AUTOREFERAT

# „Nowe reakcje dipolarnej cykloaddycji *N*-tlenków azyn i azoli”

Rafał Loska

(Załącznik 2A do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego)

Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
Warszawa 2017

## Spis treści

**1** Dane osobowe habilitanta....3
**2** Opis badań naukowych w ramach wniosku habilitacyjnego....4
**2.1** Tytuł osiągnięcia naukowego....4
**2.2** Wykaz publikacji stanowiących podstawę wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego....4
**2.3** Omówienie osiągnięcia naukowego....7
**2.3.1** Wprowadzenie....7
**2.3.2** Dipolarna cykloaddycja *N*-tlenków azyn i azoli. Cele pracy....10
**2.3.3** Synteza pochodnych kwasów 2-heteroaryloperfluoropropionowych w reakcji *N*-tlenków azyn z heksafluoropropenem (**H1**)....13
**2.3.4** Otrzymywanie α-arylo-α-heteroarylooctanów alkilowych z *N*-tlenków, 1,1-difluorostyrenów i alkoholi (**H2**)....15
**2.3.5** Trójskładnikowa synteza amidów arylo(heteroarylo)acylowych (**H3**)....18
**2.3.6** Ogólna synteza pochodnych bis(*o*-azaheteroarylo)metanów z *N*-tlenków azyn i azoli (**H4**)....25
**2.3.7** Azynowo-imidazolowe analogi *aza*-BODIPY o dużym przesunięciu Stokesa (**H5**)....30
**2.3.8** Podsumowanie....33
**2.3.9** Literatura....33
**3** Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych....39
**3.1** Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego omówionego w p. 2) opublikowanych prac naukowych....39
**3.1.1** Lista publikacji opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora....39
**3.1.2** Lista publikacji opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora....40
**3.2** Patenty i zgłoszenia patentowe....43
**3.3** Wskaźniki dokonań naukowych....43
**3.4** Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach....43
**3.4.1** Jako kierownik....43
**3.4.2** Pozostałe granty....44
**3.5** Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową....44
**3.6** Udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych....45
**3.6.1** Konferencje międzynarodowe....45
**3.6.2** Konferencje krajowe....46
**3.7** Osiągnięcia dydaktyczne....46
**3.7.1** Kierownictwo i opieka nad pracami dyplomowymi na stopień inżyniera....46
**3.7.2** Kierownictwo i opieka nad pracami magisterskimi....47
**3.8** Działalność popularyzatorska....47
**3.8.1** Wykłady na zaproszenie....47
**3.8.2** Inne....47
**3.9** Recenzowanie projektów....47
**3.10** Recenzowanie publikacji naukowych....48

# 1 Dane osobowe habilitanta

**Imię i Nazwisko:** Rafał Antoni Loska

**Data i miejsce urodzenia:** 15.12.1978, Kraków

**Miejsce zatrudnienia:** Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk w Warszawie
ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa 42
tel.: +48 223432107, +48 602855591
e-mail: rafal.loska@icho.edu.pl

**Wykształcenie:**

| | |
|---|---|
| 1997 – 2002 | Studia Matematyczno-Przyrodnicze na Uniwersytecie Jagiellońskim, kierunek wiodący: chemia |
| 2002 | Magister chemii, Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków<br>Praca magisterska: *"Zastosowanie chemii wolnych rodników do modyfikacji peptydów. Otrzymywanie α,β-nienasyconych γ-laktamów"*<br>Promotorzy: Prof. dr hab. Maria Nowakowska (UJ), Dr Krzysztof Staliński (IChO PAN) |
| 2002 - 2006 | Studia doktoranckie w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie |
| 8.01.2007 | Doktor nauk chemicznych, Instytut Chemii Organicznej PAN w Warszawie<br>Praca doktorska (wyróżniona): *"Reakcje perfluorokarboanionów z elektrofilowymi arenami"*<br>Promotor: Prof. dr hab. Mieczysław Mąkosza |
| 12.2006 – – 03.2008 | Asystent w IChO PAN w zespole Prof. dr hab. Mieczysława Mąkoszy |
| 04.2008 – – 10.2009 | Staż podoktorski w zespole Prof. Dr Pierre Vogel'a, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Laboratoire de Glycochimie et de Synthèse Asymétrique (Szwajcaria) |
| 11.2009 – – 10.2011 | Staż podoktorski w zespole Prof. dr hab. Doroty Gryko w Instytucie Chemii Organicznej PAN, w ramach programu TEAM Fundacji Nauki |

Polskiej *„Nowe aktywatory cyklazy guanylowej jako potencjalne leki w chorobie wieńcowej”*

od 11.2011 Adiunkt w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie

**Kursy i szkolenia:**

2011 „Menadżer projektów badawczych" – szkolenie realizowane przez Wyższą Szkołę Finansów i Zarządzania w Warszawie w ramach Działania 4.2. „Rozwój kwalifikacji kadr systemu B+R i wzrost świadomości roli nauki w rozwoju gospodarczym", Priorytetu IV „Szkolnictwo wyższe i nauka", Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki

## 2 Opis badań naukowych w ramach wniosku habilitacyjnego

### *2.1 Tytuł osiągnięcia naukowego*

*(wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki):*

„Nowe reakcje dipolarnej cykloaddycji *N*-tlenków azyn i azoli”

### *2.2 Wykaz publikacji stanowiących podstawę wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego*

* - autor korespondencyjny

**H1.** R. Loska, M. Mąkosza*, *„New Synthesis of 2-Heteroarylperfluoropropionic Acids Derivatives via Reaction of Azine N-Oxides with Hexafluoropropene”*, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2577–2589. $IF_{2008}$ = 5.454

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań, wykonaniu wszystkich eksperymentów, oczyszczeniu i scharakteryzowaniu wszystkich nowych związków, oraz zaproponowaniu i weryfikacji mechanizmu reakcji N-tlenków z heksafluoropropenem, obejmującego produkt przejściowy o strukturze fluorku*

*acylowego. Przygotowałem też pierwotną wersję tekstu, łącznie z elementami graficznymi oraz część eksperymentalną. Mój udział procentowy szacuję na 85%.*

---

**H2.** R. Loska*, K. Szachowicz, D. Szydlik, *„Synthesis of Alkyl Aryl(heteroaryl)acetates from N-Oxides, 1,1-Difluorostyrenes, and Alcohols”*, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5706–5709. $IF_{2013}$ = 6.324

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań i określeniu ich celu naukowego. Ponadto, wykonałem syntezę i oczyszczenie niektórych spośród wyjściowych N-tlenków oraz większości wyjściowych 1,1-difluorostyrenów. Przeprowadziłem optymalizację reakcji cykloaddycji będącej przedmiotem publikacji, prowadzonej obiema metodami, oraz wykonałem 20 z 22 przykładowych reakcji cykloaddycji, potwierdzając strukturę i czystość docelowych arylo(heteroarylo)octanów alkilowych. Wykonałem też 5 przykładów otrzymywania 2-benzylowych pochodnych imidazoli w reakcji w obecności wody jako nukleofila oraz przeprowadziłem eksperyment potwierdzający hipotezę o spontanicznej dekarboksylacji kwasów arylo(heteroarylo)octowych poprzez hydrolizę odpowiedniego estru. Wykonałem wszystkie widma NMR. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną (Supporting Information), wysłałem publikację do wydawcy czasopisma oraz przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 90%.*

---

**H3.** R. Loska*, P. Bukowska, *„A three-component synthesis of aryl(heteroaryl)acylamides”*, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9872–9882. $IF_{2015}$ = 3.559

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań i określeniu ich celu naukowego. Ponadto, wykonałem syntezę większości wyjściowych 1,1-difluorostyrenów, optymalizację reakcji cykloaddycji będącej przedmiotem publikacji (Tabela 2), a także badania reakcji 3-tlenku 1-benzylo-4,5-dimetyloimidazolu z p-toluidyną i dietyloaminą oraz 1,1-difluorostyrenów o różnym charakterze elektronowym (Schemat 2). Wykonałem większość przykładów reakcji N-tlenków z 1,1-difluorostyrenami w obecności amin, oczyściłem i scharakteryzowałem otrzymane arylo(heteroarylo)acyloamidy, oraz przeprowadziłem syntezę i charakteryzację amidów z czwartorzędowym atomem węgla przy pierścieniu heterocyklicznym (Schemat 4). Przeprowadziłem eksperymenty dwuetapowego otrzymywania amidów, obejmujące też obserwację i charakteryzację produktu pośredniego o strukturze fluorku acylowego metodami NMR. Przeprowadziłem reakcję cykloaddycji z udziałem monofluoroalkenu i potwierdziłem strukturę produktu (Schemat 7). Wykonałem wszystkie widma NMR. Opracowałem wszystkie wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z elementami graficznymi (włączając dyskusją mechanistyczną) oraz część eksperymentalną („Experimental” i „Supporting Information”), wysłałem publikację do wydawcy czasopisma oraz przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 95%.*

**H4.** M. Szpunar, R. Loska*, *„A General Synthesis of Bis(o-azaheteroaryl)methane Derivatives from N-Oxides of Azines and Azoles”*, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2133–2137. $IF_{2015}$ = 3.068

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań i określeniu ich celu naukowego. Ponadto, opracowałem dwie drogi syntezy estrów metylowych kwasów 2-(2'-heteroarylo)-3,3,3-trifluoropropionowych, wykonałem ich syntezę, oczyszczenie i charakteryzację (Schemat 3). Brałem udział w optymalizacji reakcji cykloaddycji prowadzącej do estrów bis(heteroarylo)octowych. Oczyściłem też niektóre z nich i potwierdziłem ich strukturę metodami spektroskopowymi. Wykonałem większość widm NMR. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Supporting Information”). Wysłałem publikację do wydawcy czasopisma oraz przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 50%.*

---

**H5.** P. Bukowska, J. Piechowska, R. Loska*, *„Azine-imidazole aza-BODIPY analogues with large Stokes shift”*, *Dyes and Pigments* **2017**, *137*, 312–321. $IF_{2016}$ = 3.473

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań i określeniu ich celu naukowego. Wykonałem też pierwsze eksperymenty cykloaddycji izocyjanianów i N-tlenków prowadzącej do ligandów bis(heteroarylo)aminowych i brałem udział w jej optymaplizacji. Wykonałem syntezę jednego z kompleksów z $BF_2$. Zajmowałem się potwierdzeniem struktury ligandów bis(heteroarylo)aminowych i ich kompleksów z fluorkiem boru metodami spektroskopowymi. Wykonałem analizę zależności wartości przesunięcia Stokesa od polarności rozpuszczalnika z wykorzystaniem równania Lipperta-Matagi, a także przeprowadziłem i zinterpretowałem obliczenia teoretyczne. Wykonałem wszystkie widma NMR oprócz $^{11}B$ NMR. Opracowałem wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z cytowaną literaturą i elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Experimental” oraz „Supporting Information”). Wysłałem publikację do wydawcy czasopisma oraz przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Mój udział procentowy szacuję na 45%.*

---

**H6.** R. Loska*, *„Dipolar cycloaddition of N-oxides of azines and azoles to difluoroalkenes”*, w: *Targets in Heterocyclic Systems*, O. A. Attanasi, P. Merino, D. Spinelli (eds.); Società Chimica Italiana, Rzym 2015; tom 19, str. 101–127.

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji rozdziału, zebraniu i dokonaniu przeglądu literatury, zredagowaniu tekstu i przygotowaniu elementów graficznych, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi na recenzje oraz wprowadzeniu odpowiednich poprawek. Mój udział procentowy szacuję na 100%.*

---

**H7.** R. Loska*, *„Recent Advances in Cycloaddition Reactions of Heterocyclic N-Oxides”*, w: *Topics in Heterocyclic Chemistry*, O. Larionov (ed.); Springer, 2017, DOI: 10.1007/7081_2017_2

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji rozdziału, zebraniu i dokonaniu przeglądu literatury, zredagowaniu tekstu i przygotowaniu elementów graficznych, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi na recenzje oraz wprowadzeniu odpowiednich poprawek. Mój udział procentowy szacuję na 100%.*

## *2.3 Omówienie osiągnięcia naukowego*

### *2.3.1 Wprowadzenie*

Aromatyczne związki heterocykliczne zawierające w pierścieniu atom azotu z wolną parą elektronową, czyli azyny (pirydyny, chinoliny, itp.) oraz azole (imidazole, tiazole, itp.) zajmują centralne miejsce w chemii związków heterocyklicznych, zarówno ze względu na bardzo szerokie i różnorodne zastosowania praktyczne, jak i nadzwyczaj bogatą chemię.[1] Pierścienie azyn i azoli stanowią prawdopodobnie najczęściej występujący motyw strukturalny w nowo opracowywanych i wprowadzanych na rynek środkach farmaceutycznych.[2] Motyw ten występuje również w licznych produktach naturalnych.[3] Pochodne azyn i azoli są też rozpowszechnione wśród środków ochrony roślin, mają też ogromne znaczenie w chemii koordynacyjnej i katalizie, a także w chemii nowych materiałów, np. w opracowywaniu struktur metaloorganicznych (ang. *metal-organic frameworks,* MOF),[4] organicznych półprzewodników[5] lub otrzymywaniu cieczy jonowych z pochodnych imidazoli.[6] Szczególne znaczenie we wszystkich wymienionych wyżej dziedzinach mają pochodne aromatycznych heterocykli azotowych zawierające w pierścieniu podstawniki fluorowane, zwłaszcza grupę trójfluorometylową.[7]

Jednym z bardzo ważnych i intensywnie rozwijanych w ostatnich latach zastosowań związków heteroaromatycznych zawierających azot jest też projektowanie i synteza substancji o pożądanych własnościach fotofizycznych, zwłaszcza barwników fluorescencyjnych do celów obrazowania, barwników laserowych, fotokatalizatorów i sensybilizatorów, materiałów do produkcji fotoluminescencyjnych diod organicznych, itp.[8,9] Jednym z najbardziej spektakularnych przykładów, jeśli chodzi o powszechność zastosowania oraz znakomite właściwości, jest układ 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacenu, określany skrótem BODIPY (ang. *BOron DIPYrromethene*). Barwniki fluorescencyjne BODIPY charakteryzuje bardzo dobra wydajność kwantowa fluorescencji, wąskie pasma absorpcji i emisji, możliwość dostosowywania ich położenia w szerokim zakresie długości fal poprzez modyfikację struktury, a także duża trwałość chemiczne i fotochemiczna.[9,10] Ich istotnym ograniczeniem jest jednak bardzo niewielka wartość przesunięcia Stokesa, czyli znaczne pokrywanie się pasm absorpcji i emisji, co powoduje samoabsorpcję i związane z nią ograniczenie zastosowania BODIPY m. in.

w technikach obrazowania. Pokrewną, ale nieco odrębną wadą BODIPY jest silne wygaszanie fluorescencji w wyniku agregacji cząsteczek w fazie stałej w wyniku oddziaływań typu π-π. W związku z tym, w ostatnich latach prowadzone są bardzo intensywne badania w kierunku projektowania i otrzymywania kompleksów boru, w których symetryczny ligand dipirometanowy, charakterystyczny dla klasycznych BODIPY, zastąpiony jest ligandem niesymetrycznym, zawierającym inne niż pirol układy heterocykliczne. W cząsteczkach takich barwników, relaksacja geometrii molekularnej w stanie wzbudzonym przed emisją promieniowania pozawala „odsunąć" pasmo emisji od pasma absorpcji,[11] a ponadto niesymetryczne cząsteczki wykazują mniejszą skłonność do agregacji w fazie skondensowanej i utraty energii wzbudzenia w procesach bezpromienistych. Oprócz desymetryzacji klasycznego rdzenia BODIPY przez wprowadzanie zróżnicowanych podstawników donorowych i akceptorowych,[12] lub łączenie go z innymi chromoforami w tzw. diady i triady optyczne,[13] prowadzono w ostatnich latach intensywne badania mające na celu otrzymania chromoforów zbliżonych budową do BODIPY, będących kompleksami typu N–B–N oraz N–B–O. W takich związkach, atom boru może być skompleksowany pomiędzy heterocyklem azotowym a amidkowym, iminowym lub imidowym atomem azotu[14] lub fenolanowym atomem tlenu,[15] lub pomiędzy dwoma różnymi układami heterocyklicznymi innymi niż pirol, połączonymi bezpośrednio[16] lub poprzez atom mostkowy (*mezo*), podobnie jak w dipirometanach.[17] Interesujące własności fotofizyczne, tj. słabą fluorescencję w fazie krystalicznej i batochromowe przesunięcie absorpcji i emisji, wykazują nawet analogi symetryczne lub o symetrii zaburzonej w niewielkim stopniu, ale zawierające dwa pierścienie azynowe zamiast pirolowych.[18]

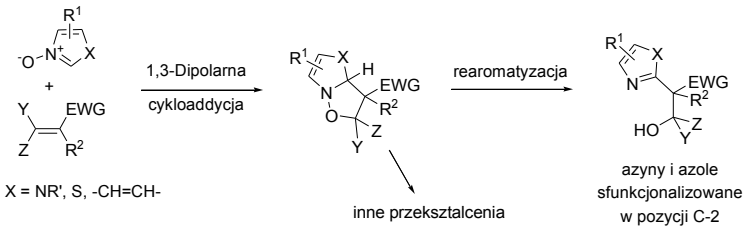
Poszukiwanie nowych, efektywnych i ogólnych metod otrzymywania wysoce sfunkcjonalizowanych pochodnych azyn i azoli o zadanej strukturze ciągle stanowi jedno z najważniejszych wyzwań współczesnej syntezy organicznej.[1] Ważną i obszerną gałąź syntezy heterocykli azotowych stanowią metody polegające na zamknięciu pierścienia acyklicznych prekursorów, najczęściej na drodze kondensacji lub reakcji katalizowanych metalami przejściowymi.[3, 19]

Innym podejściem jest wprowadzanie podstawników do już istniejącego aromatycznego pierścienia heterocyklicznego. Obecność atomu azotu z wolną parą elektronową, która formalnie nie bierze udziału w sekstecie aromatycznym, nadaje pierścieniom azyn i azoli charakter elektronodeficytowy i sprawia, że są one podatne na atak nukleofilowy, a zatem chętnie wstępują w reakcje aromatycznego postawienia nukleofilowego np. atomu halogenu ($S_NAr$). Coraz większe znaczenie w syntezie azyn i azoli, zawierających w pierścieniu różnorodne podstawniki o nieraz złożonej budowie, zyskują jednak reakcje polegające na funkcjonalizacji pozycji zajmowanej przez atom wodoru. Ich główną zaletą jest fakt, że nie wymagają one uprzedniego przygotowywania prekursorów zawierających w odpowiednich pozycjach np. dobre grupy opuszczające. Opracowano dość ogólne metody oparte na reakcjach

zastępczego i oksydatywnego nukleofilowego podstawienia wodoru w układach heterocyklicznych,[20] reakcjach podstawienia wolnorodnikowego,[21] reakcjach typu Cziczibabina,[22] selektywnym deprotonowaniu za pomocą zasad litowych,[23] a także różnorodne metody funkcjonalizacji azyn poprzez addycję nukleofilową do soli *N*-acylo- bądź *N*-alkiloazyniowych.[24] Bardzo intensywne badane są reakcje C–H-aktywacji[25] pierścieni heteroaromatycznych azyn[26] i azoli[27] katalizowane metalami przejściowymi. Wszystkie powyższe typy reakcji znalazły też zastosowanie w rozwijanych intensywnie, zwłaszcza w ostatnich latach, metodach wprowadzania do pierścienia heteroaromatycznego podstawników fluorowanych.[7(c), (d), 28]

Aromatyczne *N*-tlenki[29] są łatwo dostępnymi pochodnymi azyn i azoli.[30] Obecność atomu tlenu o formalnym ładunku ujemnym powoduje, że *N*-tlenki są nie tylko użytecznymi substratami w tak klasycznych reakcjach z elektrofilami jak np. nitrowanie, ale również katalizowana kompleksami palladu aktywacja wiązań C–H w pierścieniach azyn[31] i azoli,[27(f),(g),32] selektywne deprotonowanie,[23(a)] reakcje rodnikowe[33] czy nukleofilowe podstawienie wodoru.[20(c),34] *N*-Tlenki ulegają także charakterystycznym reakcjom, niedostępnym dla wyjściowych (nieutlenionych) układów heterocyklicznych, takim jak nukleofilowe podstawienie typu *cine*[35] z udziałem reagentów metaloorganicznych[36] lub słabszych nukleofili,[37] w którym *N*-tlenkowy atom tlenu pełni rolę grupy opuszczającej, zazwyczaj po odpowiednim zaktywowaniu.

