością. Pierścienie heterocykliczne posiadające 2 heteroatomy również ulegały reakcji: benzopirazyna, benzopirymidyna oraz benzotiazol dawały głównie produkty monoalkilowania **56a**, **57** oraz **58**.

Podsumowując, zakres stosowalności metody wydaje się być ograniczony do chinolin i izochinolin posiadających umiarkowanie elektronodonorowe podstawniki, co jest niechybnie związane z koniecznością efektywnego tworzenia się EDA-kompleksu pomiędzy *N*-tlenkiem a substratem. Dobrany w optymalizacji *N*-tlenek, chętnie tworzący kompleks z lepidyną (**46**), niekoniecznie będzie najlepszym wyborem dla innych pierścieni heteroaromatycznych, o znacznie różnych właściwościach elektronowych. Dobór odpowiednich *N*-tlenków do konkretnych substratów, powinien więc pozwolić na rozszerzenie zakresu stosowalności metody. Aby to sprawdzić, spośród dotychczasowego zakresu stosowalności wybrałem dwa substraty: uboższą w elektrony (od lepidyny (**46**)) 2-metoksykarbonylochinolinę (**51f'**) oraz bogatszą fenantrydynę (**54'**) i przeprowadziłem ich reakcję z cykloheksanem używając różne *N*-tlenki w roli reagentów HAT (Tabela 3.13). Dla bogatej w elektrony można było zaobserwować trend – bardziej ubogi w elektrony *N*-tlenek sprzyja

wzrostowi wydajności reakcji, osiągając niemal dwukrotną poprawę dla *N*-tlenku 2-cyano-6-metylopirydyny (wiersz 2). Jednak uboższa w elektrony 2-karbometoksyncholina (**51f**) ulegała funkcjonalizacji z niską, niemalże niezależną od zastosowanego *N*-tlenku, wydajnością. Jednakże nieznacznie lepsze działanie *N*-tlenku 2-cyano-6-metylopirydyny (wzrost wydajności produktu **51f**) o 8 p.p. wskazuje na inne czynniki mające wpływ na badaną reakcję – wydajność tworzenia produktu jest zależna nie tylko od trwałości tworzonego EDA-kompleksu, ale także od zdolności do abstrakcji wodoru przez utworzony na skutek jego naświetlania rodnik. Obserwowane wyniki pokazują, że ww. *N*-tlenek 2-cyano-6-metylopirydyny jest sumarycznie lepszy w obu tych aspektach.



Schemat 3.21. Zakres stosowalności metody – ubogie w elektrony pierścienie heteroaromatyczne. Warunki reakcji: związek heteroaromatyczny 0,2 mmol, cykloheksan (**50b'**) 2,0 mmol, TFA (3 ekwiw.) albo kwas Lewisa (1,5 ekwiw.), *N*-tlenek 2,6-lutydyny (**48**) 0,25 mmol w 2,5 ml acetonitrylu, naświetlane LEDami ( $\lambda = 405$  nm) wysokiej mocy przez 16 godzin, wydajność wydzielona. <sup>a</sup> Zn(OTf)<sub>2</sub> jako czynnik aktywujący, <sup>b</sup> TFA jako czynnik aktywujący, <sup>c</sup> 6,0 ekwiw. (1,2 mmol) TFA jako czynnik aktywujący, <sup>d</sup> czas reakcji: 48 h.

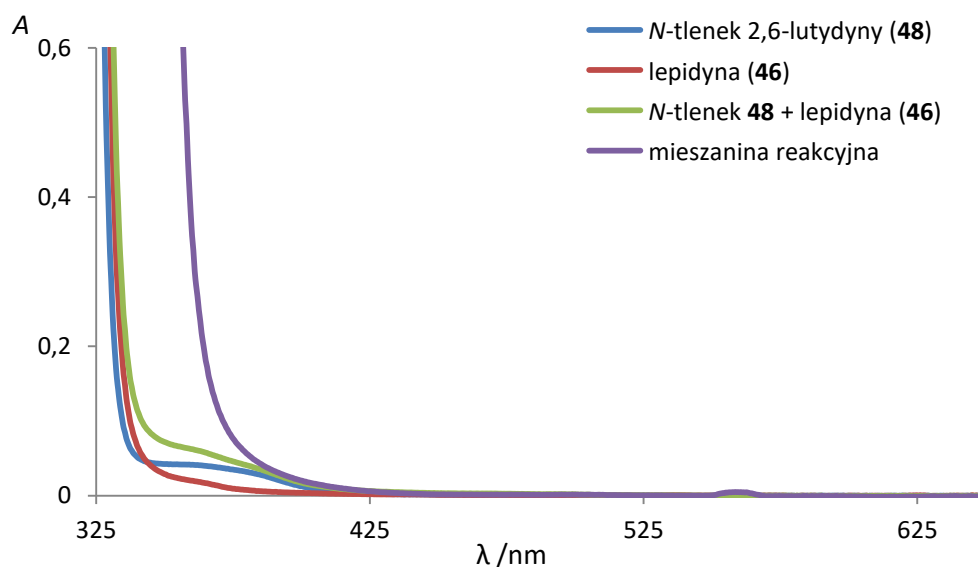
Tabela 3.13 Dodatkowa optymalizacja *N*-tlenku.

wiersz	<i>N</i> -tlenek	wydajność <b>51f</b> /%	wydajność <b>54</b> /%
1	2,6-lutydyny ( <b>48</b> )	25	21
2	2-cyjano-6-metylopirydyny	33	41
3	3-karbometoksypirydyny	21	32
4	izochinoliny	13	24
5	lepidyny	26	25
6	2,4,6-trimetylopirydyny	23	7

Warunki reakcji: związek heteroaromatyczny 0,1 mmol, cykloheksan (**50b'**) 1,0 mmol, TFA (3 ekwiw.), *N*-tlenek 0,125 mmol w 1,5 ml acetonitrylu, naświetlane LEDami ( $\lambda = 405$  nm) wysokiej mocy przez 18 godzin, wydajność określona metodą chromatografii gazowej.

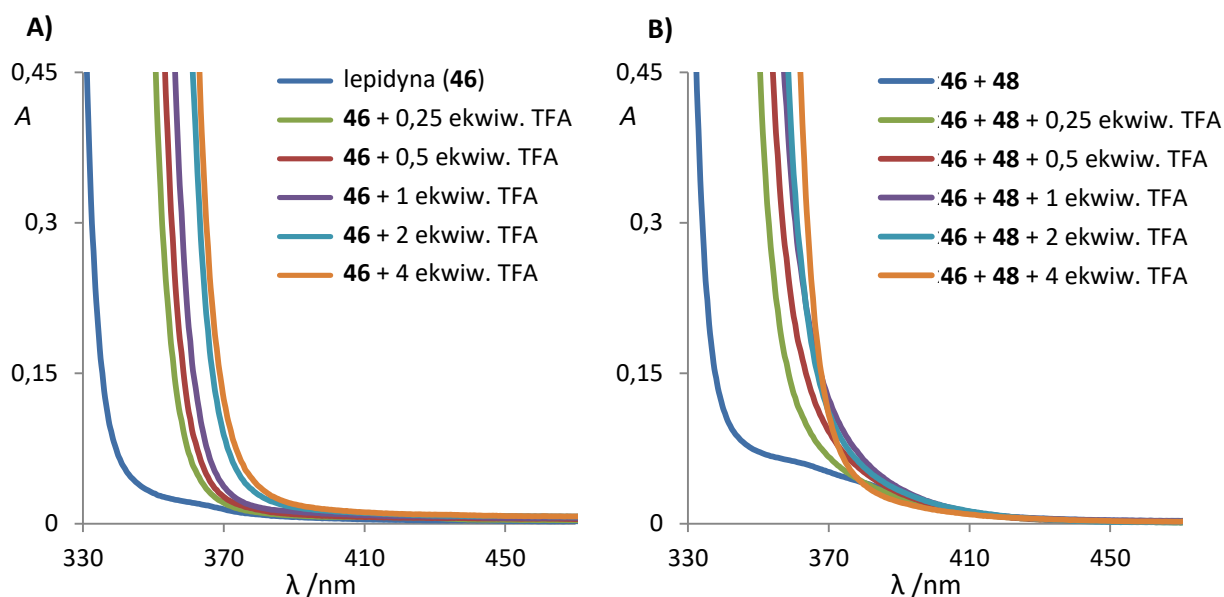
### 3.4.3. Badania mechanistyczne

Po sprawdzeniu zakresu stosowalności metody przystąpiłem do badania mechanizmu nowo opracowanej przemiany. Pierwszym krokiem była analiza widma UV-Vis modelowej mieszaniny reakcyjnej (Wykres 3.5A). Zarówno lepidyna (**46**) jak i *N*-tlenek **48** nie wykazują absorpcji przy 405 nm. Ich mieszanina w stosunku 1:1,5 absorbuje nieco silniej w wymienionym rejonie, ze względu na addytywność absorpcji, natomiast dodatek 2 ekwiwalentów TFA silnie zwiększa absorpcję promieniowania w tym zakresie, świadcząc o tworzeniu się EDA-kompleksu pomiędzy sprotonowaną lepidyną a *N*-tlenkiem 2,6-lutydyny (**48**).

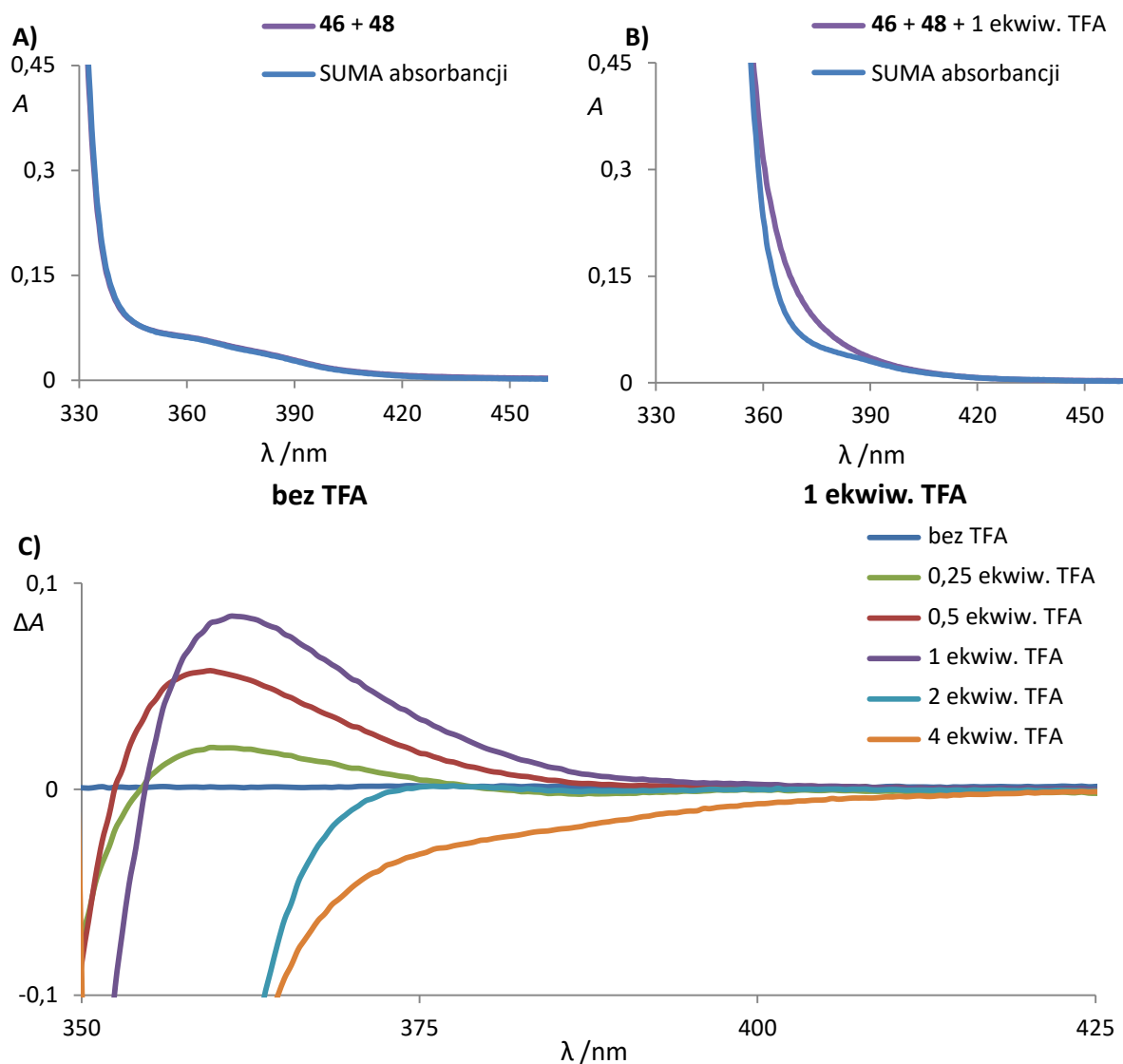


Wykres 3.5. Widmo UV-Vis modelowej mieszaniny reakcyjnej, oraz poszczególnych jej składników.

Aby potwierdzić powstawanie EDA-kompleksu przeprowadziłem dwie serie pomiarów UV-Vis dla mieszanin: lepidyny (**46**) z rosnącą ilością TFA (Wykres 3.6A) oraz lepidyny (**46**) i *N*-tlenku 2,6-lutydyny (**48**) w stosunku 1:1,5, również z rosnącą ilością TFA (Wykres 3.6B). Z pierwszej serii pomiarów wynika, że protonowanie lepidyny (**46**), powoduje bathochromowe przesunięcie absorpcji. Zależność ta jest nieliniowa – dodatek 0,25 ekwiw. TFA powoduje znaczące przesunięcie  $\lambda_{\max}$ , natomiast dalsze zwiększanie jego ilości powoduje znacznie słabszy efekt. Dla mieszaniny lepidyny (**46**) oraz *N*-tlenku **48** obserwowałem podobną zależność, z tym że po przekroczeniu 1 ekwiw. TFA absorpcja zaczęła się przesuwac hipsochromowo. Takie zachowanie może świadczyć o protonowaniu *N*-tlenku **48**, które powoduje przesunięcie równowagi tworzenia EDA-kompleksu w lewą stronę. Pojawienie się nowego pasma absorpcji w mieszaninie lepidyny (**46**) i *N*-tlenku 2,6-lutydyny (**48**) wspaniale uwidacznia zestawienie widma absorpcji z matematyczną sumą widm poszczególnych jej składników (sprotonowanej lepidyny oraz *N*-tlenku **48**) (Wykres 3.7A, B). Zależność ta jest jeszcze lepiej widoczna, gdy ową sumę odejmiemy od widma absorpcji mieszaniny lepidyny (**46**), *N*-tlenku 2,6-lutydyny (**48**) i TFA (Wykres 3.7C). Tak przedstawiona zależność różnicy absorbancji od długości fali dla różnych stężeń kwasu pokazuje, że tworzący się EDA-kompleks absorbuje przy  $\lambda \approx 360$  nm, a jego trwałość jest najwyższa w obecności 1 ekwiwalentu TFA. Mimo tego, że maksimum absorpcji wypada w rejonie UV-A, reakcja może zachodzić przy naświetlaniu LEDami o długości fali 405 nm ze względu na częściowe nakładanie się stosunkowo szerokich widm: absorpcji EDA-kompleksu i emisji diody elektroluminescencyjnej.

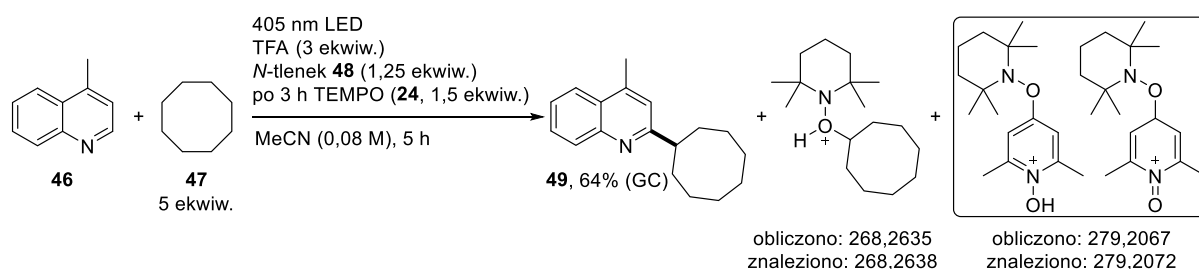


Wykres 3.6. (A) Widmo UV-Vis lepidyny (**46**) w zależności od ilości kwasu. (B) Widmo UV-Vis mieszaniny *N*-tlenku **48** oraz lepidyny (**46**) w zależności od ilości kwasu.



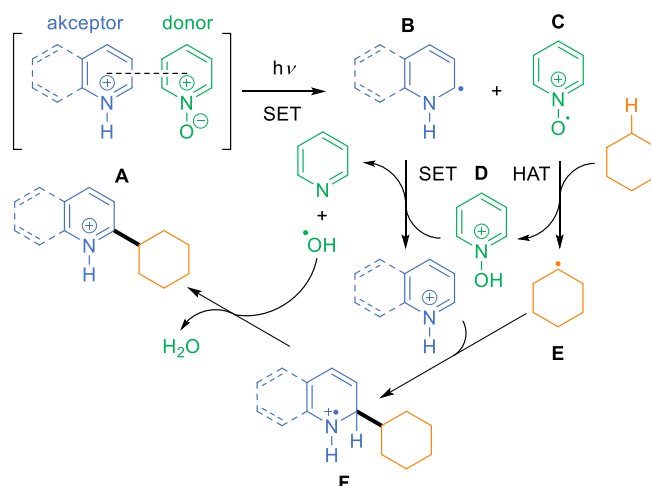
Wykres 3.7. Zestawienie widma UV-Vis mieszaniny *N*-tlenku **48** z lepidyną (**46**) z sumą ich absorpcji (A) bez dodatku TFA, (B) w obecności 1 ekwiw. TFA. (C) Różnica absorpcji EDA kompleksu i matematycznej sumy tworzących go składników w zależności od ilości kwasu.

Powyższe eksperymenty pozwoliły potwierdzić kluczowe, z punktu widzenia procesu, tworzenie EDA kompleksu. Następnie, aby potwierdzić rodnikowy charakter przemiany, przeprowadziłem reakcje w obecności wolnego rodnika TEMPO (**24**) (Schemat 3.22). Jego dodatek po 3 godzinach naświetlania, oraz dalsze naświetlanie mieszaniny przez 2 godziny, skutkowało zmniejszeniem wydajności produktu modelowego **49** do 64%. W wysokorozdzielczym widmie masowym mieszaniny poreakcyjnej obecne były jony o  $m/z = 268,2638$  oraz  $279,2072$  Th. Obserwowane wartości stosunku masy do ładunku z wysoką dokładnością (błąd  $<2$  ppm) odpowiadają jonom molekularnym adduktów: TEMPO i cyklooktanu oraz TEMPO i *N*-tlenek. Na tej podstawie zaproponowałem ich struktury, których potwierdzenie przy użyciu spektrometrii mas, niestety nie jest możliwe.



Schemat 3.22. Reakcja z dodatkiem wolnego rodnika – TEMPO (**24**).

Przeprowadzone eksperymenty pozwoliły zaproponować prawdopodobny przebieg reakcji (Schemat 3.23). Kluczowy etap stanowi tworzenie się EDA-kompleksu **A**, w którym sprotonowany pierścień heteroaromatyczny pełni rolę akceptora elektronów, a *N*-tlenek ich donora. Pod wpływem naświetlania pomiędzy składnikami kompleksu dochodzi do transferu elektronu (SET), który prowadzi do utworzenia rodnika **B** oraz kationorodnika *N*-tlenku pirydyny (**C**) (potwierdzone przy pomocy HRMS, Schemat 3.22). Kationorodnik **C** pełni rolę reagenta HAT – odrywa atom wodoru od substratu tworząc rodnik **E**, samemu przekształcając się w sprotonowany *N*-tlenek **D**. Jako, że w reakcji wymagana jest co najmniej stechiometryczna ilość *N*-tlenku, a w mieszaninie poreakcyjnej wykryć można znaczne ilości odpowiedniej azyny, związek **D** nie ulega deprotonowaniu, a reakcji z rodnikiem **B**, prowadzącej, po homolitycznym rozpadzie wiązania N–O, do azyny oraz rodnika hydroksylowego. Rodnik **E** atakuje sprotonowany substrat heteroaromatyczny z utworzeniem kationorodnika **F**, który po reakcji z rodnikiem hydroksylowym daje produkt. Obecność rodnika hydroksylowego w reakcji potwierdza powstawanie hydroksylowanych produktów **50d** oraz **50e** w reakcjach z alkenami prowadzonych w bezwodnych warunkach.



Schemat 3.23. Proponowany przebieg reakcji.

