

You have downloaded a document from RE-BUŚ repository of the University of Silesia in Katowice

Title: Funkcjonalizacja wybranych pochodnych chinoliny w oparciu o reakcje typu aromatycznej substytucji elektrofilowej

Author: Marcin Szala

Citation style: Szala Marcin. (2017). Funkcjonalizacja wybranych pochodnych chinoliny w oparciu o reakcje typu aromatycznej substytucji elektrofilowej. Praca doktorska. Katowice : Uniwersytet Śląski

© Korzystanie z tego materiału jest możliwe zgodnie z właściwymi przepisami o dozwolonym użytku lub o innych wyjątkach przewidzianych w przepisach prawa, a korzystanie w szerszym zakresie wymaga uzyskania zgody uprawnionego.



UNIWERSYTET ŚLĄSKI w katowicach Biblioteka Uniwersytetu Śląskiego



Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego



UNIWERSYTET ŚLĄSKI W KATOWICACH WYDZIAŁ MATEMATYKI, FIZYKI I CHEMII INSTYTUT CHEMII ZAKŁAD FIZYKI CHEMICZNEJ

ROZPRAWA DOKTORSKA

Marcin Szala

Funkcjonalizacja wybranych pochodnych chinoliny w oparciu o reakcje typu aromatycznej substytucji elektrofilowej

Promotor pracy: Dr hab. inż. Jacek Nycz

Katowice 2017

Składam serdeczne podziękowania Panu **dr hab. inż. Jackowi Nyczowi** za poświęcony czas i okazaną cierpliwość przez ostatnie cztery lata oraz za liczne wskazówki i pomysły bez których realizacja niniejszej pracy byłaby trudna

Dziękuję również:

Całemu Zakładowi Krystalografii Instytutu Chemii UŚ

w szczególności Panu **dr hab. Janowi Grzegorzowi Małeckiemu, prof. UŚ** za wszelką pomoc w trakcie realizacji pracy doktorskiej i za pełnienie funkcji opiekuna naukowego w pierwszym roku studiów doktoranckich

> Panu **dr hab. Radosławowi Podsiadłemu** z Instytutu Technologii Polimerów i Barwników Politechniki Łódzkiej za pomoc w realizacji jednego z tematów niniejszej pracy

Pani dr Romanie Sokolovej

z Instytutu im. Heyrovskiego Czeskiej Akademii Nauk w Pradze za wykonanie badań elektrochemicznych

Panu dr Tadeuszowi Paździorkowi

z Laboratorium Kryminalistycznego Wojewódzkiej Komendy Policji w Katowicach za wykonanie analiz techniką chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas

> Dziękuję również Pracownikom i Doktorantom Instytutu Chemii UŚ za okazaną życzliwość i stworzenie wspaniałej atmosfery pracy

Bardzo serdecznie dziękuję moim Rodzicom za wsparcie i wyrozumiałość w realizacji studiów doktoranckich

Spis treści

1. Cel pracy7
2. Część literaturowa
2.1. Chinolina i jej pochodne - rys historyczny
2.2. Znaczenie pochodnych chinoliny
2.3. Otrzymywanie chinoliny i jej pochodnych13
2.4. Aromatyczna substytucja elektrofilowa
2.4.1. Reakcje wymiany izotopowej H/D
2.4.2. Reakcje nitrowania oraz nitrozowania
2.4.3. Reakcje sprzęgania z solami diazoniowymi
2.4.4. Reakcje acylowania Friedela-Craftsa
2.4.5. Reakcje formylowania na przykładzie reakcji Reimera-Tiemanna oraz Vilsmeiera-Haacka
2.4.6. Reakcje karboksylacji metodą Kolbego-Schmitta
3. Badania własne
3.1. Synteza pochodnych chinoliny metodą Skraupa-Doebnera-Millera
3.2. Reakcje wymiany proton-deuter dla wybranych pochodnych8-hydroksychinoliny54
3.3. Reakcje nitrowania i nitrozowania 8-hydroksy-2-metylochinoliny61
3.4. Reakcje sprzęgania 8-hydroksy-2-metylochinoliny i jej pochodnych z solami diazoniowymi
3.5. Reakcje acylowania Friedela-Craftsa na przykładzie pochodnych 8-hydroksychinoliny
3.6. Reakcje formylowania pochodnych chinoliny na przykładzie reakcji Vilsmeiera-Haacka oraz Reimera-Tiemanna
3.6.1. Synteza zasad Schiffa, pochodnych aldehydowych chinoliny
3.7. Reakcje karboksylacji pochodnych 8-hydroksychinoliny metodą Kolbego- Schmitta