Szczególną cechą aromatycznych *N*-tlenków jest fakt, iż w ich strukturze można wyróżnić fragment 1,3-dipola o budowie analogicznej do nitronu. Zdolność *N*-tlenków do ulegania reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji[38] otwiera nowe, alternatywne możliwości selektywnej funkcjonalizacji pierścienia heteroaromatycznego w pozycji sąsiadującej z atomem azotu, z utworzeniem nowego wiązania węgiel-węgiel lub węgiel-heteroatom (Schemat 1). Poszukiwanie nowych, ogólnych wariantów tej reakcji, umożliwiających otrzymywanie złożonych pochodnych azyn i azoli, stanowi przewodni motyw niniejszej rozprawy.

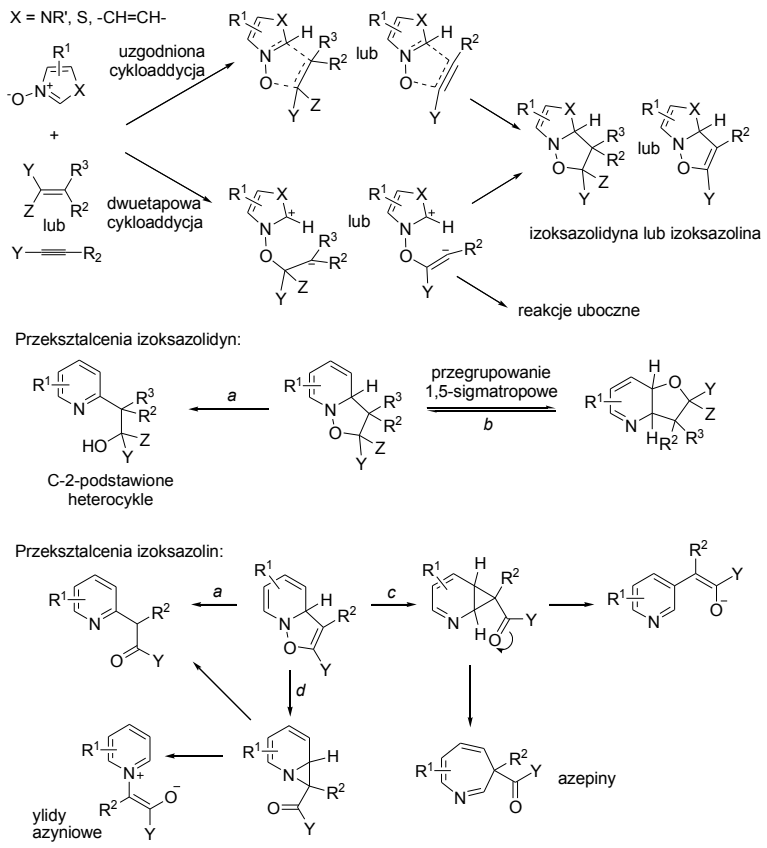



**Schemat 1** Wprowadzanie nowych podstawników do pierścieni azyn i azoli na drodze 1,3-dipolarnej cykloaddycji ich *N*-tlenków

### *2.3.2 Dipolarna cykloaddycja N-tlenków azyn i azoli. Cele pracy*

1,3-Dipolarna cykloaddycja aromatycznych *N*-tlenków do wiązań wielokrotnych węgiel-węgiel lub węgiel-heteroatom wiąże się z utworzeniem nowego wiązania w pozycji C-2 (tzn. sąsiadującej z ugrupowaniem $N^+–O^-$) pierścienia aromatycznego, dlatego może stanowić metodę jego selektywnej funkcjonalizacji (Schemat 1). Ze względu na towarzyszącą cykloaddycji utratę stabilizacji rezonansowej pierścienia aromatycznego, azyny i azole są znacznie mniej aktywnymi 1,3-dipolami niż ich acykliczne odpowiedniki, czyli nitrony. Jeśli reakcja *N*-tlenku z dipolarofilem zachodzi jako cykloaddycja uzgodniona (ang. *concerted*), zazwyczaj należy ona do pierwszego lub ewentualnie drugiego typu w klasyfikacji Sustmanna.[39] *N*-Tlenki reagują najchętniej z dipolarofilami ubogimi w elektrony. Niesymetryczna budowa *N*-tlenków jako dipoli (z jednej strony silnie nukleofilowy atom tlenu, z drugiej umiarkowanie aktywny atom węgla zaangażowany w układ aromatyczny) powoduje jednak, że wykazują one dużą tendencję do ulegania cykloaddycji na sposób dwuetapowy, poprzez produkt przejściowy o charakterze betainy. Taki mechanizm jest szczególnie uprzywilejowany w przypadku addycji do silnie elektronodeficytowych wiązań wielokrotnych, kiedy przejściowy ładunek ujemny może być efektywnie stabilizowany. W drugim etapie, atak nukleofilowy ujemnie naładowanego atomu na dodatnio naładowany pierścień aromatyczny prowadzi do produktu formalnej cykloaddycji, jednak możliwe są również inne, konkurencyjne procesy, prowadzące do takich produktów ubocznych jak odtlenione azyny i imidazole, bądź pirydynony, imidazolidony, itp. (Schemat 2).

W wyniku cykloaddycji aromatycznych *N*-tlenków do, odpowiednio, wiązań podwójnych lub potrójnych, powstają produkty przejściowe o strukturze bicyklicznych izoksazolidyn lub izoksazolin (ewentualnie ich hetero-analogów w przypadku cykloaddycji do wiązań węgiel-heteroatom), które jednak rzadko można wydzielić czy nawet zaobserwować w mieszaninie reakcyjnej, ulegają one bowiem dalszym przekształceniom (Schemat 2).[38] Rodzaj tych przekształceń zależy przede wszystkim od struktury obu partnerów reakcji, a siłą napędową przynajmniej niektórych spośród nich jest odtworzenie aromatycznego charakteru pierścienia wyjściowego *N*-tlenku. W przypadku *N*-tlenków azyn, mogą one polegać np. na przegrupowaniach sigmatropowych obejmujących rozerwanie wiązania N–O z utworzeniem produktów zawierających pierścień furanowy lub azyrydynowy skondensowany z wyjściowym układem heterocyklicznym (ścieżki *b*, *c*, *d*, Schemat 2). Inną ogólną drogą rozpadu przejściowych izoksazolidyn jest heterolityczne rozerwanie wiązania N–O, z odtworzeniem aromatycznego charakteru pierścienia azynowego lub azolowego, zawierającego nowy podstawnik w pozycji sąsiadującej z atomem azotu (ścieżka *a*, Schemat 2). Proces ten jest podstawą reakcji badanych w niniejszej rozprawie.




**Schemat 2** Dipolarna cykloaddycja aromatycznych *N*-tlenków do wiązań podwójnych i potrójnych oraz najważniejsze przekształcenia przejściowych adduktów

Możliwość zachodzenia różnorodnych reakcji ubocznych zarówno na etapie biegnącej poprzez betainę cykloaddycji, jak i dalszych przekształceń cykloadduktu, zapewne spowodowała, że przez długi czas cykloaddycja aromatycznych *N*-tlenków nie była wykorzystywana jako ogólna, selektywna metoda funkcjonalizacji pierścieni heteroaromatycznych. Przez wiele lat znane były jedynie odosobnione przykłady reakcji zachodzących w kontrolowany sposób z udziałem określonych dipolarofili i *N*-tlenków, prowadzących do C-2-podstawionych produktów, jak np. cykloaddycja *N*-tlenku chinoliny z 1,3-bis(metoksykarbonylo)allenem,[40] tlenku pirydyny z 1,2-dibenzoiloacetylenem,[41] wybrane cykloaddycje tlenku benzimidazolu,[42] lub, nieco później, reakcje *N*-tlenków imidazoli z acetylonodikarboksylanem metylu.[43] Dopiero w ostatnich latach opracowano bardziej ogólne i użyteczne metody syntetyczne oparte na cykloaddycji *N*-tlenków połączonej z rearomatyzacją poprzez eliminację atomu tlenu (wg ścieżki *a*, Schemat 2). Na przykład, cykloaddycja *N*-tlenków chinolin i akrylanów pozwala na funkcjonalizację pozycji C-2 chinoliny, przy czym struktura produktów (2-hydroksy-3-(2'-chinolinylo)propioniany) wskazuje na całkowicie regioselektywną addycję atomu węgla C-2 pierścienia do terminalnego atomu węgla akrylanu, a *N*-tlenkowego atomu tlenu do C-α akrylanu, czyli odwrotną niż oczekiwana w przypadku

nukleofilowego ataku atomu tlenu *N*-tlenku na wiązanie podwójne akceptora Michaela.[44] Z kolei prowadzenie reakcji w obecności AcOH pozwala uzyskać 2-winylochinoliny z odpowiednich *N*-tlenków i akrylanów lub styrenów.[45] Odwrotną regioselektywność (tworzenie 3-hydroksy-2-(2'-imidazolilo)propionianów) obserwuje się natomiast dla cykloaddycji z udziałem tlenków imidazoli.[46] Opisano też niedawno powstawanie złożonych produktów heterocyklicznych w dość ogólnej reakcji *N*-tlenków chinazolin i alkilidenocyklopropanów w obecności soli miedzi, w której otwarciu ulega heterocykliczny pierścień chinazoliny, a nie utworzona w wyniku cykloaddycji izoksazolidyna.[47] Reakcja *N*-tlenków pirydyn z benzynem została początkowo opisana jako ogólna metoda 3-arylowania piydyn, zachodząca z przegrupowaniem [1,5]-sigmatropowym.[48] Późniejsze badania pozwoliły jednak stwierdzić, że w zależności od warunków, może ona przebiegać również wg ścieżki *a* na Schemacie 2, prowadząc do 2-(2'-hydroksyarylo)pirydyn.[49]

Istotne znaczenie z punktu widzenia metodologii syntezy 2-podstawionych azyn zyskały reakcje cykloaddycji *N*-tlenków do wiązań wielokrotnych węgiel-azot. Cykloaddycja do izocyjanianów, biegnąca poprzez cykloaddukt o strukturze oksadiazolonu, a następnie 1,5-sigmatropowe przegrupowanie do izolowalnej, skondensowanej 2,3-dihydroazyny, a wreszcie termiczną eliminację $CO_2$, znana była już od dawna jako metoda 2-aminowania niektórych azyn i azoli.[43(a), 50] W ostatnich latach, opisano ogólne metody aminowania azyn poprzez dwuetapową cykloaddycję do wytwarzanych *in situ* kationów nitryliowych[51] lub izocyjanianów acylowych.[52]

Szczególną klasą dipolarofili, które mogą reagować z *N*-tlenkami dając produkty formalnego podstawienia wodoru w pozycji sąsiadującej z atomem azotu, z utworzeniem nowego wiązania węgiel-węgiel, są 1,1-difluoroalkeny.[53] Reakcja heksafluoropropenu (HFP) z *N*-tlenkiem pirydyny i jego prostymi pochodnymi została opisana po raz pierwszy już w latach 60.[54] Stwierdzono, że w drastycznych warunkach (autoklaw, wysoka temperatura i ciśnienie) prowadzi ona do 2-tetrafluoroetylowych pirydyn, a wśród gazowych produktów reakcji stwierdzono obecność difluorofosgenu, fluorowodoru i dwutlenku węgla.

Głównym, najbardziej ogólnym celem prac prowadzonych w ramach omawianego osiągnięcia naukowego było poszukiwanie nowych, efektywnych metod wprowadzania złożonych podstawników do pierścienia azyn i azoli na drodze reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji odpowiednich *N*-tlenków, przede wszystkim z wykorzystaniem słabo wcześniej zbadanej cykloaddycji z udziałem difluoroalkenów. W szczególności, cele prac obejmowały:

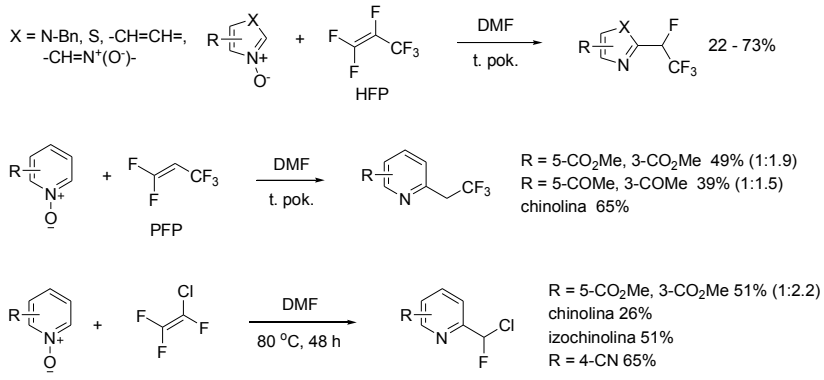
- opracowanie metod syntezy azyn i azoli z podstawnikami fluorowanymi
- wykorzystanie cykloaddycji difluoroalkenów do wprowadzania złożonych podstawników z ugrupowaniem estrowym lub amidowym
- opracowanie ogólnej metody syntezy niesymetrycznych, chelatujących ligandów zawierających dwa różne układy heterocykliczne

- syntezę i przebadanie własności fotofizycznych nowych analogów barwników fluorescencyjnych BODIPY, opartych o inne niż pirol układy heterocykliczne

### *2.3.3 Synteza pochodnych kwasów 2-heteroaryloperfluoropropionowych w reakcji N-tlenków azyn z heksafluoropropenem (**H1**)*

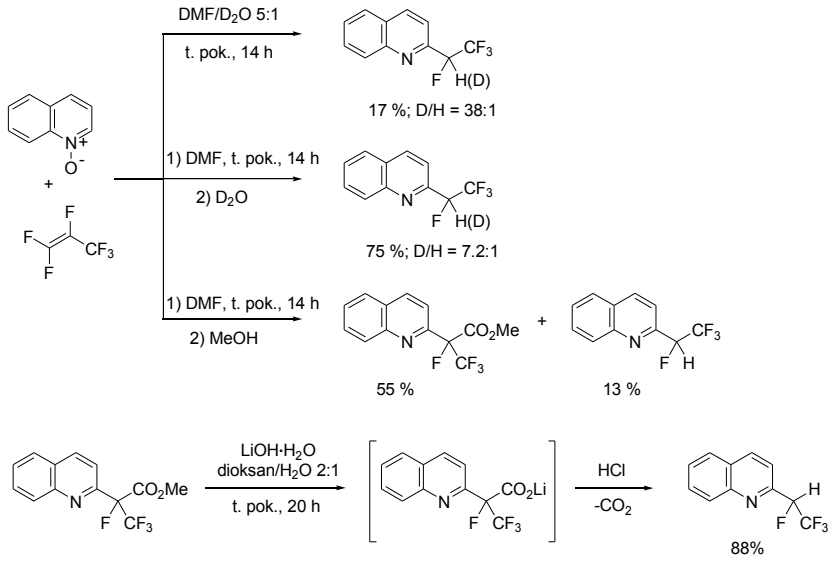
Wczesne doniesienia literaturowe dotyczące reakcji *N*-tlenków z heksafluoropropenem ($CF_2$=$CFCF_3$; HFP)[54] dostarczyły pierwszej inspiracji do podjęcia prac nad cykloaddycją *N*-tlenków azyn i azoli z perfluoroalkenami, jako potencjalnej metody selektywnego wprowadzania podstawników fluoroalkilowych do pierścieni heteroaromatycznych. Prace te wykonywane i omawiane były jeszcze w ramach rozprawy doktorskiej. Tutaj omówione zostaną jedynie skrótowo, jako wstęp do omówienia późniejszych wyników.

Pierwszym efektem podjętych badań była obserwacja, iż reakcja HFP z *N*-tlenkami azyn i azoli ma charakter ogólny, jeśli chodzi o rodzaj pierścienia heterocyklicznego, prowadząc z dobrą wydajnością do pirydyn, chinolin, imidazoli i tiazoli podstawionych w pozycji C-2 grupą 1,2,2,2-tetrafluoroetylową (Schemat 3). Stwierdzono, że zachodzi ona również dla innych perfluoroalkenów: 2*H*-pentafluoropropenu ($CF_2$=$CHCF_3$; PFP) i chlorotrifuoroetylenu ($CF_2$=CFCl), dostarczając produktów z podstawnikiem, odpowiednio, -$CH_2CF_3$ lub -CHFCl. Co więcej, reakcja nie wymaga stosowania wysokich temperatur i ciśnień, lecz do jej efektywnego przeprowadzenia wystarczy skroplenie perfluoroalkenu w szklanej probówce ciśnieniowej zaopatrzonej w kran teflonowy, dodanie rozpuszczalnika i *N*-tlenku, a następnie prowadzenie reakcji w temperaturze pokojowej. Obserwowany wynik reakcji *N*-tlenków z HFP odpowiada regioselektywnej addycji terminalnego ugrupowania $CF_2$ alkenu do *N*-tlenkowego atomu tlenu, po której zachodzi utrata jednego atomu węgla z HFP w postaci difluorofosgenu ($CF_2$=O).