### 3.4.4. Podsumowanie

Zbadane w latach 80 XX w. właściwości fotochemiczne *N*-tlenków azyn oraz ich zdolność (w stanie wzbudzone) do abstrakcji atomu wodoru z prostych alkanów, nie znalazły do tej pory zastosowania syntetycznego. Zaobserwowane przeze mnie tworzenie EDA-kompleksów z ich udziałem pozwoliło na nowo odkryć ich właściwości, czyniąc je syntetycznie użytecznymi reagentami HAT. Tę reaktywność udało mi się zaprezentować na przykładzie, przebiegającej pod wpływem światła, reakcji alkilowania ubogich w elektrony pierścieni aromatycznych z donorami wodoru – alkanami, alkenami, amidami oraz estrami. Opracowana metoda jest prosta – poza substratami, wymagany jest tylko niewielki nadmiar, łatwo dostępnego *N*-tlenku azyny oraz TFA lub kwasu Lewisa

do aktywacji ubogiego w elektrony pierścienia heteroaromatycznego – nie jest konieczne stosowanie fotokatalizatora. Zakres możliwych do wykorzystania czynników alkilujących jest niezwykle szeroki – w reakcję wchodzi alkeny, alkeny, amidy, oraz etery, a odpowiednie produkty alkilowania, powstają z dobrymi wydajnościami. Reakcji ulegają także inne ubogie w elektrony pierścienie heteroaromatyczne jednak wydajności ich funkcjonalizacji często są niskie, co jak pokazały badania może zostać do pewnego stopnia poprawione poprzez dobór odpowiedniego *N*-tlenku. Mam nadzieję że moje odkrycie przyniesie wzrost popularności wykorzystania *N*-tlenków azyn w roli reagentów HAT, ze względu na ich łatwą dostępność oraz możliwość modyfikacji. Wyniki uzyskane w trakcie trwania projektu zostały opublikowane w czasopiśmie z listy filadelfijskiej (Ciszewski, Ł. W.; Gryko, D. Pyridine *N*-Oxides as HAT Reagents for Photochemical C–H Functionalization of Electron-Deficient Heteroarenes. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 10576). Warto nadmienić, że w tym samym czasie pojawiły się dwie podobne prace, wykorzystujące reaktywność HAT *N*-tlenków pirydyny w reakcji typu Gieseego.<sup>102,103</sup>

#### 4. Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszej pracy doktorskiej było opracowanie nowych metod alkirowania pierścieni heteroaromatycznych, wykorzystujących promieniowanie z zakresu widzialnego do aktywacji substratów. **W trakcie jej trwania opracowałem dwie nowe fotochemiczne metody funkcjonalizacji azotowych heterocykli: katalizowane kompleksem rutenu(II) alkirowanie bogatych w elektrony pierścieni: pirolu i indolu diazoestrami oraz alkirowanie ubogich w elektrony: pirydyn i chinolin, wygenerowanymi z wykorzystaniem *N*-tlenku pirydyny w roli reagenta HAT, nukleofilowymi rodnikami.**

W pierwszej części pracy zastosowałem, odkrytą w zespole XV, możliwość wykorzystania diazo związków w roli czynników alkirowujących do funkcjonalizacji pierścieni indoli i pirolu. Generowane z diazoestrów, w wyniku reakcji z  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ \*, 1- lub 2-rzędowe rodniki alkirowe atakują azotowe pierścienie heteroaromatyczne w pozycji C2, a odpowiednie produkty powstają z dobrą wydajnością i selektywnością. Dodatkową zaletą opracowanej metody jest konieczność dodatku niewielkiej ilości fotokatalizatora, oraz jej łatwa skalowalność. Badania nad wykorzystaniem diazoestrów do funkcjonalizacji indoli i pirolu na świetle były kontynuowane przez zespół Königs. W ich wyniku opracowana została komplementarna metoda pozwalająca, w rozpuszczalniku aprotycznym, na funkcjonalizację indoli w pozycji C3, a przeprowadzone we współpracy badania mechanistyczne pokazały, że w tym przypadku reakcja zachodzi przez tripletowy karben – w przeciwieństwie do procesu C2-alkirowania w którym udział biorą rodniki.

W drugiej części pracy, badając reakcje typu Minisci'ego odkryłem, niewykorzystaną dotychczas w syntezie organicznej reaktywność *N*-tlenków pirydyn, które pełniły rolę reagentów HAT w reakcji alkirowania ubogich w elektrony azotowych pierścieni heteroaromatycznych. Tworzenie się EDA-kompleksu między heterocyklem a *N*-tlenkiem pozwala prowadzić reakcje bez dodatku fotokatalizatora, a tworzący się w wyniku naświetlania rodnik *N*-oksyłowy pozwala na generowanie rodników z szerokiego spektrum formalnych donorów atomu wodoru – alkanów, alkenów, amidów oraz eterów. Produkty funkcjonalizacji prostych chinolin powstają z wysokimi wydajnościami, jednak ze względu na konieczność tworzenia się EDA-kompleksu pomiędzy substratem a *N*-tlenkiem zakres stosowalności pierścieni heterocyklicznych jest nieco ograniczony.

**Uważam że prowadzone przeze mnie badania przyczyniły się do poszerzenia wiedzy na temat indukowanej światłem funkcjonalizacji, zarówno bogatych jak i ubogich w elektrony azotowych pierścieni heteroaromatycznych.** Świadczyć o tym może wysoka liczba cytowań pracy opublikowanej na łamach czasopisma *Organic Letters*, w której opisałem badania dotyczące funkcjonalizacji indoli. **Za największe osiągnięcie uważam jednak odkrycie zdolności *N*-tlenków azyn do pełnienia funkcji reagenta HAT.** Łatwość ich syntezy oraz olbrzymia możliwość modyfikacji ich właściwości sprawia, że, w mojej opinii, mają one duży potencjał by zostać uniwersalnym typem reagenta HAT i mam nadzieję, że w przyszłości ich wykorzystanie w tej funkcji zostanie spopularyzowane.



## 5. Część Eksperymentalna

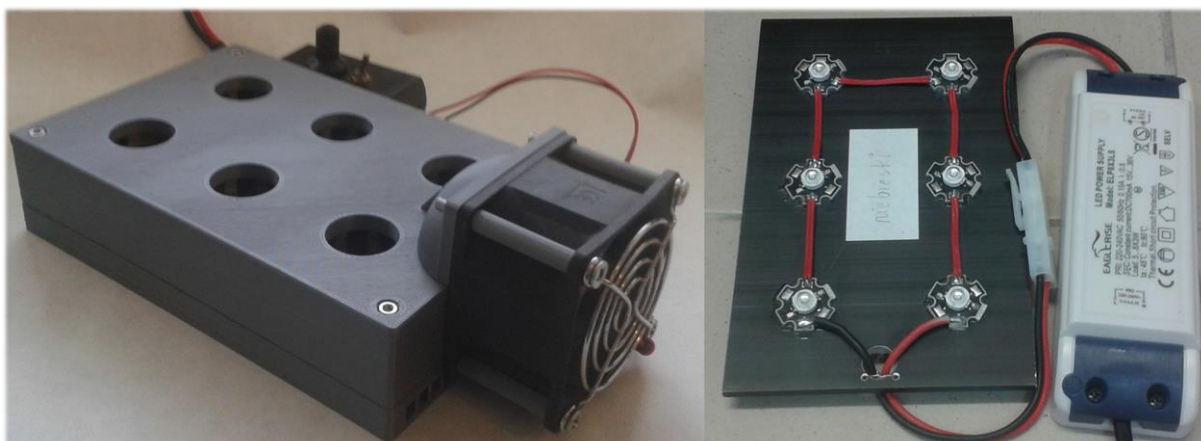
### 5.1. Informacje ogólne

- Rozpuszczalniki i handlowo dostępne odczynniki były używane bez dodatkowego oczyszczania.
- Postęp reakcji był monitorowany metodą chromatografii cienkowarstwowej (ang. *thin layer chromatography* – TLC), chromatografii gazowej z detektorem płomieniowo-jonizacyjnym (GC-FID) lub sprzężonej ze spektrometrem mas (GC-MS) na chromatografie Shimadzu GCMS-QP2010 SE, wyposażonym w kolumnę kapilarną firmy Zebron ZB-5MSi o dł. 30 m, średnicy wewnętrznej 0,25 mm i grubości filmu 25  $\mu\text{m}$ .
- Chromatografia cienkowarstwowa była prowadzona na handlowo dostępnych płytkach aluminiowych pokrytych warstwą żelu krzemionkowego o grubości 0,2 mm, z dodatkiem fluorofora, firmy Merck TLC 60 F<sub>254</sub>.
- Chromatografia kolumnowa była wykonywana z użyciem żelu krzemionkowego Merck Silica Gel 60 (230-400 mesh) w roli fazy stacjonarnej.
- Podane wydajności odnoszą się do spektroskopowo (<sup>1</sup>H NMR) czystych związków.
- Widma NMR rejestrowane były na aparatach Bruker 400 MHz, Bruker 500 MHz oraz Varian 500 MHz. Przesunięcia chemiczne określono względem sygnałów resztkowych rozpuszczalnika (CHCl<sub>3</sub> – 7,26 ppm <sup>1</sup>H NMR, 77,16 ppm <sup>13</sup>C NMR).
- Widma masowe niskiej rozdzielczości były rejestrowane na aparacie Applied Biosystems API 365 wykorzystującym technikę jonizacji elektrorozpylania (ESI).
- Widma masowe wysokiej rozdzielczości rejestrowano na aparacie Waters Waters AutoSpec Premier wykorzystującym technikę jonizacji elektronowej (EI) albo na aparacie Waters SYNAPT G2-S HDMS z wykorzystaniem techniki ESI.
- Analiza elementarna była wykonywana na aparacie PERKIN-ELMER 240.
- Woltoamperometria cykliczna była wykonywana z użyciem potencjostatu Bio-Logic SP-50.
- Widma UV-Vis były rejestrowane za pomocą spektrofotometru Agilent Cary 60 UV-Vis.
- Eksperymenty wygaszania fluorescencji prowadzono przy użyciu spektrofluorymetru Hitachi F-7000.

### 5.2. Naświetlanie reakcji

Reakcje fotochemiczne były prowadzone w fiolkach o pojemności 8 ml i średnicy 20 mm, które były naświetlane od strony dna.

W pierwszej części pracy do naświetlania wykorzystano specjalnie skonstruowany fotoreaktor, składający się z wydrukowanego w 3D modułu chłodzącego oraz modułu LED wyposażonego w 6 diod elektroluminescencyjnych połączonych szeregowo (*Fotoreaktor 1*, Rysunek 5.1). Diody były zasilane stałoprądowo,  $I = 0,7\text{ A}$ , co przekłada się na moc elektryczną około 3 W/szt. Zastosowanie aktywnego chłodzenia powietrznego pozwala na utrzymanie temperatury w reakcji na poziomie 28 °C. Model 3D bloku chłodzącego dostępny jest na stronie internetowej zespołu XV ICHO PAN ([https://ww2.icho.edu.pl/gryko\\_group/3dprintedphotoreactor](https://ww2.icho.edu.pl/gryko_group/3dprintedphotoreactor)) oraz na stronie internetowej ACS publications (<https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acs.orglett.9b02612>) Moduł LED został wykonany z komercyjnie dostępnych części: radiatora (Fischer Elektronik part no. SK 105 100 SA) oraz diod LED (ProLight Opto PM2B-3LBS-SD).



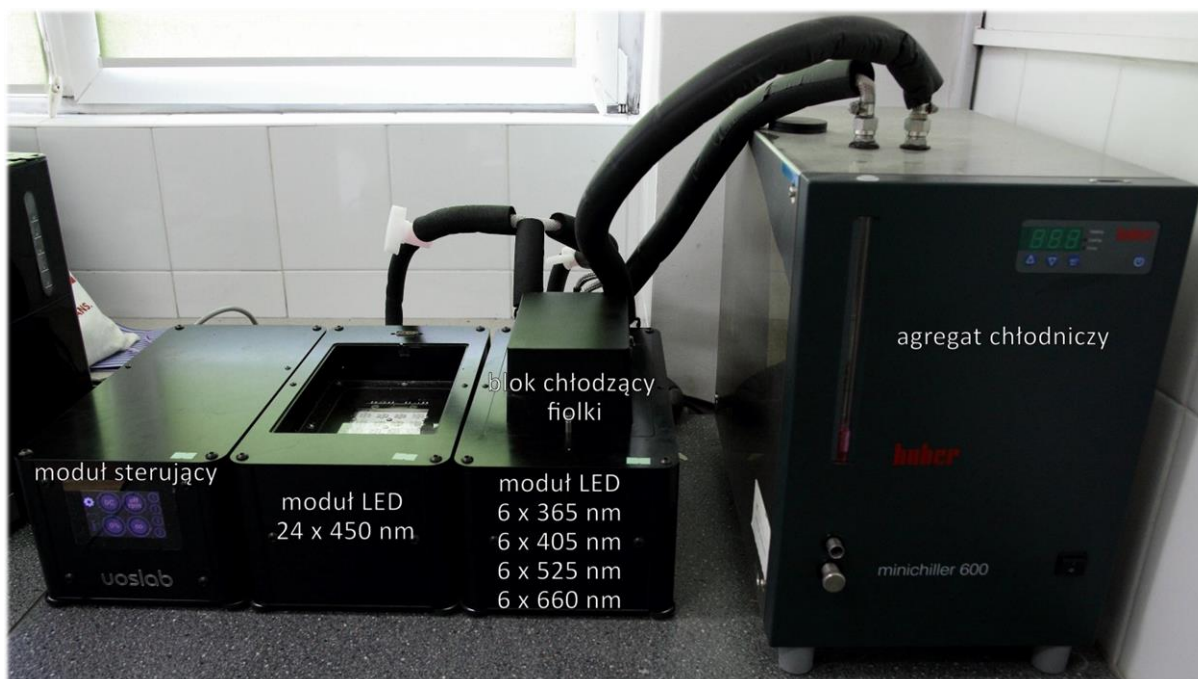
Rysunek 5.1. Zdjęcie poszczególnych elementów fotoreaktora (od lewej): wydrukowany w 3D blok chłodzący, płyta LED oraz zasilacz.

Reakcję w zwiększonej skali – 5 mmol prowadzono w naczyniu Schlenka o pojemności 100 ml, które naświetlano przy pomocy samodzielnie zbudowanego fotoreaktora składającego się z: taśmy LED (60 szt./m,  $\lambda_{\text{max}} = 460 \text{ nm}$ , całkowita moc elektryczna: 9 W), którą wyklejono wysoką zlewkę o pojemności 400 ml (*Fotoreaktor 2*, Rysunek 5.2), zasilacza stałonapięciowego:  $U = 12 \text{ V}$  oraz wentylatora, pozwalającego utrzymać temperaturę mieszaniny reakcyjnej na poziomie  $29^\circ \text{C}$ .



Rysunek 5.2. Zdjęcie fotoreaktorów wykorzystujących taśmę LED.

W drugiej części pracy do naświetlania mieszanin reakcyjnych użyty został komercyjnie dostępny fotoreaktor MiniPhoto firmy UOSlab, składający się z modułu LED (24 diody), bloku chłodzącego fiolki (24 miejsca), modułu sterującego oraz agregatu chłodniczego (Rysunek 5.3). Reaktor ten, według specyfikacji producenta, jest w stanie pracować z mocą elektryczną 600 W, co przekłada się na maksymalną moc na poziomie 25 W/reakcję.

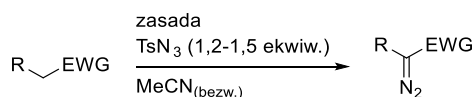


Rysunek 5.2. Zdjęcie reaktora UOSlab MiniPhoto.

### 5.3. Fotokatalityczne, bezpośrednie alkilowanie związków zawierających pięciocłonowe pierścienie heteroaromatyczne

#### 5.3.1. Synteza diazo związków **13b'**, **13f'**, **59a-b**<sup>104–107</sup>

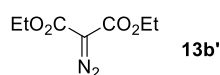
Diazo związki **13b'**, **13f'**, **59a-b** były otrzymywane w reakcji diazo transferu, zgodnie z nieznacznie zmodyfikowaną procedurą literaturową:



Schemat 5.1 Synteza diazo związków **13b'**, **13f'**, **59a-b**.

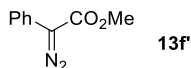
Do chłodzonego (0 °C) roztworu prekursora karbanionu w bezwodnym acetonitrylu (1 M), mieszanego z użyciem mieszadła magnetycznego w atmosferze argonu, dodano stopniowo azydek tosyłu (1,2 – 1,5 ekwiw.) oraz odpowiednią zasadę (1,2-1,5 ekwiw.). Po usunięciu łaźni chłodzącej roztwór mieszało do osiągnięcia pełnej konwersji substratu (obserwacja przy użyciu TLC). Do mieszaniny reakcyjnej dodano nasycony roztwór  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i ekstrahowano 3 razy dichlorometanem. Połączone fazy organiczne przepłukano solanką i osuszono przy pomocy  $\text{MgSO}_4$ , a następnie zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej (AcOEt/heksan).

#### 2-Diazomalonian dietylu (**13b'**)



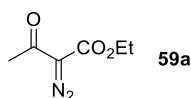
Zsyntezowany zgodnie z procedurą z 320 mg (2,00 mmol) malonianu dietylu w roli zasady wykorzystując  $\text{Et}_3\text{N}$  (335  $\mu\text{l}$ , 2,40 mmol, 1,20 ekwiw.). Otrzymano 171 mg związku **13b'** (0,92 mmol, 46%) w postaci białego oleju. Widmo spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR zgodne z danymi literaturowymi.<sup>106</sup>

### 2-Diazo-2-fenylooctan metylu (**13f'**)



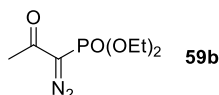
Zsyntezowany zgodnie z procedurą z 750 mg (5,00 mmol) fenyllooctanu etylu, w roli zasady wykorzystując 1,12 ml 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-enu (7,5 mmol, 1,5 ekwiw.). Otrzymano 706 mg związku **13f'** (4,01 mmol, 80%) w postaci czerwonego oleju. Widmo spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR zgodne z danymi literaturowymi.<sup>107</sup>

### 2-Acetylo-2-diazoctan etylu (**59a**)



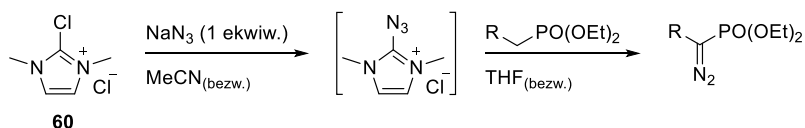
Zsyntezowany zgodnie z procedurą z 260 mg (2,00 mmol) 2-acetylooctanu etylu, w roli zasady wykorzystując  $\text{Et}_3\text{N}$  (335  $\mu\text{l}$ , 2,40 mmol, 1,20 ekwiw.). Otrzymano 171 mg związku **59a** (1,20 mmol, 60%) w postaci białego oleju. Widmo spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR zgodne z danymi literaturowymi.<sup>105</sup>

### (1-Diazo-2-oksopropyl)fosfonian dietylu (**59b**)



Zsyntezowany zgodnie z procedurą z 260 mg (2,00 mmol) (2-oksopropyl)fosfonianu dietylu, w roli zasady wykorzystując  $\text{Et}_3\text{N}$  (335  $\mu\text{l}$ , 2,40 mmol, 1,20 ekwiw.). Otrzymano 171 mg związku **59b** (1,20 mmol, 60%) w postaci białego oleju. Widmo spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR zgodne z danymi literaturowymi.<sup>105</sup>

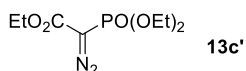
Diazo związki **13c'** oraz **13e'** zostały zsyntezowane zgodnie z literaturową procedurą.<sup>104</sup>



Schemat 5.3. Synteza diazo związków **13c'** oraz **13e'**.

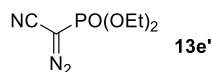
Do chłodzonego (0 °C) roztworu chlorku 2-chloro-1,3-dimetylo-imidazoliowego (**60**) w bezwodnym MeCN (0,75 M), mieszanego z użyciem mieszadła magnetycznego w atmosferze argonu, dodano azydek sodu. Po 30 minutach do mieszaniny dodano roztwór fosfonianu i  $\text{Et}_3\text{N}$  w bezwodnym THF (0,25 M) i mieszano do czasu osiągnięcia pełnej konwersji fosfonianu (wg. TLC). Do mieszaniny reakcyjnej dodano wodę i ekstrahowano 3 razy za pomocą DCM. Połączone fazy organiczne przepłukano solanką i osuszono przy pomocy  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a następnie zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt był oczyszczany za pomocą chromatografii kolumnowej (AcOEt/heksan).

### 2-Diazo-2-(dietylo)fosfonooctan etylu (**13c'**)



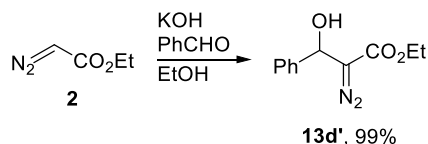
Zsyntezowany zgodnie z procedurą z 1,27 g związku **60** (7,5 mmol, 1,5 ekwiw.), 488 mg  $\text{NaN}_3$  (7,50 mmol, 1,50 ekwiw.), 1,00 ml 2-(dietylo)fosfonooctanu etylu (5,0 mmol, 1,0 ekwiw.) i 1,4 ml  $\text{Et}_3\text{N}$  (10,0 mmol, 2,0 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (AcOEt/heksan 2/3) otrzymano 874 mg związku **13c'** (3,50 mmol, 70%) w postaci białego oleju. Widmo spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR zgodne z danymi literaturowymi.

### (1-Cyano-1-diazometylo)fosfonian dietylu (**13e'**)



Zsyntezowany zgodnie z procedurą z 0,98 g związku **60** (5,8 mmol, 2,1 ekwiw.), 234 mg NaN<sub>3</sub> (3,60 mmol, 1,30 ekwiw.), 452 µl (1-cyjanometylo)fosfonianu dietylu (2,8 mmol, 1,0 ekwiw.) i 0,80 ml Et<sub>3</sub>N (5,8 mmol, 2,1 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (AcOEt/heksan 2/3) otrzymano 562 mg związku **13e'** (2,77 mmol, 99%) w postaci żółtego oleju. Widmo spektroskopii <sup>1</sup>H NMR zgodne z danymi literaturowymi.