4. Po	odsumowanie101
5. C	zęść eksperymentalna103
5.1.	Pomiary instrumentalne
5.2.	Materiały
5.3.	Synteza pochodnych chinoliny metodą Skraupa-Doebnera-Millera105
5.4.	Reakcja wymiany izotopowej H/D w układach 8-hydroksy-
2-m	etylochinoliny
5.5.	Reakcja nitrowania 8-hydroksy-2-metylochinoliny112
5.6.	Reakcja nitrozowania 8-hydroksy-2-metylochinoliny113
5.7.	Reakcja sprzęgania pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny z solami
	comowymi
5.8.	Reakcja acylowania Friedela-Craftsa dla pochodnych 8-hydroksychinoliny 130
5.9.	Reakcja formylowania pochodnych chinoliny132
5.	9.1. Reakcja Vilsmeiera-Haacka dla pochodnych chinoliny
5.	.9.2. Reakcja Reimera-Tiemanna dla pochodnych chinoliny
5.10 aror). Reakcja kondensacji aldehydowych pochodnych chinoliny z aminami natycznymi
5.11	. Reakcja karboksylacji metodą Kolbego-Schmitta dla pochodnych
8-hy	ydroksychinoliny
6. Li	iteratura141
7. W	/ykaz skrótów
8. D	orobek naukowy154
8.1.	Publikacje154
8.2.	Zgłoszenia patentowe155
8.3.	Udział w konferencjach krajowych i zagranicznych 156
8.	.3.1. Wystąpienia ustne
8.	3.2. Plakaty konferencyjne

1. Cel pracy

Celem naukowym niniejszej rozprawy doktorskiej było zbadanie preferencji miejsca substytucji w produktach, przede wszystkim pochodnych 8-hydroksychinoliny w reakcjach typu aromatycznej substytucji elektrofilowej. Dodatkowym celem było zbadanie możliwości oraz ograniczeń syntetycznych przedmiotowych reakcji, a także opracowanie zastosowań dla otrzymanych związków.

Zakres pracy obejmował syntezę pochodnych chinoliny, a następnie ich funkcjonalizację w oparciu o wybrane reakcje podlegające mechanizmowi aromatycznej substytucji elektrofilowej. Wszystkie opisane i otrzymane przeze mnie produkty zostały w pełni scharakterysowane za pomocą metod spektroskopowych oraz fizykochemicznych.

2. Część literaturowa

2.1. Chinolina i jej pochodne - rys historyczny

Związki *N*-heteroaromatyczne stanowią bardzo bogatą i różnorodną grupę molekuł organicznych. Jednym z ważniejszych ich przedstawicieli jest chinolina (benzo[b]pirydyna, dawniej zwana leukoliną). Jej struktura zawiera pierścień benzenowy skondensowany z pierścieniem pirydynowym (Rys. 2.1.1). Wyróżniamy trzy ich regioizomery, w których atom azotu znajduje się w trzech różnych położeniach względem pierścienia benzenowego.



Benzo[a]pirydyna

Benzo[b]pirydyna

Benzo[c]pirydyna

Rys. 2.1.1. Struktury regioizomerów chinoliny.

Struktura chinoliny występuje w wielu produktach naturalnych. Jedną z pierwszych pochodnych chinoliny, która została wyizolowana i opisana była chinina. Historia tej substancji sięga roku 1630, kiedy to według legendy sproszkowana kora pewnego drzewa została wykorzystana w leczeniu malarii francuskiej hrabiny Chinchón. To właśnie na jej cześć drzewo to nazwano drzewem chinowym [1]. Sproszkowana kora drzewa chinowego była szeroko rozpowszechniona w Europie przez jezuitów w XVII wieku do leczenia malarii [2, 3]. Mieszaninę alkaloidów z kory drzewa chinowego wyodrębnił po raz pierwszy portugalski lekarz i chemik Bernardino A. Gomes w 1810 roku. Natomiast dopiero 10 lat później, w roku 1820 Pierre J. Pelletier oraz Joseph B. Caventou wyizolowali chininę oraz cynchoninę (Rys. 2.1.2) [4]. Struktura chininy oraz jej synteza chemiczna zostały dopiero opisane w roku 1944 przez Roberta B. Woodwarda oraz Williama E. von Doeringa [5].



Rys. 2.1.2. Struktura chininy (po lewej) oraz cynchoniny (po prawej) z zaznaczonym fragmentem chinolinowym.