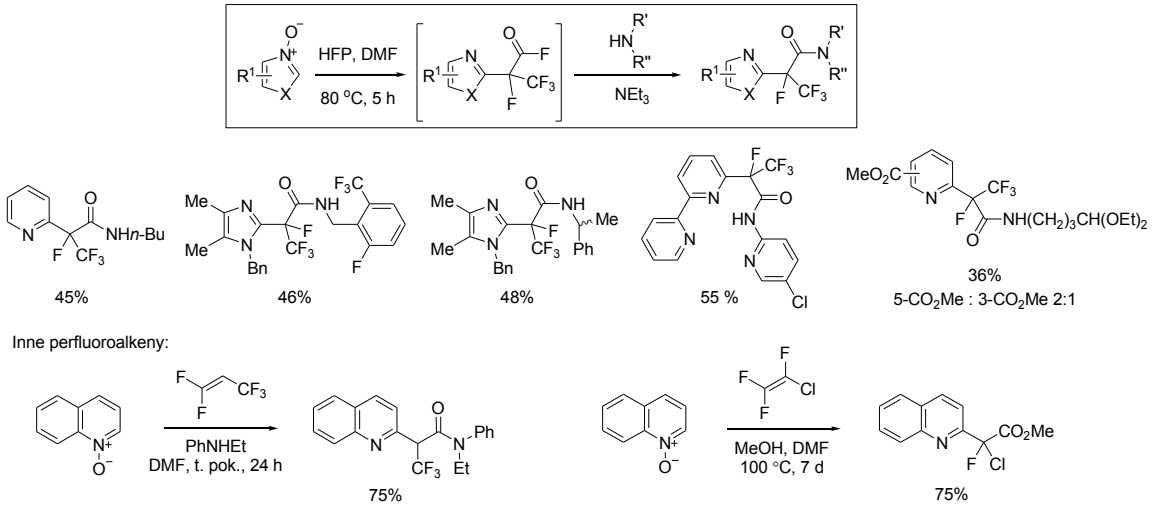

**Schemat 3** Otrzymywanie fluoroalkilowych pochodnych azyn i azoli

Najistotniejszym osiągnięciem było jednak odkrycie, że w zależności od warunków, tetrafluoroetylowe pochodne heterocykliczne nie muszą być jedynymi produktami reakcji *N*-tlenków z HFP. Stwierdzono, że reakcja *N*-tlenku chinoliny z HFP prowadzona w mieszaninie DMF/$D_2O$ prowadzi głównie do pochodnej chinoliny z deuterowanym podstawnikiem fluoroetylowym (Schemat 4). Dodanie $D_2O$ do mieszaniny reakcyjnej po 14 godz. prowadzenia rekcji w samym DMF również doprowadziło do powstania produktu z przewagą deuteru, D/H 7.2 : 1. Te obserwacje mogłyby być wyjaśnione poprzez założenie, że rozpad pośredniego cykloadduktu lub powstającego z niego na drodze rozerwania wiązania N–O α,α-difluoroalkoholu (patrz ścieżka *a*, Schemat 2) zachodzi dopiero w obecności wody. Dalsze eksperymenty wykazały jednak, że reakcja prowadzona w obecności metanolu (DMF/MeOH 5 : 1), lub zakończona poprzez dodanie MeOH (po odparowaniu gazowego HFP), daje jako główny produkt ester metylowy kwasu 2-(2'-chinolinylo)perfluoropropionowego (Schemat 4). Na tej podstawie sformułowano wniosek, że cykloaddycja aromatycznych *N*-tlenków z HFP i podobnymi difluoroalkenami zachodzi z wytworzeniem produktu pośredniego o strukturze fluorku α-heteroarylo-α-trifluorometyloacylowego, który akumuluje się w mieszaninie reakcyjnej, a po dodaniu czynnika nukleofilowego przekształca się w ester lub inną pochodną kwasu karboksylowego. Jeśli nukleofilem jest woda, powstaje wolny kwas, który ulega spontanicznej dekarboksylacji. Potwierdzeniem tego jest fakt, że hydroliza estru metylowego kwasu 2-(2'-chinolinylo)perfluoropropionowego pod wpływem $LiOH \cdot H_2O$ daje bezpośrednio i ilościowo produkt dekarboksylacji – 2-(1',2',2',2'-tetrafluoroetylo)chinolinę (Schemat 4).




**Schemat 4** Powstawanie różnych produktów w zależności od warunków prowadzenia reakcji cykloaddycji *N*-tlenku chinoliny z HFP

Badania nie ujęte już w pracy doktorskiej, ale opisane w publikacji **H1**, obejmowały opracowanie syntezy amidów α-heteroarylowych kwasów karboksylowych, (czyli inaczej azyn i azoli z podstawnikiem częściowo fluorowanym zawierającym ugrupowanie amidowe) na drodze reakcji *N*-tlenków azyn lub azoli z perfluoroalkenem, w obecności odpowiedniej aminy (Schemat 5). Synteza takich amidów napotkała na pewne trudności, ponieważ wiele amin reaguje bezpośrednio z tak elektrofilowymi alkenami jak HFP. Jednak, jak zaznaczono wyżej, fluorek acylowy wytworzony z *N*-tlenku i HFP akumuluje się w mieszaninie reakcyjnej, dlatego można najpierw wytworzyć go stechiometrycznie w bezpośredniej reakcji obu substratów w warunkach bezwodnych, a następnie dodać dowolny nukleofil. Stosując taka dwuetapową procedurę, otrzymano szereg amidów kwasów perfluoropropionowych podstawionych grupą α-heteroarylową, w tym nawet zawierających ugrupowania wrażliwe na warunki kwasowe. Podobnie, fluorowane amidy i estry otrzymano również z PFP i chlorotrifluoroetylenu (Schemat 5).




**Schemat 5** Otrzymywanie amidów fluorowanych α-heteroarylowych kwasów karboksylowych w dwuetapowej reakcji *N*-tlenków z perfluoroalkenami i aminami

### *2.3.4 Otrzymywanie α-arylo-α-heteroarylooctanów alkilowych z N-tlenków, 1,1-difluorostyrenów i alkoholi (**H2**)*

Większość znanych dotąd reakcji cykloaddycji aromatycznych *N*-tlenków zachodzi regioselektywnie w taki sposób, że atom tlenu *N*-tlenku przyłącza się do tego atomu wiązania

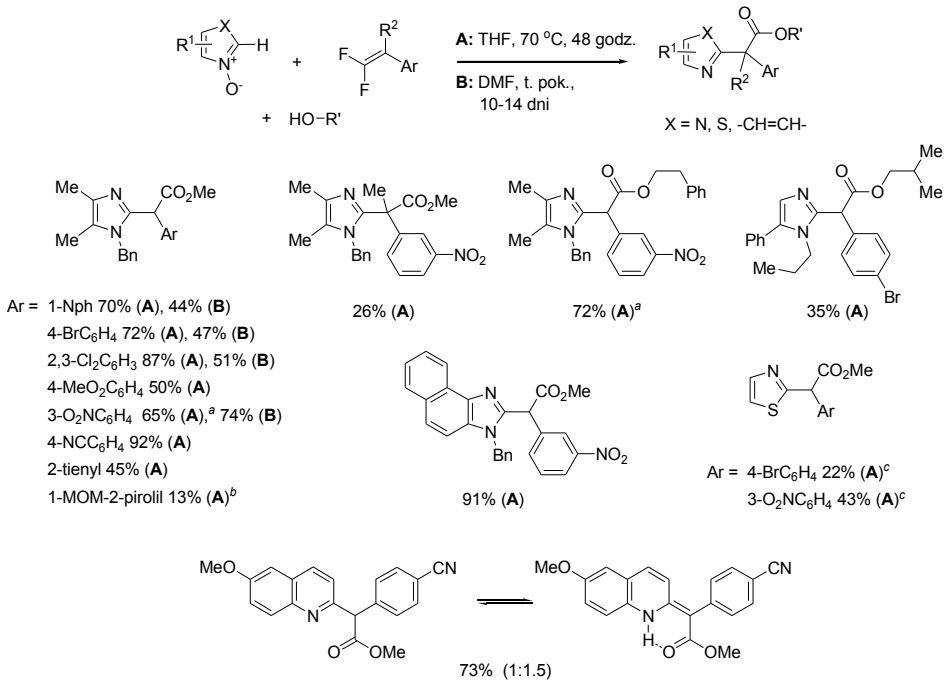
wielokrotnego w cząsteczce dipolarofila, który jest bardziej podatny na atak nukleofilowy. 1,1-Difluoroalkeny chętnie ulegają addycji nukleofilowej do terminalnego ugrupowania $CF_2$, zazwyczaj skutkującej podstawieniem atomu fluoru,[55] co niewątpliwe ma związek z całkowitą regioselektywnością opisanych wyżej reakcji cykloaddycji do perfluoroalkenów. Ponadto, obecność dwóch terminalnych atomów fluoru jest kluczowa dla dalszych przekształceń pierwotnego cykloadduktu, prowadzących do fluorku acylowego. W związku z tym, wydawało się interesujące sprawdzenie, czy dowolne 1,1-difluoroalkeny mogą zostać wprowadzone w reakcję z *N*-tlenkami w celu otrzymania pochodnych azyn i azoli z podstawnikami o dowolnej strukturze. Koncepcję tę udało się w znacznym stopniu zrealizować, tj. z udziałem 1,1-difluoroalkenów zawierających dodatkowo przy wiązaniu podwójnym podstawnik arylowy.

Terminalne difluoroalkeny są związkami dostępnymi na drodze wielu reakcji chemicznych, takich jak difluorometylenowanie związków karbonylowych w reakcji Wittiga[56] lub Julia,[57] katalizowane kompleksami palladu reakcje z udziałem difluorowinylowych reagentów metaloorganicznych,[58] oraz wiele innych.[59] Już w latach sześćdziesiątych Fuqua i współpracownicy opisali wykorzystanie jako prekursora difluoroylidu w reakcji Wittiga chlorodifluorooctanu sodu ($ClCF_2CO_2Na$),[56(a)] który jest łatwo dostępnym, bezpiecznym w użyciu oraz dla środowiska naturalnego reagentem fluoroorganicznym. Jego dekarboksylacja w temp. powyżej 100 °C w obecności $PPh_3$ i związków karbonylowych pozwala uzyskać 1,1-difluorostyreny zawierające trzy lub cztery podstawniki przy wiązaniu podwójnym. Reakcja ta okazała się znacznie bardziej ogólna i łatwiejsza do przeprowadzenia niż powszechnie stosowana metoda polegająca na użyciu $CF_2Br_2$, który jest lotny, drogi i praktycznie nie daje produktów difluorometylenowania ketonów.

Badania w obszarze cykloaddycji *N*-tlenków do 1,1-difluorostyrenów rozpoczęły się od prób reakcji 3-tlenku 1-benzylo-4,5-dimetyloimidazolu z 1,1-difluoro-2-(4'-bromofenylo)etenem i metanolem w DMF. Okazało się, że zachodzi ona powoli już w temperaturze pokojowej, prowadząc do oczekiwanego estru metylowego kwasu octowego z podstawnikiem 2-imidazolilowym w pozycji α. Optymalizacja warunków reakcji pozwoliła stwierdzić, że najlepsze wydajności tego produktu (do 80%) można uzyskać stosując rozpuszczalniki o umiarkowanej polarności, takie jak THF, AcOEt, dioksan lub aceton w temp. 70 °C. W tej samej temperaturze w rozpuszczalnikach mniej polarnych (toluen, 1,2-dichloroetan) reakcja biegnie znacznie wolniej, a w bardziej polarnych (DMF, NMP, w mniejszym stopniu MeCN) zachodzi szybko z niemal całkowitą konwersją substratów, ale z umiarkowaną wydajnością ze względu na powstawanie niezidentyfikowanych produktów ubocznych. Powstawania tych produktów można w znacznym stopniu uniknąć, prowadząc reakcję w DMF w temp. pokojowej, jednak uzyskanie wydajności porównywalnych z reakcją w THF w 70 °C wymaga bardzo długiego czasu, powyżej 10 dni. Chociaż ze stechiometrii reakcji wynika, że towarzyszy jej wydzielenie 2 moli HF na każdy mol substratów, dodatek

trietyloaminy lub pirydyny nie ma istotnego wpływu na wydajność produktu. Prowadzenie reakcji w samym MeOH jako rozpuszczalniku daje jedynie śladowe ilości produktu, prawdopodobnie z powodu silnej solwatacji wyjściowego *N*-tlenku poprzez tworzenie wiązań wodorowych z atomem tlenu o formalnym ładunku ujemnym.

Powyższa metoda funkcjonalizacji pozycji C-2 pierścienia aromatycznych *N*-tlenków poprzez wprowadzenie grupy α-aryloestrowej w miejsce atomu wodoru okazała się ogólna, jeśli chodzi rodzaj o układu heterocyklicznego (imidazol, tiazol, chinolina), charakter elektronowy grupy arylowej użytego 1,1-difluorostyrenu, a także rodzaj alkoholu (Schemat 6). 1,1-Difluorostyreny z podstawnikami donorowymi (zwłaszcza 4-metoksyfenyl, 2-pirolil) reagują wyraźnie wolniej niż te o pierścieniu ubogim w elektrony. Umiarkowane w niektórych przypadkach wydajności estrów α-arylo-α-heteroarylooctowych wynikają z niepełnej konwersji substratów, a nie tworzenia niepożądanych produktów rozkładu. W szczególności, nie obserwowano produktów mogących powstawać na drodze ataku nukleofilowego alkoholu na difluoroalken. Niestety, 1,1-difluoroalken podstawiony przy wiązaniu podwójnym grupą alkilową zamiast arylowej nie ulega reakcji z *N*-tlenkami nawet w stosunkowo drastycznych warunkach (DMF, 100 °C, 7 dni).




**Schemat 6** Cykloaddycja aromatycznych *N*-tlenków do 1,1-difluorostyrenów, w obecności alkoholi. [a] Reakcja w 40 °C. [b] Wydajność 93% w przeliczeniu na odzyskany difluorostyren. [c] 50 °C, 4 dni.

Produkt reakcji z udziałem *N*-tlenku 6-metoksychinoliny występuje jako mieszanina dwóch form tautomerycznych, z przewagą tej z egzocyklicznym wiązaniem podwójnym

(Schemat 6). Struktura ta jest prawdopodobnie stabilizowana przez wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe N–H···O=C, oraz sprzężenie elektronów pierścienia heterocyklicznego z grupą estrową. Z drugiej strony, utrata aromatyczności jednego pierścienia w bicyklicznym układzie aromatycznym, jakim jest chinolina, wiąże się ze stosunkowo niewielkim wydatkiem energetycznym.

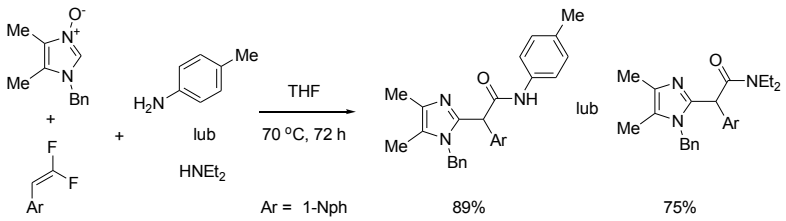
Zgodnie z oczekiwaniem, prowadzenie reakcji *N*-tlenków z 1,1-difluorostyrenami w obecności wody prowadzi do powstania z wysoką wydajnością odpowiednich pochodnych heterocyklicznych z podstawnikami benzylowymi w pozycji C-2, poprzez dekarboksylację tworzących się przejściowo kwasów α-arylo-α-heteroaryloctowych. Hydroliza zasadowa jednego z estrów metylowych pod wpływem $LiOH \cdot H_2O$ doprowadziła bezpośrednio, niemal ilościowo, do imidazolu podstawionego w pozycji C-2 grupą 1-naftylometylenową.

### *2.3.5 Trójskładnikowa synteza amidów arylo(heteroarylo)acylowych (**H3**)*

Wiązanie amidowe występuje powszechnie w układach biologicznych, a amidy są związkami dużym znaczeniu w chemii, biochemii i medycynie.[60] W szczególności, duże zainteresowanie wzbudzają w ostatnich latach nowe metody syntezy amidów α-aryloacylowych.[61] W związku z tym, istotnym rozszerzeniem opisanej powyżej metodologii funkcjonalizacji pierścieni azyn i azoli było opracowanie syntezy amidów z podstawnikiem α-heteroarylowym, będącej trójskładnikową reakcją *N*-tlenków, trzy- lub czteropodstawionych difluoroalkenów oraz amin, prowadzącej do strukturalnie zróżnicowanych produktów, w tym zawierających czwartorzędowy atom węgla w pozycji α, przyłączony bezpośrednio do pierścienia heterocyklicznego. Zastąpienie alkoholi aminami jako nukleofilami mającymi reagować z pośrednim produktem cykloaddycji o domniemanej strukturze fluorku acylowego nie było wbrew pozorom trywialne ze względu na fakt, że aminy jako stosunkowo aktywne nukleofile chętnie reagują bezpośrednio z fluoroalkenami, dając produkty addycji-eliminacji fluoru.[55] Procedura dwuetapowa, polegająca na wstępnej reakcji *N*-tlenku z samym 1,1-difluoroalkenem, a następnie dodaniu aminy, na ogół nie funkcjonuje w przypadku 1,1-difluorostyrenów. Problem ten zostanie omówiony dalej bardziej szczegółowo.

Wstępne eksperymenty wykazały, że w przypadku reakcji z udziałem *N*-tlenku, 1,1-difluorostyrenu i aminy konkurencja między procesem cykloaddycji a addycją nukleofilową aminy do difluoroalkenu zależy od nukleofiloweości/elektrofilowości dwóch ostatnich reagentów. Wyniki reakcji 3-tlenku 1-benzylo-4,5-dimetyloimidazolu z dwiema aminami o różnej nukleofilowości (pochodna aniliny oraz dietyloamina) oraz 1,1-difluorostyrenami o różnym charakterze elektronowym przedstawia Schemat 7. Reakcje difluorostyrenów z podstawnikiem 1-naftylowym lub 4-*tert*-butylofenylowym dały odpowiednie *N*-tolilo- i *N*,*N*-

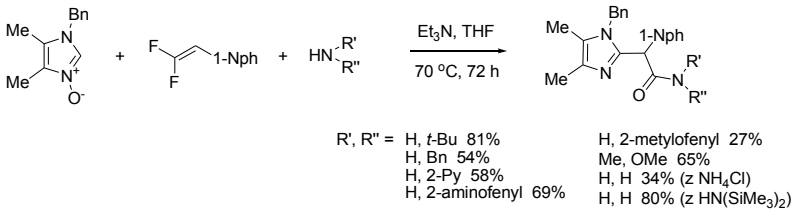
dietyloamidy z dobrą wydajnością, bez ubocznych produktów. Difluorostyren podstawiony w pierścieniu grupą 4-metoksylową również uległ wyłącznie reakcji cykloaddycji, jednak z niższą wydajnością ze względu na jego niższą aktywność względem *N*-tlenku. Z drugiej strony, cykloaddycja difluorostyrenu podstawionego w pierścieniu grupą elektronoakceptorową (4-$CO_2$Me) zachodzi efektywnie w obecności umiarkowanie nukleofilowej *p*-toluidyny (70%), a jednocześnie wyraźnie szybciej niż dla pozostałych styrenów, natomiast wydajność odpowiedniego *N*,*N*-dietyloamidu jest niska ze względu na powstawanie znacznych ilości produktów przyłączenia $HNEt_2$ do wiązania podwójnego w difluorostyrenie, głównie 1,1-bis(dietyloamino)-2-(4-metoksykarbonylofenylo)etenu.




| Ar = | 1-Nph | 89% | 75% |
|---|---|---|---|
| | 4-*tert*-$BuC_6H_4$ | 83% | 81% |
| | 4-$MeOC_6H_4$ | 23% | 36% |
| | 4-$MeO_2CC_6H_4$ | 70%[a] | 10% |

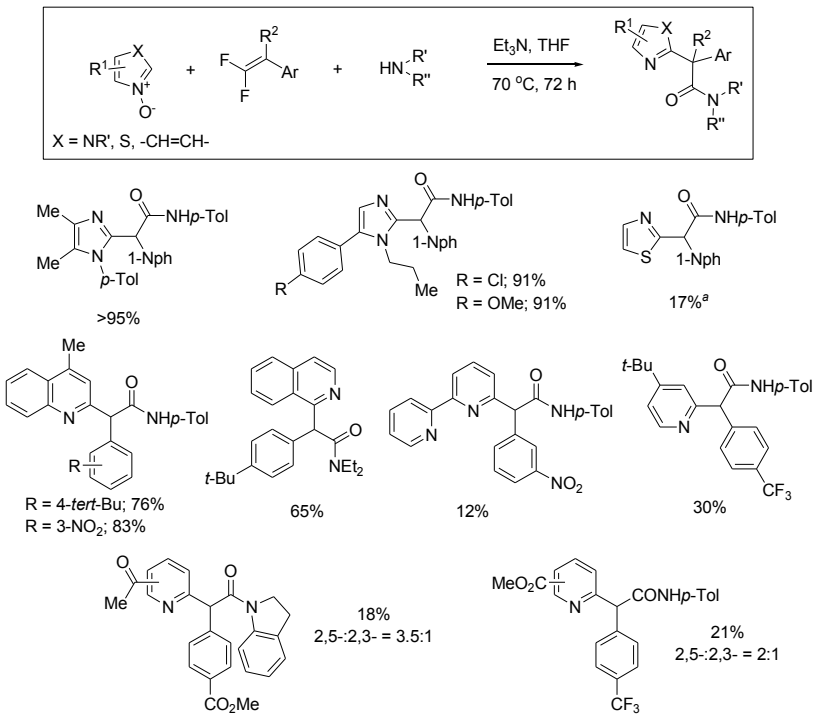
**Schemat 7** Reakcje *N*-tlenku imidazolu z aminami i 1,1-difluorostyrenami o różnym charakterze elektronowym. [a] Reakcja prowadzona przez 24 godz.