Diazo związek **13d'** został zsyntezowany zgodnie z procedurą literaturową (Schemat 5.4):<sup>108</sup>

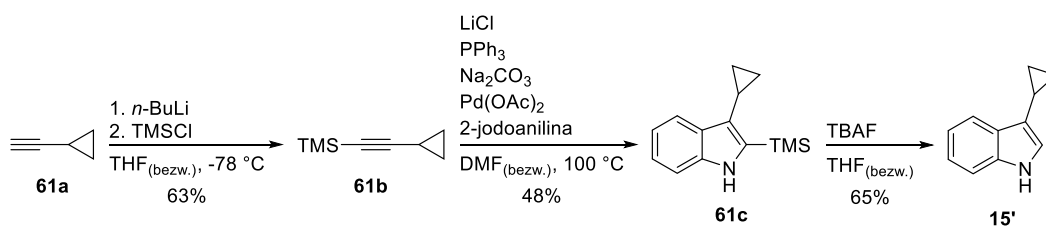


Schemat 5.4. Synteza diazo związku **13d'**.

Do roztworu diazoocetanu etylu (**2**) (600 µl, 5,00 mmol, 1,00 ekwiw.), benzaldehydu (505 µl, 5,00 mmol, 1,00 ekwiw.) w etanolu (5 M) wkroplono 190 µl 10 %<sub>wag.</sub> roztworu KOH w EtOH. Po 2 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej, mieszaninę reakcyjną rozcieńczono wodą i trzykrotnie ekstrahowano za pomocą DCM. Połączone fazy organiczne osuszono nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Po chromatografii kolumnowej (16-25% AcOEt/heksan) otrzymano 1,088 g 2-diazo-3-fenyl-3-hydroksypropanianu etylu (**13d'**, 4,94 mmol, 99%) w postaci żółtego oleju. Widmo spektroskopii <sup>1</sup>H NMR zgodne z danymi literaturowymi.

### 5.3.2. Synteza pochodnych indolu **15'**, **16b'**, **17'**, **19'**, **28'**, **31'**, **32b'-d'**

Indol **15'** został zsyntezowany z dostępnych handlowo odczynników: 2-jodoaniliny i cyclopropyloacetylen (**61a**) w trzyetapowym procesie (Schemat 5.5).<sup>109</sup>



Schemat 5.5 Trzyetapowa synteza 3-cyclopropyloindolu (**15'**).

#### Trimetylosilylocyklopropyloacetylen (**61b**):

Do roztworu cyclopropyloacetylen (**61a**) (1,85 ml, 21,8 mmol) w bezwodnym THF (3 M), w temperaturze -78 °C wkroplono 10,5 ml 2,5 M roztworu *n*-BuLi w heksanie (26,2 mmol, 1,2 ekwiw.). Po półgodzinnym mieszanii wkroplono 2,9 ml chlorku trimetylosililu (22,8 mmol, 1,04 ekwiw.), a następnie mieszano przez 1 godzinę. Po jej upływie łaźnię chłodzącą usunięto, mieszaninę rozcieńczono Et<sub>2</sub>O, przesączono przez warstwę Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, przepłukując mieszaniną Et<sub>2</sub>O i pentanu (1:4). Przesącz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując 1,893 g związku **61b** w postaci bezbarwnego oleju (13,69 mmol, 63%). Widmo spektroskopii <sup>1</sup>H NMR zgodne z danymi literaturowymi.

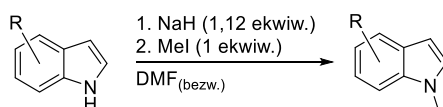
### 3-Cyklopropylo-2-(trimetylosillilo)indol (61c):

Do roztworu 2-jodoaniliny (438 mg, 2,00 mmol, 1,00 ekwiw.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (22,4 mg, 0,100 mmol, 0,050 ekwiw.), PPh<sub>3</sub> (26,2 mg, 0,100 mmol, 0,050 ekwiw.), LiCl (85 mg, 2,00 mmol, 1,00 ekwiw.) oraz Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (636 mg, 6,0 mmol, 3,0 ekwiw.) w bezwodnym DMF dodano 415 mg związku **61b** (3,00 mmol, 1,50 ekwiw.). Mieszaninę ogrzano do 100 °C w zamkniętym naczyniu i mieszano przez 16 godzin. Następnie dodano wody, mieszaninę przesączono i ekstrahowano trzykrotnie octanem etylu. Połączone fazy organiczne osuszono nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zatężono. Po chromatografii kolumnowej (4% AcOEt/heksan) otrzymano 221,7 mg indolu **61c** w postaci beżowego ciała stałego (0,966 mmol, 48%). Widmo spektroskopii <sup>1</sup>H NMR zgodne z danymi literaturowymi.

### 3-Cyklopropyloindol (15'):

Do roztworu indolu **61c** (214,6 mg, 0,935 mmol, 1,000 ekwiw.) w bezwodnym THF (0,13 M) dodano 1 M roztwór TBAF w THF (1,5 mmol, 1,60 ekwiw.). Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny po czym rozcieńczono wodą i ekstrahowano trzykrotnie AcOEt. Po osuszeniu nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, przesączeniu, zatężeniu i oczyszczeniu za pomocą chromatografii kolumnowej (5 % AcOEt/heksan) otrzymano 95,6 mg związku **15'** w postaci żółtawego oleju (0,608 mmol, 65%). Widmo spektroskopii <sup>1</sup>H NMR zgodne z danymi literaturowymi.

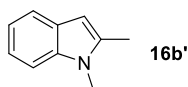
Indole **16b'**, **17'**, **19'**, **31'**, **32b'-d'** otrzymano poprzez *N*-metylowanie handlowo dostępnych substratów jodkiem metylu (Schemat 5.6).<sup>110</sup>



Schemat 5.6. *N*-Metylowanie pochodnych indolu.

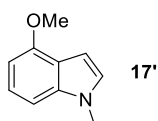
Do schłodzonego (0 °C) roztworu pochodnej indolu (1 ekwiw.) w bezwodnym acetonitrylu (0,8 M) dodano wodorek sodu (1,12 ekwiw.). Po 30 minutach dodano jodek metylu (1 ekwiw.) i pozwolono mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową. Po 16 godzinach mieszaninę rozcieńczono wodą i ekstrahowano AcOEt (3 razy), połączone fazy organiczne przemyto solanką, osuszono nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, przefiltrowano i zatężono pod obniżonym ciśnieniem. Chromatografia kolumnowa (AcOEt/heksan) pozwoliła otrzymać produkty **16b'**, **17'**, **19'**, **31'**, **32b'-d'**.

### 1,2-Dimetyloindol (16b')



Produkt zsyntezowano zgodnie z procedurą z 656 mg 2-metyloindolu (5,00 mmol, 1,00 ekwiw.) Po chromatografii kolumnowej (10% AcOEt/heksan) otrzymano 634 mg związku **16b'** (4,37 mmol, 87%) w postaci ciemnoczerwonego ciała stałego. Widmo spektroskopii <sup>1</sup>H NMR zgodne z danymi literaturowymi.<sup>111</sup>

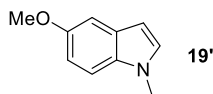
### 4-Metoksy-1-metyloindol (17')



Produkt zsyntezowano zgodnie z procedurą z 294 mg 4-metoksyindolu (2,00 mmol, 1,00 ekwiw.) Po chromatografii kolumnowej (5% AcOEt/heksan) otrzymano 323 mg związku **17'** (2,00 mmol, 99%)

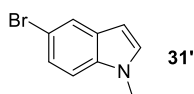
w postaci zielonkawego ciała stałego. Widmo spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR zgodne z danymi literaturowymi.<sup>112</sup>

#### 5-Metoksy-1-metyloindol (**19'**)



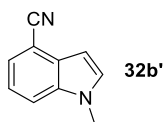
Produkt zsyntezowano zgodnie z procedurą z 753 mg 5-metoksyindolu (5,11 mmol, 1,00 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (7% AcOEt/heksan) otrzymano 823 mg związku **19'** (5,11 mmol, 99%) w postaci ciemnopomarańczowego ciała stałego. Widmo spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR zgodne z danymi literaturowymi.<sup>111</sup>

#### 5-Bromo-1-metyloindol (**31'**)



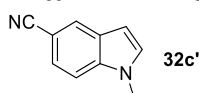
Produkt zsyntezowano zgodnie z procedurą z 980 mg 5-bromoindolu (5,00 mmol, 1,00 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (7% AcOEt/heksan) otrzymano 782 mg związku **31'** (3,72 mmol, 74%) w postaci jasnopomarańczowego ciała stałego. Widmo spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR zgodne z danymi literaturowymi.<sup>110</sup>

#### 4-Cyjano-1-metyloindol (**32b'**)



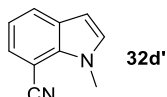
Produkt zsyntezowano zgodnie z procedurą z 711 mg 4-cyjanoindolu (5,00 mmol, 1,00 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (20% AcOEt/heksan) otrzymano 754 mg związku **32b'** (4,83 mmol, 97%) w postaci jasnoróżowego ciała stałego. Widmo spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR zgodne z danymi literaturowymi.<sup>110</sup>

#### 5-Cyjano-1-metyloindol (**32c'**)



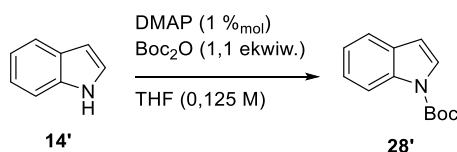
Produkt zsyntezowano zgodnie z procedurą z 711 mg 5-cyjanoindolu (5,00 mmol, 1,00 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (25% AcOEt/heksan) otrzymano 416 mg związku **32c'** (2,66 mmol, 53%) w postaci beżowego ciała stałego. Widmo spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR zgodne z danymi literaturowymi.<sup>113</sup>

#### 7-Cyjano-1-metyloindol (**32d'**)



Produkt zsyntezowano zgodnie z procedurą z 284 mg 7-cyjanoindolu (2,00 mmol, 1,00 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (6% AcOEt/heksan) otrzymano 248 mg związku **32d'** (1,59 mmol, 80%) w postaci beżowego ciała stałego. Widmo spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR zgodne z danymi literaturowymi.<sup>114</sup>

### 1-(*tert*-Butoksykarobonylo)indol (**28'**)



Schemat 5.7. Synteza *N*-Boc-indolu (**28'**).

Zsyntezowany zgodnie z literaturową procedurą (Schemat 5.7):<sup>115</sup> Do roztworu indolu (**14'**) (586 mg, 5,00 mmol, 1,00 ekwiw.) i DMAP (6,1 mg, 0,050 mmol, 0,010 ekwiw.) w THF (0,13 M) dodano 1,2 g Boc<sub>2</sub>O (5,5 mmol, 1,1 ekwiw.). Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Po zatężeniu i chromatografii kolumnowej (0-6% AcOEt/heksan) otrzymano 1,074 g (4,94 mmol, 99%) związku **28'** w postaci bezbarwnego oleju. Widmo spektroskopii <sup>1</sup>H NMR zgodne z danymi literaturowymi.

### 5.3.3. Ogólne procedury fotokatalitycznego alkilowania indoli i piroli diazoestrami

#### **Procedura 1: Alkilowanie bogatych w elektrony indoli i piroli:**

Do szklanej fiolki o pojemności 8 ml (średnica zewnętrzna ≈ 20 mm) wyposażonej w element mieszający dodano: pochodną indolu albo pirołu (1,0 mmol, 4,0 ekwiw.), 2,5 ml metanolu, 0,25 ml wody i 97 μl (0,5 μmol, 0,2%<sub>mol</sub>) roztworu Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> w MeOH (**6a**, 5,15 μmol/ml). Po zakapslowaniu, kapsłem wyposażonym w gumową septę, dodano diazo związek (0,25 mmol, 1,0 ekwiw.). Następnie mieszaninę odgazowano uproszczoną metodą *freeze-thaw* [3 cykle: zamrożenia mieszaniny reakcyjnej w suchym lodzie, odpompowanie gazu z nad mieszaniny (30 s), zaargonowanie], aby uniknąć wzrostu ciśnienia w reakcji spowodowanego wydzielaniem azotu reakcje prowadzono pod obniżonym ciśnieniem – w ostatnim cyklu odgazowania pominięto argonowanie. Reakcja była naświetlana niebieskim światłem (λ = 455 nm) w *fotoreaktorze 1* opisanym w podrozdziale 5.2 do osiągnięcia pełnej konwersji diazo związku (4,5-8 godzin). Po reakcji mieszaninę zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem i rozdzielono metodą chromatografii kolumnowej.

#### **Procedura reakcji w skali preparatywnej (5 mmol):**

Do kolby Schlenka o pojemności 100 ml wyposażonej w element mieszający, dodano 2,0 mg Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (**6a**, 2,7 μmol, 0,054%<sub>mol</sub>), 50 ml MeOH i 5 ml wody. Mieszaninę odgazowano metodą *freeze-thaw*, następnie dodano 2,50 ml *N*-metyloindolu (**1**, 20 mmol, 4,0 ekwiw.) oraz 600 μl diazooctanu etylu (**2**, 5,0 mmol, 1,0 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Mieszaninę reakcyjną ponownie zamrożono, po czym za pomocą pompy olejowej odpompowano argon. Ogrzaną do temperatury pokojowej mieszaninę naświetlano do osiągnięcia pełnej konwersji EDA (**2**) (26 godzin) w *fotoreaktorze 2* (λ = 460 nm) opisanym w podrozdziale 5.2. Mieszaninę zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem i rozdzielono metodą chromatografii kolumnowej (5-12% AcOEt/heksan) uzyskując 743 mg produktu **5** (3,42 mmol, 68%), dodatkowo odzyskując 1,90 g (14,48 mmol) nieprzereagowanego *N*-metyloindolu (**1**).

#### **Procedura 2: Alkilowanie indoli i piroli podstawionych grupami wyciągającymi elektrony:**

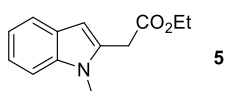
Do szklanej fiolki o pojemności 8 ml (średnica zewnętrzna ≈ 20 mm) wyposażonej w element mieszający dodano: 3,8 mg *N,N*-dimetylo-4-metoksyaniliny (25 μmol, 10%<sub>mol</sub>), pochodną indolu albo pirołu (1,0 mmol, 4,0 ekwiw.), 2,5 ml metanolu, 0,25 ml wody i 97 μl (0,5 μmol, 0,2%<sub>mol</sub>) roztworu Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (**6a**) w MeOH (5,15 μmol/ml). Po zakapslowaniu, kapsłem wyposażonym w gumową



septę, dodano diazo związek (0,25 mmol, 1,0 ekwiw.). Następnie mieszaninę odgazowano uproszczoną metodą *freeze-thaw* [3 cykle: zamrożenia mieszaniny reakcyjnej w suchym lodzie, odpompowanie gazu z nad mieszaniny (30 s), zaargonowanie], aby uniknąć wzrostu ciśnienia w reakcji spowodowanego wydzielaniem azotu reakcje prowadzono pod obniżonym ciśnieniem – w ostatnim cyklu odgazowania pominięto argonowanie. Reakcja była naświetlana niebieskim światłem ( $\lambda = 455$  nm) w *fotoreaktorze 1* opisanym w podrozdziale 5.2 do osiągnięcia pełnej konwersji diazo związku (4,5-8 godzin). Po reakcji mieszaninę zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem i rozdzielono przy użyciu chromatografii kolumnowej.

#### 5.3.4. Charakterystyka produktów fotokatalitycznego alkilowania indoli i piroli

##### (1-Metyloindol-2-ilo)octan etylu (**5**)

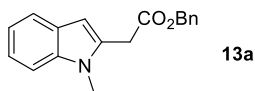


Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 1* ze 125  $\mu$ l *N*-metyloindolu (**1**, 1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 30  $\mu$ l diazo octanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,00 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (4-9% AcOEt/heksan) otrzymano 41,3 mg produktu **5** (0,190 mmol, 76%) w postaci żółtawego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>116</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,58 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,15 – 7,06 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,20 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170,0, 137,8, 132,8, 127,7, 121,5, 120,4, 119,6, 109,2, 102,0, 61,4, 33,5, 30,0, 14,3.

##### (1-Metyloindol-2-ilo)octan benzylu (**13a**)



Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 1* ze 125  $\mu$ l *N*-metyloindolu (**1**, 1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 49,5 mg diazo octanu benzylu (**13a'**, 0,250 mmol, 1,000 ekwiw., stabilizowany 10% DCM). Po chromatografii kolumnowej (4-7% AcOEt/heksan) otrzymano 38,1 mg produktu **13a** (0,136 mmol, 54%) w postaci pomarańczowego ciała stałego.

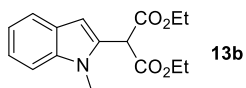
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 6H), 7,21 (ddd,  $J = 8,2, 6,9, 1,2$  Hz, 1H), 7,10 (ddd,  $J = 7,9, 6,9, 1,1$  Hz, 1H), 6,44 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,90 – 3,85 (m, 2H), 3,67 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169,8, 137,8, 135,7, 132,5, 128,7, 128,5, 128,4, 127,7, 121,5, 120,4, 119,7, 109,2, 102,1, 67,1, 33,5, 29,9.

**Analiza elementarna [%]** obliczono dla C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: C 77,40, H 6,13, N 5,01, otrzymano: C 77,23, H 6,05, N 4,92.

**HRMS (EI)** obliczono dla [M<sup>+</sup>] (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>)  $m/z = 279,1259$ , otrzymano 279,1263.

### (1-Metyloindol-2-ilo)malonian dietylu (**13b**)

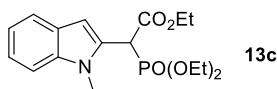


Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 1* ze 125  $\mu$ l *N*-metyloindolu (**1**, 1,00 mmol, 4,20 ekwiw.) oraz 44,4 mg diazomalonianu dietylu (**13b'**, 0,238 mmol, 1,000 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (4-10% AcOEt/heksan) otrzymano 36,5 mg produktu **13b** (0,126 mmol, 53%) w postaci jasnożółtego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,60 (dt,  $J$  = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J$  = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,24 (ddd,  $J$  = 8,3, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,11 (ddd,  $J$  = 7,9, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,28 (qq,  $J$  = 7,3, 3,7 Hz, 4H), 3,73 (s, 3H), 1,31 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167,1, 138,1, 131,1, 127,4, 122,1, 120,9, 119,8, 109,4, 103,1, 62,3, 51,5, 30,4, 14,2.

### (Dietylofosono)(1-metyloindol-2-ilo)octan etylu (**13c**)



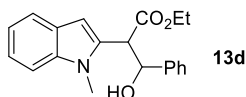
Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 1* ze 125  $\mu$ l *N*-metyloindolu (**1**, 1,00 mmol, 4,07 ekwiw.) oraz 61,5 mg diazo(dietylofosono)octanu etylu (**13c'**, 0,246 mmol, 1,000 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (25-60% AcOEt/heksan) otrzymano 70,1 mg produktu **13c** (0,198 mmol, 81%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>117</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,59 (dq,  $J$  = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J$  = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,21 (ddt,  $J$  = 8,2, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,10 (ddd,  $J$  = 8,0, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 6,83 (d,  $J$  = 3,3 Hz, 1H), 4,55 (d,  $J$  = 23,9 Hz, 1H), 4,34 – 4,01 (m, 6H), 3,78 (s, 3H), 1,33 – 1,22 (m, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166,7, 166,6, 137,8, 129,1, 129,1, 127,6, 127,6, 121,9, 120,8, 119,8, 109,4, 103,4, 103,3, 63,8, 63,7, 63,7, 62,3, 45,7, 44,3, 30,1, 16,5, 16,5, 16,4, 16,4, 14,2.

<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16,83.

### 2-(1-Metyloindol-2-ilo)-3-fenyl-3-hydroksypropanian etylu (**13d**)



Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 1* ze 125  $\mu$ l *N*-metyloindolu (**1**, 1,00 mmol, 3,57 ekwiw.) oraz 61,6 mg 2-diazo-3-fenyl-3-hydroksy propanianu etylu (**13d'**, 0,280 mmol, 1,000 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (20-25% AcOEt/heksan) otrzymano 48,6 mg produktu **13d** (0,150 mmol, 54%) w postaci pomarańczowego oleju.

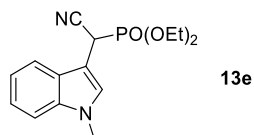
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,63 (dt,  $J$  = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 6H), 7,21 (ddd,  $J$  = 8,2, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,12 (ddd,  $J$  = 7,9, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,39 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 1H), 4,16 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 1H), 4,04 (qq,  $J$  = 10,8, 7,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,95 (s, 1H), 1,10 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171,0, 140,8, 137,6, 133,8, 128,6, 128,4, 127,7, 126,8, 121,8, 120,8, 119,9, 109,5, 101,4, 74,9, 61,5, 51,8, 29,7, 14,0.

**Analiza elementarna [%]** obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: C 74,28, H 6,55, N 4,33, otrzymano: C 74,10, H 6,77, N 4,15.

**HRMS (ESI+)** obliczono dla [M+Na<sup>+</sup>] (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Na)  $m/z$  = 346,1414 otrzymano 346,1424.