Sama chinolina po raz pierwszy została wyizolowana przez Friedlieba F. Runge'a w roku 1834 na drodze ekstrakcji smoły pogazowej [6]. Do dziś smoła pogazowa jest głównym źródłem handlowej chinoliny [7]. Co ciekawe, dzięki temu badaczowi, przyjacielowi Johanna W. von Goethego poznano główny składnik kawy – kofeinę. Ponadto chinolina bywa określana mianem struktury uprzywilejowanej [8]. Idea ta została zapoczątkowana przez Bena Evansa w roku 1988, a następnie sformułowana przez Marka A. Johnsona i Geralda M. Maggiora w 1990 roku [9]. Jej zwolennicy uważają, że prawdopodobieństwo otrzymania związków biologicznie aktywnych jest dużo większe, gdy wykorzystuje się pewne charakterystyczne struktury chemiczne.

2.2. Znaczenie pochodnych chinoliny

Chinolina, podobnie jak i inne związki heteroaromatyczne ulega reakcją typu aromatycznej substytucji elektrofilowej (S_EAr). Jednak jest mniej aktywna na reakcje typu S_EAr niż benzen, co wynika z obecności w jej strukturze elektroujemnego atomu azotu.

Jej pochodne znalazły bardzo liczne zastosowania, dlatego stały się obiektem zainteresowania wielu chemików – syntetyków. Wynika to ze współczesnego poglądu na naukę, aby tworzyć materiały i związki chemiczne o ściśle określonych właściwościach, mając na uwadze ich późniejsze zastosowania. Pochodne chinoliny są powszechnie stosowane w chemii. Stanowią produkt wyjściowy w syntezie barwników oraz środków farmaceutycznych [10]. Wzbudzają znaczne zainteresowanie ze względu

na ich szerokie spektrum działania, spośród których należy wymienić właściwości przeciwmalaryczne, przeciwpierwotniakowe, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybiczne czy przeciwastmatyczne [11 – 21]. Są ważnymi syntetycznymi prekursorami wielu biologicznie aktywnych związków jak np. chlorochina, meflochina, prymachina czy chlorchinaldol (Rys. 2.2.1).



Prymachina

Chlorchinaldol

Rys. 2.2.1. Przykłady związków biologicznie aktywnych z zaznaczonym fragmentem chinolinowym.

Pochodna kwasu 8-hydroksy-2-metylochinolino-7-karboksylowego stanowi prekursor kwasu 2-[(E)-2-(3,4-dihydroksy-5-metoksyfenylo)etenylo]-8-hydroksychinolino-7-karboksylowego (w skrócie nazwany FZ-41), który jest inhibitorem integrazy wirusa HIV-1 (Rys. 2.2.2) [15, 20 – 22].



Rys. 2.2.2. Struktura kwasu 2-[(*E*)-2-(3,4-dihydroksy-5-metoksyfenylo)etenylo]-8hydroksychinolino-7-karboksylowego (w skrócie FZ-41).

Ciekawą grupą pochodnych chinoliny są 4-aryloksychinoliny, wykorzystywane głównie ze względu na swoją biologiczną aktywność. Do tej grupy związków zaliczamy najbardziej znany fungicyd – chinoksyfen (5,7-dichloro-4-(4-fluorofenoksy)chinolina) stosowany do zwalczania białego mączystego nalotu, będącego wynikiem infekcji zbóż mącznikiem prawdziwym (*Blumeria graminis*) (Rys. 2.2.3) [23 – 25]. Wykazano również, że grupa pochodnych 4-fenoksychinoliny wykazuje selektywną aktywność, jako inhibitory receptora PDGF (ang. *Platelet-Derived Growth Factor*) oraz CDKs (ang. *Cyclin-Dependend Kinases*), dlatego też oczekuje się, że będą one użytecznymi chemoterapeutykami stosowanymi w leczeniu chorób nowotworowych [26, 27].



Rys. 2.2.3. Struktura chinoksyfenu – znanego fungicydu.

Wiele pochodnych chinoliny stanowi produkt wyjściowy w syntezach barwników lub pigmentów, z których najważniejszą grupę stanowią barwniki cyjaninowe. Niektóre z nich stosowane były jako sensybilizatory emulsji fotograficznych, tak jak np. pinocyjanol, który handlowo występuje w postaci soli (Rys. 2.2.4) [28]. Wśród barwników wyróżnić można także żółcień chinolinową, której używa się do wyrobu farb. Stosowana jest także, jako rozpuszczalnik żywic i terpenów.



Rys. 2.2.4. Struktura chlorku pinocyjanolu.

Ze względu na dużą moc donorową i właściwości chelatujące, pochodne chinoliny znajdują zastosowanie, jako ligandy w chemii koordynacyjnej i w kompleksometrycznej analizie chemicznej [29 – 31]. W raporcie z 2005 roku wynika, że łącznie rocznie produkuje się około 4 ton pochodnych chinoliny, z czego głównie pochodną 8-hydroksychinoliny [7]. Kompleks 8-hydroksychinoliny z jonami glinu(III) stał się przełomowym elementem w produkcji wyświetlaczy typu OLED (ang. *Organic Light-Emitting Diodes*) ze względu na silne właściwości luminescencyjne (Rys. 2.2.5) [32].