Oprócz powyższego ograniczenia, dotyczącego kombinacji zbyt nukleofilowych amin z silnie elektrofilowymi pochodnymi 1,1-difluorostyrenów, uzyskane wyniki świadczą o tym, że cykloaddycja aromatycznych *N*-tlenków i 1,1-difluorostyrenów w obecności amin jest ogólną metodą pozwalającą na otrzymanie zróżnicowanych strukturalnie amidów. I tak, reakcje pochodnej *N*-tlenku imidazolu z 1,1-difluoro-2-(1'-naftylo)etenem i różnorodnymi aminami przedstawia Schemat 8. Oczekiwane amidy otrzymano z amin pierwszo- (*tert*-$BuNH_2$, $BnNH_2$) i drugorzędowych, alifatycznych i aromatycznych. *o*-Fenylenodiamina dała selektywnie produkt acylowania tylko jednej grupy aminowej. Aniliny podstawione w pozycji *orto* dają niższe wydajności, prawdopodobnie ze względu na zawadę przestrzenną. Użycie *N*,*O*-dimetylohydroksyloaminy jako nukleofila pozwala uzyskać amidy Weinreba. Najprostsza amina, czyli amoniak, może być użyty jako sól amonowa, jednak lepsze wydajności amidów pierwszorzędowych uzyskuje się z użyciem heksametylodisilazydu, $HN(SiMe_3)$. Aniony fluorkowe wydzielone podczas tej reakcji umożliwiają usuniecie grup trimetylosililowych z atomu azotu.[62]




**Schemat 8** Otrzymywanie amidów z *N*-tlenku imidazolu, 1,1-difluoro-2-(1'-naftylo)etenu i amin

Synteza amidów α-arylo-α-heteroaryloacylowych jest też ogólna, jeśli chodzi o rodzaj pierścienia aromatycznego w wyjściowym *N*-tlenku. Oczekiwane amidy udało się uzyskać z tlenków różnie podstawionych imidazoli, tiazoli, chinolin i izochinolin, oraz pirydyn (Schemat 9). Te ostatnie wykazują najniższą aktywność, prawdopodobnie ze względu na największą utratę energii rezonansu pierścienia aromatycznego towarzyszącą cykloaddycji. Niesymetrycznie podstawione *N*-tlenki pirydyn, zawierające w pozycji C-3 grupy elektronoakceptorowe, dają w przewadze produkty 2,5-podstawione, czyli izomery o mniejszym zatłoczeniu sterycznym.

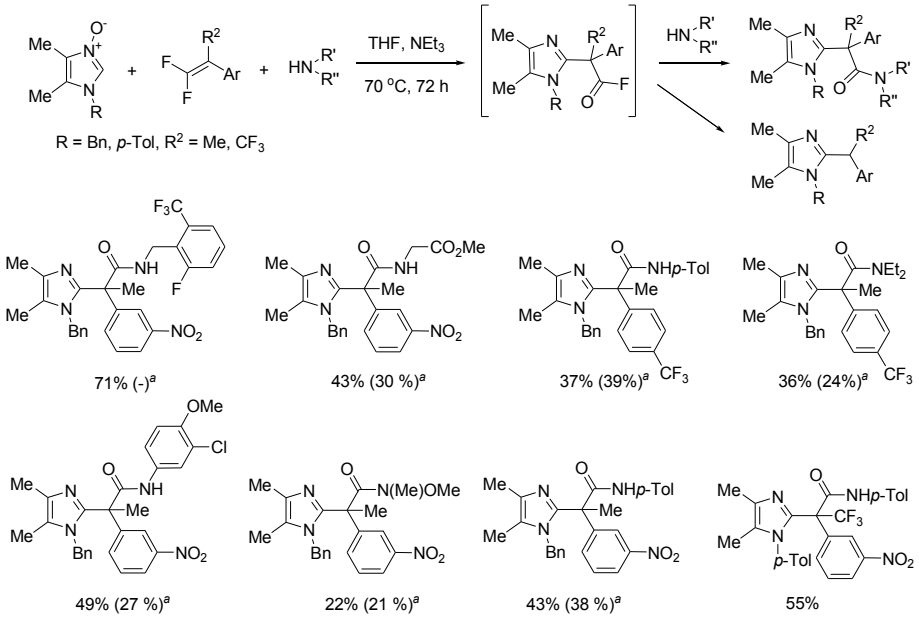



**Schemat 9** Otrzymywanie amidów w reakcji cykloaddycji *N*-tlenków azyn i azoli z 1,1-difluorostyrenami w obecności amin. [a] 50 °C, 4 dni.

Jednym z ważnych wyzwań syntezy organicznej jest otrzymywanie związków zawierających czwartorzędowe atomy węgla z czterema podstawnikami węglowymi, w tym

podstawione grupą $CF_3$.[63] Umożliwia to opisana powyżej synteza amidów, kiedy jako substrat użyty zostanie czteropodstawiony difluorostyren lub 2-arylowa pochodna perfluoropropenu. Takie styreny są jednak nieco mniej aktywnymi partnerami w reakcji cykloaddycji, a oprócz pożądanych amidów obserwowano powstawanie znacznych ilości produktów dekarboksylacji (Schemat 10).

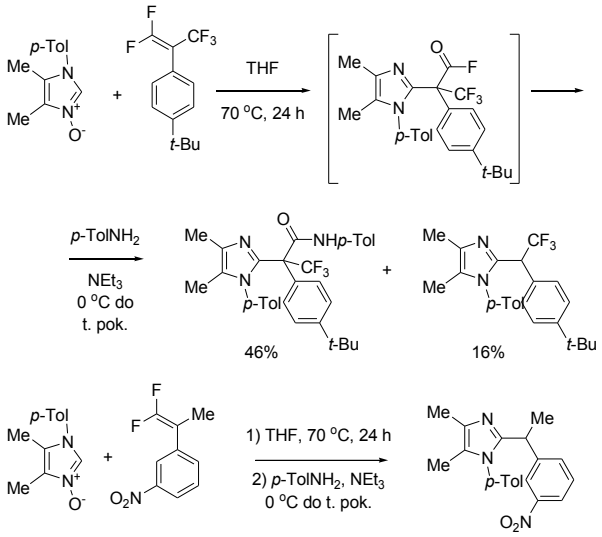
Reakcji *N*-tlenków z difluorostyrenami i amin bądź alkoholi towarzyszy utworzenie nowego centrum chiralności na atomie węgla α. W przypadku, gdy atom ten jest trzeciorzędowy, łatwo następuje epimeryzacja. Proces ten nie jest możliwy dla amidów z czwartorzędowym centrum chiralności, takich jak przedstawione na Schemacie 10. Próby kontroli konfiguracji tego centrum, np. poprzez użycie *N*-tlenków imidazoli z podstawnikami chiralnymi na atomie azotu pierścienia, nie pozwoliły jak dotąd uzyskać satysfakcjonujących wartości nadmiaru diastereoizomerycznego (najwyżej do ok. 50%), a jednocześnie wprowadzanie objętościowych podstawników powoduje dalsze zmniejszenie szybkości i wydajności reakcji *N*-tlenków z czteropodstawionymi difluoroalkenami.




**Schemat 10** Synteza α-imidazoliloamidów z czwartorzędowym atomem węgla α. [a] W nawiasach wydajność produktu ubocznego bez grupy amidowej

Dokładniejsze badania nad przebiegiem reakcji 1,1-difluorostyrenów z *N*-tlenkami wykazały, że jej mechanizm odbiega nieco od tego zaproponowanego wcześniej dla perfluoroalkenów. Bezpośrednia reakcja obu substratów w nieobecności czynnika nukleofilowego niekoniecznie prowadzi do ilościowego powstawania produktu pośredniego o domniemanej strukturze fluorku acylowego z podstawnikiem heteroarylowym przy węglu α.

Oznacza to, że nie zawsze możliwe jest przeprowadzenie trójskładnikowej reakcji na sposób dwuetapowy, tak jak w reakcjach *N*-tlenków z HFP i aminami (patrz Schemat 5). Na przebieg reakcji decydujący wpływ okazuje się mieć rodzaj podstawników obecnych przy wiązaniu podwójnym fluoroalkenu. Reakcja 1,1-difluorostyrenu podstawionego dodatkowo grupą $CF_3$ (pochodna 2-aryloperfluoropropenu) z 3-tlenkiem 4,5-dimetylo-1-toliloimidazolu, prowadzona przez 24 godz. w 70 °C, a następnie z *p*-toulidyną w obecności $NEt_3$, daje oczekiwany produkt acylowania z dobrą wydajnością, podobnie jak reakcja, w której wszystkie trzy substraty dodano na początku (Schemat 11). Z drugiej strony, analogiczna, dwuetapowa reakcja z udziałem czteropodstawionego 1,1-difluorostyrenu zawierającego grupę $CH_3$ zamiast $CF_3$ daje jedynie produkt alkilowania pozycji C-2 imidazolu, będący wynikiem rozpadu pośredniego fluorku acylowego lub α,α-difluoroalkoholu. Wskazuje to, że obecność silnie elektronoakceptorowej i dość objętościowej grupy $CF_3$ przy węglu α jest istotna dla trwałości pośredniego produktu cykloaddycji.

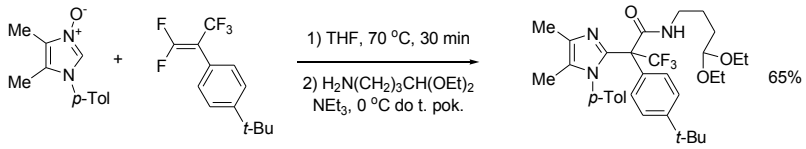



**Schemat 11** Próby rozdzielenia etapu cykloaddycji i etapu acylowania czynnika nukleofilowego w reakcji 1,1-difluorostyrenów z *N*-tlenkiem imidazolu

Występowanie fluorku α-heteroaryloacylowego o strukturze przedstawionej na Schemacie 11 jako produktu pośredniego w reakcji cykloaddycji 1,1-difluorostyrenu podstawionego grupą $CF_3$ i *N*-tlenku imidazolu zostało jednoznacznie potwierdzone metodami spektroskopii NMR. Kiedy substraty pierwszej reakcji ze Schematu 11 w ilościach równomolowych ogrzano do temperatury 70 °C w THF-$d_8$ w probówce NMR, po 30 minutach stwierdzono niemal ilościowe utworzenie fluorku acylowego. Został on zidentyfikowany na podstawie charakterystycznych sygnałów w widnie $^{19}F$ NMR (dublet grupy $CF_3$ przy -64.01 ppm, $^4J_{FF}$ = 11.7 Hz, kwartet atomu fluoru w COF przy 43.61 ppm, $^4J_{FF}$ = 11.9 Hz), podobnych do opisanych w literaturze dla

fluorków acylowych takich jak np. $CF_3CH_2COF$.[64] Również widma $^1H$ i $^{13}C$ NMR oraz DEPT wykazywały pełną zgodność z postulowaną strukturą.

Fakt, że 2-aryloperfluoropropen i *N*-tlenek imidazolu w nieobecności aminy tworzą z dobrą wydajnością fluorek acylowy, został wykorzystany w dwuetapowej procedurze otrzymywania amidu α-heteroarylo-α-trifluorometyloacylowego z aminy wrażliwej na warunki kwasowe, czyli acetalu dietylowego aldehydu 4-aminomasłowego (Schemat 12). Po dodaniu do mieszaniny reakcyjnej zawierającej fluorek α-heteroaryloacylowy, amina ta utworzyła w obecności $NEt_3$ odpowiedni amid z dobrą wydajnością, podczas gdy podobna reakcja, ale polegająca na dodaniu wszystkich reagentów naraz i ogrzewaniu do 70 °C, doprowadziła jedynie do skomplikowanej mieszaniny produktów.

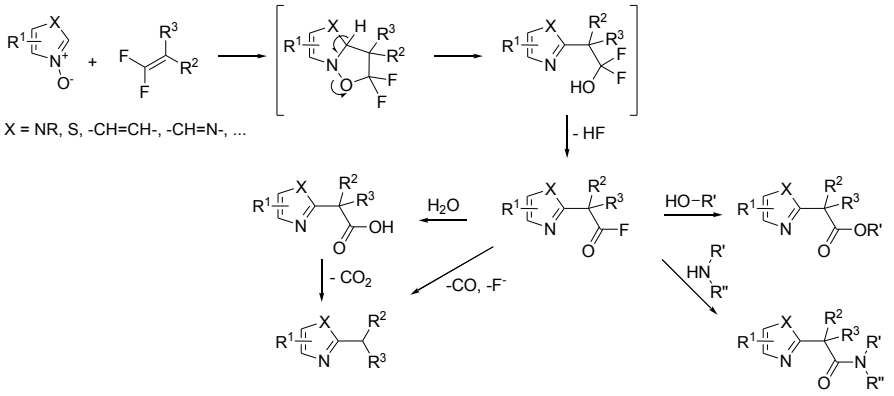



**Schemat 12** Otrzymywanie amidu wrażliwego na warunki kwasowe w reakcji dwuetapowej

Omawiane wyniki doprowadziły do sformułowania bardziej ogólnego mechanizmu reakcji *N*-tlenków z fluoroalkenami i czynnikami nukleofilowymi, który przedstawia Schemat 13. Reakcja rozpoczyna się od 1,3-dipolarnej cykloaddycji *N*-tlenku i alkenu, która przynajmniej w przypadku 1,1-difluorostyrenów jest etapem ograniczającym szybkość całej reakcji, ponieważ wydajność końcowego produktu zależy głównie od konwersji obu substratów. Cykloaddycja ta zachodzi efektywnie w rozpuszczalnikach o umiarkowanej lub niskiej polarności, dlatego przynajmniej w tych układach zachodzi najprawdopodobniej jako proces uzgodniony, a nie poprzez betainę. Tworzenie takiego produktu pośredniego wiązałoby się z powstawaniem produktów ubocznych, takich jak opisane w literaturze dla cykloaddycji *N*-tlenków do silnie elektrofilowych dipolarofili odtlenione imidazole[65] lub imidazolidony,[66] a także trwałe betainy obserwowane w reakcjach ylidów *N*-iminopirydyniowych.[67] Możliwe, że mechanizm etapu cykloaddycji zmienia się na dwuetapowy w polarnych rozpuszczalnikach takich jak DMF, w których rzeczywiście zachodzą skomplikowane procesy uboczne, przynajmniej w podwyższonej temperaturze.

Prawie jednoczesne tworzenie wiązań tlen-węgiel($CF_2$) oraz węgiel-węgiel jest też zgodne z obserwacją, że bardziej aktywnymi substratami są układy heterocykliczne o niższej energii stabilizacji rezonansowej, a trójpodstawione 1,1-difluorostyreny reagują znacznie szybciej niż cztero-. Większa aktywność 1,1-difluorostyrenów ubogich w elektrony wynika z mniejszej różnicy energii orbitali HOMO *N*-tlenku i LUMO dipolarofila. W przypadku 1,1-difluorostyrenów, za uzgodnioną cykloaddycją biegnącą w środowisku umiarkowanie polarnym

przemawia też fakt, że niesymetrycznie podstawione tlenki pirydyn, zawierające w pozycji C-3 grupy elektronoakceptorowe, dają w przewadze mniej zatłoczone sterycznie produkty 2,5-podstawione. Z kolei reakcje z udziałem bardziej elektrofilowych alkenów, takich jak HFP, difluoroalkeny z podstawnikiem heterarylowym omawiane w kolejnej sekcji, a także znane z literatury kationy nitryliowe (ulegające cykloaddycji dwuetapowej),[51(c)] przeważają produkty o 2,3-podstawionym pierścieniu pirydynowym. Ich powstawanie można wyjaśnić preferowanym oddziaływaniem pozycji pierścienia o większym cząstkowym ładunku dodatnim z atomem węgla dipolarofila obdarzanym ładunkiem ujemnym, a co za tym idzie, niższą energią aktywacji dla addycji nukleofilowej do pierścienia aromatycznego sąsiadującej z grupą akceptorową w drugim etapie dwuetapowej cykloaddycji.



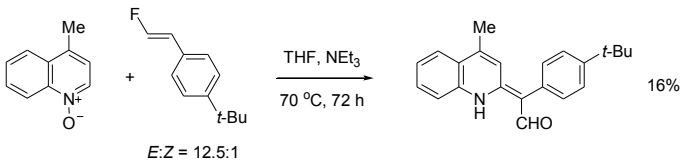

**Schemat 13** Mechanizm cykloaddycji aromatycznych *N*-tlenków i fluoroalkenów w obecności czynników nukleofilowych

Bezpośrednim produktem cykloaddycji jest bicykliczna difluoroizoksazolidyna, która ulega rearomatyzacji pierścienia azynowego lub azolowego poprzez oderwanie protonu od atomu węgla $sp^3$ z jednoczesnym heterolitycznym rozcięciem wiązania azot-tlen (Schemat 13). Eliminacja HF prowadzi do fluorku acylowego. Jeżeli nie zawiera on stabilizującej grupy $CF_3$ w pozycji α, wówczas ulega szybkiemu rozpadowi do 2-alkiloazyny lub 2-alkiloimidazolu, chyba że w mieszaninie reakcyjnej obecny jest nukleofil (amina lub alkohol), wtedy szybsza jest reakcja acylowania, prowadząca do estrów i amidów α-heteroarylowych kwasów karboksylowych. Reakcja fluorku acylowego z wodą daje wolny α-heteroarylowy kwas karboksylowy, który ulega spontanicznej dekarboksylacji. Stwierdzono, że spontaniczna dekarboksylacja podobnych kwasów jest procesem bardzo szybkim.[68] Z eksperymentów przedstawionych na Schemacie 11 wynika, że możliwy jest też rozpad samego fluorku acylowego lub difluoroalkoholu, zachodzący w nieobecności wody.