### (1-metyloindol-3-ilo)cyjanometylofosfonian dietylu (**13e**)



Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 1* ze 125  $\mu$ l *N*-metyloindolu (**1**, 1,00 mmol, 4,20 ekwiw.) oraz 49,8 mg cyjano(diazo)metylofosfonianu dietylu (**13e'**, 0,245 mmol, 1,000 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (70% AcOEt/heksan) otrzymano 61,8 mg produktu **13e** (0,202 mmol, 82%) w postaci pomarańczowego oleju.

Alternatywnie zsyntezowano w reakcji bez dodatku fotokatalizatora otrzymując 37,8 mg (0,123 mmol, 49%) pomarańczowego oleju.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,70 (dt,  $J$  = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 3H), 7,18 (ddd,  $J$  = 8,0, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 4,52 (dd,  $J$  = 25,9, 0,7 Hz, 1H), 4,23 – 3,92 (m, 4H), 3,79 (d,  $J$  = 0,9 Hz, 3H), 1,26 (dtd,  $J$  = 23,2, 7,1, 0,6 Hz, 6H).

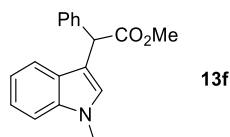
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174,4, 137,1, 129,0, 129,0, 126,3, 126,2, 122,6, 120,2, 119,1, 115,9, 115,8, 109,8, 100,4, 100,3, 64,7, 64,7, 64,4, 64,4, 33,2, 29,1, 27,6, 16,5, 16,4, 16,4.

**<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  15,12.

Analiza elementarna [%] obliczono dla C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P: C 58,82, H 6,25, N 9,15, otrzymano: C 58,89, H 6,15, N 9,00.

**HRMS (ESI+)** obliczono dla [M+Na<sup>+</sup>] (C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PNa)  $m/z$  = 329,1026, otrzymano 329,1028.

### (1-Metyloindol-3-ilo)fenyloctan metylu (**13f**)

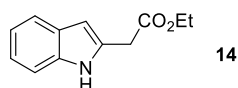


Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 1* ze 125  $\mu$ l *N*-metyloindolu (**1**, 1,00 mmol, 3,88 ekwiw.) oraz 45,4 mg diazofenylooctanu metylu (**13f'**, 0,258 mmol, 1,000 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (4-7% AcOEt/heksan) otrzymano 31,7 mg produktu **13f** (0,113 mmol, 44%) w postaci jasnożółtego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>93</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,51 – 7,43 (m, 3H), 7,37 – 7,20 (m, 6H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173,6, 138,9, 137,2, 128,7, 128,5, 128,0, 127,3, 127,2, 122,0, 119,4, 119,2, 112,2, 109,4, 52,4, 48,9, 32,9.

### (Indol-2-ilo)octan etylu (**14**)

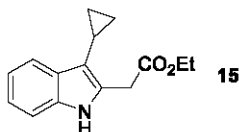


Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 1* ze 117 mg indolu (**14'**, 1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 30  $\mu$ l diazoocetanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,00 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (8-15% AcOEt/heksan) otrzymano 26,9 mg produktu **14** (0,132 mmol, 53%) w postaci żółtawego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>118</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,70 (s, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,17 (ddd,  $J$  = 8,2, 7,1, 1,3 Hz, 1H), 7,10 (ddd,  $J$  = 8,1, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 6,41 – 6,34 (m, 1H), 4,23 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (d,  $J$  = 1,0 Hz, 2H), 1,31 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,75, 136,48, 130,72, 128,36, 121,83, 120,24, 119,93, 110,92, 101,93, 61,50, 34,09, 14,28.

### (3-Cyclopropyloindol-2-ilo)octan etylu (15)



Produkt zsyntezowano zgodnie z procedurą 1 z 79 mg 3-cyklopropyloindolu (**15'**, 0,50 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 15 µl diazoocetanu etylu (**2**, 0,13 mmol, 1,0 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (9% AcOEt/heksan) otrzymano 26,6 mg produktu **15** (0,109 mmol, 87%) w postaci bezbarwnego oleju. Dodatkowo zregenerowano 56 mg (0,37 mmol) nieprzereagowanego indolu **15'**.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 1H), 7,13 (dtd, *J* = 22,0, 7,0, 1,2 Hz, 2H), 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 1,79 (tt, *J* = 8,4, 5,2 Hz, 1H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,00 – 0,90 (m, 2H), 0,73 – 0,65 (m, 2H).

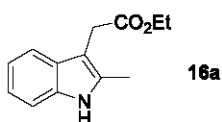
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,0, 135,5, 128,8, 128,7, 121,7, 119,4, 119,1, 114,6, 110,9, 61,4, 32,2, 14,3, 5,2, 5,0.

**Analiza elementarna [%]** obliczono dla C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: C 74,05, H 7,04, N 5,76, otrzymano: C 73,92, H 6,89, N 5,75.

**HRMS (EI)** obliczono dla [M<sup>+</sup>] (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>) *m/z* = 243,1259, otrzymano 243,1261.

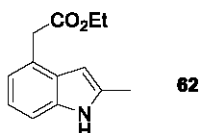
### (2-Metyloindol-3-ilo)octan etylu (16a) i (2-metyloindol-4-ilo)octan etylu (62)

Produkty zsyntezowano zgodnie z procedurą 1 ze 131 mg 2-metyloindolu (1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 30 µl diazoocetanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,00 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (6-15% AcOEt/heksan) otrzymano 21,5 mg produktu **16a** (0,099 mmol, 40%) w postaci zielonkawego ciała stałego oraz 6,0 mg produktu **62** (0,027 mmol, 11%) w postaci brązowego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>119</sup>



(**16a**) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (s, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,16 – 7,05 (m, 2H), 4,13 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

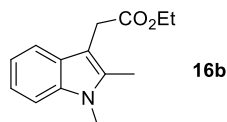
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,2, 135,3, 132,8, 128,7, 121,3, 119,6, 118,3, 110,4, 104,8, 60,8, 30,6, 14,4, 11,8.



(**62**) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,1, 7,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,2, 0,9 Hz, 1H), 6,28 (dt, *J* = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,44 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,0, 136,2, 135,2, 128,9, 125,2, 121,2, 120,6, 109,5, 99,1, 60,8, 39,6, 14,4, 13,9.

### (1,2-Dimetyloindol-3-ilo)octan etylu (16b)

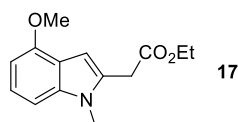


Produkt zsyntezowano zgodnie z procedurą 1 ze 146 mg 1,2-dimetyloindolu (**16b'**, 1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 30  $\mu$ l diazoocetanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,00 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (9% AcOEt/heksan) otrzymano 31,8 mg produktu **16b** (0,137 mmol, 55%) w postaci pomarańczowego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>120</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,55 (dt,  $J$  = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,16 (ddd,  $J$  = 8,1, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,09 (ddd,  $J$  = 8,0, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 4,12 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,24 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172,3, 136,7, 134,6, 127,7, 120,9, 119,3, 118,2, 108,7, 104,0, 60,8, 30,9, 29,7, 14,4, 10,5.

### (4-Metoksy-1-metyloindol-2-ilo)octan etylu (17)



Produkt zsyntezowano zgodnie z procedurą 1 ze 161 mg 4-metoksy-1-metyloindolu (**17'**, 1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 30  $\mu$ l diazoocetanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,00 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (12% AcOEt/heksan) otrzymano 35,4 mg produktu **17** (0,143 mmol, 57%) w postaci ciemnoczerwonego oleju.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,13 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 6,58 – 6,47 (m, 2H), 4,18 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,26 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H).

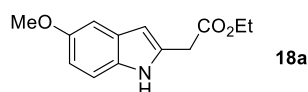
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170,1, 153,2, 139,3, 131,2, 122,3, 118,2, 102,8, 99,8, 99,2, 61,3, 55,5, 33,6, 30,3, 14,3.

**Analiza elementarna [%]** obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>: C 68,00, H 6,93, N 5,66, otrzymano: C 68,24, H 7,08, N 5,43.

**HRMS (EI)** obliczono dla [M<sup>+</sup>] (C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>)  $m/z$  = 247,1208, otrzymano 247,1217.

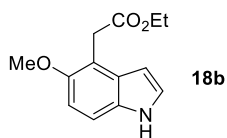
### (5-Metoksyindol-2-ilo)octan etylu (18a) oraz (5-metoksyindol-4-ilo)octan etylu (18b)

Produkty zsyntezowano zgodnie z procedurą 1 ze 147 mg 5-metoksyindolu (1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 30  $\mu$ l diazoocetanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,0 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (10-18% AcOEt/heksan) otrzymano 15,4 mg produktu **18a** (0,066 mmol, 26%) w postaci zielonego oleju oraz 20,3 mg produktu **18b** (0,087 mmol, 35%), również w postaci zielonego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>116</sup>



**(18a) <sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,57 (s, 1H), 7,23 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,02 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 6,82 (dd,  $J$  = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,28 (dd,  $J$  = 2,1, 1,1 Hz, 1H), 4,21 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 1,30 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170,7, 154,4, 131,7, 131,4, 128,8, 111,9, 111,6, 102,3, 101,8, 61,5, 56,0, 34,1, 14,3.



**(18b)  $^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,24 (dd,  $J = 8,8, 0,8$  Hz, 1H), 7,17 (t,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 6,49 (ddd,  $J = 3,1, 2,0, 0,9$  Hz, 1H), 4,16 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,24 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

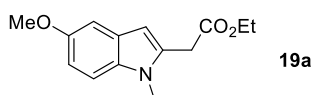
**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,3, 151,7, 131,5, 129,1, 125,5, 114,0, 110,4, 109,5, 100,8, 60,7, 58,0, 33,0, 14,4.

**Analiza elementarna [%]** obliczono dla  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : C 66,94, H 6,48, N 6,00, otrzymano: C 67,07, H 6,41, N 5,75.

**HRMS (ESI+)** obliczono dla  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ )  $m/z = 256,0944$ , otrzymano 256,0946.

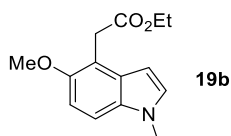
### **(5-Metoksy-1-metyloindol-2-ilo)octan etylu (19a) oraz (5-metoksy-1-metyloindol-4-ilo)octan etylu (19b)**

Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 1* ze 161 mg 5-metoksy-1-metyloindolu (**19'**, 1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 30  $\mu\text{l}$  diazoocetanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,0 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (10% AcOEt/heksan) otrzymano 17,3 mg produktu **19a** (0,070 mmol, 28%) w postaci żółtawego oleju oraz 12,4 mg (0,050 mmol 20%) produktu **19b**, również w postaci żółtawego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>121</sup>



**(19a)  $^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,18 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,86 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,18 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,27 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,0, 154,3, 133,3, 133,2, 128,0, 111,6, 109,9, 102,4, 101,6, 61,4, 56,1, 33,6, 30,1, 14,3.

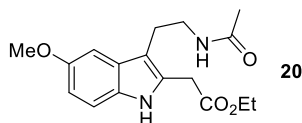


**(19b)  $^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,19 (dd,  $J = 8,8, 0,9$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 6,96 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,42 (dd,  $J = 3,1, 0,9$  Hz, 1H), 4,15 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,24 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,2, 151,6, 132,6, 130,0, 129,6, 114,2, 109,2, 108,6, 98,9, 60,6, 58,1, 33,1, 33,0, 14,4.

**HRMS (ESI+)** obliczono dla  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ )  $m/z = 270,1101$ , otrzymano 270,1106.

### **{3-[2-(Acetylamino)etylo]-5-metoksyindol-2-ilo}octan etylu (20)**



Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 1* ze zmniejszoną ilością związku heteroaromatycznego: 116 mg melatoniny (0,50 mmol, 2,00 ekwiw.) oraz 30  $\mu\text{l}$  diazoocetanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,0 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (50% aceton/heksan) otrzymano 71,8 mg

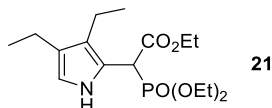
produktu **20** (0,226 mmol, 90%) w postaci brązowego ciała stałego, dodatkowo zregenerowano 56,6 mg (0,244 mmol) nieprzereagowanej melatoniny.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (s, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,53 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,1, 170,5, 154,3, 131,1, 128,6, 128,4, 112,3, 111,8, 110,6, 100,6, 61,7, 56,1, 39,8, 32,1, 24,1, 23,3, 14,3.

HRMS (ESI+) obliczono dla [M+Na<sup>+</sup>] (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na) *m/z* = 341,1472, otrzymano 341,1474.

### (3,4-Dietylopirolo-2-)(dietylofosono)octan etylu (**21**)



Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 1* ze 134 µl 3,4-dietylopirolu (1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 62,5 mg diazo(dietylofosono)octanu etylu (**13c'**, 0,250 mmol, 1,000 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (60% AcOEt/heksan) otrzymano 78,3 mg produktu **21** (0,227 mmol, 91%) w postaci brązowego oleju.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (s, 1H), 6,56 – 6,44 (m, 1H), 4,34 (d, *J* = 23,9 Hz, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 2H), 4,14 – 4,03 (m, 2H), 3,98 (dp, *J* = 10,1, 7,2 Hz, 1H), 3,81 (ddq, *J* = 10,2, 8,2, 7,0 Hz, 1H), 2,48 – 2,35 (m, 4H), 1,29 (dt, *J* = 9,0, 7,1 Hz, 6H), 1,16 (q, *J* = 7,3 Hz, 6H), 1,08 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

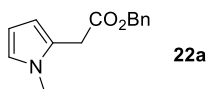
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,6, 167,6, 124,6, 124,6, 122,9, 122,8, 115,1, 115,0, 114,8, 114,7, 63,7, 63,6, 63,2, 63,2, 62,0, 44,2, 42,9, 18,6, 17,3, 17,3, 16,5, 16,4, 16,4, 16,3, 16,0, 16,0, 14,7, 14,2.

<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18,65.

Analiza elementarna [%] obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>P: C 55,64, H 8,17, N 4,06, otrzymano: C 55,39, H 8,21, N 4,19.

HRMS (ESI+) obliczono dla [M+Na<sup>+</sup>] (C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>PNa) *m/z* = 368,1597, otrzymano 368,1597.

### (1-Metylopirolo-2-)octan benzylu (**22a**)



Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 1* z 89 µl *N*-metylopirolu (1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 42 µl diazo-octanu benzylu (**13a'**, 0,25 mmol, 1,00 ekwiw., stabilizowany 10% DCM). Po chromatografii kolumnowej (9% AcOEt/heksan) otrzymano 28,5 mg produktu **22a** (0,124 mmol, 50%) w postaci żółtawego oleju.

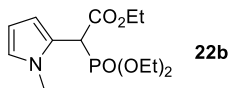
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 – 7,29 (m, 5H), 6,60 (dd, *J* = 2,7, 1,9 Hz, 1H), 6,14 – 6,03 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,68 (d, *J* = 0,7 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,5, 135,9, 128,7, 128,4, 128,3, 124,8, 122,7, 109,0, 107,2, 66,8, 34,0, 32,8.

Analiza elementarna [%] obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: C 73,34, H 6,59, N 6,11, otrzymano: C 73,34, H 6,58, N 6,06.

HRMS (EI) obliczono dla [M<sup>+</sup>] (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>) *m/z* = 229,1097, otrzymano 229,1104.

### (1-Metylopirolo-2-)(dietylofosfono)octan etylu (**22b**)



Produkt zsyntezowano zgodnie z procedurą 1 z 89  $\mu$ l *N*-metylopirolu (1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 62,5 mg diazo(dietylofosfono)octanu etylu (**13c'**, 0,250 mmol, 1,000 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (50% AcOEt/heksan) otrzymano 42,8 mg produktu **22b** (0,141 mmol, 56%) w postaci żółtawego oleju.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,58 (q,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 6,41 (td,  $J$  = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 6,07 (dd,  $J$  = 3,7, 2,8 Hz, 1H), 4,32 (d,  $J$  = 23,9 Hz, 1H), 4,27 – 3,96 (m, 6H), 3,62 (s, 3H), 1,32 – 1,18 (m, 9H).

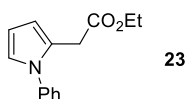
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167,0, 166,9, 123,4, 123,3, 121,0, 121,0, 110,3, 110,3, 107,5, 107,4, 63,6, 63,5, 63,5, 62,0, 45,2, 43,8, 34,2, 16,5, 16,4, 16,4, 14,1.

**<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  17,52.

**Analiza elementarna [%]** obliczono dla C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>P: C 51,48, H 7,31, N 4,62, otrzymano: C 51,64, H 7,15, N 4,42.

**HRMS (EI)** obliczono dla [M<sup>+</sup>] (C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>P)  $m/z$  = 303,1230, otrzymano 303,1241.

### (1-Fenylopirolo-2)octan etylu (**23**)



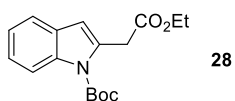
Produkt zsyntezowano zgodnie z procedurą 2 ze 143 mg *N*-fenylopirolu (1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 30  $\mu$ l diazo-octanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,00 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (3-5% AcOEt/heksan) otrzymano 46,1 mg produktu **23** (0,201 mmol, 80%) w postaci brązowego ciała stałego. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>122</sup>

Synteza według procedury 1 prowadziła do otrzymania 19,9 mg produktu **23** (0,087 mmol, 35%).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,48 – 7,28 (m, 5H), 6,80 (dd,  $J$  = 2,8, 1,9 Hz, 1H), 6,28 – 6,22 (m, 2H), 4,06 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,17 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170,9, 140,1, 129,3, 127,6, 126,5, 125,7, 122,8, 110,0, 108,6, 61,0, 33,0, 14,3.

### [1-(*tert*-Butoksykarbonylo)indo-2-ilo]octan etylu (**28**)



Produkt zsyntezowano zgodnie z procedurą 2 z 203  $\mu$ l indolu **28'** (1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 30  $\mu$ l diazo-octanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,00 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (2-4% AcOEt/heksan) otrzymano 45,3 mg produktu **28** (0,149 mmol, 60%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>118</sup>

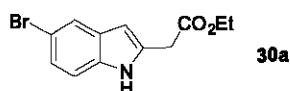
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,10 (dt,  $J$  = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (dt,  $J$  = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,28 (ddd,  $J$  = 8,4, 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,21 (td,  $J$  = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,49 – 6,45 (m, 1H), 4,19 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 4,04 (d,  $J$  = 0,9 Hz, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,26 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170,5, 150,6, 136,7, 133,6, 129,0, 124,0, 122,8, 120,4, 115,9, 110,4, 84,3, 61,0, 36,5, 28,3, 14,3.



### (5-Bromoindol-2-ilo)octan etylu (30a) oraz (5-bromoindol-4-ilo)octan etylu (30b)

Produkty zsyntezowano zgodnie z procedurą 2 ze 196 mg 5-bromoindolu (1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 30  $\mu$ l diazoocetanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,00 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (15% AcOEt/heksan) otrzymano 26,7 mg produktu **30a** (0,095 mmol, 38%) w postaci brązowego ciała stałego oraz 15,4 mg produktu **30b** (0,055 mmol, 22%), również w postaci brązowego ciała stałego.

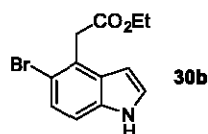


(**30a**)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,79 (s, 1H), 7,67 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 6,28 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 4,22 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 1,31 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,6, 135,0, 132,1, 130,1, 124,7, 122,7, 113,1, 112,4, 101,5, 61,7, 33,8, 14,3.

**Analiza elementarna [%]** obliczono dla  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ : C 51,09, H 4,29, N 4,96, otrzymano: C 51,27, H 4,55, N 4,83.

**HRMS (ESI+)** obliczono dla  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2\text{Na}$ )  $m/z = 303,9944$ , otrzymano 303,9925.

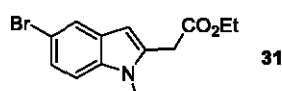


(**30b**)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 (s, 1H), 7,34 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 2H), 6,53 (ddd,  $J = 3,2, 2,1, 1,0$  Hz, 1H), 4,18 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,9, 134,7, 129,6, 126,1, 125,9, 125,4, 116,0, 111,8, 101,6, 61,1, 39,1, 14,3.

**HRMS (ESI+)** obliczono dla  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2\text{Na}$ )  $m/z = 303,9944$ , otrzymano 303,9938.

### (5-Bromo-1-metyloindol-2-ilo)octan etylu (31)



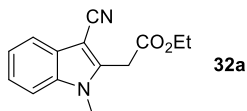
Produkt zsyntezowano zgodnie z procedurą 2 z 210 mg 5-bromo-1-metyloindolu (**31'**, 1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 30  $\mu$ l diazoocetanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,00 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (15% AcOEt/heksan) otrzymano 33,4 mg produktu **31** (0,113 mmol, 45%) w postaci brązowego oleju.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,34 – 7,21 (m, 1H), 7,15 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 6,39 – 6,31 (m, 1H), 4,19 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,27 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,7, 136,5, 134,1, 129,3, 124,3, 122,9, 112,9, 110,7, 101,6, 61,5, 33,5, 30,2, 14,3.

**HRMS (ESI+)** obliczono dla  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2\text{Na}$ )  $m/z = 318,0100$ , otrzymano 318,0093.