Rys. 2.2.5. Kompleks Alq₃³⁺ według [32].

Korzyścią wynikającą z zastosowania pochodnych chinoliny w elektronice jest przede wszystkim łatwość modyfikacji ich struktury molekularnej pod kątem funkcji, jaką mają spełniać w produkcie. Ponadto związki chelatowe chinoliny z metalami stosowane są również w kryminalistyce do wykrywania śladów użytkowania metalowych przedmiotów przez podejrzanych [33].

2.3. Otrzymywanie chinoliny i jej pochodnych

Pomimo faktu, że sama chinolina pozyskiwana jest już od 180 lat w procesach technologicznej obróbki węgla, a jej niektóre pochodne otrzymywane są z materiałów naturalnych jak np. alkaloidy, to ze względu na ogromne zapotrzebowanie na tą grupę związków opracowano wiele syntetycznych metod i strategii syntezy tych molekuł.

Po raz pierwszy została zsyntezowana przez austro – wegierskiego chemika, Zdenka H. Skraupa w roku 1880 z aniliny i gliceryny w obecności steżonego kwasu siarkowego(VI) oraz nitrobenzenu [34]. Gliceryna w środowisku stężonego kwasu siarkowego(VI) oraz w podwyższonej temperaturze ulega dehydratacji do α,β-nienasyconego związku karbonylowego, aldehydu akrylowego. Dodatkowo w środowisku kwaśnym jego funkcja karbonylowa ulega aktywacji poprzez protonowanie, co ułatwia addycję nukleofilową aniliny do sprzężonego wiązania podwójnego aldehydu akrylowego (addycja Michaela). Należy dodać, iż anilina może ulegać bezpośredniej addycji do grupy karbonylowej z utworzeniem zasady Schiffa. W obu mechanizmach powstały addukt w środowisku kwaśnym ulega procesowi cyklizacji w oparciu o reakcję S_EAr. W wyniku dehydratacji nowo utworzonego pierścienia, a następnie jego aromatyzacji na drodze utleniania za pomocą łagodnego utleniacza jak np. nitrobenzenu otrzymuje się chinolinę (Schemat 2.3.1). W finalnym procesie siłą napędową reakcji jest aromatyzacja utworzonego nowego pierścienia, dlatego często jako utleniacz wystarcza jedynie tlen z powietrza.



Schemat 2.3.1. Uproszczony "standardowy" mechanizm syntezy Skraupa.

Reakcja ta do dzisiaj jest szeroko stosowana ze względu na jej prostotę. Była i jest przedmiotem wielu modyfikacji. Rok później, w 1881 Oscar Döbner (Doebner) oraz Wilhelm von Miller "udoskonalili" syntezę Skraupa poprzez bezpośrednie zastosowanie α,β -nienasyconego związku karbonylowego oraz aniliny [35 – 39]. Obecnie reakcja ta bywa nazywana reakcją Skraupa-Doebnera-Millera (Schemat 2.3.2).



Schemat 2.3.2. Synteza chinoliny metodą Skraupa-Doebnera-Millera (mechanizm standardowy).

Ograniczeniem reakcji Skraupa jest możliwość otrzymania regioizomerów powstających w jej początkowym etapie, zarówno w trakcie addycji aniliny lub jej pochodnych do α,β-nienasyconego związku karbonylowego, oraz w trakcie procesu tworzenia nowego pierścienia pirydynowego. W pierwszym etapie syntezy Skraupa, może nastąpić addycja Michaela do podwójnego wiązania α,β-nienasyconego związku karbonylowego (określana jako "normalna" lub "standardowa" reakcja Skraupa) albo addycja pochodnej aniliny do grupy karbonylowej z utworzeniem zasady Schiffa (nazywana "odwrotną" reakcją Skraupa) [40]. Obie drogi przemiany mają charakter reakcji odwracalnych i są uzależnione od środowiska reakcji oraz konstytucji reagentów. Pochodne aniliny są słabymi *N*-nukleofilami i wymagają katalizy (kwas protonowy lub Lewisa) oraz polarnego rozpuszczalnika.