Można wyobrazić sobie też alternatywny mechanizm, rozpoczynający się od addycji–eliminacji nukleofila do difluoroalkenu, z utworzeniem enolu lub enaminy, ulegającej następnie

cykloaddycji do *N*-tlenku. Można go jednak wykluczyć z kilku powodów. Przynajmniej dla 2-aryloperfluoropropenu produkt przejściowy o strukturze fluorku acylowego został zaobserwowany spektroskopowo. Aminopodstawione fluoroalkeny, np. typu Ar(R)N–$C(CF_3)=CF_2$ są nieaktywne względem *N*-tlenków. Wreszcie, w przypadku reakcji difluorostyrenu 4-$MeO_2CC_6H_4CH=CF_2$ z *N*-tlenkiem i $HNEt_2$ (Schemat 7) addycja – eliminacja zachodzi efektywnie, do tego stopnia, że daje się wydzielić jej bezpośredni produkt, natomiast pożądany amid α-arylo-α-heteroaryloacylowy otrzymywany jest z bardzo niską wydajnością.

Dodatkowym potwierdzeniem mechanizmu zaproponowanego dla reakcji *N*-tlenków z difluorostyrenami jest wynik reakcji z monofluorostyrenem. 1-Fluoro-2-(4'-*tert*-butylofenylo)eten (*E* : *Z* 12.5:1) jest wyraźnie miej aktywny w reakcji z *N*-tlenkiem 4-metylochinoliny niż 1,1-difluorostyren z takim samym podstawnikiem arylowym, ale daje α-arylo-α-heteroarylopochodną acetaldehydu jako jedyny produkt, najprawdopodobniej przez eliminację HF z α-fluoroalkoholu (Schemat 14).



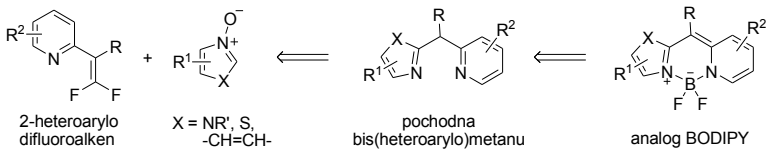

**Schemat 14** Cykloaddycja *N*-tlenku 4-metylochinoliny z monofluorostyrenem, prowadząca do aldehydu

### *2.3.6 Ogólna synteza pochodnych bis(o-azaheteroarylo)metanów z N-tlenków azyn i azoli (**H4**)*

Reakcja *N*-tlenków azyn i azoli z difluoroalkenami pozwala na wprowadzenie nowego podstawnika w pozycję C-2 pierścienia heteroaromatycznego. Jeśli ten nowy podstawnik zawiera drugi pierścień heteroaromatyczny z odpowiednio umiejscowionym atomem azotu z wolną parą elektronową, to końcowy produkt będzie miał własności chelatujące. Cel ten można osiągnąć, jeśli dipolarofil użyty w reakcji cykloaddycji będzie np. difluoroalkenem z podstawnikiem 2-heteroarylowym przy wiązaniu podwójnym (Schemat 15). Cykloaddycja *N*-tlenków do takich alkenów byłaby więc ogólną metodą konstruowania niesymetrycznych, aromatycznych ligandów typu *N*,*N* zawierających dwa różne, dowolnie wybrane układy heterocykliczne.

Bis(heteroarylo)metany złożone z dwóch identycznych heterocykli są dobrze znane i mają szerokie zastosowania, zwłaszcza w chemii koordynacyjnej,[69] katalizie,[70] chemii medycznej,[71] a także występują w strukturze niektórych produktów naturalnych.[72] Natomiast podobne związki, ale o niesymetrycznej budowie, zwłaszcza te zawierające jednocześnie układ pięcio- i sześcioczłonowy, są znacznie rzadsze i trudniej dostępne.[73] Opisano tylko nieliczne ogólne

metody ich otrzymywania: addycję 2-litopochodnych związków heteroaromatycznych do heteroarylowych aldehydów i ketonów[74] oraz reakcje sprzęgania katalizowane Pd.[75] Bis(pirydylo)metany, zawierające dwa różnie podstawione pierścienie pirydynowe, otrzymywano na drodze reakcji $S_NAr$ 2-halopirydyn z karboanionami 2-cyjanometylopirydyn.[76] Ta ostatnia metoda została wykorzystana przez Kubotę i współpracowników w syntezie nowej klasy analogów barwników fluorescencyjnych BODIPY, zawierających dwa pierścienie pirydynowe zamiast pirolowych.[18(a)] Opisane przez nich barwniki wykazywały interesujące własności optyczne, zwłaszcza znaczne przesunięcie Stokesa i fluorescencję w fazie stałej. Znaczenie analogów BODIPY, otrzymanych w oparciu o niesymetryczne ligandy bis(heteroarylowe), w szczególności zawierające pierścienie azynowe, omówiono we Wprowadzeniu. Celem tej części badań było opracowanie ogólnej metody otrzymywania niesymetrycznych bis(heteroarylo)metanów, a także odpowiednich kompleksów z fluorkiem boru, z zamiarem zbadania ich własności fotofizycznych (Schemat 15).




**Schemat 15** Otrzymywanie chelatujących bis(heteroarylo)metanów i analogów BODIPY na drodze 1,3-dipolarnej cykloaddycji *N*-tlenków

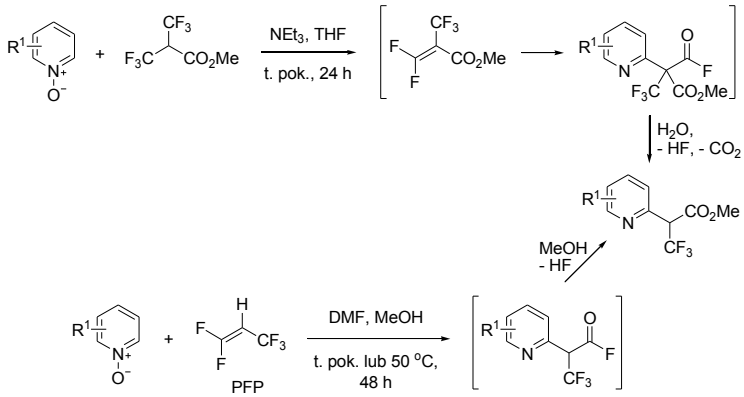
Wyniki opisane w poprzednich podrozdziałach sugerują, że cel ten może być zrealizowany po prostu przez syntezę odpowiednich 1,1-difluoro-2-heteroaryloalkenów, a następnie użycie ich w reakcji cykloaddycji z *N*-tlenkami. Otrzymanie potrzebnych alkenów okazało się jednak bardzo trudne. Próby uzyskania pochodnych 2-(2',2'-difluorowinylo)pirydyny z aldehydu 2-pirydynokarboksylowego bądź 2-acetylopiydyny na drodze znanych z literatury metod dilfuoroolefinowania związków karbonylowych, zwłaszcza tych wykorzystujących $ClCF_2CO_2Na/PPh_3$ lub $CF_2Br_2$,[56] zakończyły się niepowodzeniem ze względu na nietrwałość substratów i produktów w warunkach reakcji. 2-(2',2'-Difluorowinylo)pirydynę można otrzymać na drodze katalizowanej kompleksami palladu reakcji z udziałem organometalicznych reagentów difluorowinylowych,[77] jednak ze względu na stawiany cel (ogólna metoda syntezy bis(heteroarylo)metanów zawierających *dowolne* układy heteroaromatyczne) to podejście wydawało się niepraktyczne.

Cykloaddycja aromatycznych *N*-tlenków z perfluoroalkenami jest prostą, łagodną i selektywną metodą wprowadzania w pozycję C-2 podstawników częściowo fluorowanych, takich jak $CH_2CF_3$ lub $CHFCF_3$. Eliminacja HF z tego typu pochodnych powinna prowadzić do heteroarylowych difluorostyrenów. Takie podejście do syntezy bis(heteroarylo)metanów

wydawało się o tyle eleganckie i praktyczne, że oba układy heterocykliczne obecne w docelowym związku pochodziłyby z dwóch dowolnie wybranych *N*-tlenków, funkcjonalizowanych kolejno w pozycji C-2 w dwóch etapach cykloaddycji z difluoroalkenami. Rzeczywiście, koncepcję tę udało się w pełni zrealizować.

Początkowo, podjęto próby eliminacji HF pod wpływem zasady z 2-(1',2',2',2'-tetrafluoroetylo)- oraz 2-(2',2',2'-trifluoroetylo)chinoliny, związków dostępnych z *N*-tlenku chinoliny i, odpowiednio, HFP lub PFP. Reakcję eliminacji udało się przeprowadzić w obecności LiHMDS oraz $BF_3{\cdot}OEt_2$, który kompleksuje tworzące się w reakcji aniony fluorkowe.[78] Wobec jego braku, aniony $F^-$ przyłączają się ponownie do wiązania podwójnego $C{=}CF_2$, powodując oligomeryzację pożądanego difluoroalkenu. Obie pochodne chinoliny (dwu- i trójfluorowinylowa) rzeczywiście ulegają cykloaddycji z *N*-tlenkami imidazolu. Jednak ze względu na żmudny proces ich otrzymywania i oczyszczania, a także ich umiarkowaną trwałość oraz umiarkowane wydajności samego etapu cykloaddycji, opracowano zmodyfikowaną, znacznie bardziej efektywną metodę łączenia *N*-tlenków w niesymetryczne bis(heteroarylo)metany.

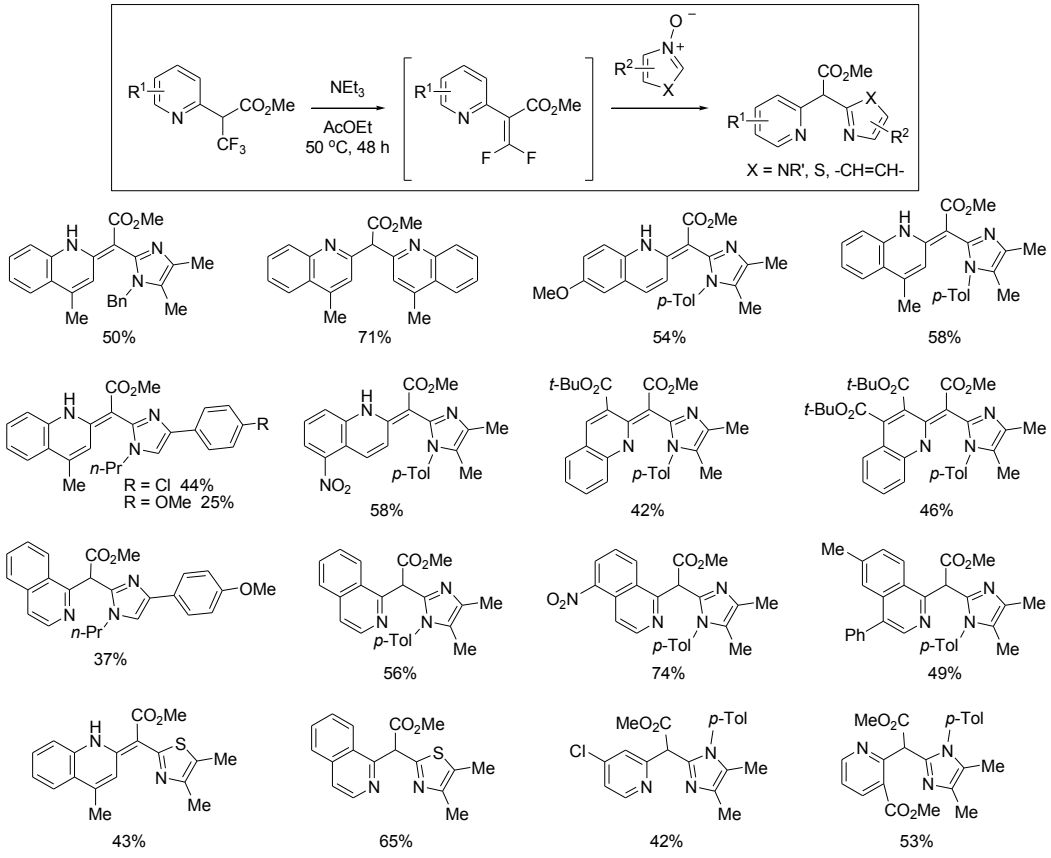
Ulepszona metoda opiera się na wykorzystaniu estrów metylowych kwasów 2-(2'-heteroarylo)-3,3,3-trifluoropropionowych, czyli azyn z podstawnikiem $\text{-CH(CF}_3\text{)CO}_2\text{Me}$ w pozycji C-2. Pochodne te są łatwo dostępne na drodze cykloaddycji *N*-tlenków azyn z PFP w obecności MeOH, bądź cykloaddycji z perfluorometakrylanem metylowym, wytwarzanym *in situ* przez eliminację HF z estru metylowego kwasu 2*H*-perfluoroizomasłowego ($(CF_3)_2CHCO_2Me$) w obecności słabej zasady, np $NEt_3$ (Schemat 16). Ta druga droga okazała się znacznie bardziej użyteczna ze względu na wyższe wydajności, a także fakt, iż 2*H*-perfluoroizomaślan metylu jest odczynnikiem ciekłym i znacznie bardziej dostępnym niż PFP.




**Schemat 16** Dwie drogi otrzymywania azyn z podstawnikiem $\text{-CH(CF}_3\text{)CO}_2\text{Me}$ w pozycji C-2

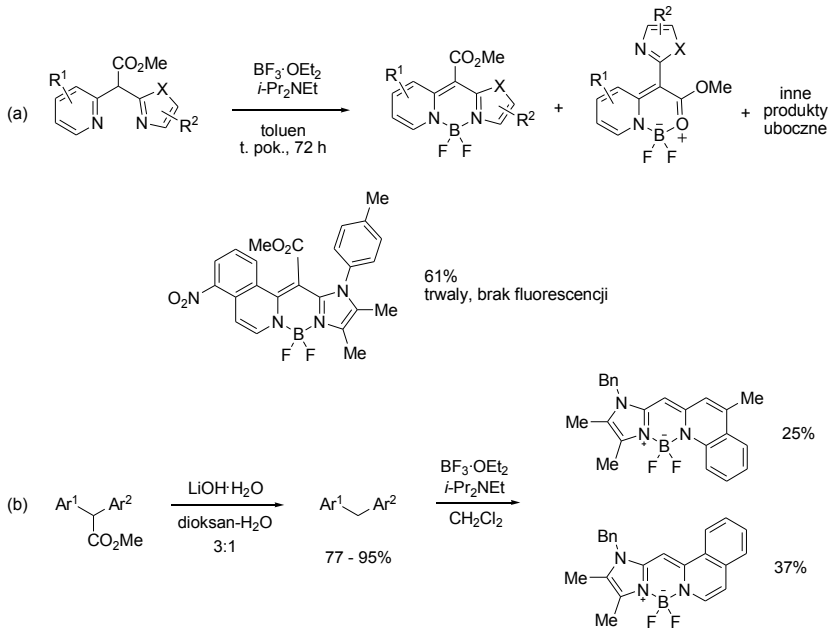
Estry metylowe kwasów 2-(2'-heteroarylo)-3,3,3-trifluoropropionowych, podobnie jak sam 2*H*-perfluoroizomaślan metylu, zawierają kwasowy atom wodoru i w łagodnych warunkach

łatwo ulegają eliminacji HF do 1,1-difluoroalkenów, zawierających dodatkowo przy wiązaniu podwójnym grupę estrową i podstawnik heterocykliczny. Alkeny te są silnie elektrofilowe, dlatego łatwo reagują z wodą poprzez hydrolizę grupy $=CF_2$ do $CO_2H$ i spontaniczną dekarboksylację. Można je jednak wytwarzać *in situ* w obecności *N*-tlenków. W tych warunkach efektywnie zachodzi reakcja cykloaddycji, prowadząca z dobrymi wydajnościami do zróżnicowanych strukturalnie pochodnych kwasu octowego, zawierających dwa te same lub różne pierścienie heteroarylowe przy centralnym atomie węgla *mezo* (Schemat 17). Niektórym reakcjom towarzyszyło powstawanie odtlenionych imidazoli pochodzących z odpowiednich *N*-tlenków użytych jako substratów, natomiast reakcja z udziałem *N*-tlenku nikotynianu metylu dała głównie produkt 2,3-podstawiony. Te obserwacje sugerują, że cykloaddycja z udziałem silnie elektrofilowych difluoroakrylanów podstawionych grupą heteroarylową zachodzi w sposób niejednoczesny, poprzez addukt o charakterze betainy, który, oprócz cyklizacji, ulega też reakcjom ubocznym.




**Schemat 17** Otrzymywanie estrowych pochodnych bis(heteroarylo)metanów

Spośród otrzymanych w ten sposób niesymetrycznych ligandów, te zawierające układ chinoliny lub pirydyny występują przynajmniej częściowo jako tautomery z egzocyklicznym wiązaniem podwójnym, analogicznie jak pochodna estru metylowego z podstawnikiem 2-chinolinowym i arylowym na Schemacie 6. Związki te wykazują żółtopomarańczowe zabarwienie oraz charakterystyczne pasma w zakresie widzialnym widm UV/Vis.




**Schemat 18** (a) Próby kompleksowania bis(heteroarylo)octowych estrów metylowych. (b) Otrzymywanie bis(heteroarylo)metanów i odpowiednich fluorescencyjnych kompleksów z $BF_2$

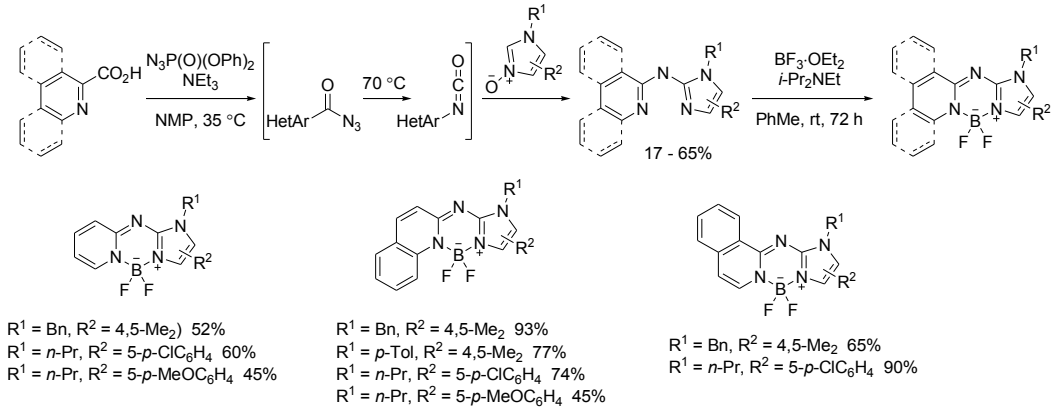
Własności wybranych pochodnych kwasów bis(hetroarylo)octowych jako ligandów chelatujących sprawdzono w reakcjach kompleksowania z eteratem trójfluorku boru ($BF_3{\cdot}OEt_2$) w obecności *i*-$Pr_2NEt$, z zamiarem otrzymania niesymetrycznych analogów fluorescencyjnych barwników BODIPY (Schemat 18). W przypadku substratu będącego pochodną 5-nitroizochinoliny i imidazolu, udało się otrzymać odpowiedni kompleks z dobrą wydajnością. Był on trwałym związkiem o intensywnym purpurowym zabarwieniu, jednak nie wykazywał zauważalnej fluorescencji. Niestety, w pozostałych próbach kompleksowania obserwowano powstawanie złożonych mieszanin związków wykazujących fluorescencję przy wzbudzeniu promieniowaniem UV o długości fali 365 nm. Wynikało to prawdopodobnie z konkurencyjnej deestryfikacji ligandów pod wpływem $BF_3{\cdot}OEt_2$, a także konkurencyjnego kompleksowania boru przez atom azotu jednego z pierścieni i grupę estrową. W związku z tym, przeprowadzono kontrolowaną, ilościową hydrolizę połączoną z dekarboksylacją i tak uzyskane bis(heteroarylo)metany poddano reakcji kompleksowania (Schemat 18(b)). Uzyskane produkty – pochodne chinoliny lub izochinoliny i imidazolu – wykazywały intensywną żółtozieloną

fluorescencję przy wzbudzeniu 365 nm, jednak były związkami zbyt nietrwałymi, aby w sposób ilościowy zbadać ich właściwości fotofizyczne.