### (3-Cyjano-1-metyloindol-2-ilo)octan etylu (32a)



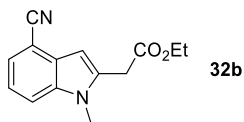
Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 2* z 156 mg 1-metyloindo-3-ilo-karbonitrylu (1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 30  $\mu$ l diazoocetanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,00 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (15% AcOEt/heksan) otrzymano 30,2 mg produktu **32** (0,124 mmol, 50%) w postaci beżowego ciała stałego.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,71 (dt,  $J = 7,7, 1,1$  Hz, 1H), 7,41 – 7,24 (m, 3H), 4,22 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,0, 140,9, 136,8, 127,0, 123,9, 122,4, 119,7, 115,9, 110,3, 87,0, 62,1, 32,4, 30,9, 14,3.

**HRMS (ESI+)** obliczono dla  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ )  $m/z = 265,0947$ , otrzymano 265,0945.

### (4-Cyjano-1-metyloindol-2-ilo)octan etylu (32b)



Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 2* ze 156 mg 1-metyloindo-4-ilo-karbonitrylu (**32b'**, 1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 30  $\mu$ l diazoocetanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,00 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (18% AcOEt/heksan) otrzymano 46,5mg produktu **32** (0,192 mmol, 77%) w postaci białego ciała stałego.

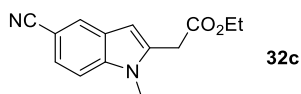
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (dt,  $J = 8,3, 0,9$  Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J = 7,4, 0,9$  Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J = 8,3, 7,4$  Hz, 1H), 6,64 (t,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 4,21 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,86 (d,  $J = 0,6$  Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,29 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,3, 137,5, 136,0, 129,1, 125,1, 121,1, 118,9, 113,9, 102,7, 101,2, 61,7, 33,5, 30,4, 14,3.

**Analiza elementarna [%]** obliczono dla  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ : C 69,41, H 5,82, N 11,56, otrzymano: C 69,57, H 5,75, N 11,62.

**HRMS (ESI+)** obliczono dla  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ )  $m/z = 265,0947$ , otrzymano 265,0953.

### (5-Cyjano-1-metyloindol-2-ilo)octan etylu (32c)



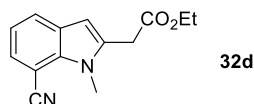
Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 2* ze 156 mg 1-metyloindo-5-ilo-karbonitrylu (**32c'**, 1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 30  $\mu$ l diazoocetanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,00 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (18% AcOEt/heksan) otrzymano 33,8 mg produktu **32c** (0,140 mmol, 56%) w postaci brązowego ciała stałego.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,89 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J = 8,5, 1,5$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,20 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,28 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,4, 139,3, 135,5, 127,4, 125,9, 124,6, 120,9, 110,1, 103,0, 102,8, 61,7, 33,4, 30,3, 14,3.

**HRMS (ESI+)** obliczono dla  $[\text{M}+\text{H}^+]$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ )  $m/z = 243,1128$ , otrzymano 243,1127.

### (7-Cyjano-1-metyloindol-2-ilo)octan etylu (32d)



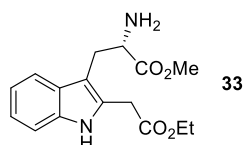
Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 2* ze 156 mg 1-metyloindo-7-ilo-karbonitrylu (**32d'**, 1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 30  $\mu$ l diazoocetanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,00 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (12% AcOEt/heksan) otrzymano 36,2 mg produktu **32d'** (0,149 mmol, 60%) w postaci brązowego ciała stałego.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (dd,  $J = 7,9$ , 1,2 Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J = 7,5$ , 1,2 Hz, 1H), 7,10 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,51 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 4,21 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,83 (d,  $J = 0,7$  Hz, 2H), 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,4, 135,9, 135,3, 129,3, 128,6, 125,8, 119,4, 119,0, 103,3, 93,8, 61,7, 33,4, 31,5, 14,3.

**HRMS (ESI+)** obliczono dla  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ )  $m/z = 265,0947$ , otrzymano 265,0944.

### (2S)-2-Amino-3-(2-(2-etoksy-2-oksoetylo)indol-3-ilo)propanian metylu (33)



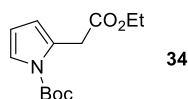
Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 2* z 218 mg estru metylowego-L-tryptofanu (1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 30  $\mu$ l diazoocetanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,00 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (5% MeOH, 1%  $\text{Et}_3\text{N}$  w DCM) otrzymano 51,1 mg produktu **33** (0,168 mmol, 67%) w postaci jasnobrązowego oleju.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,80 (s, 1H), 7,55 (dd,  $J = 7,8$ , 1,1 Hz, 1H), 7,31 (dt,  $J = 8,1$ , 1,0 Hz, 1H), 7,16 (ddd,  $J = 8,1$ , 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,09 (ddd,  $J = 8,1$ , 7,0, 1,1 Hz, 1H), 4,19 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,85 – 3,79 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,25 (dd,  $J = 14,4$ , 5,1 Hz, 1H), 2,98 (dd,  $J = 14,4$ , 8,1 Hz, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,28 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175,7, 170,8, 135,9, 128,7, 128,2, 122,2, 119,8, 118,6, 111,0, 108,9, 61,6, 55,3, 52,2, 32,0, 30,0, 14,3.

**HRMS (ESI+)** obliczono dla  $[\text{M}+\text{H}^+]$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ )  $m/z = 305,1501$ , otrzymano 305,1514.

### [1-(tert-Butoksykarbonylo)pirolo-2-]octan etylu (34)

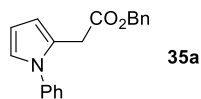


Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 2* ze 167  $\mu$ l 1-(tert-butoksykarbonylo)pirolu (1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 30  $\mu$ l diazoocetanu etylu (**2**, 0,25 mmol, 1,00 ekwiw., stabilizowany 13% DCM). Po chromatografii kolumnowej (7% AcOEt/heksan) otrzymano 45,6 mg produktu **34** (0,180 mmol, 72%) w postaci żółtego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>123</sup>

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,24 (dd,  $J = 3,3$ , 1,8 Hz, 1H), 6,11 (t,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 6,07 (tt,  $J = 2,1$ , 0,9 Hz, 1H), 4,16 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,86 (d,  $J = 0,8$  Hz, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,0, 149,5, 127,5, 121,8, 114,2, 110,1, 83,9, 60,9, 35,1, 28,1, 14,3.

### (1-Fenylopirolo-)octan benzylu(35a)



Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 2* ze 143 mg 1-fenylopirolu (1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 42  $\mu$ l diazoocetanu benzylu (**13a'**, 0,25 mmol, 1,00 ekwiw., stab. 10% DCM). Po chromatografii kolumnowej (4% AcOEt/heksan) otrzymano 51,6 mg produktu **35a** (0,177 mmol, 71%) w postaci żółtego oleju.

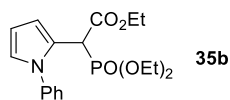
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,43 – 7,31 (m, 6H), 7,27 (ddd,  $J$  = 8,1, 5,0, 1,7 Hz, 4H), 6,81 (dd,  $J$  = 2,7, 1,9 Hz, 1H), 6,27 (dd,  $J$  = 2,4, 1,4 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,66 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170,7, 140,0, 135,9, 129,3, 128,6, 128,4, 127,6, 126,5, 125,4, 122,8, 110,1, 108,6, 66,7, 32,9.

**Analiza elementarna [%]** obliczono dla C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: C 78,33, H 5,88, N 4,81, otrzymano: C 78,47, H 5,90, N 4,70.

**HRMS (EI)** obliczono dla [M<sup>+</sup>] (C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>)  $m/z$  = 291,1254, otrzymano 291,1259.

### (1-Fenylopirolo-2-)(dietylofosfono)octan (35b)



Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 2* ze 143 mg 1-fenylopirolu (1,00 mmol, 4,00 ekwiw.) oraz 62,5 mg diazo(dietylofosfono)octanu etylu (**13c'**, 0,250 mmol, 1,000 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (60% AcOEt/heksan) otrzymano 45,4 mg produktu **35b** (0,124 mmol, 50%) w postaci żółtego oleju.

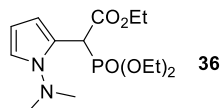
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,45 (dd,  $J$  = 8,2, 6,6 Hz, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 6,79 (dt,  $J$  = 3,0, 1,5 Hz, 1H), 6,65 (td,  $J$  = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 6,27 (t,  $J$  = 3,3 Hz, 1H), 4,28 (d,  $J$  = 24,2 Hz, 1H), 4,22 – 3,97 (m, 6H), 1,23 (qd,  $J$  = 6,4, 5,8, 2,9 Hz, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167,2, 167,2, 139,3, 129,5, 128,0, 127,0, 123,3, 123,3, 121,9, 121,9, 111,5, 111,4, 109,0, 108,9, 63,7, 63,6, 63,2, 63,2, 62,0, 44,5, 43,1, 16,5, 16,5, 16,4, 16,4, 14,1.

**Analiza elementarna [%]** obliczono dla C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>P: C 59,17, H 6,62, N 3,83, otrzymano: C 59,20, H 6,85, N 3,66.

**HRMS (EI)** obliczono dla [M<sup>+</sup>] (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>P)  $m/z$  = 365,1387, otrzymano 365,1400.

### 1-(*N,N*-Dimetyloamino)pirolo-2-)(dietylofosfono)octan etylu (36)



Produkt zsyntezowano zgodnie z *procedurą 2* ze 121  $\mu$ l 1-(*N,N*-dimetyloamino)pirolu (1,00 mmol, 4,10 ekwiw.) oraz 60,6 mg diazo(dietylofosfono)octanu etylu (**13c'**, 0,250 mmol, 1,000 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (75% AcOEt/heksan) otrzymano 45,8 mg produktu **36** (0,138 mmol, 57%) w postaci brązowego oleju.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,93 (dt,  $J$  = 3,0, 1,4 Hz, 1H), 6,26 (ddd,  $J$  = 4,3, 2,6, 1,8 Hz, 1H), 6,13 (dd,  $J$  = 4,0, 3,1 Hz, 1H), 4,95 (d,  $J$  = 24,1 Hz, 1H), 4,30 – 3,99 (m, 6H), 2,76 (d,  $J$  = 12,1 Hz, 6H), 1,32 – 1,21 (m, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167,5, 167,5, 121,2, 121,1, 113,0, 113,0, 107,2, 107,2, 106,1, 106,1, 63,3, 63,3, 63,1, 63,0, 61,7, 48,0, 47,8, 43,1, 41,7, 16,5, 16,5, 16,4, 14,2.

<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18,53.

**Analiza elementarna [%]** obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P: C 50,60, H 7,58, N 8,43, otrzymano: C 50,51, H 7,67, N 8,25.

**HRMS (ESI+)** obliczono dla [M+Na<sup>+</sup>] (C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>PNa) *m/z* = 355,1393, otrzymano 355,1398.

#### 5.4. *N*-Tlenki pirydyn jako reagenty HAT w fotochemicznej C–H funkcjonalizacji ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych

##### 5.4.1. Ogólne procedury indukowanego światłem alkilowania ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych

###### Procedura 1 Alkilowanie lepidyny (**46**) prekursorami rodników z użyciem Zn(OTf)<sub>2</sub> w roli czynnika aktywującego

W szklanej fiołce o pojemności 8 ml (średnica zewnętrzna ≈ 20 mm) wyposażonej w element mieszający sporządzono roztwór 109 mg Zn(OTf)<sub>2</sub> (0,30 mmol, 1,50 ekwiw.) w 2,5 ml acetonitrylu. Następnie dodano 26 μl lepidyny (**46**, 28,6 mg, 0,200 mmol, 1,000 ekwiw.) oraz 27 μl *N*-tlenku 2,6-lutydyny (**48**, 31 mg, 0,25 mmol, 1,25 ekwiw.). Po zakapslowaniu, kapslem wyposażonym w gumową septę, mieszaninę odgazowano poprzez przepuszczanie argonu w łaźni ultradźwiękowej przez 10 minut. Następnie, za pomocą strzykawki mikrolitrowej, dodano odpowiednią ilość prekursora rodnika (5-10 ekwiw.), kapsel zabezpieczono parafilmem i naświetlano w fotoreaktorze UOSlab MiniPhoto, opisanym w podrozdziale 5.2 (λ = 405 nm, 100% mocy), przez 16 godzin. Po naświetlaniu do mieszaniny dodano solankę i trzykrotnie ekstrahowano dichlorometanem. Połączone fazy organiczne osuszono nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, przesączono i po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozdzielono metodą chromatografii kolumnowej.

###### Procedura 1' Alkilowanie lepidyny (**46**) prekursorami rodników z użyciem Zn(OTf)<sub>2</sub> w roli czynnika aktywującego w bezwodnych warunkach

W szklanej fiołce o pojemności 8 ml (średnica zewnętrzna ≈ 20 mm) wyposażonej w element mieszający umieszczono 109 mg Zn(OTf)<sub>2</sub> (0,30 mmol, 1,50 ekwiw.). Fiołkę zakapslowano, kapslem wyposażonym w gumową septę, po czym przeprowadzono trzy cykle próżnia-argon w celu pozbycia się powietrza, i dodano 2,5 ml bezwodnego acetonitrylu. Następnie dodano 26 μl lepidyny (**46**, 28,6 mg, 0,200 mmol, 1,000 ekwiw.) oraz 27 μl *N*-tlenku 2,6-lutydyny (**48**, 31 mg, 0,25 mmol, 1,25 ekwiw.). Mieszaninę odgazowano poprzez przepuszczanie argonu w łaźni ultradźwiękowej przez 10 minut. Następnie, za pomocą strzykawki mikrolitrowej, dodano odpowiednią ilość prekursora rodnika (5-10 ekwiw.), kapsel zabezpieczono parafilmem i naświetlano w fotoreaktorze UOSlab MiniPhoto, opisanym w podrozdziale 5.2 (λ = 405 nm, 100% mocy), przez 16 godzin. Po naświetlaniu do mieszaniny dodano solankę i trzykrotnie ekstrahowano dichlorometanem. Połączone fazy organiczne osuszono nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, przesączono i po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozdzielono metodą chromatografii kolumnowej.

###### Procedura 2 Alkilowanie lepidyny (**46**) prekursorami rodników z użyciem TFA w roli czynnika aktywującego

W szklanej fiołce o pojemności 8 ml (średnica zewnętrzna ≈ 20 mm) wyposażonej w element mieszający sporządzono roztwór 26 μl lepidyny (**46**, 28,6 mg, 0,200 mmol, 1,000 ekwiw.) oraz 27 μl *N*-tlenku 2,6-lutydyny (**48**, 31 mg, 0,25 mmol, 1,25 ekwiw.) w 2,5 ml acetonitrylu. Następnie dodano 47 μl TFA (0,60 mmol, 3,00 ekwiw.). Po zakapslowaniu, kapslem wyposażonym w gumową septę,

mieszaninę odgazowano poprzez przepuszczanie argonu w łaźni ultradźwiękowej przez 10 minut. Następnie, za pomocą strzykawki mikrolitrowej, dodano odpowiednią ilość prekursora rodnika (5-10 ekwiw.), kapsel zabezpieczono parafilmem i naświetlano w fotoreaktorze UOSlab MiniPhoto, opisanym w podrozdziale 5.2 ( $\lambda = 405$  nm, 100% mocy), przez 16 godzin. Po naświetlaniu do mieszaniny dodano nasycony roztwór  $\text{NaHCO}_3$  i trzykrotnie ekstrahowano dichlorometanem. Połączone fazy organiczne osuszono nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , przesączono i po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozdzielono metodą chromatografii kolumnowej.

*Procedura 3 Alkilowanie ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych cykloheksanem z użyciem TFA w roli czynnika aktywującego*

W szklanej fiołce o pojemności 8 ml (średnica zewnętrzna  $\approx 20$  mm) wyposażonej w element mieszający sporządzono roztwór ubogiego w elektrony heteroarenu (0,200 mmol, 1,000 ekwiw.) oraz 27  $\mu\text{l}$  *N*-tlenku 2,6-lutydyny (**48**, 31 mg, 0,25 mmol, 1,25 ekwiw.) w 2,5 ml acetonitrylu. Następnie dodano 47  $\mu\text{l}$  TFA (0,60 mmol, 3,00 ekwiw.). Po zakapslowaniu, kapslem wyposażonym w gumową septę, mieszaninę odgazowano poprzez przepuszczanie argonu w łaźni ultradźwiękowej przez 10 minut. Następnie za pomocą strzykawki mikrolitrowej dodano 215  $\mu\text{l}$  cykloheksanu (**50b'**, 2,0 mmol, 10 ekwiw.), kapsel zabezpieczono parafilmem i naświetlano w fotoreaktorze UOSlab MiniPhoto, opisanym w podrozdziale 5.2 ( $\lambda = 405$  nm, 100% mocy), przez 16 godzin. Po naświetlaniu do mieszaniny dodano nasycony roztwór  $\text{NaHCO}_3$  i trzykrotnie ekstrahowano dichlorometanem. Połączone fazy organiczne osuszono nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , przesączono i po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozdzielono metodą chromatografii kolumnowej.

*Procedura 4 Alkilowanie ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych cykloheksanem z użyciem  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  w roli czynnika aktywującego*

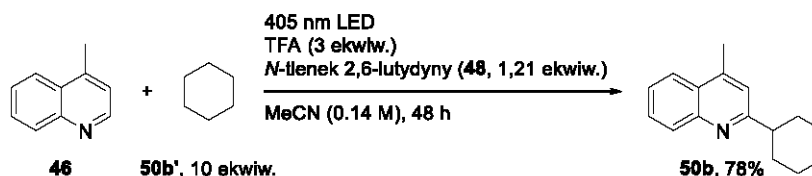
W szklanej fiołce o pojemności 8 ml (średnica zewnętrzna  $\approx 20$  mm) wyposażonej w element mieszający sporządzono roztwór 109 mg  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (0,30 mmol, 1,50 ekwiw.) w 2,5 ml acetonitrylu. Następnie dodano ubogi w elektrony heteroarenu (0,20 mmol, 1,0 ekwiw.) oraz 27  $\mu\text{l}$  *N*-tlenku 2,6-lutydyny (**48**, 31 mg, 0,25 mmol, 1,25 ekwiw.). Po zakapslowaniu, kapslem wyposażonym w gumową septę, mieszaninę odgazowano poprzez przepuszczanie argonu w łaźni ultradźwiękowej przez 10 minut. Następnie za pomocą strzykawki mikrolitrowej dodano 215  $\mu\text{l}$  cykloheksanu (**50b'**, 2,0 mmol, 10 ekwiw.), kapsel zabezpieczono parafilmem i naświetlano w fotoreaktorze UOSlab MiniPhoto, opisanym w podrozdziale 5.2 ( $\lambda = 405$  nm, 100% mocy), przez 16 godzin. Po naświetlaniu do mieszaniny dodano solankę i trzykrotnie ekstrahowano dichlorometanem. Połączone fazy organiczne osuszono nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , przesączono i po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozdzielono metodą chromatografii kolumnowej.

*Procedura 5 Alkilowanie ubogich w elektrony pierścieni heteroaromatycznych cykloheksanem z użyciem zwiększonej ilości TFA w roli czynnika aktywującego*

W szklanej fiołce o pojemności 8 ml (średnica zewnętrzna  $\approx 20$  mm) wyposażonej w element mieszający sporządzono roztwór ubogiego w elektrony heteroarenu (0,20 mmol, 1,0 ekwiw.) oraz 27  $\mu\text{l}$  *N*-tlenku 2,6-lutydyny (**48**, 31 mg, 0,25 mmol, 1,25 ekwiw.) w 2,5 ml acetonitrylu. Następnie dodano 94  $\mu\text{l}$  TFA (1,2 mmol, 6 ekwiw.). Po zakapslowaniu, kapslem wyposażonym w gumową septę, mieszaninę odgazowano poprzez przepuszczanie argonu w łaźni ultradźwiękowej przez 10 minut. Następnie za pomocą strzykawki mikrolitrowej dodano 215  $\mu\text{l}$  cykloheksanu (**50b'**, 2,0 mmol, 10 ekwiw.), kapsel zabezpieczono parafilmem i naświetlano w fotoreaktorze UOSlab MiniPhoto, opisanym w podrozdziale 5.2 ( $\lambda = 405$  nm, 100% mocy), przez 16 godzin. Po naświetlaniu do

mieszaniny dodano nasycony roztwór  $\text{NaHCO}_3$  i trzykrotnie ekstrahowano dichlorometanem. Połączone fazy organiczne osuszono nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , przesączono i po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozdzielono metodą chromatografii kolumnowej.

Procedura Alkilogowania lepidyny (46) cykloheksanem w zwiększonej skali

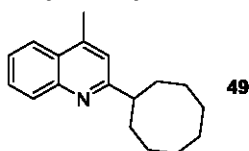


Schemat 5.8. Fotoindukowane alkilogowanie lepidyny (46) cykloheksanem (50b') w powiększonej skali.