W drugim etapie przemiany chemicznej następuje utworzenie pierścienia *N*-heteroaromatycznego. Reakcja ta oparta jest o substytucję elektrofilową typu S_EAr. Procesowi tworzenia nowego wiązania C_{sp2} – C_{sp3} sprzyja zwiększona gęstość elektronowa w pierścieniu aromatycznym benzenu, a także obecność wiązania wodorowego tworzącego się pomiędzy fragmentem aldehydowym, a podstawnikami w pierścieniu benzenowym. Z kolei destabilizować ten etap będą podstawniki z dużymi zawadami przestrzennymi, jak np. grupa *tert*-butylowa. Ostatni etap aromatyzacji nowopowstałego pierścienia pirydynowego wymaga zastosowania łagodnego utleniacza. Związane jest to z podatnością zwłaszcza pochodnych hydroksychinoliny na procesy utleniania np. do odpowiednich chinonów (Schemat 2.3.3).

Warto zauważyć, że dla podstawników, gdzie $R = R^1 = R^2 = H$ oba mechanizmy "odwrotny" i "standardowy" prowadzą do dokładnie takich samych produktów. W rzeczywistości mechanizm reakcji Skraupa jest bardziej skomplikowany, niż ten przedstawiony na poniższym schemacie.



Schemat 2.3.3. Standardowa i odwrotna addycja pochodnej aniliny do α,β-nienasyconego związku karbonylowego.

Trzy lata po syntezie chinoliny przez Skraupa, w roku 1883 niemiecki chemik, Paul Friedländer opracował alternatywną metodę syntezy chinoliny z użyciem 2-aminobenzaldehydu i ketonu (Schemat 2.3.4) [41, 42]. Podobnie jak w przypadku syntezy Skraupa reakcja ta była katalizowana kwasem protonowym.



Schemat 2.3.4. Synteza chinoliny według Friedländera.

Jednak w 1886 Wilhelm Pfitzinger po raz pierwszy zsyntezował karbonylową pochodną chinoliny z izatyny i ketonu stosując zasadowe środowisko reakcji (Schemat 2.3.5) [43, 44]. Oprócz przedstawionych powyżej metod, istnieje jeszcze kilka syntetycznie użytecznych reakcji pozwalających na otrzymanie przedstawicieli tej ważnej grupy związków jak np. synteza Conrada-Limpacha, Knorra czy Povarova.



Schemat 2.3.5. Synteza pochodnej chinoliny metodą Pfitzingera.

W historii syntezy pochodnych chinoliny istnieje również polski akcent. W 1894 roku Stefan Niementowski zsyntezował pochodną chinoliny z kwasu 2-aminobenzoesowego i odpowiedniego ketonu (Schemat 2.3.6) [45 – 47].



Schemat 2.3.6. Synteza pochodnej chinoliny metodą Niementowskiego.

2.4. Aromatyczna substytucja elektrofilowa

Modyfikacja pochodnych chinoliny poprzez wprowadzenie dodatkowych grup funkcyjnych może w znaczący sposób zwiększyć ich użyteczność. Do najpopularniejszych transformacji chemicznych z ich udziałem należą reakcje oparte o mechanizm substytucji elektrofilowej. Pierścień aromatyczny, który jest źródłem elektronów, dzięki chmurze elektronowej nad i pod pierścieniem powoduje, że udział elektronów w wiązaniu jąder atomów węgla jest większy, niż w przypadku elektronów π wiązania podwójnego C=C. W porównaniu jednak z elektronami wiązania σ , elektrony wiązania π są słabiej związane i łatwiej dostępne dla reagenta mającego niedobór elektronów (elektrofila) (Schemat 2.4.1) [48, 49]. Aromatyczna substytucja elektrofilowa znana jest w literaturze od XIX wieku [50]. Do dzisiaj, obejmuje szereg różnorodnych reakcji. Z punktu widzenia przydatności do syntezy nie mają odpowiadającej im klasy reakcji organicznych. Do dzisiaj, reakcje substytucji elektrofilowej w pierścieniu aromatycznym wykorzystywane są we wstępnym etapie złożonych syntez. Umożliwiają one bezpośrednie wprowadzenie określonych podstawników, które następnie mogą być wymienione, albo przekształcone na inne.



Schemat 2.4.1. Mechanizm reakcji aromatycznej substytucji elektrofilowej [48].

W ramach realizacji rozprawy doktorskiej przeprowadziłem szereg reakcji przebiegających według mechanizmu aromatycznej substytucji elektrofilowej dla szeregu pochodnych 8-hydroksychinoliny takich jak: reakcja wymiany izotopowej H/D, nitrowanie, nitrozowanie, reakcja sprzęgania z solami diazoniowymi, acylowanie Friedela-Craftsa, formylowanie na przykładzie reakcji Reimera-Tiemanna czy Vilsmeiera-Haacka oraz karboksylacja metodą Kolbego-Schmitta.