### *2.3.7 Azynowo-imidazolowe analogi aza-BODIPY o dużym przesunięciu Stokesa (**H5**)*

Ogólną syntezę barwników fluorescencyjnych wykazujących dużą trwałość, intensywną fluorescencję, a także bardzo znaczne wartości przesunięcia Stokesa dzięki niesymetrycznej budowie liganda kompleksującego bor, udało się opracować z wykorzystaniem cykloaddycji *N*-tlenków azyn z aktywnymi heteroolefinami, jakimi są izocyjaniany 2-heteroarylowe. Jak wynika z ogólnego mechanizmu cykloaddycji (patrz Schemat 1), w tym przypadku prowadzi ona do bis(2-heteroarylo)amin.

Podobnie jak bis(heteroarylo)metany, również bis(hetroaylo)aminy znajdują zastosowanie w chemii koordynacyjnej,[79] a także jako struktury wiodące w poszukiwaniu nowych środków leczniczych.[80] Niesymetryczne, chelatujące bis(hetroarylo)aminy otrzymywano dotychczas na drodze nukleofilowego podstawienia aromatycznego w halopochodnych związków heterocyklicznych przez aminoheterocykle,[81] podstawienia *cine*[37(i)] lub w reakcjach katalizowanych przez metale przejściowe, miedź i pallad.[82] Biorąc pod uwagę znaczenie praktyczne tych związków, celem syntetycznym tej części pracy było opracowanie dogodnej metody otrzymywania ich przez cykloaddycję. Chociaż cykloaddycja *N*-tlenków z prostymi izocyjanianami (PhNCO, MeNCO) jest dość dobrze znaną metodą aminowania pierścienia heteroaromatycznego w pozycji C-2,[50] cykloaddycja z udziałem izocyjanianów heteroarylowych została opisana tylko raz, z udziałem izocyjanianów pirydylowych wytwarzanych z odpowiednich kwasów karboksylowych w reakcji z azydkiem difenylofosforylu ($N_3P(O)(OPh)_2$, DPPA).[83]




**Schemat 19** Otrzymywanie azynowo-imidazolowych kompleksów $BF_2$

Reakcja kwasu 2-pirydyno-, 2-chlinolino- i 1-izochinolinokarboksylowego z DPPA w obecności trietyloaminy pozwoliła wytworzyć *in situ* odpowiednie azydki acylowe (Schemat 19). Po dodaniu *N*-tlenku imidazolu i podniesieniu temperatury do 70 °C, azydki ulegały przegrupowaniu Curtiusa do odpowiednich izocyjanianów 2-heteroarylowych, które z kolei reagowały z *N*-tlenkiem. Staranna optymalizacja warunków pozwoliła otrzymać szereg 2-azynylo-2'-imidazoliloamin z umiarkowanymi lub dobrymi wydajnościami. W obecności $BF_3{\cdot}OEt_2$/*i*-$Pr_2NEt$ przekształcono je, w niektórych przypadkach niemal ilościowo, w kompleksy boru stanowiące analogi *aza*-BODIPY, zawierające układ azynowy i imidazolowy w miejsce dwóch pirolowych, połączone mostkowym (*mezo*) atomem azotu. Kompleksy te wykazują dużą odporność chemiczną i termiczną – próbki po wykonaniu pomiarów temperatury topnienia, sięgającej często ponad 200 °C, zachowywały swój skład i czystość, co potwierdzono analizą widm $^1$H NMR. Widma $^{19}$F i $^{11}$B NMR nowych kompleksów wykazują cechy podobne do tych opisanych dla klasycznych BODIPY: kwartet o względnej intensywności linii 1:1:1:1 w zakresie -130.0 – -137.9 ppm ($^1J_{BF}$ = 28.0 – 32.6 Hz) w widmie $^{19}$F, triplet w zakresie 1.4 – 2.4 ppm w widmie $^{11}$B.

Widma absorpcji nowo otrzymanych kompleksów azynowo-imidazolowych zawierają dwa pasma. Spośród nich, to bardziej przesunięte w stronę podczerwieni jest odbiciem lustrzanym pasma emisji, przy czym oba wykazują, przynajmniej w heksanie, wyraźnie zaznaczoną strukturę oscylacyjną. Zgodnie z oczekiwaniem, rozszerzenie układu aromatycznego poprzez przejście od kompleksu pirydynowego do chinolinowego i izochinolinowego powoduje batochromowe przesunięcie pasma absorpcji, natomiast wpływ na położenie pasma emisji nie jest tak jednoznaczny. Dla pasm emisji zaobserwowano istotny efekt solwatochromowy, tj. przesunięcie batochromowe o ok. 60 – 70 nm przy zmianie rozpuszczalnika z heksanu na acetonitryl. W roztworze heksanowym, wydajności kwantowe fluorescencji $\Phi_F$ dla wszystkich kompleksów są dość wysokie, od 20% do 56%. Co ciekawe, w polarnym rozpuszczalniku (MeCN) wartości $\Phi_F$ kompleksów pochodnych pirydyny i chinoliny bardzo spadają (<10%), podobnie jak to ma miejsce dla większości popularnych barwników fluorescencyjnych, natomiast dla pochodnych izochinoliny utrzymują się na wysokim poziomie (40% – 57%).

Najważniejszą cechą wszystkich kompleksów jest jednak duża odległość i całkowite rozdzielenie pasm absorpcji i emisji, przekładające się na bardzo wysokie, na tle barwników dotychczas opisanych w literaturze, wartości przesunięcia Stokesa, w przypadku kompleksów pirydynowych przekraczające 9000 $cm^{-1}$. Są to wartości znacznie wyższe niż opisywane niedawno dla innych analogów BODIPY, chociażby określanych mianem „MegaStokes" niesymetrycznych pochodnych BODIPY z podstawnikiem triazolowym.[12(e)] Z tym parametrem powiązana jest silna, widoczna gołym okiem przy wzbudzeniu promieniowaniem UV 365 nm, fluorescencja kompleksów azynowo-imidazolowych w fazie krystalicznej. Absolutna wydajność kwantowa fotoluminescencji kryształów trzech kompleksów zawierających pierścień 5-(*p*-

chlorofenylo)imidazolowy oraz pirydynowy, chinolinowy i izochinolinowy wynosi, odpowiednio, 22.4%, 14.8% i 10.2%.

Obliczenia teoretyczne (optymalizacja DFT B3LYP 6-31g(d)) przeprowadzone dla modelowych struktur kompleksów z pierścieniem imidazolowym oraz pirydynowym, chinolinowym i izochinolinowym potwierdzają, że ich wzbudzeniu towarzyszy znaczne wewnątrzcząsteczkowe przesunięcie ładunku od pierścienia imidazolowego do azynowego. Tendencja różnic energii orbitali HOMO i LUMO w zależności od struktury wyznaczona teoretycznie pokrywa się z tą obserwowaną spektroskopowo. Znaczna zmiana momentu dipolowego kompleksów azynowo-imidazolowych wynika również z analizy zależności przesunięcia Stokesa od polarności rozpuszczalnika (równanie Lipperta–Matagi).[84]

Analiza rentgenostrukturalna wybranego kompleksu izochinolinowego pozwoliła stwierdzić, że silna fluorescencja nowo otrzymanych kompleksów azynowo-imidazolowych w fazie krystalicznej wynika nie tylko z dużych wartości przesunięcia Stokesa, ale również z pofałdowanego kształtu ich cząsteczek w sieci krystalicznej. Kształt ten stabilizowany jest między innymi przez oddziaływanie jednego z atomów fluoru w ugrupowaniu $BF_2$ jednej cząsteczki z imidazolowym wiązaniem C–H drugiej (2.281 Å, kąt C–H···F 160.0°). Dodatkowo, sąsiadujące ze sobą, równoległe cząsteczki przesunięte są względem siebie, tak że pierścień 4-chlorofenylowy przy pierścieniu imidazolowym jednej z nich oddziałuje z pierścieniem benzenowym we fragmencie izochinolinowym drugiej. Takie ułożenie ogranicza bezpromieniste rozpraszanie energii wzbudzenia w krysztale barwnika.

Stwierdzono, że nowe kompleksy azynowo–imidazolowe mogą działać jako sensory protonu (i potencjalnie innych kationów), ponieważ protonowanie atomu azotu *mezo* powoduje silne przesunięcie hipsochromowe pasm absorpcji (o ponad 50 nm). Położenie pasma emisji nie ulega żadnej zmianie, dlatego protonowanie związane jest również ze znacznym wzrostem przesunięcia Stokesa. Zobojętnienie kwasu powoduje całkowite odtworzenie pierwotnego widma absorpcji.

Identyfikacja zależności własności fotofizycznych nowych analogów BODIPY od ich struktury, na drodze jej systematycznych modyfikacji, a także analizy strukturalnej i teoretycznej, zwiększa możliwości projektowania nowych barwników o pożądanej charakterystyce. Ponadto, omawiana praca demonstruje, że na drodze prostej syntezy polegającej na cykloaddycji aromatycznych *N*-tlenków możliwe jest łączenie dwóch wybranych, różnych układów heterocyklicznych w niesymetryczne ligandy zawierające atom azotu w pozycji *mezo*, których kompleksy z fluorkiem boru wykazują bardzo obiecujące własności optyczne, pomimo iż zawierają tylko najprostsze, arbitralnie wybrane podstawniki.

### *2.3.8 Podsumowanie*

Badania nad dipolarną cykloaddycją *N*-tlenków azyn i azoli do elektrofilowych wiązań podwójnych pozwoliły opracować szereg nowych, użytecznych i ogólnych metod pozwalających na otrzymywanie złożonych pochodnych heteroaromatycznych z podstawnikami o pożądanej strukturze, umiejscowionymi selektywnie w pozycji C-2 pierścienia, pierwotnie zajmowanej przez atom wodoru. Najważniejsze osiągnięcia wynikające z omawianych prac są następujące:

- prosta metoda otrzymywania azyn i azoli z podstawnikami częściowo fluorowanymi, również zawierającymi ugrupowanie estrowe lub amidowe
- synteza amidów i estrów heteroarylo(arylo)acylowych w reakcjach trójskładnikowych *N*-tlenków, difluorostyrenów i alkoholi lub amin
- otrzymanie amidów heteroarylo(arylo)acylowych z czwartorzędowym atomem węgla przy pierścieniu heterocyklicznym
- bezpośrednia, spektroskopowa obserwacja produktu pośredniego o strukturze fluorku heteroaryloacylowego
- sformułowanie mechanizmu reakcji *N*-tlenków z difluoroalkenami w obecności czynników nukleofilowych
- metoda wytwarzania *in situ* estrów difluoroakrylowych i perfluorometakrylowych z podstawnikami α-heteroarylowymi
- ogólna metoda syntezy niesymetrycznych, chelatujących ligandów bis(heteroarylo)metanowych z połączenia dwóch dowolnych *N*-tlenków aromatycznych
- synteza asymetrycznych azynowo-imidazolowych analogów barwników *aza*-BODIPY, wykazujących dużą trwałość, wysoką wydajność kwantową fluorescencji oraz bardzo znaczne wartości przesunięcia Stokesa

### *2.3.9 Literatura*

1. (a) T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003. (b) M. A. P. Martins, C. P. Frizzo, A. Z. Tier, D. N. Moreira, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, PR1. (c) X.-X. Guo, D.-W. Gu, Z. Wu, W. Zhang, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1622.

2. (a) M. Baumann, I. R. Baxendale, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2265. (b) E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257. (c) L. Zhang, X.-M. Peng, G. L. V. Damu, R.-X. Geng, C.-H. Zhou, *Med. Res. Rev.* **2014**, *34* , 340. (d) N. A. Meanwell, *Advances in Heterocyclic Chemistry* **2017**, DOI: 10.1016/bs.aihch.2016.11.002.

3. (a) G. D. Henry, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6043. (b) M. C. Bagley, C. Glover, E. A. Merritt, *Synlett* **2007**, 2459. (c) M. D. Hill, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12052. (d) S. M. Weinreb, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 931. (e) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1143.

4. H.-C. Zhou, S. Kitagawa, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5415.

5. (a) X. Zhao, S. T. Chaudhry, J. Mei, *Advances in Heterocyclic Chemistry* **2017**, *121*, 133. (b) N. Kaur, M. Singh, D. Pathak, T. Wagner, J. M. Nunzi, *Synthetic Metals* **2014**, *190*, 20. (c) T. Ameri, P. Khoram, J. Min, C. J. Brabec, *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 4245.

6. J. P. Hallett, T. Welton, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3508.

7. (a) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475. (b) A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950. (c) T. Besset, C. Schneider, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5048. (d) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1744. (e) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432. (f) B. Lantaño, M. R. Torviso, S. M. Bonesi, S. Barata-Vallejo, A. Postigo, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *285*, 76.

8. M. H. Lee, J. S. Kim, J. L. Sessler, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 4185.

9. H. Lu, J. Mack, Y. Yang, Z. Shen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4778.

10. A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891. (b) R. Ziessel, G. Ulrich, A. Harriman, *New. J. Chem.* **2007**, *31*, 496. (c) G. Ulrich, R. Ziessel, A. Harriman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184. (c) N. Boens, V. Leen, W. Dehaen, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130.

11. Z. R. Grabowski, K. Rotkiewicz, W. Rettig, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3899.

12. (a) W. Qin, T. Rohand, W. Dehaen, J. N. Clifford, K. Driesen, D. Beljonne, B. van Averbeke, M. van der Auweraer, N. Boens, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 8588. (b) O. A. Bozdemir, R. Guliyev, O. Buyukcakir, S. Selcuk, S. Kolemen, G. Gulseren, T. Nalbantoglu, H. Boyaci, E. U. Akkaya, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8029. (c) I. Esnal, J. Bañuelos, I. López Arbeloa, A. Costela, I. Garcia-Moreno, M. Garzón, A. R. Agarrabeitia, M. J. Ortiz, *RSC Advances* **2013**, *3*, 1547. (d) M. Gupta, S. Mula, M. Tyagi, T. K. Ghanty, S. Murudkar, A. K. Ray, S. Chattopadhyay, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17766. (e) J. C. Er, M. K. Tang, C. G. Chia, H. Liew, M. Vendrell, Y.-T. Chang, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2168.

13. C.-W. Wan, A. Burghart, J. Chen, F. Bergström, L. B.-Å. Johansson, M. F. Wolford, T. G. Kim, M. R. Topp, R. M. Hochstrasser, K. Burgess, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4430. (b) V. Lakshmi, M. R. Rao, M. Ravikanth, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2501.

14. (a) T. J. Morin, S. V. Lindeman, J. R. Gardinier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 104. (b) J. F. Araneda, W. E. Piers, B. Heyne, M. Parvez, R. McDonald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12214. (c) Y. Yang, X. Su, C. N. Carroll, I. Aprahamian, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 610. (d) D. Zhao, G. Li, D. Wu, X. Qin, P. Neuhaus, Y. Cheng, S. Yang, Z. Lu, X. Pu, C. Long, J. You, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13921. (e) D. Frath, A. Poirel, G. Ulrich, A. De Nicola, R. Ziessel, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4908. (f) G. Nawn, S. R. Oakley, M. B. Majewski, R. McDonald, B. O. Patrick, R. G. Hicks, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 612. (h) L. Gai, J. Xu, Y. Wu, H. Lu, Z. Shen, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 5752.

15. (a) Y. Zhou, Y. Xiao, S. Chi, X. Qian, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 633. (b) F. P. Macedo, C. Gwengo, S. V. Lindeman, M. D. Smith, J. R. Gardinier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3200. (c) A. Esparza-Ruiz, A. Peña-Hueso, H. Nöth, A. Flores-Parra, R. Contreras, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3814. (d) J. Yoshino, A. Furuta, T. Kambe, H. Itoi, N. Kano, T. Kawashima, Y. Ito, M. Asashima, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5026. (e) Y. Kubota, S. Tanaka, K. Funabiki, M. Matsui, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4682. (f) Z. Zhang, Z. Wu, J. Sun, B. Yao, P. Xue, R. Lu, *J. Mater. Chem. C.* **2016**, *4*, 2854. (g) K. Benelhadj, J. Massue, G. Ulrich, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 5877.

16. (a) Q. D. Liu, M. S. Mudadu, R. Thummel, Y. Tao, S. Wang, *Adv. Funct. Mater.* **2005**, *15*, 143. (b) M. Mao, S. Xiao, J. Li, Y. Zou, R. Zhang, J. Pan, F. Dan, K. Zou, T. Yi, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5037. (c) W. Li, W. Lin, J. Wang, X. Guan, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1768. (d) A. C. Shaikh, D. S. Ranade, S. Thorat, A. Maity, P. P. Kulkarni, R. G. Gonnade, P. Munshid, N. T. Patil, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16115.

17. (a) Y. Zhou, Y. Xiao, D. Li, M. Fu, X. Qian, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1571. (b) G. M. Fischer, E. Daltrozzo, A. Zumbusch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1406. (c) S. Shimizu, T. Iino, Y. Araki, N. Kobayashi, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1621. (d) H. Liu, H. Lu, J. Xu, Z. Liu, Z. Li, J. Mack, Z. Shen, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1074. (e) X. Wang, H. Liu, J. Cui, Y. Wu, H. Lu, J. Lu Z. Liu, W. He, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 1277. (f) Y. Wang, L. Chen, R. M. El-Shishtawy, S. G. Azizd, K. Müllen, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11540. (g) H. Liu, H. Lu, Z. Zhou, S. Shimizu, Z. Li, N. Kobayashi, Z. Shen, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1713. (h) Y. Wu, H. Lu, S. Wang, Z. Li, Z. Shen, *J. Mater. Chem. C* **2015**, *3*, 12281. (i) P. B. Thale, P. N. Borase, G. S. Shankarling, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 13947.

18. (a) Y. Kubota, T. Tsuzuki, K. Funabiki, M. Ebihara, M. Matsui, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4010. (b) J. Bañuelos, F. López Arbeloa, V. Martinez, M. Liras, A. Costela, I. García Moreno, I. López Arbeloa, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 3437. (c) L. Quan, Y. Chen, X.-J. Lu, W.-F. Fu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14599. (d) D. Wang, R. Liu, C. Chen, S. Wan, J. Chang, C. Wu, H. Zhu, E. R. Waclawik, *Dyes Pigm.* **2013**, *99*, 240. (e) Y. Deng, Y-Y. Cheng, H. Liu, J. Mack, H. Lu and L-G. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3792. (g) T. M. H. Vuong, J. Weimmerskirch-Aubatin, J.-F. Lohier, N. Bar, S. Boudin, C. Labbé, F. Gourbilleau, H. Nguyen, T. T. Dang, D. Villemin, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 6070.