W szklanej fiole o pojemności 8 ml (średnica zewnętrzna  $\approx 20$  mm) wyposażonej w element mieszający sporządzono roztwór 130  $\mu\text{l}$  lepidyny (46, 146,3 mg, 1,02 mmol, 1,0 ekwiw.) oraz 138  $\mu\text{l}$  *N*-tlenku 2,6-lutydyny (48, 151,9 mg, 1,23 mmol, 1,21 ekwiw.) w 7,0 ml acetonitrylu. Następnie dodano 235  $\mu\text{l}$  TFA (3,0 mmol, 3,0 ekwiw.). Po zakapslowaniu, kapslem wyposażonym w gumową septę, mieszaninę odgazowano poprzez przepuszczanie argonu w łaźni ultradźwiękowej przez 15 minut. Następnie dodano 1,00 ml cykloheksanu (50b', 10 mmol, 10 ekwiw.), kapsel zabezpieczono parafilmem i naświetlano w fotoreaktorze UOSlab MiniPhoto, opisanym w podrozdziale 5.2 ( $\lambda = 405$  nm, 100% mocy), przez 48 godzin. Po naświetlaniu do mieszaniny dodano nasycony roztwór  $\text{NaHCO}_3$  i czterokrotnie ekstrahowano dichlorometanem. Połączone fazy organiczne osuszono nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , przesączono i po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozdzielono za pomocą chromatografii kolumnowej (7% AcOEt/heksan). Produkt 50b otrzymano w postaci 175,6 mg (0,779 mmol, 76%) bezbarwnego oleju.

**5.4.2. Charakterystyka produktów fotoindukowanego alkilogowania ubogich w elektrony azotowych heteroarenów prekursorami rodników.**

**2-Cyclooctylo-4-metylochinolina (49)**

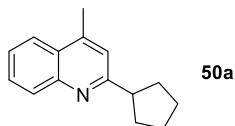


Zsyntezowana zgodnie z procedurą 1 z 1 mmol cyklooktanu (47, 5 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (7% AcOEt/heksan) otrzymano 38,3 mg produktu 49 (0,151 mmol, 76%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>124</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 – 8,01 (1 H, m), 7,93 (1 H, dd,  $J = 8,3, 1,4$  Hz), 7,65 (1 H, ddd,  $J = 8,4, 6,8, 1,5$  Hz), 7,48 (1 H, ddd,  $J = 8,2, 6,9, 1,3$  Hz), 7,12 (1 H, d,  $J = 1,1$  Hz), 3,11 (1 H, tt,  $J = 9,8, 3,6$  Hz), 2,67 (3 H, d,  $J = 1,0$  Hz), 2,13 – 1,53 (14 H, m).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,9, 147,6, 144,3, 129,7, 129,0, 127,0, 125,4, 123,6, 120,8, 47,7, 33,6, 26,8, 26,6, 26,3, 18,9.

### 2-Cyclopentylo-4-metylochinolina (50a)

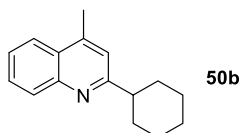


Zsyntezowana zgodnie z procedurą 1 z 2 mmol cyklopentanu (10 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (7% AcOEt/heksan) otrzymano 33,4 mg produktu **50a** (0,158 mmol, 79%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>124</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (1 H, dd, *J* = 8,5, 1,2 Hz), 7,93 (1 H, dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz), 7,65 (1 H, ddd, *J* = 8,4, 6,9, 1,5 Hz), 7,48 (1 H, ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,3 Hz), 7,17 (1 H, d, *J* = 1,1 Hz), 3,42 – 3,27 (1 H, m), 2,67 (3 H, d, *J* = 1,0 Hz), 2,25 – 2,08 (2 H, m), 1,99 – 1,82 (4 H, m), 1,81 – 1,66 (2 H, m).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,0, 147,7, 144,1, 129,7, 129,0, 127,1, 125,4, 123,6, 120,8, 48,9, 33,7, 26,2, 18,9.

### 2-Cycloheksylo-4-metylochinolina (50b)

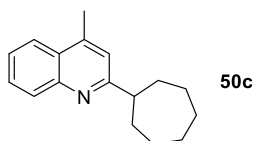


Zsyntezowana zgodnie z procedurą 1 z 2 mmol cykloheksanu (**50b'**, 10 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (7% AcOEt/heksan) otrzymano 39,3 mg produktu **50b** (0,174 mmol, 87%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>124</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (1 H, dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz), 7,93 (1 H, dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz), 7,66 (1 H, ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,5 Hz), 7,48 (1 H, ddd, *J* = 8,2, 6,8, 1,3 Hz), 7,16 (1 H, d, *J* = 1,2 Hz), 2,88 (1 H, tt, *J* = 12,0, 3,5 Hz), 2,67 (3 H, d, *J* = 1,0 Hz), 2,11 – 1,96 (2 H, m), 1,89 (2 H, dt, *J* = 12,7, 3,3 Hz), 1,79 (1 H, dddd, *J* = 12,9, 5,0, 3,2, 1,6 Hz), 1,63 (2 H, qd, *J* = 12,5, 3,2 Hz), 1,47 (2 H, qt, *J* = 12,5, 3,2 Hz), 1,34 (1 H, qt, *J* = 13,1, 3,5).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,6, 147,8, 144,3, 129,7, 129,0, 127,2, 125,5, 123,7, 120,4, 47,7, 33,0, 26,7, 26,3, 18,9.

### 2-Cycloheptylo-4-metylochinolina (50c)



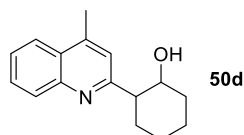
Zsyntezowana zgodnie z procedurą 1 z 2 mmol cyklopentanu (10 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (7% AcOEt/heksan) otrzymano 37,8 mg produktu **50c** (0,158 mmol, 79%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>124</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (1 H, dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz), 7,93 (1 H, dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz), 7,65 (1 H, ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,4 Hz), 7,48 (1 H, ddd, *J* = 8,2, 6,8, 1,3 Hz), 7,13 (1 H, d, *J* = 1,1 Hz), 3,03 (1 H, tt, *J* = 10,5, 3,5 Hz), 2,67 (3 H, d, *J* = 1,0 Hz), 2,10 – 1,97 (2 H, m), 1,93 – 1,56 (10 H, m).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,2, 147,6, 144,4, 129,6, 129,0, 127,1, 125,4, 123,6, 120,4, 49,7, 35,2, 28,1, 27,6, 18,9.



### 2-(4-Metylochinolin-2-ylo)cycloheksan-1-ol (50d)

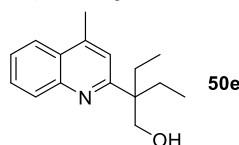


Zsyntezowany zgodnie z *procedurą 1'* z 2 mmol cykloheksenu (10 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (20-25% AcOEt/heksan) otrzymano 22,7 mg produktu **50d** (0,094 mmol, 47%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>125</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (1 H, dt, *J* = 8,3, 0,9 Hz), 7,95 (1 H, dd, *J* = 8,6, 1,4 Hz), 7,67 (1 H, ddd, *J* = 8,4, 6,9, 1,5 Hz), 7,52 (1 H, ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,3 Hz), 7,21 (1 H, d, *J* = 1,1 Hz), 4,58 (1 H, s), 4,22 – 4,00 (1 H, m), 2,81 (1 H, ddd, *J* = 12,0, 9,6, 3,7 Hz), 2,68 (3 H, d, *J* = 1,0 Hz), 2,28 – 2,10 (2 H, m), 1,96 – 1,73 (2 H, m), 1,62 – 1,36 (4 H, m).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163,9, 147,1, 145,0, 129,6, 129,3, 127,1, 126,0, 123,7, 121,2, 72,8, 52,8, 34,3, 31,5, 26,3, 25,0, 19,0.

### 2-(4-metylochinolin-2-ylo)-2-etylo-butan-1-ol (50e)



Zsyntezowany zgodnie z *Procedurą 1'* z 2 mmol 2-etylobut-2-enu (10 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (12-20% AcOEt/heksan) otrzymano 25,1 mg produktu **50e** (0,103 mmol, 52%) w postaci bezbarwnego oleju.

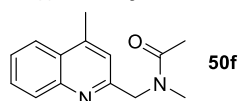
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (1 H, dt, *J* = 8,4, 0,9 Hz), 7,96 (1 H, dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz), 7,67 (1 H, ddd, *J* = 8,4, 6,9, 1,4 Hz), 7,52 (1 H, ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,3 Hz), 7,21 (1 H, d, *J* = 1,1 Hz), 5,43 (1 H, s), 4,04 (2 H, s), 2,71 (3 H, d, *J* = 1,0 Hz), 1,98 – 1,71 (4 H, m), 0,84 (6 H, t, *J* = 7,6).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,3, 146,5, 144,4, 129,5, 129,1, 126,6, 125,9, 123,5, 120,3, 66,9, 47,9, 29,4, 19,0, 8,8.

**Analiza elementarna [%]** obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO: C, 78,65; H, 9,08; N, 5,73; Otrzymano: C, 78,87; H, 8,72; N, 5,55.

**HRMS (ESI+)** obliczono dla [M+H<sup>+</sup>] (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sup>+</sup>) *m/z* 244,1696; Otrzymano: 244,1703.

### N-((4-Metylochinolin-2-ylo)metylo)-N-metyloacetamid (50f)



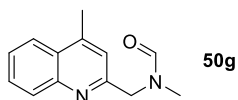
Zsyntezowany zgodnie z *procedurą 2* z 2 mmol dimetyloacetamidu (10 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (2-5% MeOH/DCM) otrzymano 32,9 mg produktu **50f** (0,144 mmol, 72%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>126</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (1 H, dt, *J* = 8,5, 1,7 Hz), 7,96 (1 H, ddd, *J* = 11,2, 8,3, 1,4 Hz), 7,69 (1 H, dddd, *J* = 11,6, 8,4, 6,9, 1,4 Hz), 7,53 (1 H, dddd, *J* = 10,6, 8,3, 6,9, 1,3 Hz), 7,16 (1 H, dd, *J* = 49,4, 1,1 Hz), 4,78 (2 H, d, *J* = 39,3 Hz), 3,04 (3 H, d, *J* = 1,7 Hz), 2,68 (3 H, dd, *J* = 16,5, 1,0 Hz), 2,19 (3 H, d, *J* = 4,9).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,5, 171,0, 157,8, 156,9, 147,9, 147,5, 146,0, 145,3, 129,8, 129,7, 129,3, 127,6, 127,5, 126,5, 126,2, 123,9, 123,8, 120,8, 118,8, 57,0, 53,4, 36,2, 34,5, 21,9, 21,8, 19,0, 18,8.

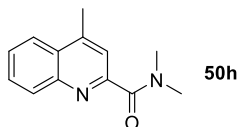
***N*-((4-Metylochinolin-2-ylo)metylo)-*N*-metyloformamid (50g) oraz (4-metylochinolin-2-ylo)-*N,N*-dimetylokarboksamid (50h)**

Zsyntezowane zgodnie z procedurą 2 z 2 mmol dimetyloformamidu (10 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (2-5% MeOH/DCM) otrzymano 22,3 mg produktu **50g** (0,104 mmol, 52%) w postaci bezbarwnego oleju oraz 7,3 mg produktu **50h** (0,034 mmol, 17%) w postaci żółtego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>127,128</sup>



**(50g) <sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (1 H, d, *J* = 57,6 Hz), 8,05 (1 H, dt, *J* = 8,5, 2,0 Hz), 8,02 – 7,94 (1 H, m), 7,71 (1 H, dddd, *J* = 9,9, 8,4, 6,9, 1,4 Hz), 7,56 (1 H, dddd, *J* = 9,7, 8,2, 6,9, 1,3 Hz), 7,17 (1 H, dd, *J* = 34,6, 1,2 Hz), 4,71 (2 H, d, *J* = 58,3 Hz), 2,93 (3 H, d, *J* = 40,3 Hz), 2,69 (3 H, dd, *J* = 12,5, 1,0).

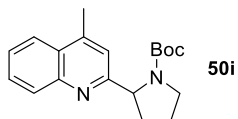
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163,4, 162,9, 156,5, 156,1, 147,8, 147,6, 146,0, 145,6, 129,8, 129,8, 129,5, 127,6, 126,7, 126,4, 123,9, 123,8, 120,7, 119,5, 56,0, 50,6, 34,8, 30,2, 19,0, 18,8.



**(50h) <sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (1 H, dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz), 8,01 (1 H, dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz), 7,73 (1 H, ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,4 Hz), 7,60 (1 H, ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,3 Hz), 7,56 – 7,51 (1 H, m), 3,17 (6 H, d, *J* = 14,4 Hz), 2,78 – 2,68 (3 H, m).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,4, 154,1, 146,6, 145,8, 130,3, 129,8, 128,2, 127,3, 123,8, 121,2, 39,2, 35,9, 18,9.

**2-(4-Metylochinolin-2-ylo)pirolidyno-1-karboksylan *tert*-butylu (50i)**

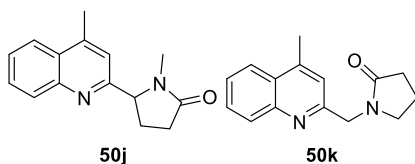


Zsyntezowany zgodnie z procedurą 2 z 1 mmol *N*-Boc-pirolidyny (5 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (2-5% MeOH/DCM) otrzymano 37,5 mg produktu **50i** (0,120 mmol, 60%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>129</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,96 (1 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,66 (1 H, t, *J* = 7,9 Hz), 7,55 – 7,37 (1 H, m), 7,14 (1 H, s), 5,25 – 4,86 (1 H, m), 3,91 – 3,49 (2 H, m), 2,67 (3 H, s), 2,55 – 2,35 (1 H, m), 2,22 – 1,78 (3 H, m), 1,46 (3 H, s), 1,11 (6 H, s).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164,0, 154,8, 147,5, 144,6, 129,6, 129,2, 127,2, 125,8, 123,7, 118,4, 79,5, 63,7, 47,4, 34,7, 28,3, 23,7, 18,9.

**5-(4-Metylochinolin-2-ylo)-1-metylopirolidyn-2-on (50j) oraz 1-[(4-metylochinolin-2-ylo)metylo]pirolidyn-2-on (50k)**



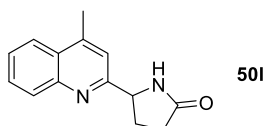
Zsyntezowane zgodnie z procedurą 2 z 2 mmol *N*-metylopirolidyn-2-onu (10 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (2-5% MeOH/DCM) otrzymano 36,0 mg mieszaniny produktów (0,149

mmol, 75%, **50j:50k** 3,7:1) w postaci żółtawego ciała stałego. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>126</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 – 8,01 (1,28 H, m), 8,01 – 7,93 (1,41 H, m), 7,77 – 7,64 (1,38 H, m), 7,59 – 7,50 (1,35 H, m), 7,20 (0,27 H, d, *J* = 1,1 Hz), 7,09 (1,00 H, d, *J* = 1,1 Hz), 4,83 – 4,76 (1,01 H, m), 4,70 (0,60 H, s), 3,46 – 3,37 (0,67 H, m), 2,75 (3,17 H, d, *J* = 0,9 Hz), 2,71 (3,31 H, d, *J* = 1,0 Hz), 2,66 (1,33 H, d, *J* = 1,0 Hz), 2,65 – 2,44 (3,75 H, m), 2,07 – 1,95 (1,79 H, m).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175,9, 175,3, 160,7, 157,0, 147,7, 147,5, 146,2, 145,5, 129,8, 129,7, 129,7, 129,4, 127,7, 127,6, 126,6, 126,3, 123,9, 123,8, 120,6, 118,2, 66,7, 49,4, 47,4, 30,9, 30,1, 28,7, 26,4, 19,1, 18,8, 18,0.

#### 5-(4-Metyloquinolin-2-ylo)pirolidyn-2-on (**50l**)

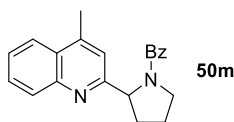


Zsyntezowany zgodnie z procedurą 2 z 2 mmol *N*-metylopirolidyn-2-onu (10 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (2-5% MeOH/DCM) otrzymano 35,7 mg produktu **50l** (0,158 mmol, 79%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>130</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (1 H, dd, *J* = 8,6, 1,3 Hz), 7,95 (1 H, dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz), 7,68 (1 H, ddd, *J* = 8,4, 6,9, 1,5 Hz), 7,53 (1 H, ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,3 Hz), 7,24 (1 H, d, *J* = 1,1 Hz), 6,81 (1 H, s), 4,97 (1 H, dd, *J* = 8,1, 6,2 Hz), 2,77 – 2,62 (4 H, m), 2,58 – 2,39 (2 H, m), 2,16 (1 H, dddd, *J* = 12,7, 9,4, 7,7, 6,2).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178,7, 161,2, 147,5, 146,0, 129,8, 129,7, 127,6, 126,4, 123,8, 118,2, 59,8, 30,3, 29,1, 19,0.

#### 2-(4-Metylocholin-2-ylo)-1-benzoilopirolidyna (**50m**)



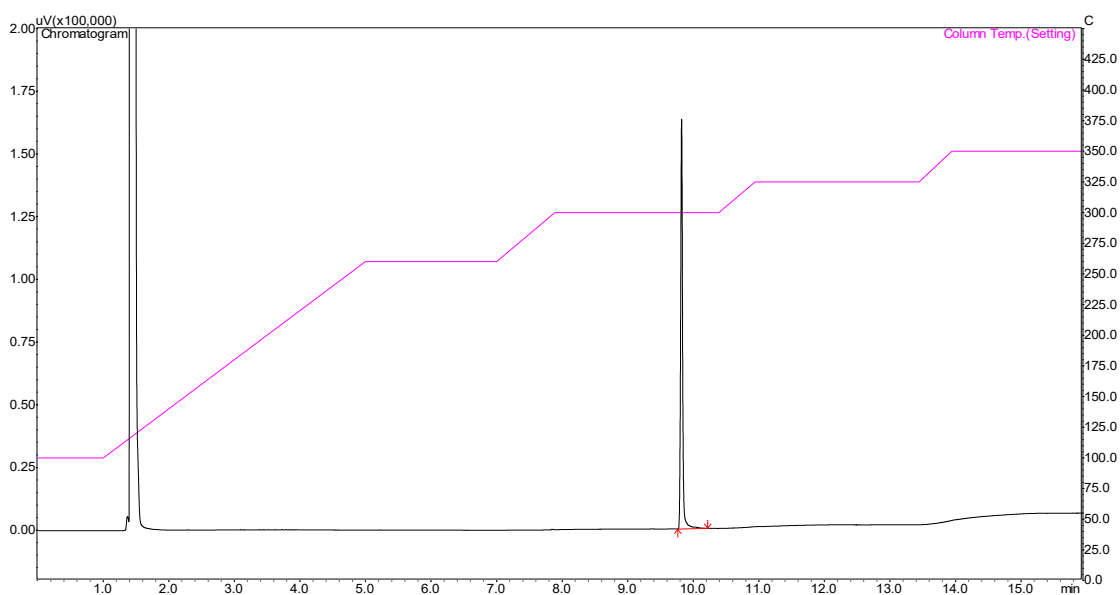
Zsyntezowana zgodnie z procedurą 2 z 1 mmol *N*-benzoilopirolidyny (5 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (2-5% MeOH/DCM) otrzymano 44,3 mg produktu **50m** (0,140 mmol, 70%) w postaci białego ciała stałego.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 – 7,90 (2,01 H, m), 7,70 – 7,29 (5,74 H, m), 7,19 – 7,00 (2,28 H, m), 5,52 (0,59 H, t, *J* = 7,0 Hz), 5,11 (0,41 H, dd, *J* = 7,9, 2,9 Hz), 4,11 – 3,93 (1,04 H, m), 3,88 (0,60 H, dt, *J* = 10,4, 7,3 Hz), 3,67 (0,72 H, ddd, *J* = 11,1, 7,4, 5,1 Hz), 2,68 (3,00 H, d, *J* = 13,7 Hz), 2,54 – 2,38 (1,28 H, m), 2,26 (0,85 H, dq, *J* = 13,3, 7,0 Hz), 2,11 – 1,88 (2,39 H, m).

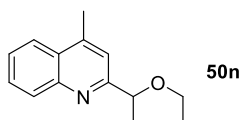
**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,2, 170,0, 162,2, 162,0, 147,9, 147,6, 145,2, 144,7, 137,2, 130,1, 129,9, 129,8, 129,5, 129,5, 129,0, 128,4, 128,3, 128,1, 127,5, 127,3, 126,7, 126,2, 125,8, 123,7, 119,8, 118,9, 65,4, 63,0, 51,1, 47,5, 34,8, 32,7, 25,5, 22,3, 19,1, 19,0.

**HRMS (ESI+)** obliczono dla [M+H<sup>+</sup>] (C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>) *m/z* 317,1648; Otrzymano: 317,1656

**Czystość GC(FID):** >95%



### 2-(1-Etoksyetylo)-4-metylochinolina (50n)



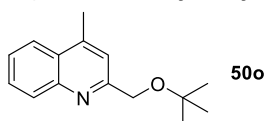
50n

Zsyntezowana zgodnie z procedurą 1 z 2 mmol eteru dietylowego (10 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (18% AcOEt/heksan) otrzymano 31,5 mg produktu **50n** (0,146 mmol, 73%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>131</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (1 H, dt,  $J = 8,5, 0,9$  Hz), 7,98 (1 H, dd,  $J = 8,3, 1,5$  Hz), 7,69 (1 H, ddd,  $J = 8,3, 6,8, 1,4$  Hz), 7,54 (1 H, ddd,  $J = 8,3, 6,9, 1,3$  Hz), 7,44 (1 H, d,  $J = 1,2$  Hz), 4,67 (1 H, q,  $J = 6,6$  Hz), 3,47 (2 H, ddq,  $J = 45,7, 9,4, 7,0$  Hz), 2,73 (3 H, d,  $J = 1,0$  Hz), 1,53 (3 H, d,  $J = 6,6$  Hz), 1,23 (3 H, t,  $J = 7,0$ ).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164,2, 147,4, 145,3, 129,7, 129,3, 127,8, 126,1, 123,8, 118,4, 79,9, 64,8, 22,8, 19,1, 15,6.