W przypadku związków *N*-heteroaromatycznych takich jak chinolina, złożonych z dwóch pierścieni aromatycznych znacznie różniących się w rozmieszczeniu gęstości elektronowych możliwa jest zarówno ich transformacja chemiczna według mechanizmu substytucji elektrofilowej typu S_EAr jak i substytucji nukleofilowej typu S_NAr . Substytucji elektrofilowej chętniej ulega pierścień benzenowy, natomiast nukleofilowej pierścień pirydynowy. Ponadto chinolina jest mniej aktywna na reakcje substytucji elektrofilowej typu S_EAr niż benzen, co wynika z obecności elektroujemnego atomu azotu w jej strukturze.

Obliczenia kwantowe, w tym obliczenia NBO (ang. *Natural Bond Orbital*) pozwoliły na skonstruowanie map potencjałów elektrostatycznych dla 8-hydroksy-2metylochinoliny oraz dla jej anionu [51]. Za pomocą mapy potencjałów elektrostatycznych można w prosty sposób określić, na których atomach znajduje się zwiększona lub zmniejszona gęstość elektronowa. W przypadku aromatycznej substytucji elektrofilowej, można oczekiwać, że elektrofil posiadający dodatni potencjał będzie chętnie przyłączany do atomu z niższym potencjałem.

W przypadku 8-hydroksy-2-metylochinoliny najniższy potencjał wykazuje węgiel pochodzący od grupy metylowej przyłączonej w pozycji *C*2 do szkieletu chinoliny wynoszący odpowiednio -0,694 V. Rozpatrując dalej tą molekułę pod kątem aromatycznej substytucji elektrofilowej najbardziej odpowiednim miejscem przyłączenia się elektrofila jest pozycja *orto* względem grupy hydroksylowej, której węgiel wykazuje potencjał równy -0,302 V (Rys. 2.4.1). Nie można też wykluczyć pozycji *para* (węgiel *C*5 pierścienia chinoliny), którego potencjał wynosi -0,250 V.



Rys. 2.4.1. Mapa potencjału elektrostatycznego 8-hydroksy-2-metylochinoliny [51].

Co ciekawe, mapa potencjału elektrostatycznego dla anionu 8-hydroksy-2metylochinoliny wskazuje, że przy zastosowaniu zasadowego środowiska reakcji następuje jeszcze większa aktywacja pozycji *orto* i *para* względem grupy hydroksylowej – odpowiednio niższe potencjały (Rys. 2.4.2).



Rys. 2.4.2. Mapa potencjału elektrostatycznego anionu 8-hydroksy-2-metylochinoliny [51].

2.4.1. Reakcje wymiany izotopowej H/D

Reakcje wymiany izotopowej są szczególnie interesujące dla chemików, ze względu na ich szerokie zastosowanie. Zastępowanie atomu wodoru deuterem jest obecnie szeroko stosowane w chemii organicznej, metaloorganicznej, enzymologii, spektroskopii czy farmakologii. Reakcje te służą do badania mechanizmów reakcji chemicznych, kinetyki reakcji, analizy metabolitów, wyjaśnienia struktury cząsteczek oraz do syntezy znakowanych izotopowo materiałów używanych w spektroskopii NMR i badaniach medycznych [52]. Dzięki nim możliwe jest wyjaśnienie szlaku biosyntezy, poprawa stabilności metabolicznej leku w oparciu o bioizosteryzm. Ponadto różnica neutronów w jądrze, której konsekwencją jest zmiana masy wpływa na właściwości izotopów, takie jak geometria cząsteczki, jego spin, rozkład ładunku, rozpuszczalność, kwasowość czy reaktywność. Efekt izotopowy odnosi się do zmian właściwości atomowych lub molekularnych, jako konsekwencja zmiany masy lub rozkładu mas spowodowanej wymianą izotopową [53]. Opierając się na posiadanych właściwościach przez fragment poddawany modyfikacji, wymiana bioizosteryczna może prowadzić do zmian oddziaływań z receptorem, farmakokinetyki czy metabolizmu. Zastosowanie tak

subtelnych zmian jak wymiana izotopowa może doprowadzić do poprawienia aktywności, selektywności, biodostępności, a także doprowadzić do zmniejszenia działania niepożądanego oraz toksyczności substancji. Przykładem substancji, w której dokonano wymiany atomu wodoru na deuter jest paroksetyna występująca pod handlową nazwą Seroxat[®], jako lek o działaniu przeciwdepresyjnym, w którym wymieniono dwa atomy wodoru na deutery w pierścieniu benzodioksalowym (Schemat 2.4.1.1) [54].



Schemat 2.4.1.1. Wymiana wodór – deuter w paroksetynie (Seroxat[®]).