19. (a) A. Padwa, S. K. Bur, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5341. (b) D. M. D'Souza, T. J. J. Müller, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095. (c) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 281. (d) H. Huang, X. Ji, W. Wua, H. Jiang, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1155. (e) S. Kamijo, Y. Yamamoto, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 568. (f) J. E. Bara, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, *50*, 13614. (g) Ł. Albrecht, L. K. Ransborg, A. Albrecht, L. Lykke, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13240. (h) G. Sapuppo, Q. Wang, D. Swinnen, J. Zhu, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 240. (i) S. Aly, M. Romashko, B. A. Arndtsen, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2709.

20. (a) M. Mąkosza, J. Winiarski, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 282. (b) A. Postigo, R. A. Rossi *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1197. (c) M. Mąkosza, K. Wojciechowski, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2631. (d) M. Mąkosza, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5536.

21. (a) F. Minisci, F. Fontana, E. Vismara, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 79. (b) D. C. Harrowven, B. Sutton, *J. Prog. Heterocycl. Chem.* **2004**, *16*, 27. (c) T. Brückl, R. D. Baxter, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 826. (d) F. O'Hara, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12122.

22. J. L. Jeffrey, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5400.

23. (a) M. Schlosser, F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1161. (b) M. Alessi, A. L. Larkin, K. A. Ogilvie, L. A. Green, S. Lai, S. Lopez, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1588. (c) K. Snégaroff, T. T. Nguyen, N. Marquise, Y. S. Halauko, P. J. Harford, T. Roisnel, V. E. Matulis, O. A. Ivashkevich, F. Chevallier, A. E. H. Wheatley, P. C. Gros, F. Mongin, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13284.

24. J. A. Bull, J. J. Mousseau, G. Pelletier, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642.

25. (a) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792. (b) J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960.

26. (a) O. Daugulis, H.-Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074. (b) I. A. Mkhalid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890. (c) P. L. Diaconescu, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1352.

27. F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269. (b) F. Shibahara, E. Yamaguchi, T. Murai, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2680. (c) Y. Makida, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4122. (d) J. M. Joo, P. Guo, D. Sames, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 738. (e) D. Kim, K. Yoo, S. E. Kim, H. J. Cho, J. Lee, Y. Kim, M. Kim, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3670. (f) T. Iitsuka, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2804. (g) K. D. B. Yamajala, M. Patil, S. Banerjee, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3003.

28. (a) R. Loska, M. Mąkosza, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1354. (b) R. Loska, M. Majcher, M. Mąkosza, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5574.

29. (a) M. Begtrup, *Adv. Hetrocycl. Chem.* **2012**, *106*, 1. (b) Y. Wang, L. Zhang, *Synthesis* **2015**, 289. (c) G. Mlostoń, M. Jasiński, A. Wróblewska, H. Heimgartner, *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 1359.

30. (a) S. Caron, N. M. Do, J. E. Sieser, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2299. (b) I. W. Davies, J.-F. Marcoux, P. J. Reider, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 209. (c) L.-C. Campeau, D. R. Stuart, J.-P. Leclerc, M. Bertrand-Laperle, E. Villemure, H.-Y. Sun, S. Lasserre, N. Guimond, M. Lecavallier, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3291.

31. (a) K. S. Kanyiva, Y. Nakao, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8872. (b) S. H. Cho, S. J. Hwang, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9254. (c) J. Wu, X. Cui, L. Chen, G. Jiang, Y. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13888. (d) B. Xiao, Z.-J. Liu, L. Liu, Y. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 616. (e) G. Li, C. Jia, K. Sun, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5198. (f) X. Chen, C. Zhu, X. Cui, Y. Wu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6900. (g) U. Sharma, Y. Park, S. Chang, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9899. (h) E. Kianmehr, N. Faghih, K. M. Khan, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 414. (i) W. Sun, M. Wang, Y. Zhang, L. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 426. (j) R. Odani, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2384. (k) S. R. Neufeldt, G. Jiménez-Osés, J. R. Huckins, O. R. Thiel, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9843.

32. (a) L.-C. Campeau, M. Bertrand-Laperle, J.-P. Leclerc, E. Villemure, S. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3276. (b) B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826. (c) W. Liu, Y. Li, Y. Wang, C. Kuang, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5272. (d) C.-L. Zhu, Y.-Q. Zhang, Y.-A. Yuan, H. Xu, *Synlett* **2015**, *26*, 345.

33. (a) G. Li, S. Yang, B. Lv, Q. Han, X. Ma, K. Sun, Z. Wang, F. Zhao, Y. Lv, H. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11184. (b) A. P. Colleville, R. A. J. Horan, S. Olazabal, N. C. O. Tomkinson, *Org. Proc. Res. Dev.* **2016**, *20*, 1283.

34. (a) G. Iwasaki, K. Wada, S. Saeki, M. Hamana, *Heterocycles* **1984**, *22*, 1811. (b) S. Zhang, L.-Y. Liao, F. Zhang, X.-F. Duan, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2720.

35. J. Suwiński, K. Świerczek, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1639.

36. (a) H. Andersson, R. Olsson, F. Almqvist, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 337. (b) O. V. Larionov, D. Stephens, A. Mfuh, G. Chavez, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 864.

37. (a) H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, *Synthesis* **1983**, 316. (b) H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 889. (c) W. K. Fife, *Heterocycles* **1984**, *22*, 2375. (d) M. Couturier, L. Caron, S. Tumidajski, K. Jones, T. D. White, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1929. (e) J. Yin, B. Xiang, M. A. Huffman, C. E. Raab, I. W. Davies, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4554. (f) Y. Araki, K. Kobayashi, M. Yonemoto, Y. Kondo, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 78. (g) J. M. Keith, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11313. (h) T. Nishida, H. Ida, Y. Kuninobu, M. Kanai, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3387. (i) A. T. Londregan, S. Jennings, L. Wei, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5254. (j) X. Chen, X. Cui, F. Yang, Y. Wu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1445. (k) L. Bering, A. P. Antonchick, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3134. (l) Z. Zhang, C. Pi, H. Tong, X. Cui, Y. Wu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 440.

38. A. V. Ryzhakov, L. L. Rodina, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1992**, 579; *Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 168895.

39. R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569.

40. T. Hisano, K. Harano, T. Matsuoka, T. Matsuzaki, M. Eto, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 537.

41. A. M. Nour El-Din, A.-R. M. Tawik, M. Ramadan, *Rev. Roum. Chim.* **1988**, *33*, 183.

42. (a) S. Takahashi, H. Kanō, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1118. (b) S. Takahashi, H. Kanō, *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 1290.

43. (a) I. J. Ferguson, K. Schofield, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 275. (b) G. Mlostoń, M. Jasiński, H. Heimgartner, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2542.

44. R. Kumar, I. Kumar, R. Sharma, U. Sharma, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2613.

45. H. Xia, Y. Liu, P. Zhao, S. Gou, J. Wang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1796.

46. G. Mlostoń, K. Urbaniak, A. Wojciechowska, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 577.

47. Y. An, D. Zheng, J. Wu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9165.

48. C. Raminelli, Z. Liu, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4689.

49. B. S. Shaibu, R. K. Kawade, R.-S. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6834.

50. (a) H. Seidl, R. Huisgen, R. Grashey, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 926. (b) T. Hisano, S. Yoshikawa, K. Muraoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 1611. (c) T. Matsuoka, K. Harano, K. Kubo, T. Hisano, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 572. (d) G. Mlostoń, T. Gendek, H. Heimgartner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5405.

51. (a) P. J. Manley, M. T. Bilodeau, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3127. (b) J. W. Medley, M. Movassaghi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1341. (c) M. Vamos, N. D. P. Cosford, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2274.

52. M. Couturier, L. Caron, S. Tumidajski, K. Jones, T. D. White, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1929.

53. 1,3-Dipolarna cykloaddycja z udziałem fluoroalkenów: (a) Y. Lam, S. J. Stanway, V. Gouverneur, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9905. (b) T. B. Nguyen, A. Martel, C. Gaulon-Nourry, R. Dhal, G. Dujardin, *Org. Prep. Proc. Int.* **2012**, *44*, 1.

54. (a) E. A. Mailey, L. R. Ocone, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3343. (b) R. E. Banks, R. N. Haszeldine, J. M. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 1226.

55. (a) J. Ichikawa, Y. Wada, M. Fujiwara, K. Sakoda, *Synthesis* **2002**, 1917. (b) J. Walkowiak, G. Haufe, H. Koroniak, *Pol. J. Chem.* **2004**, *78*, 1777. (c) Y. Xiong, X. Zhang, S. Cao, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6395.

56. (a) S. A. Fuqua, W. G. Duncan, R. M. Silverstein, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1027. (b) S. Hayashi, T. Nakai, N. Ishikawa, D. J. Burton, D. G. Naae, H. S. Kesling, *Chem. Lett.* **1979**, 983. (c) J. Zheng, J. Cai, J.-H. Lin, Y. Guo, J.-C. Xiao, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7513. (d) Y. Qiao, T. Si, J.-C. Yang, R. A. Altman, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7122.

57. (a) Y. Zhao, W. Huang, L. Zhu, J. Hu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1444. (b) L. Zhu, Y. Li, Y. Zhao, J. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6150. (c) X.-P. Wang, J.-H. Lin, J.-C. Xiao, X. Zheng, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 928.

58. (a) A. Raghavanpillai, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 194. (b) T. M. Gøgsig, L. S. Søbjerg, A. T. Lindhardt (neé Hansen), K. L. Jensen, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3404. (c) T. Yamamoto, T. Yamakawa *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3454. (d) S. Duric, B. M. Schmidt, N. M. Ninnemann, D. Lentz, C. C. Tzschucke, *Chem. Eur J.* **2012**, *18*, 437. (e) T. Ichitsuka, T. Takanohashi, T. Fujita, J. Ichikawa, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *170*, 29.

59. G. Chelucci, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344.

60. A. Greenberg, C. M. Breneman, J. F. Liebman, *The Amide Linkage: Structural Significance, Chemistry, Biochemistry and Material Science*, Wiley, New York, 2000.

61. (a) T. Maruyama, K. Onda, M. Hayakawa, N. Seki, T. Takahashi, H. Moritomo, T. Suzuki, T. Matsui, T. Takasu, I. Nagase, M. Ohta, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3283. (b) F. Bellina, R. Rossi, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1082. (c) B. Zheng, T. Jia, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4190.

62. S. Rajeswari, R. J. Jones, M. P. Cava, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5099.

63. (a) S. F. Martin, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 419. (b) W. Wang, F. Huan, Y. Sun, J. Fang, X.-Y. Liu, Q.-Y. Chen, Y. Guo, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *171*, 46.

64. (a) R. Wagner, B. Wiedel, W. Günther, H. Görls, E. Anders, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2383. (b) J. C. Brahms, W. P. Dailey, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 900.

65. G. Mlostoń, T. Gendek, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1585.

66. G. Mlostoń, M. Jasiński, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1304.

67. R. E. Banks, S. M. Hitchen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1982**, 1593.

68. P. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 1077.

69. (a) A. Kalita, P. Kumar, R. C. Dekab, B. Mondal, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1251. (b) Y. Chen, L. Li, Z. Chen, Y. Liu, H. Hu, W. Chen, W. Liu, Y. Li, T. Lei, Y. Cao, Z. Kang, M. Lin, W. Li, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9705. (c) M. A. H. Moelands, S. Nijsse, E. Folkertsma, B. de Bruin, M. Lutz, A. L. Spek, R. J. M. Klein Gebbink, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 7394. (e) A. Albers, T. Bayer, S. Demeshko, S. Dechert, F. Meyer, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10101.

70. S. Burling, L. D. Field, B. A. Messerle, S. L. Rumble, *Organometallics* **2007**, *26*, 4335.

71. (a) J. M. Dener, C. O'Brian, R. Yee, E. J. Shelton, D. Sperandio, T. Mahajan, J. T. Palmer, J. R. Spencer, Z. Tong, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4591. (b) M. Atobe, N. Maekawara, N. Ishiguro, S. Sogame, Y. Suenaga, M. Kawanishi, H. Suzuki, N. Jinno, E. Tanaka, S. Miyoshi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2106.

72. R. R. Jella, R. Nagarajan, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10249.

73. (a) R. S. Brown, J. Huguet, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 889. (b) P. K. Byers, A. J. Canty, *Organometallics* **1990**, *9*, 210. (c) P. K. Byers, A. J. Canty, B. W. Skelton, A. H. White, *Organometallics* **1990**, *9*, 826. (d) A. Abbotto, S. Bradamante, A. Facchetti, G. A. Pagani, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5753. (e) A. Arnold, C. Limberg, R. Metzinger, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 12210.

74. A. R. Katritzky, J. J. Slawinski, F. Brunner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1139.

75. (a) Y. Nakao, N. Kashihara, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4451. (b) C.-R. Chen, S. Zhou, S. B. Biradar, H.-M. Gau, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1718. (c) G. Song, Y. Su, K. Han, X. Li, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1968. (d) S.-T. Chang, Q. Li, R.-T. Chiang, H.-M. Gau, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3956.

76. (a) G. R. Newkome, Y. J. Joo, D. W. Evans, S. Pappalardo, F. R. Fronczek, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 786. (b) R. Krämer, I. O. Fritsky, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3505.

77. J. P. Gillet, R. Sauvetre, J. F. Normant, *Synthesis* **1986**, 538.

78. C. Botteghi, S. Paganelli, F. Sbrogiò, C. Zarantonello, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8435.

79. (a) T. Schareina, G. Hillebrand, H. Fuhrmann, R. Kempe, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2421. (b) C. Bolm, J.-C. Frison, J. Le Paih, C. Moessner, G. Raabe, *J. Organometallic Chem.* **2004**, *689*, 3767. (c) C. Nájera, J. Gil-Moltó, S. Karlström, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1798. (d) J. Zhang, E. Khaskin, N. P. Anderson, P. Y. Zavalij, A. N. Vedernikov, *Chem. Commun.* **2008**, 3625. (e) E. Sauvageot, R. Marion, F. Sguerra, A. Grimault, R. Daniellou, M. Hamel, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 639. (f) S.-A. Hua, M.-C. Cheng, C. Chen, S.-M. Peng, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 2510.

80. E. Y. Yu, G. Wilding, E. Posadas, M. Gross, S. Culine, C. Massard, M. J. Morris, G. Hudes, F. Calabro, S. Cheng, G. C. Trudel, P. Paliwal, C. N. Sternberg, *Clin. Cancer Res.* **2009**, *15*, 7421.

81. (a) S. Ogawa, S. Shiraishi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2527. (b) R. P. Subrayan, J. W. Kampf, P. G. Rasmussen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4341. (c) A. V. Gulevskaya, I. N. Tyaglivaya, S. Verbeeck, B. U. W. Maes, A. V. Tkachuk, *ARKIVOC* **2011**, *(ix)*, 238.

82. (a) F.-T. Wu , N.-N. Yan, P. Liu, J.-W. Xie, T. Liu, B. Dai, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3249. (b) J. Yin, M. M. Zhao, M. A. Huffman, J. M. McNamara, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3481. (c) K. T. J. Loones, B. U .W. Maes, R. A. Dommisse, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8954. (d) T. A. Moss, M. S. Addie, T. Nowak, M. J. Waring, *Synlett* **2012**, *23*, 285. (e) M. Su, N. Hoshiya, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 832.

83. J. Holt, A. Fiksdahl, *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 375.

84. J. R. Lakowicz, *Principles of fluorescence spectroscopy,* wyd. 3, Springer, New York, 2006.

# 3 Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

## *3.1 Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego omówionego w p. 2) opublikowanych prac naukowych*

*3.1.1 Lista publikacji opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora (* - autor korespondencyjny)*

---

1. R. F. Nalewajski*, R. Loska, *„Bonded Atoms in Sodium Chloride – the Information-Theoretic Approach”*, *Theor. Chem. Acc.* **2001**, *105*, 374–382. $IF_{2001}$ = 1.277

*Mój wkład polegał na przeprowadzeniu obliczeń teoretycznych i wizualizacji wyników. Mój udział procentowy szacuję na 40%.*

---

2. K. Szczubiałka, R. Loska, M. Nowakowska*, *„Temperature-Induced Aggregation of the Copolymers of N-Isopropylacrylamide and Sodium 2-Acrylamido-2-methyl-1-propanesulphonate in Aqueous Solutions”*, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry* **2001**, *39*, 2784–2792. $IF_{2001}$ = 1.975

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na syntezie i oczyszczeniu pięciu badanych polimerów oraz przeprowadzeniu pomiarów LCST (ang. lower critical-solution temperature). Mój udział procentowy szacuję na 30%.*

---

3. R. Andrukiewicz, R. Loska, V. Prisyazhnyuk, K. Stalinski*, *„Application of Peptidyl Radicals into a New Radical Cascade Leading to Unsaturated γ-Lactams”*, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1552–1554. $IF_{2003}$ = 3.297

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na syntezie i oczyszczeniu siedmiu z ośmiu peptydowych prekursorów reakcji rodnikowych. Zoptymalizowałem kaskadową reakcję rodnikową będącą przedmiotem publikacji, przeprowadziłem ją dla dla 7 prekursorów, zidentyfikowałem i oczyściłem jej produkty, uczestniczyłem w określeniu i sformułowaniu mechanizmu. Przygotowałem większość części eksperymentalnej i brałem udział w redagowaniu tekstu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 65%.*

---

4. A. Stępień, R. Loska, P. Cmoch, K. Staliński*, *„Application of the Radical Cascade of Acyclic Peptide-Based Precursors into Analogues of Type I β-Turn”*, *Synlett* **2005**, 83–86. $IF_{2005}$ = 2.693

*Brałem udział w syntezie (wieloetapowej) prekursorów rodnikowych **1-6**. Mój udział procentowy szacuję na 20%.*

5. D. Borkin, R. Loska, M. Mąkosza*, *„Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds with Trifluoromethyltrimethylsilane (Ruppert Reagent) Promoted by Triphenyldifluorostannates”*, *Pol. J. Chem.* **2005**, *79*, 1187–1191. $IF_{2005}$ = 1.407

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na optymalizacji reakcji trifluorometylowania oraz wykonaniu 11 przykładów. Brałem udział w sformułowaniu hipotezy mechanistycznej nt. kokatalizy związkami cyny. Przygotowałem część eksperymentalną i wszystkie elementy graficzne, brałem udział w redagowaniu tekstu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 60%.*

6. R. Loska, M. Mąkosza*, *„Simple method for the introduction of tetrafluoroethyl substituents into nitrogen heterocycles”*, *Mendeleev Commun.* **2006**, 161–163. $IF_{2006}$ = 0.712

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu metody prowadzenia reakcji HFP z N-tlenkami w łagodnych warunkach (aparatura szklana) oraz syntezie i oczyszczeniu wszystkich produktów. Otrzymałem i scharakteryzowałem przejściowy cykloaddukt HFP i N-tlenku chinoliny. Przygotowałem część eksperymentalną i wszystkie elementy graficzne, brałem udział w redagowaniu tekstu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 75%.*

*3.1.2 Lista publikacji opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora (* - autor korespondencyjny)*