### 2-(*tert*-Butoksymetylo)-4-metylochinolina (50o)



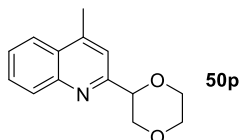
50o

Zsyntezowana zgodnie z procedurą 1 z 2 mmol eteru *tert*-butylowo-metylowego (10 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (18% AcOEt/heksan) otrzymano 31,2 mg produktu **50o** (0,136 mmol, 68%) w postaci żółtego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>132</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (1 H, dd,  $J = 8,5, 1,3$  Hz), 7,96 (1 H, dd,  $J = 8,3, 1,4$  Hz), 7,67 (1 H, ddd,  $J = 8,4, 6,8, 1,5$  Hz), 7,54 – 7,46 (2 H, m), 4,72 (2 H, s), 2,71 (3 H, d,  $J = 1,0$  Hz), 1,34 (9 H, s).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160,5, 147,4, 144,8, 129,5, 129,2, 127,6, 125,9, 123,8, 120,2, 74,1, 66,2, 27,8, 18,9.

## 2-(1,4-Dioksano)-4-metylochinolina (50p)

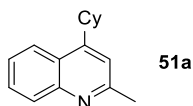


Zsyntezowana zgodnie z procedurą 1 z 2 mmol 1,4-dioksanu (10 ekwiw.). Po chromatografii kolumnowej (20% AcOEt/heksan) otrzymano 32,1 mg produktu **50p** (0,140 mmol, 70%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>124</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (1 H, dt, *J* = 8,5, 1,0 Hz), 7,97 (1 H, dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz), 7,69 (1 H, ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,4 Hz), 7,53 (1 H, ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,3 Hz), 7,46 (1 H, d, *J* = 1,1 Hz), 4,89 (1 H, dd, *J* = 10,1, 2,9 Hz), 4,24 (1 H, dd, *J* = 11,6, 3,0 Hz), 4,07 – 3,92 (2 H, m), 3,88 – 3,72 (2 H, m), 3,64 (1 H, dd, *J* = 11,6, 10,1 Hz), 2,71 (3 H, d, *J* = 1,0).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158,0, 147,4, 145,3, 129,9, 129,4, 127,8, 126,3, 123,8, 119,2, 78,9, 71,2, 67,2, 66,6, 19,0.

## 4-Cykloheksylo-2-metylochinolina (51a)

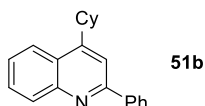


Zsyntezowana zgodnie z procedurą 3. Po chromatografii kolumnowej (15% AcOEt/heksan) otrzymano 30,7 mg produktu **51a** (0,136 mmol, 68%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>124</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (2 H, dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz), 7,64 (1 H, ddd, *J* = 8,2, 6,8, 1,4 Hz), 7,47 (1 H, ddd, *J* = 8,4, 6,9, 1,4 Hz), 7,16 (1 H, s), 3,29 (1 H, tt, *J* = 8,4, 3,6 Hz), 2,71 (3 H, s), 2,08 – 1,89 (4 H, m), 1,89 – 1,78 (1 H, m), 1,62 – 1,46 (4 H, m), 1,41 – 1,27 (1 H, m).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158,8, 153,2, 148,2, 129,6, 128,7, 125,2, 125,1, 122,8, 118,3, 38,8, 33,6, 26,9, 26,3, 25,5.

## 4-Cykloheksylo-2-fenylochinolina (51b)

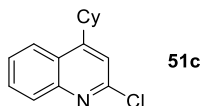


Zsyntezowana zgodnie z procedurą 3. Po chromatografii kolumnowej (4% AcOEt/heksan) otrzymano 35,1 mg produktu **51b** (0,122 mmol, 61%) w postaci białego ciała stałego. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>133</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,16 (2 H, dd, *J* = 7,3, 1,8 Hz), 8,10 (1 H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,76 (1 H, s), 7,71 (1 H, ddd, *J* = 8,3, 6,7, 1,4 Hz), 7,60 – 7,50 (3 H, m), 7,50 – 7,41 (1 H, m), 3,39 (1 H, tt, *J* = 11,5, 3,1 Hz), 2,19 – 2,04 (2 H, m), 2,04 – 1,93 (2 H, m), 1,93 – 1,80 (1 H, m), 1,75 – 1,51 (4 H, m), 1,47 – 1,32 (1 H, m).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157,5, 154,2, 148,7, 140,3, 130,8, 129,3, 129,2, 128,9, 127,8, 126,1, 126,0, 123,0, 115,7, 39,3, 33,8, 27,1, 26,5.

### 2-Chloro-4-cykloheksylochinolina (51c)

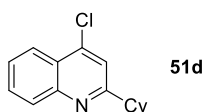


Zsyntezowana zgodnie z procedurą 3. Po chromatografii kolumnowej (10-50% AcOEt/heksan) otrzymano 8,9 mg produktu **51c** (0,036 mmol, 18%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>134</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (2 H, ddd, *J* = 8,5, 6,9, 1,3 Hz), 7,70 (1 H, ddd, *J* = 8,4, 6,9, 1,5 Hz), 7,56 (1 H, ddd, *J* = 8,4, 6,9, 1,4 Hz), 7,26 (1 H, s), 3,39 – 3,21 (1 H, m), 2,14 – 1,74 (5 H, m), 1,68 – 1,44 (4 H, m), 1,44 – 1,28 (1 H, m).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157,1, 151,3, 148,4, 130,1, 129,7, 126,7, 125,8, 123,3, 118,9, 39,3, 33,6, 27,0, 26,3.

### 4-chloro-2-Cykloheksylochinolina (51d)

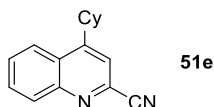


Zsyntezowana zgodnie z procedurą 3. Po chromatografii kolumnowej (7-50% AcOEt/heksan) otrzymano 16,7 mg produktu **51d** (0,068 mmol, 34%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>135</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (1 H, dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz), 8,05 (1 H, dd, *J* = 8,5, 1,1 Hz), 7,72 (1 H, ddd, *J* = 8,4, 6,9, 1,5 Hz), 7,56 (1 H, ddd, *J* = 8,2, 6,8, 1,2 Hz), 7,42 (1 H, s), 2,89 (1 H, tt, *J* = 12,0, 3,5 Hz), 2,11 – 1,97 (2 H, m), 1,90 (2 H, dp, *J* = 10,1, 3,4 Hz), 1,79 (1 H, dddd, *J* = 13,6, 5,0, 3,2, 1,6 Hz), 1,61 (2 H, qd, *J* = 12,5, 3,3 Hz), 1,46 (2 H, qt, *J* = 12,8, 3,4 Hz), 1,33 (1 H, qt, *J* = 12,9, 3,6).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,0, 148,9, 142,7, 130,3, 129,5, 126,7, 125,3, 124,0, 119,9, 47,5, 32,8, 26,6, 26,2.

### 2-Cyjano-4-cykloheksylochinolina (51e)

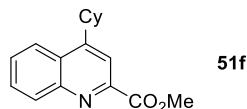


Zsyntezowana zgodnie z procedurą 3. Po chromatografii kolumnowej (15% AcOEt/heksan) otrzymano 9,0 mg produktu **51e** (0,038 mmol, 19%) w postaci żółtawego ciała stałego. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>134</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (2 H, ddd, *J* = 14,6, 8,6, 1,3 Hz), 7,80 (1 H, ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,4 Hz), 7,69 (1 H, ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,4 Hz), 7,57 (1 H, s), 3,36 (1 H, ddd, *J* = 11,5, 8,3, 3,2 Hz), 2,04 – 1,94 (4 H, m), 1,90 – 1,84 (1 H, m), 1,60 – 1,50 (4 H, m), 1,41 – 1,30 (1 H, m).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155,8, 148,5, 133,9, 131,1, 130,6, 129,1, 127,6, 123,3, 120,1, 118,1, 39,2, 33,6, 26,8, 26,2.

#### (4-Cykloheksylochinolin-2-ylo)karboksylan metylu (51f)

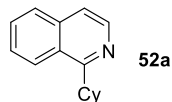


Zsyntezowany zgodnie z *procedurą 3*. Po chromatografii kolumnowej (20% AcOEt/heksan) otrzymano 16,1 mg produktu **51f** (0,060 mmol, 30%) w postaci żółtego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>136</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (1 H, ddq, *J* = 8,6, 1,8, 0,8 Hz), 8,13 (1 H, ddd, *J* = 8,5, 2,0, 1,2 Hz), 8,09 (1 H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,74 (1 H, ddt, *J* = 8,4, 7,0, 1,5 Hz), 7,64 (1 H, ddq, *J* = 8,4, 6,8, 1,5 Hz), 4,07 (3 H, d, *J* = 1,5 Hz), 3,36 (1 H, tt, *J* = 11,4, 2,8 Hz), 2,08 – 1,90 (4 H, m), 1,90 – 1,80 (1 H, m), 1,74 – 1,46 (4 H, m), 1,44 – 1,29 (1 H, m).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,5, 155,2, 148,0, 148,0, 131,8, 129,7, 128,3, 128,2, 123,1, 117,6, 53,2, 39,3, 33,6, 27,0, 26,3.

#### 1-Cykloheksyloizochinolina (52a)

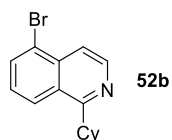


Zsyntezowana zgodnie z *procedurą 3*. Po chromatografii kolumnowej (7% AcOEt/heksan) otrzymano 30,9 mg produktu **52a** (0,146 mmol, 73%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>135</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (1 H, d, *J* = 5,7 Hz), 8,23 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,65 (1 H, ddd, *J* = 8,1, 6,8, 1,3 Hz), 7,58 (1 H, ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,4 Hz), 7,47 (1 H, dd, *J* = 5,7, 0,9 Hz), 3,56 (1 H, tt, *J* = 11,6, 3,3 Hz), 2,05 – 1,76 (7 H, m), 1,62 – 1,47 (2 H, m), 1,41 (1 H, tt, *J* = 12,7, 3,3).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,8, 142,1, 136,5, 129,6, 127,7, 126,9, 126,4, 124,9, 119,0, 41,7, 32,7, 27,0, 26,4.

#### 5-Bromo-1-cykloheksyloisochinolina (52b)

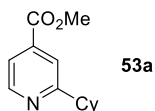


Zsyntezowana zgodnie z *procedurą 4*. Po chromatografii kolumnowej (7% AcOEt/heksan) otrzymano 26,7 mg produktu **52b** (0,092 mmol, 46%) w postaci białego ciała stałego. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>133</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (1 H, d, *J* = 5,9 Hz), 8,20 (1 H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,93 (1 H, dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz), 7,85 (1 H, dd, *J* = 6,0, 1,0 Hz), 7,42 (1 H, dd, *J* = 8,6, 7,4 Hz), 3,61 – 3,49 (1 H, m), 2,02 – 1,75 (8 H, m), 1,62 – 1,45 (2 H, m), 1,38 (1 H, qt, *J* = 12,8, 3,3).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,2, 143,5, 135,6, 133,5, 127,6, 127,2, 124,6, 122,7, 117,8, 41,9, 32,8, 27,0, 26,3.

### 2-Cykloheksylopirydyno-4-karboksylan metylu (53a)



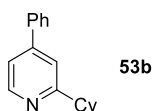
Zsyntezowany zgodnie z procedurą 5. Po chromatografii kolumnowej (18-40% AcOEt/heksan) otrzymano 15,3 mg produktu **53a** (0,070 mmol, 35%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>137</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (1 H, dd, *J* = 5,0, 0,9 Hz), 7,71 (1 H, s), 7,63 (1 H, dd, *J* = 5,1, 1,6 Hz), 3,94 (3 H, s), 2,79 (1 H, tt, *J* = 11,9, 3,5 Hz), 2,04 – 1,92 (2 H, m), 1,92 – 1,82 (1 H, m), 1,82 – 1,70 (1 H, m), 1,64 – 1,49 (2 H, m), 1,42 (2 H, qt, *J* = 12,5, 2,9 Hz), 1,36 – 1,21 (1 H, m).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,9, 166,2, 149,9, 137,9, 120,5, 120,4, 52,7, 46,7, 33,0, 26,6, 26,1.

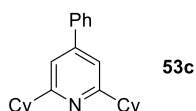
### 2-Cykloheksylo-4-fenylopirydyna (53b) oraz 2,6-dicykloheksylo-4-fenylopirydyna (53c)

Zsyntezowane zgodnie z procedurą 5. Po chromatografii kolumnowej (30-40% AcOEt/heksan) otrzymano 22,3 mg produktu **53b** (0,094 mmol, 47%) w postaci bezbarwnego oleju oraz 15,3 mg produktu **53c** (0,048 mmol, 24%) w postaci białego ciała stałego. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>138</sup>



**(53b) <sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (1 H, dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz), 7,67 – 7,59 (2 H, m), 7,52 – 7,39 (3 H, m), 7,36 (1 H, dd, *J* = 1,8, 0,8 Hz), 7,31 (1 H, dd, *J* = 5,1, 1,8 Hz), 2,77 (1 H, tt, *J* = 11,9, 3,4 Hz), 2,10 – 1,94 (2 H, m), 1,94 – 1,83 (2 H, m), 1,77 (1 H, dddt, *J* = 12,9, 5,0, 3,3, 1,6 Hz), 1,60 (2 H, qd, *J* = 12,4, 2,9 Hz), 1,52 – 1,27 (3 H, m).

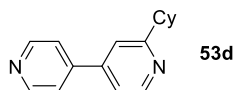
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,2, 149,6, 148,9, 139,0, 129,1, 128,9, 127,2, 119,3, 119,2, 46,9, 33,2, 26,8, 26,3.



**(53c) <sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 – 7,58 (2 H, m), 7,54 – 7,37 (3 H, m), 7,17 (2 H, s), 2,76 (2 H, tt, *J* = 11,8, 3,4 Hz), 2,10 – 1,97 (4 H, m), 1,87 (4 H, dt, *J* = 12,7, 3,2 Hz), 1,81 – 1,71 (2 H, m), 1,62 – 1,39 (8 H, m), 1,38 – 1,26 (2 H, m).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,4, 149,1, 139,8, 129,0, 128,6, 127,3, 116,1, 46,9, 33,3, 26,8, 26,4.

### 2-Cykloheksylo-4,4'-bipirydyna (53d)



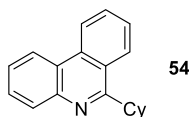
Zsyntezowana zgodnie z procedurą 5. Po chromatografii kolumnowej (50-80% AcOEt/heksan) otrzymano 15,7 mg produktu **53d** (0,066 mmol, 33%) w postaci żółtawego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>128</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 – 8,66 (2 H, m), 8,62 (1 H, d, *J* = 5,1 Hz), 7,57 – 7,46 (2 H, m), 7,36 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,31 (1 H, dd, *J* = 5,1, 1,8 Hz), 2,77 (1 H, tt, *J* = 11,9, 3,4 Hz), 2,10 – 1,93 (2 H, m), 1,87 (2 H, dt, *J* = 12,9, 3,4 Hz), 1,81 – 1,70 (1 H, m), 1,58 (2 H, qd, *J* = 12,4, 3,1 Hz), 1,42 (2 H, qt, *J* = 12,6, 3,2 Hz), 1,30 (1 H, tt, *J* = 12,6, 3,3).



$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,6, 150,5, 149,9, 146,2, 145,9, 121,5, 118,8, 118,8, 46,7, 32,9, 26,5, 26,0.

#### 6-Cykloheksylofenantrydyna (**54**)

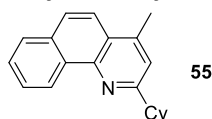


Zsyntezowana zgodnie z *procedurą 3*. Po chromatografii kolumnowej (5% AcOEt/heksan) otrzymano 11,0 mg produktu **54** (0,042 mmol, 21%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>135</sup>

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,72 – 8,61 (1 H, m), 8,54 (1 H, dd,  $J$  = 8,3, 1,4 Hz), 8,32 (1 H, d,  $J$  = 8,3 Hz), 8,14 (1 H, dd,  $J$  = 8,2, 1,3 Hz), 7,81 (1 H, ddd,  $J$  = 8,2, 6,9, 1,3 Hz), 7,75 – 7,65 (2 H, m), 7,60 (1 H, td,  $J$  = 7,5, 7,0, 1,4 Hz), 3,62 (1 H, ddt,  $J$  = 11,3, 6,6, 3,3 Hz), 2,15 – 2,04 (2 H, m), 2,03 – 1,89 (4 H, m), 1,89 – 1,80 (1 H, m), 1,66 – 1,52 (2 H, m), 1,52 – 1,38 (1 H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,4, 144,1, 133,2, 130,1, 130,0, 128,5, 127,2, 126,3, 125,8, 124,9, 123,5, 122,7, 121,9, 42,2, 32,5, 27,0, 26,5.

#### 2-Cykloheksylo-4-metylobenzo[h]chinolina (**55**)



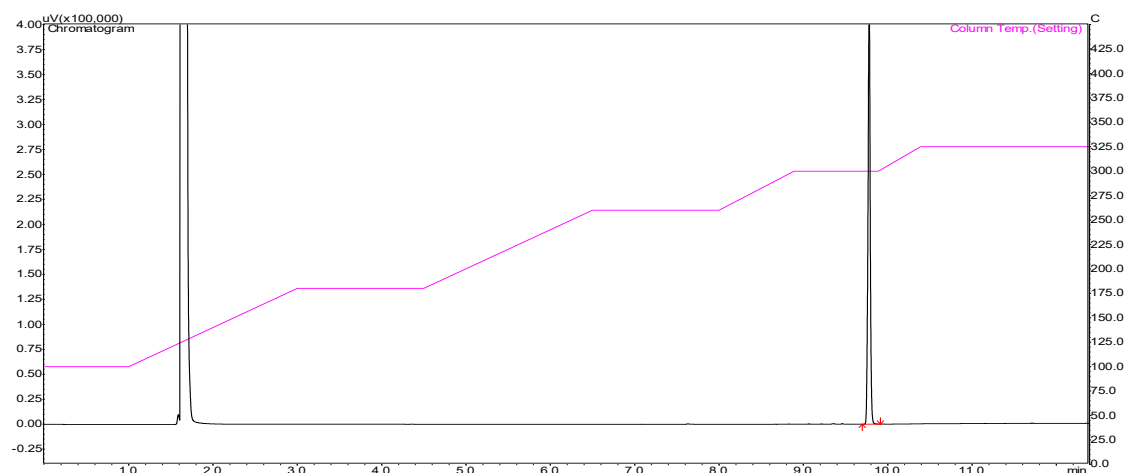
Zsyntezowana zgodnie z *Procedurą 3*. Po chromatografii kolumnowej (7% AcOEt/heksan) otrzymano 30,8 mg produktu **55** (0,112 mmol, 56%) w postaci białego ciała stałego.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,43 (1 H, dd,  $J$  = 8,0, 1,8 Hz), 7,93 – 7,83 (2 H, m), 7,77 (1 H, d,  $J$  = 9,1 Hz), 7,74 – 7,62 (2 H, m), 7,26 – 7,24 (1 H, m), 2,95 (1 H, tt,  $J$  = 11,8, 3,5 Hz), 2,73 (3 H, d,  $J$  = 0,9 Hz), 2,17 – 2,07 (2 H, m), 1,94 (2 H, dt,  $J$  = 12,5, 3,3 Hz), 1,87 – 1,69 (3 H, m), 1,60 – 1,31 (3 H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,1, 145,7, 143,9, 133,5, 132,2, 127,7, 127,6, 126,7, 126,3, 125,2, 124,2, 121,5, 121,4, 47,2, 33,2, 26,8, 26,5, 19,3.

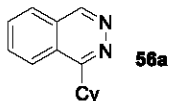
HRMS (ESI+) obliczono dla  $[\text{M}+\text{H}^+]$  ( $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}^+$ )  $m/z$  276,1747; Otrzymano: 276,1757

Czystość GC (FID): >95%



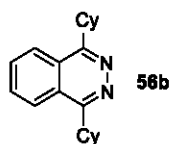
### 1-Cykloheksyloftalazyna (**56a**) oraz 1,4-dicykloheksyloftalazyna (**56b**)

Zsyntezowane zgodnie z procedurą 3. Po chromatografii kolumnowej (4% MeOH/DCM) otrzymano 14,4 mg produktu **56a** (0,068 mmol, 34%) w postaci żółtawego ciała stałego oraz 7,0 mg produktu **56b** (0,024 mmol, 12%) w postaci białego ciała stałego. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>131</sup>



(**56a**)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,38 (1 H, d,  $J = 0,9$  Hz), 8,31 – 8,04 (1 H, m), 8,01 – 7,75 (3 H, m), 3,50 (1 H, tt,  $J = 11,2, 3,8$  Hz), 2,14 – 1,89 (6 H, m), 1,82 (1 H, dddd,  $J = 12,6, 6,0, 3,0, 1,3$  Hz), 1,63 – 1,29 (3 H, m).

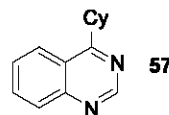
$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163,6, 150,3, 132,3, 131,7, 127,3, 126,8, 125,1, 123,6, 40,9, 32,5, 27,0, 26,3.