Reakcje wymiany izotopowej H/D należą do najprostszych przykładów reakcji aromatycznej substytucji elektrofilowej. Charakteryzują się brakiem zmiany stężenia reagujących substancji, czym odróżniają się od innych procesów chemicznych. W przemianach tych zmienia się natomiast rozkład izotopów. Zakładając, że izotopy są chemicznie jednakowe, reakcja zachodzi w wyniku wzrostu entropii, ponieważ efekt cieplny reakcji jest zerowy. Pomija się również efekt izotopowy. Brak efektu cieplnego nie dotyczy izotopów wodoru z uwagi na obecność termodynamicznego efektu izotopowego. W reakcjach wymiany izotopowej H/D wielkość efektu izotopowego może być znacząca i wpływać istotnie na kinetykę reakcji wymiany [55].

W literaturze chemicznej znaleźć można wiele metod wymiany wodoru na deuter w związkach organicznych, jednak do najważniejszych i stosunkowo najprostszych należą te wykorzystujące zmianę pH oraz z wykorzystaniem metali przejściowych [56 – 67]. Jako pierwsi wymianę wodoru na deuter w związkach aromatycznych zastosowali Juro Horiuti oraz Michael Polanyi w roku 1934 [68, 69]. Poddali oni reakcji benzen oraz wodę deuterowaną przy zastosowaniu katalizatora niklowego. W tym samym czasie angielski uczony Christopher Kelk Ingold poddał reakcji wymiany wodór – deuter benzen stosując do tego celu roztwór deuterowanego kwasu siarkowego(VI) (D₂SO₄) w D₂O [70, 71]. W tym wypadku atak elektronów π benzenu następuje na spolaryzowane wiązanie deuter – tlen w kwasie siarkowym(VI)– d_2 , ponieważ atom deuteru przenosi znaczący ładunek dodatni (Schemat 2.4.1.2).



Schemat 2.4.1.2. Proponowany mechanizm wymiany izotopowej H/D w cząsteczce benzenu według [48].

W literaturze chemicznej nie ma opisanych wielu przykładów deuterowania pochodnych chinoliny, a w szczególności pochodnych 8-hydroksychinoliny. Reakcje deuterowania 8-hydroksychinoliny prowadzone są w obecności katalizatora Pd/C, w wyniku czego wymianie izotopowej H/D ulegają wszystkie atomy wodoru w cząsteczce 8-hydroksychinoliny. Reakcja prowadzona jest w wysokiej temperaturze oraz wysokim ciśnieniu, co dodatkowo generuje koszt takiej wymiany wodór – deuter (Schemat 2.4.1.3) [72, 73]. Ciekawe jest natomiast zastosowanie takiej pochodnej, w której wymienione zostały wszystkie atomy wodoru na deutery. Autorzy prac wykorzystują tak zdeuterowaną pochodną 8-hydroksychinoliny, jako ligand w chemii koordynacyjnej glinu(III), co daje możliwości porównania właściwości związku koordynacyjnego Alq³⁺ mającego zastosowanie w warstwach przewodzących OLED, przedstawionego na Rysunku 2.2.5 [32] do nowego związku koordynacyjnego Alq– d_{18}^{3+} . Porównanie tych dwóch związków kompleksowych daje możliwość lepszego zrozumienia wpływu wymiany wodorów na atomy deuteru.



Schemat 2.4.1.3. Reakcja wymiany izotopowej H/D w 8-hydroksychinolinie.

2.4.2. Reakcje nitrowania oraz nitrozowania

Reakcja nitrowania ma szerokie zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu. Związki aromatyczne posiadające grupę nitrową mają duże znaczenie praktyczne, dlatego reakcje nitrowania przeprowadza się na skalę przemysłową. Otrzymywane produkty w procesie nitrowania stanowią niezbędne substraty do produkcji wielu amin aromatycznych, które z kolei znalazły zastosowanie w syntezie barwników, substancji zapachowych oraz produkcji leków [74]. W wyniku reakcji nitrowania otrzymuje się także materiały wybuchowe, takie jak: trotyl (2,4,6-trinitrotoluen), kwas pikrynowy (2,4,6-trinitrofenol), heksyl (2,4,6-trinitro-N-(2,4,6-trinitrofenylo)anilina) oraz tetryl (N-metylo-N,2,4,6-tetranitroanilina) [75 – 78].

Po raz pierwszy reakcję nitrowania przeprowadził Eilhard Mitscherlich w roku 1834 traktując benzen stężonym kwasem azotowym(V), w wyniku czego otrzymał nitrobenzen [79, 80]. Następnie udoskonalił swoją metodę stosując tzw. "kwas mieszany" czyli mieszaninę stężonego kwasu azotowego(V) oraz stężonego kwasu siarkowego(VI). Do dzisiaj reakcja nitrowania jest przedmiotem wielu badań.