1. R. Loska, M. Mąkosza*, *„Synthesis of Perfluoroalkyl-Substituted Azines via Nucleophilic Substitution of Hydrogen with Perfluoroisopropyl Carbanions”*, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1354–1365. $IF_{2007}$ = 3.959

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na zebraniu cytowanej literatury i napisaniu pierwszej wersji manuskryptu łącznie z elementami graficznymi, a także edycji wersji końcowej. Wykonałem wszystkie prace eksperymentalne opisane w publikacji, zebrałem i zinterpretowałem wyniki eksperymentalne, opisałem wszystkie widma NMR i inne dane charakteryzacyjne dla wszystkich produktów, przygotowałem część eksperymentalną („Experimental Section” i „Supporting Information”). Mój udział procentowy szacuję na 85%.*

2. R. Loska, M. Majcher, M. Mąkosza*, *„Synthesis of Trifluoromethylted Azines via Nucleophilic Oxidative Substitution of Hydrogen by Trifluoromethyl Carbanions”*, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5574–5580. $IF_{2007}$ = 3.959

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na zebraniu cytowanej literatury i napisaniu pierwszej wersji manuskryptu łącznie z elementami graficznymi, a także edycji wersji końcowej. Ponadto, moim wkładem było odkrycie reakcji soli azyniowych z trimetylo(trifluorometylo)silanem w obecności KF, a także kokatalitycznego efektu związków cyny. Zoptymalizowałem powyższą reakcję i wykonałem niektóre przykłady z Tabeli 1.*

*Opracowałem metodę utleniania trifluorometylowanych dihydroazyn i wykonałem większość przykładów z Tabeli 2. Zebrałem i zinterpretowałem wyniki eksperymentalne, opisałem wszystkie widma NMR i inne dane charakteryzacyjne dla wszystkich produktów, przygotowałem część eksperymentalną („Experimental Section" i „Supporting Information"). Mój udział procentowy szacuję na 70%.*

---

3. M. Mąkosza*, R. Loska, *„Introduction of Perfluoroalkyl Substituents into Heteroarenes via Nucleophilic Substitution of Hydrogen"*, *Z. Naturforsch.* **2008**, *63b*, 363–374. $IF_{2008}$ = 0.852

*Brałem udział w edycji końcowej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 10%.*

---

4. J. Jakowiecki, R. Loska, M. Mąkosza*, *„Synthesis of α-Trifluoromethyl-β-lactams and Esters of β-Amino Acids via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones to Fluoroalkenes"*, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5436–5441. $IF_{2008}$ = 3.952

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na zebraniu cytowanej literatury i napisaniu pierwszej wersji manuskryptu łącznie z elementami graficznymi, a także edycji wersji końcowej. Brałem udział w optymalizacji reakcji cykloaddycji nitronów i perfluoroalkenów oraz reakcji uwodorniania fluoroizoksazolidyn, a także wykonałem niektóre przykłady obu reakcji (Tabela 1 i 2). Opisałem wszystkie widma NMR i inne dane charakteryzacyjne wszystkich otrzymanych w publikacji produktów fluorowanych i przygotowałem część eksperymentalną („Experimental Section" i „Supporting Information"). Mój udział procentowy szacuję na 55%.*

---

5. R. Loska, C. M. Rao Volla, P. Vogel*, *„Iron-Catalyzed Mizoroki–Heck Cross-Coupling Reaction with Styrenes"*, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2859–2864. $IF_{2008}$ = 5.619

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na odkryciu katalizowanej solami żelaza reakcji Hecka halogenków arylowych i alkenów. Wykonałem też większość eksperymentów optymalizacyjnych oraz przykłady reakcji zwarte w Tabeli 2 i 3 oraz na Schematach 2 i 4. Brałem również udział w redagowaniu tekstu publikacji i części eksperymentalnej („Supporting Information"). Mój udział procentowy szacuję na 40%.*

---

6. K. ó Proinsias, M. Giedyk, R. Loska, M. Chromiński, D. Gryko*, *„Selective Modifications of Hydrophobic Vitamin $B_{12}$ Derivatives at c- and d-Positions"*, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6806–6812. $IF_{2011}$ = 4.450

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na syntezie niesymetrycznych linkerów glikolowych zawierających terminalne ugrupowanie azydkowe i hydroksylowe. Brałem udział w edycji końcowej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 10%.*

---

7. R. Loska, A. Janiga, D. Gryko*, *„Design and synthesis of protoporphyrin IX/vitamin $B_{12}$ molecular hybrids via CuAAC reaction"*, *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2013**, *17*, 104–117. $IF_{2013}$ = 1.984

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na napisaniu pierwszej wersji manuskryptu łącznie z elementami graficznymi, a także edycji wersji końcowej. Przeprowadziłem syntezę łączników z terminalną grupą aminową i wiązaniem potrójnym (Schematy 3 i 4). Opracowałem metodę przyłączania łączników azydkowych i acetylenowych do protoporfiryny IX poprzez utlenianie grup winylowych i aminowanie redukcyjne pośrednich aldehydów i wykonałem 6 z 7 przykładów ze Schematu 8. Opracowałem metodę przyłączania łączników aminowych do grupy 5'-OH witaminy $B_{12}$ i otrzymałem 5 z 6 pochodnych ze Schematu 9. Otrzymałem hydrofilowe pochodne protoporfiryny IX ze Schematu 11 i przeprowadziłem próby ich sprzęgania na drodze cykloaddycji alkinów i azydków z pochodnymi witaminy $B_{12}$. Mój udział procentowy szacuję na 65%.*

---

8. D. Antoniak, A. Sakowicz, R. Loska, M. Mąkosza*, *„Direct Conversion of Aromatic Aldehydes into Benzamides via Oxidation with Potassium Permanganate in Liquid Ammonia" Synlett* **2015**, *26*, 84–86. $IF_{2015}$ = 2.323

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na nadzorowaniu pracy eksperymentalnej studentów (D. Antoniak, A. Sakowicz). Oczyściłem niektóre spośród produktów przez krystalizację (Tabela 1), wykonałem wszystkie widma NMR. Zredagowałem część tekstu publikacji oraz całą część eksperymentalną („Supporting Information"). Mój udział procentowy szacuję na 50%.*

---

9. A. Sakowicz, R. Loska, M. Mąkosza*, *„One-Pot Synthesis of Oxiranes through Vicarious Nucleophilic Substitution (VNS)–Darzens Reaction"*, *Synlett* **2016**, *27*, 2443–2446. $IF_{2016}$ = 2.151

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na nadzorowaniu pracy eksperymentalnej studenta (A. Sakowicz), w szczególności procesu optymalizacji będącej tematem pracy reakcji one-pot (VNS)–Darzens. Wykonałem wszystkie widma NMR. Zebrałem i zinterpretowałem wyniki eksperymentalne, opisałem widma NMR i inne dane charakteryzacyjne niektórych otrzymanych produktów. Brałem udział w redagowaniu i edycji tekstu publikacji, przygotowałem część eksperymentalną („Supporting Information"). Mój udział procentowy szacuję na 45%.*

---

10. M. Smoleń, W. Kośnik, R. Loska, R. Gajda, M. Malińska, K. Woźniak, K. Grela*, *„Synthesis and catalytic activity of ruthenium indenylidene complexes bearing unsymmetrical NHC containing a heteroaromatic moiety"*, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 77013–77019. $IF_{2016}$ = 3.108

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na syntezie niesymetrycznie podstawionych pochodnych etylenodiaminy. Brałem też udział w edycji końcowej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 15%.*

---

11. J. Czaban-Jóźwiak, R. Loska, M. Mąkosza*, *„Synthesis of α-Fluoro-α-nitroarylacetates via Vicarious Nucleophilic Substitution of Hydrogen"*, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11751–11757. $IF_{2016}$ = 4.849

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu 8 przykładów reakcji VNS chlorofluorooctanu etylu z nitroarenami (Schemat 2). Oczyściłem też ok. połowy opisanych w publikacji estrów α-fluoro-α-nitroarylooctowych, wykonałem i opisałem ich widma NMR, a także inne dane charakteryzacyjne. Brałem udział w redagowaniu i edycji manuskryptu oraz części eksperymentalnej, przygotowałem wszystkie elementy graficzne, a także wykonałem zmiany i korekty wskazane przez recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 45%.*

### *3.2 Patenty i zgłoszenia patentowe*

1) *Fluoropochodne azotowych związków heteroarylowych oraz sposób wytwarzania fluoropochodnych azotowych związków heteroarylowych*, R. Loska, M. Mąkosza, zgłoszenie nr P. 379914, 2006.

### *3.3 Wskaźniki dokonań naukowych*

| | | Przed uzyskaniem st. doktora | Po uzyskaniu st. doktora | Razem |
|---|---|---|---|---|
| Liczba publikacji, | | 6 | 18 | 24 |
| w tym: | prace oryginalne | 6 | 15 | 21 |
| | prace przeglądowe | 0 | 1 | 1 |
| | rozdziały w książkach | 0 | 2 | 2 |
| | jako pierwszy autor | 1 | 9 | 10 |
| | jako autor korespondencyjny | 0 | 6 | 6 |
| Sumaryczny IF wg roku opublikowania | | 11.361 | 59.084 | 70.445 |
| Liczba cytowań | | 96 | 184 | 280 |
| Liczba cytowań bez autocytowań | | 95 | 165 | 255 |
| Indeks Hirscha | | 5 | 6 | 9 |

Dane wg bazy Web of Science® z dnia 26.06.2017r.

### *3.4 Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach*

*3.4.1 Jako kierownik:*

Grant „Sonata" Narodowego Centrum Nauki, tytuł: „1,3-Dipolarna cykloaddycja N-tlenków azyn i fluoroalkenów z podstawnikiem heteroarylowym - otrzymywanie nowej klasy barwników fluorescencyjnych"

Nr: UMO-2011/03/D/ST5/06066

Okres realizacji: 03.09.2012 – 02.09.2015

*3.4.2 Pozostałe granty:*

| | Grant: | rola w projekcie: |
|---|---|---|
| 1 | Grant promotorski (Komitet Badań Naukowych)<br>Tytuł: „Reakcje karboanionów perfluoroalkilowych z elektrofilowymi układami heterocyklicznymi. Nowe metody syntezy perfluoroalkiloheteroarenów"<br>Nr: 3 T09A 043 27<br>Okres realizacji: 29.09.2004 – 28.09.2006<br>Kierownik: Prof. dr hab. Mieczysław Mąkosza | wykonawca (doktorant) |
| 2 | TEAM (Fundacja na rzecz Nauki Polskiej)<br>Tytuł: „Nowe aktywatory cyklazy guanylowej jako potencjalne leki w chorobie wieńcowej"<br>Nr: TEAM/2009-3/4<br>Okres realizacji: 11.2009 – 10. 2013<br>Kierownik: Prof. dr hab. Dorota Gryko | wykonawca (stażysta po doktoracie) |
| 3 | Opus (NCN)<br>Tytuł: „Nowe warianty i zastosowania reakcji nukleofilowego podstawienia wodoru w elektrofilowych arenach"<br>Nr: UMO-2014/15/B/ST5/02180<br>Okres realizacji: 03.08.2015 – 02.08.2018<br>Kierownik: Prof. dr hab. Mieczysław Mąkosza | wykonawca |

## *3.5 Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową*

| | |
|---|---|
| 1997 | 1. miejsce w XLIII Olimpiadzie Chemicznej, złoty medal na XXIX Międzynarodowej Olimpiadzie Chemicznej w Montrealu |

| | |
|---|---|
| II, III i V rok studiów | Stypendium naukowe Ministra Edukacji Narodowej |
| 2001/2002 | Stypendium naukowe Funduszu Stypendialnego im. Stanisława Estreichera |
| 2007 | Nagroda Sigma-Aldrich i Polskiego Towarzystwa Chemicznego za najlepszą pracę doktorską z zakresu chemii organicznej w 2007 roku |
| 2008 | Nagroda Prezesa Rady Ministrów za wyróżnioną rozprawę doktorską |

## *3.6 Udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych*

### *3.6.1 Konferencje międzynarodowe*

1) *Synthesis of Fluoroalkyl-Substituted Heterocycles via Reactions of Heterocyclic N-oxides with Perfluoropropene as Nucleophilic and Electrophilic Reagent*, R. Loska, M. Mąkosza, Balticum Organicum Syntheticum, Ryga (Łotwa), 2004 - poster

2) *Synthesis of Fluoroalkyl-Substituted Heterocycles via Reactions of Heterocyclic N-oxides with Perfluoropropene as Nucleophilic and Electrophilic Reagent*, R. Loska, M. Mąkosza, 14th European Symposium on Fluorine Chemistry, Poznań, 2004 - poster

3) *Synthesis of Perfluoroalkyl-Substituted Heterocyclic Compounds via Nucleophilic Substitution of Hydrogen with Perfluoroisopropyl Carbanions*, R. Loska, M. Mąkosza, Balticum Organicum Syntheticum, Tallinn (Estonia), 2006 - poster

4) *Introduction of Perfluoroalkyl Substituents into Heteroarenes via Nucleophilic Substituion of Hydrogen*, M. Mąkosza, R. Loska, 15th European Symposium on Fluorine Chemistry, Praga (Republika Czeska), 2007 - wykład

5) *Synthesis of α-Trifluoromethylated β-Lactams via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones to Penta- and Hexafluoropropene*, J. Jakowiecki, R. Loska, M. Mąkosza, 15th European Symposium on Fluorine Chemistry, Praga (Republika Czeska), 2007 – poster

6) *Phosphineless iron-catalyzed carbon-carbon bond cross-coupling reactions*, P. Vogel, C. M. Rao Volla, R. Loska, S. R. Dubbaka, The 237th ACS National Meeting, Salt Lake City (USA), 2009 - lecture

7) *Iron-catalyzed Mizoroki-Heck cross-coupling reaction with styrenes*, R. Loska, C. M. Rao Volla, P. Vogel, (R)Evolution in Catalysis, Warszawa, 2010 - komunikat ustny

8) *Bioconjugates of Protoporphyrin IX and Vitamin $B_{12}$ as Drug Candidates for Treatment of Hypertension*, D. Gryko, A. Kożuch, K. ó Proinsias, R. Loska, 18th International Conference on Organic Synthesis, Bergen (Norwegia), 2010 - poster

9) *Synthesis of Perfluoroalkyl-Substituted Heterocycles via Nucleophilic Substitution of Hydrogen*, R. Loska, M. Mąkosza, International Congress on Organic Chemistry, Kazań (Federacja Rosyjska), 2011 - poster

10) *1,3-Dipolar cycloaddition of azines N-oxides and fluoroalkenes*, R. Loska, YoungChem 2013, Tarnowo Podgórne (Polska), październik 2013 – komunikat ustny

11) *1,3-Dipolar cycloaddition of azines N-oxides and fluoroalkenes*, R. Loska, 18$^{th}$ European Symposium on Organic Chemistry, Marsylia (Francja), lipiec 2013 – poster

12) *1,3-Dipolar cycloaddition of 1,1-difluoroalkenes and N-oxides of azines and azoles*, IX$^{th}$ International Mini-Symposium *„Advances in the Chemistry of Fluorinated Organic Compounds"* , R. Loska, Wydział Chemii Uniwersytetu Łódzkiego, Łódź, 19.05.2016 – wykład na zaproszenie organizatorów

13) *Diastereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of 1,1-difluoroalkenes and N-oxides of azines and azoles*, R. Loska, Balticum Organicum Syntheticum 2016, Ryga (Łotwa), July 2016 – poster.

### *3.6.2 Konferencje krajowe*

1) *Application of free radical chemistry in modification of peptides. Synthesis of α,β-unsaturated γ-lactams,* R. Loska, K. Staliński, XLV Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Kraków, 2002 – komunikat ustny

2) *Otrzymywanie związków heterocyklicznych z podstawnikiem perfluoroalkilowym w reakcjach N-tlenków z heksafluoropropenem*, R. Loska, M. Majcher, M. Mąkosza, VII Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Warszawa, 2004 - poster

3) *1,3-Dipolarna cylkoaddycja N-tlenków i aktywowanych fluoroalkenów – otrzymywanie nowej klasy barwników fluorescencyjnych*, M. Szpunar, R. Loska, XXXIX Ogólnopolska Szkoła Chemii, Wiktorowo, 8-12.11.2013 – poster

4) *Nowe analogi barwników fluorescencyjnych BODIPY*, R. Loska, XLII Ogólnopolska Szkoła Chemii, Rzeszów, 02.04.2015 - wykład na zaproszenie organizatorów

## *3.7 Osiągnięcia dydaktyczne*

### *3.7.1 Kierownictwo i opieka nad pracami dyplomowymi na stopień inżyniera*

1) Magdalena Szpunar, Wydział Chemiczny Politechniki Rzeszowskiej, praca inżynierska „1,3-Dipolarna cykloaddycja *N*-tlenków i aktywowanych alkenów – otrzymywanie nowej klasy barwników fluorescencyjnych", 23.04.2014, opiekun naukowy.

2) Patrycja Bukowska, Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej, praca inżynierska, „Otrzymywanie bis(heteroarylo)amin na drodze dipolarnej cykloaddycji izocyjanianów i *N*-tlenków", 04.02.2015, opiekun naukowy.

*3.7.2 Kierownictwo i opieka nad pracami magisterskimi*

1) Patrycja Bukowska, Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej, praca magisterska: „Nowe analogi barwników fluorescencyjnych aza-BODIPY", czerwiec 2016, opiekun naukowy.

2) Arkadiusz Sakowicz, Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej, praca magisterska: „Otrzymywanie nitroaryloepoksydów i azyrydyn na drodze tandemowej reakcji nitroarenów, dichlorooctanów alkilowych oraz aldehydów i imin", wrzesień 2016, opiekun naukowy.

## *3.8 Działalność popularyzatorska*

*3.8.1 Wykłady na zaproszenie*

1) *„Reakcje perfluorokarboanionów z elektrofilowymi arenami"*, R. Loska, Wydział Chemii Uniwersytetu Łódzkiego, styczeń 2009.

2) *„1,3-Dipolarna cykloaddycja N-tlenków azyn i fluoroalkenów"*, R. Loska, Polskie Towarzystwo Chemiczne Oddział w Lublinie, Wydział Chemii UMCS w Lublinie, 25.03.2013.

3) *„1,3-Dipolarna cykloaddycja N-tlenków azyn i fluoroalkenów"*, R. Loska, Polskie Towarzystwo Chemiczne Oddział w Rzeszowie, Wydział Chemiczny Politechniki Rzeszowskiej, 23.04.2014.

*3.8.2 Inne*

Opieka nad uzdolnioną młodzieżą w ramach warsztatów organizowanych przez Krajowy Fundusz na rzecz Dzieci w Instytucie Chemii Organicznej PAN.

## *3.9 Recenzowanie projektów*

Narodowe Centrum Nauki, recenzja jednego projektu badawczego w konkursie „Sonata", 2013

### *3.10 Recenzowanie publikacji naukowych*

Począwszy od roku 2011, przygotowywano recenzje oryginalnych prac naukowych dla czasopism i wydawnictw książkowych: *Journal of Fluorine Chemistry* (1), *Molecules* (1), *Research on Chemical Intermediates* (1), *Topics in Heterocyclic Chemistry* (1), *Letters in Organic Chemistry* (2), *Synthetic Communications* (2), *Current Organic Synthesis* (1), *Journal of Sulphur Chemistry* (1) oraz *Organic & Biomolecular Chemistry* (10).

Warszawa, 27.06.2017 ..... R Loska .....