(**56b**)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 (2 H, dt,  $J = 6,6, 3,3$  Hz), 7,84 (2 H, dq,  $J = 6,5, 3,5$  Hz), 3,46 (2 H, tt,  $J = 11,5, 3,7$  Hz), 2,13 – 1,89 (12 H, m), 1,88 – 1,74 (2 H, m), 1,61 – 1,45 (4 H, m), 1,45 – 1,32 (2 H, m).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,9, 131,2, 125,1, 124,4, 40,6, 32,5, 27,1, 26,4.

### 4-Cykloheksylochinazolina (**57**)

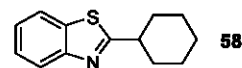


Zsyntezowana zgodnie z procedurą 3 z wydłużonym do 48 godzin czasem naświetlania. Po chromatografii kolumnowej (25-50% AcOEt/heksan) otrzymano 8,1 mg produktu **57** (0,036 mmol, 18%) w postaci żółtawego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>139</sup>

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,25 (1 H, s), 8,18 (1 H, d,  $J = 8,4$  Hz), 8,04 (1 H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,86 (1 H, ddd,  $J = 8,4, 6,8, 1,4$  Hz), 7,62 (1 H, dd,  $J = 8,4, 6,9$  Hz), 3,56 (1 H, tt,  $J = 11,6, 3,3$  Hz), 2,03 – 1,90 (4 H, m), 1,90 – 1,74 (2 H, m), 1,52 (2 H, qt,  $J = 12,2, 3,7$  Hz), 1,40 (1 H, tt,  $J = 12,8, 3,2$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175,2, 154,9, 150,3, 133,4, 129,5, 127,4, 124,3, 123,4, 41,4, 32,2, 26,7, 26,2.

### 2-Cykloheksylobenzotiazol (**58**)



Zsyntezowany zgodnie z procedurą 3. Po chromatografii kolumnowej (7% AcOEt/heksan) otrzymano 11,6 mg produktu **58** (0,053 mmol, 27%) w postaci bezbarwnego oleju. Zmierzone dane spektroskopowe są zgodne z danymi literaturowymi.<sup>128</sup>

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (1 H, dd,  $J = 8,2, 0,8$  Hz), 7,85 (1 H, dd,  $J = 7,9, 0,5$  Hz), 3,11 (1 H, tt,  $J = 11,7, 3,6$  Hz), 2,28 – 2,13 (2 H, m), 1,96 – 1,82 (2 H, m), 1,82 – 1,72 (1 H, m), 1,65 (2 H, qd,  $J = 12,3, 3,5$  Hz), 1,45 (2 H, qt,  $J = 12,7, 3,4$  Hz), 1,32 (1 H, qt,  $J = 12,8, 3,5$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,7, 153,3, 134,7, 125,9, 124,6, 122,7, 121,7, 43,6, 33,6, 26,2, 26,0.

## 6. Bibliografia

- 1 G. Ciamician, *Science*, 1912, **36**, 385–394.
- 2 A. A. F. Maurizio, *Photochemically-Generated Intermediates In Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2013.
- 3 K. Rybicka-Jasińska, Ł. W. Ciszewski and D. Gryko, *Adv. Synth. Catal.*, 2016, **358**, 1671–1678.
- 4 L. Furst, B. S. Matsuura, J. M. R. Narayanam, J. W. Tucker and C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 3104–3107.
- 5 T. Constantin, M. Zanini, A. Regni, N. S. Sheikh, F. Juliá and D. Leonori, *Science*, 2020, **367**, 1021–1026.
- 6 W.-M. Cheng, R. Shang, M.-C. Fu and Y. Fu, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 2537–2541.
- 7 B. Yang, D. Yu, X. H. Xu and F. L. Qing, *ACS Catal.*, 2018, **8**, 2839–2843.
- 8 M. C. Quattrini, S. Fujii, K. Yamada, T. Fukuyama, D. Ravelli, M. Fagnoni and I. Ryu, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 2335–2338.
- 9 H. Li, F. Xie and M.-T. Zhang, *ACS Catal.*, 2021, **11**, 68–73.
- 10 K. L. Ameta, R. Kant, A. Penoni, A. Maspero and L. Scapinello, Eds., *N-Heterocycles*, Springer Nature Singapore, Singapore, 2022.
- 11 D. S. Wishart, *Nucleic Acids Res.*, 2006, **34**, D668–D672.
- 12 D. S. Wishart, Y. D. Feunang, A. C. Guo, E. J. Lo, A. Marcu, J. R. Grant, T. Sajed, D. Johnson, C. Li, Z. Sayeeda, N. Assempour, I. Iynkkaran, Y. Liu, A. Maciejewski, N. Gale, A. Wilson, L. Chin, R. Cummings, D. Le, A. Pon, C. Knox and M. Wilson, *Nucleic Acids Res.*, 2018, **46**, D1074–D1082.
- 13 F. Minisci, R. Bernardi, F. Bertini, R. Galli and M. Perchinnmo, *Tetrahedron*, 1971, **27**, 3575–3579.
- 14 J. W. Tucker, J. M. R. Narayanam, S. W. Krabbe and C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 368–371.
- 15 E. Swift, T. Williams and C. Stephenson, *Synlett*, 2016, **27**, 754–758.
- 16 T. McCallum and L. Barriault, *Chem. Sci.*, 2016, **7**, 4754–4758.
- 17 W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.*, 2008, **51**, 4359–4369.
- 18 N. Iqbal, S. Choi, E. Ko and E. J. Cho, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 2005–2008.
- 19 D. A. Nagib, M. E. Scott and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 10875–10877.
- 20 J. Jung, E. Kim, Y. You and E. J. Cho, *Adv. Synth. Catal.*, 2014, **356**, 2741–2748.
- 21 Y. Su, Y. Hou, F. Yin, Y. Xu, Y. Li, X. Zheng and X. Wang, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 2958–2961.
- 22 L. Wang, X. J. Wei, W. L. Jia, J. J. Zhong, L. Z. Wu and Q. Liu, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 5842–5845.
- 23 M. Zhu, X. Han, W. Fu, Z. Wang, B. Ji, X.-Q. Hao, M.-P. Song and C. Xu, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 7282–7287.
- 24 Y. Cheng, X. Gu and P. Li, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 2664–2667.
- 25 S. Paria and O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.*, 2014, **356**, 557–562.
- 26 F. Juliá, T. Constantin and D. Leonori, *Chem. Rev.*, 2022, **122**, 2292–2352.
- 27 F. Minisci, F. Fontana, T. Caronna and L. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3201–3204.
- 28 J. H. Byers, J. E. Campbell, F. H. Knapp and J. G. Thissell, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 2677–2680.
- 29 J. Dong, X. Lyu, Z. Wang, X. Wang, H. Song, Y. Liu and Q. Wang, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 976–982.
- 30 J. J. Perkins, J. W. Schubert, E. C. Streckfuss, J. Balsells and A. ElMarrouni, *Eur. J. Org. Chem.*, 2020, **2020**, 1515–1522.
- 31 V. C. R. Mcloughlin and J. Thrower, *Tetrahedron*, 1969, **25**, 5921–5940.
- 32 M. Oishi, H. Kondo and H. Amii, *Chem. Commun.*, 2009, 1909.
- 33 D. A. Nagib and D. W. C. MacMillan, *Nature*, 2011, **480**, 224–228.
- 34 P. Natarajan, A. Bala, S. K. Mehta and K. K. Bhasin, *Tetrahedron*, 2016, **72**, 2521–2526.
- 35 R. A. Garza-Sanchez, A. Tlahuext-Aca, G. Tavakoli and F. Glorius, *ACS Catal.*, 2017, **7**, 4057–4061.
- 36 W. M. Cheng, R. Shang and Y. Fu, *ACS Catal.*, 2017, **7**, 907–911.
- 37 R. S. J. Proctor, H. J. Davis and R. J. Phipps, *Science*, 2018, **360**, 419–422.

- 38 X. Wang, Y. F. Han, X. H. Ouyang, R. J. Song and J. H. Li, *Chem. Commun.*, 2019, **55**, 14637–14640.
- 39 Z. Li, X. Wang, S. Xia and J. Jin, *Org. Lett.*, 2019, **21**, 4259–4265.
- 40 Z. Wang, X. Ji, J. Zhao and H. Huang, *Green Chem.*, 2019, **21**, 5512–5516.
- 41 J. Dong, Z. Wang, X. Wang, H. Song, Y. Liu and Q. Wang, *Sci. Adv.*, 2019, **5**, 3312.
- 42 C. S. Leung, S. S. F. Leung, J. Tirado-Rives and W. L. Jorgensen, *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 4489–4500.
- 43 D. A. DiRocco, K. Dykstra, S. Krska, P. Vachal, D. V. Conway and M. Tudge, *Angew. Chem. - Int. Ed.*, 2014, **53**, 4802–4806.
- 44 J. W. Beatty, J. J. Douglas, K. P. Cole and C. R. J. Stephenson, *Nat. Commun.*, 2015, **6**, 6–11.
- 45 J. W. Beatty, J. J. Douglas, R. Miller, R. C. McAtee, K. P. Cole and C. R. J. Stephenson, *Chem*, 2016, **1**, 456–472.
- 46 E. J. McClain, T. M. Monos, M. Mori, J. W. Beatty and C. R. J. Stephenson, *ACS Catal.*, 2020, **10**, 12636–12641.
- 47 R. Sakamoto, H. Kashiwagi and K. Maruoka, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 5126–5129.
- 48 T. Sandmeyer, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, 1884, **17**, 1633–1635.
- 49 D. P. Hari, P. Schroll and B. König, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 2958–2961.
- 50 K. Rybicka-Jasińska, B. König and D. Gryko, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **2017**, 2104–2107.
- 51 S. Zhang, Z. Tang, W. Bao, J. Li, B. Guo, S. Huang, Y. Zhang and Y. Rao, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 4364–4369.
- 52 Y. F. Liang, R. Steinbock, L. Yang and L. Ackermann, *Angew. Chem. - Int. Ed.*, 2018, **57**, 10625–10629.
- 53 P. Maity, D. Kundu and B. C. Ranu, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, **2015**, 1727–1734.
- 54 Y. P. Zhang, X. L. Feng, Y. S. Yang and B. X. Cao, *Tetrahedron Lett.*, 2016, **57**, 2298–2302.
- 55 D. Xue, Z.-H. Jia, C.-J. Zhao, Y.-Y. Zhang, C. Wang and J. Xiao, *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**, 2960–2965.
- 56 X. H. Ouyang, J. Cheng and J. H. Li, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 8745–8748.
- 57 E. Scott, F. Peter and J. Sanders, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2007, **75**, 751–762.
- 58 A. R. Katritzky, U. Gruntz, D. H. Kenny, M. C. Rezende and H. Sheikh, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1979, 430.
- 59 C. H. Basch, J. Liao, J. Xu, J. J. Piane and M. P. Watson, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 5313–5316.
- 60 F. J. R. Klauck, M. J. James and F. Glorius, *Angew. Chem. - Int. Ed.*, 2017, **56**, 12336–12339.
- 61 G. Kishor, V. Ramesh, V. R. Rao, S. Pabbaraja and P. R. Adiyala, *RSC Adv.*, 2022, **12**, 12235–12241.
- 62 Y. Deng, X. Cheng, H. Tan, Y. He, C. Zhang, G. Qiu and D. Zheng, *Adv. Synth. Catal.*, 2023, **2**, 1–7.
- 63 C. Y. Huang, J. Li and C. J. Li, *Chem. Sci.*, 2022, 5465–5504.
- 64 G.-X. Li, C. A. Morales-Rivera, Y. Wang, F. Gao, G. He, P. Liu and G. Chen, *Chem. Sci.*, 2016, **7**, 6407–6412.
- 65 J. K. Matsui, D. N. Primer and G. A. Molander, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 3512–3522.
- 66 J. Dong, F. Yue, H. Song, Y. Liu and Q. Wang, *Chem. Commun.*, 2020, **56**, 12652–12655.
- 67 J. Li, C.-Y. Huang, J.-T. Han and C.-J. Li, *ACS Catal.*, 2021, **11**, 14148–14158.
- 68 S. Pillitteri, P. Ranjan, G. M. Ojeda-Carralero, L. Y. Vázquez Amaya, J. E. Alfonso-Ramos, E. V. Van der Eycken and U. K. Sharma, *Org. Chem. Front.*, 2022, **9**, 6958–6967.
- 69 L. Capaldo and D. Ravelli, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **2017**, 2056–2071.
- 70 S. Hammes-Schiffer and A. A. Stuchebrukhov, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 6939–6960.
- 71 L. Capaldo, D. Ravelli and M. Fagnoni, *Chem. Rev.*, 2022, **122**, 1875–1924.
- 72 F. Minisci, R. Galli, V. Malatesta and T. Caronna, *Tetrahedron*, 1970, **26**, 4083–4091.
- 73 F. Minisci, C. Giordano, E. Vismara, S. Levi and V. Tortelli, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 7146–7150.
- 74 J. Jin and D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 1565–1569.

- 75 S. Devari and B. A. Shah, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 1490–1493.
- 76 C. A. Huff, R. D. Cohen, K. D. Dykstra, E. Streckfuss, D. A. DiRocco and S. W. Krska, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 6980–6987.
- 77 C. L. Hill, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 2007, **262**, 1–1.
- 78 M. D. Tzirakis, I. N. Lykakis and M. Orfanopoulos, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 2609.
- 79 T. Curtius, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, 1883, **16**, 2230–2231.
- 80 G. Regitz, M.; Maas, *Diazo Compounds*, Elsevier, 1986.
- 81 Ł. W. Ciszewski, K. Rybicka-Jasińska and D. Gryko, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 432–448.
- 82 S. P. Green, K. M. Wheelhouse, A. D. Payne, J. P. Hallett, P. W. Miller and J. A. Bull, *Org. Process Res. Dev.*, 2020, **24**, 67–84.
- 83 K. J. Hock and R. M. Koenigs, *Chem. Eur. J.*, 2018, **24**, 10571–10583.
- 84 R. W. Jackson and R. H. Manske, *Can. J. Res.*, 1935, **13b**, 170–174.
- 85 Y.-P. Li, Z.-Q. Li and S.-F. Zhu, *Tetrahedron Lett.*, 2018, **59**, 2307–2316.
- 86 C. Wang, B. Maity, L. Cavallo and M. Rueping, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 3105–3108.
- 87 T. U. Connell, *Dalt. Trans.*, 2022, **51**, 13176–13188.
- 88 A. Gualandi, M. Marchini, L. Mengozzi, M. Natali, M. Lucarini, P. Ceroni and P. G. Cozzi, *ACS Catal.*, 2015, **5**, 5927–5931.
- 89 N. A. Romero and D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 10075–10166.
- 90 D. Ravelli, M. Fagnoni and A. Albini, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 97–113.
- 91 K. Kalyanasundaram, *Coord. Chem. Rev.*, 1982, **46**, 159–244.
- 92 P. G. SEYBOLD, M. GOUTERMAN and J. CALLIS, *Photochem. Photobiol.*, 1969, **9**, 229–242.
- 93 I. D. Jurberg and H. M. L. Davies, *Chem. Sci.*, 2018, **9**, 5112–5118.
- 94 J. R. Lakowicz, Ed., *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer US, Boston, MA, 2006.
- 95 W. R. Glomm, S. Volden, J. Sjöblom and M. Lindgren, *Chem. Mater.*, 2005, **17**, 5512–5520.
- 96 X. Huang, R. D. Webster, K. Harms and E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 12636–12642.
- 97 A. Juris, V. Balzani, P. Belser and A. von Zelewsky, *Helv. Chim. Acta*, 1981, **64**, 2175–2182.
- 98 A. E. Shilov, Y. V. Geletii, V. V. Strelets and V. Ya. Shafirovich, *Heterocycles*, 1989, **28**, 677–685.
- 99 Y. V. Geletii, V. A. Kuzmin, P. P. Levin and V. Y. Shafirovich, *React. Kinet. Catal. Lett.*, 1988, **37**, 307–312.
- 100 I. Deperasinska and J. Prochorow, *Adv. Mol. Relax. Interact. Process.*, 1977, **11**, 51–61.
- 101 M. R. Sivik and S. D. Edmondson, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2008, pp. 1–3.
- 102 M. Schlegel, S. Qian and D. A. Nicewicz, *ACS Catal.*, 2022, **12**, 10499–10505.
- 103 B. Wang, C. Ascenzi Pettenuzzo, J. Singh, G. E. McCabe, L. Clark, R. Young, J. Pu and Y. Deng, *ACS Catal.*, 2022, **12**, 10441–10448.
- 104 M. Kitamura, N. Tashiro and T. Okauchi, *Synlett*, 2009, **2009**, 2943–2944.
- 105 X. Chen, Y. Xie, X. Xiao, G. Li, Y. Deng, H. Jiang and W. Zeng, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 15328–15331.
- 106 V. G. S. Box, N. Marinovic and G. P. Yiannikouros, *Heterocycles*, 1991, **32**, 245.
- 107 W. A. J. Starmans, L. Thijs and B. Zwanenburg, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 629–636.
- 108 E. Wenkert and C. A. McPherson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 8084–8090.
- 109 W.-B. Liu, D. P. Schuman, Y.-F. Yang, A. A. Toutov, Y. Liang, H. F. T. Klare, N. Nesnas, M. Oestreich, D. G. Blackmond, S. C. Virgil, S. Banerjee, R. N. Zare, R. H. Grubbs, K. N. Houk and B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 6867–6879.
- 110 J. B. Ernst, A. Rühling, B. Wibbeling and F. Glorius, *Chem. – A Eur. J.*, 2016, **22**, 4400–4404.
- 111 P. Caramenti, S. Nicolai and J. Waser, *Chem. – A Eur. J.*, 2017, **23**, 14702–14706.
- 112 T. W. Greulich, C. G. Daniliuc and A. Studer, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 254–257.
- 113 C. A. Malapit, J. T. Reeves, C. A. Busacca, A. R. Howell and C. H. Senanayake, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**, 326–330.
- 114 J. T. Reeves, C. A. Malapit, F. G. Buono, K. P. Sidhu, M. A. Marsini, C. A. Sader, K. R. Fandrick, C. A. Busacca and C. H. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 9481–9488.



- 115 C. B. de Koning, J. P. Michael and A. L. Rousseau, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2000, 1705–1713.
- 116 T.-T. Wang, D. Zhang and W.-W. Liao, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 2048–2051.
- 117 M. M. Nebe, D. Loeper, F. Fürmeyer and T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, **2018**, 2471–2476.
- 118 V. Ramella, Z. He, C. G. Daniliuc and A. Studer, *Eur. J. Org. Chem.*, 2016, **2016**, 2268–2273.
- 119 D. A. Vargas, A. Tinoco, V. Tyagi and R. Fasan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 9911–9915.
- 120 M. Sarkar, P. Daw, T. Ghatak and J. K. Bera, *Chem. – A Eur. J.*, 2014, **20**, 16537–16549.
- 121 F. A. Trofimov, V. I. Garnova, A. N. Grinev and N. G. Tsyshkova, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1979, **15**, 63–65.
- 122 T. Piou, L. Neuville and J. Zhu, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 4415–4420.
- 123 T. L. Gilchrist, A. Lemos and C. J. Ottaway, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1997, 3005–3012.
- 124 H. Zhao and J. Jin, *Org. Lett.*, 2019, **21**, 6179–6184.
- 125 J. Dong, F. Yue, J. Liu, H. Song, Y. Liu and Q. Wang, *Green Chem.*, 2021, **23**, 7963–7968.
- 126 N. Okugawa, K. Moriyama and H. Togo, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 170–178.
- 127 A. Maślankiewicz, E. Michalik and A. Kowalski, *J. Heterocycl. Chem.*, 2003, **40**, 201–206.
- 128 X. Lai, X. Shu, J. Song and H. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**, 10626–10632.
- 129 X.-L. Lyu, S.-S. Huang, H.-J. Song, Y.-X. Liu and Q.-M. Wang, *Org. Lett.*, 2019, **21**, 5728–5732.
- 130 M. Bhakat, P. Biswas, J. Dey and J. Guin, *Org. Lett.*, 2021, **23**, 6886–6890.
- 131 H. Tian, H. Yang, C. Tian, G. An and G. Li, *Org. Lett.*, 2020, **22**, 7709–7715.
- 132 L. Shen, X. Gao, N. Luan, Z. Liu, J. Li, D. Zou, Y. Wu and Y. Wu, *Org. Biomol. Chem.*, 2020, **18**, 1738–1742.
- 133 G. Ikarashi, T. Morofuji and N. Kano, *Chem. Commun.*, 2020, **56**, 10006–10009.
- 134 X. Shao, X. Wu, S. Wu and C. Zhu, *Org. Lett.*, 2020, **22**, 7450–7454.
- 135 J. Dong, F. Yue, H. Song, Y. Liu and Q. Wang, *Chem. Commun.*, 2020, **56**, 12652–12655.
- 136 B. Vaitilingam, A. Nayyar, P. B. Palde, V. Monga, R. Jain, S. Kaur and P. P. Singh, *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, **12**, 4179–4188.
- 137 H. Togo, M. Aoki, T. Kuramochi and M. Yokoyama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1993, 2417.
- 138 C. Huang, J.-H. Wang, J. Qiao, X.-W. Fan, B. Chen, C.-H. Tung and L.-Z. Wu, *J. Org. Chem.*, 2019, **84**, 12904–12912.
- 139 Y. Liu, B. Shi, Z. Liu, R. Gao, C. Huang, H. Alhumade, S. Wang, X. Qi and A. Lei, *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**, 20863–20872.



- BOM  
449/24



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.449/24



10000000116593