Nitrowanie jest jedną z najpowszechniejszych reakcji aromatycznej substytucji elektrofilowej, w której elektrofilem jest kation nitroniowy NO_2^+ powstający z mieszaniny stężonych kwasów: azotowego(V) i siarkowego(VI). Kwas siarkowy(VI) stanowi katalizator tej reakcji i jego rola polega na generowaniu jonu nitroniowego oraz wiązaniu wody ze środowiska reakcji [74] (Schemat 2.4.2.1).

 $HNO_3 + 2H_2SO_4 \implies H_3O^+ + 2HSO_4^- + NO_2^+$



Schemat 2.4.2.1. Uproszczony mechanizm reakcji nitrowania benzenu.

W przypadku bardzo aktywnych substratów reakcja nitrowania może być realizowana tylko za pomocą samego kwasu azotowego(V) bez udziału stężonego

kwasu siarkowego(VI). W sytuacji, gdy wymagane jest bezwodne środowisko reakcji nitrowanie prowadzi się za pomocą tlenku azotu(V) – N_2O_5 w czterochlorku węgla w obecności P_4O_{10} , który wiąże wodę powstającą w trakcie kolejnych etapów reakcji [80]. Z kolei reakcję nitrowania w warunkach zasadowych można prowadzić stosując estry kwasu azotowego(V), np. azotan(V) etylu [80]. Odczynniki te mogą być używane w obecności kwasów Lewisa lub protonowych. Obecnie, jako czynniki nitrujące stosuje się bezwodniki mieszane, takie jak azotan(V) acetylu, halogenki nitryli wraz z katalizatorem Friedela-Craftsa, np. FeCl₃ oraz sole nitroniowe takie jak $NO_2^+BF_4^$ i $NO_2^+PF_6^-$ [81 – 84].

Wprowadzenie grupy nitrowej do cząsteczki chinoliny zwiększa jej poziom aktywności biologicznej. Zaobserwowano to przykładzie 5-nitro-8na hydroksychinoliny wykazującej działanie bakteriostatyczne w stosunku do Mycobacterium bovis, Bacillus subtilis czy Eschericha coli [85]. Aktywność wobec pratków Mycobacterium tuberculosis oraz Mycobacterium avium complex posiadają także 6-nitro-4-(1H)-chinolony [86]. Z kolei inna pochodna chinoliny 4,6-dimetylo-5nitro(amino)-2-pirydylochinolina wykazuje aktywność przeciwko pasożytom [87, 88]. Wiele pochodnych 8-nitrochinoliny wykazuje działanie przeciwgruźlicze [89]. Natomiast 8-amino-5-nitro-6-fenylosulfonylochinolina powoduje spadek masy ciała [90]. Szerokie zastosowanie aromatycznych związków posiadających grupę nitrową jako substancji biologicznie aktywnych wynika z dużej cytotoksyczności tych związków nie tylko na bakterie, ale również na zdrowe komórki, dlatego obecnie daży się do ograniczenia stosowania związków nitrowych. Co ciekawe, aromatyczne związki nitrowe występują także w środowisku naturalnym jak np. chloramfenikol, który został po raz pierwszy wyizolowany w 1947 roku przez Davida Gottlieba z gram-dodatnich bakterii Streptomyces venezuelae (Rys. 2.4.2.1) [91, 92]. Związek ten jest szeroko stosowanym antybiotykiem o działaniu bakteriostatycznym.



Rys. 2.4.2.1. Struktura chloramfenikolu, naturalnego aromatycznego związku nitrowego.

Pierwsze prace dotyczące nitrozowania zostały rozpoczęte w roku 1846 przez włoskiego chemika Raffaele'a Piria. Badania te dotyczyły głównie nitrozowania pierwszorzędowych amin alifatycznych i otrzymania produktów deaminacji [93]. Dopiero w roku 1873 Victor Meyer udowodnił możliwość wprowadzenia grupy nitrozowej z utworzeniem wiązania C–N=O syntetyzując kwas nitrolowy z alifatycznych związków nitrowych [94, 95]. Reakcja nitrozowania wymaga łagodniejszych warunków prowadzenia reakcji, niż reakcja nitrowania i wymaga aktywacji pierścienia aromatycznego. Stosunkowo nieliczne jej zastosowania sprawiły, że nie zyskała tak dużej popularności jak reakcja nitrowania i dlatego jest rzadziej wykorzystywana w procesach technologicznych. Ponadto związków nitrowych. Chętnie ulegają reakcją utleniania [96].

Nitrozowanie stanowi jeden z wielu przykładów reakcji aromatycznej substytucji elektrofilowej, w której elektrofilem jest kation nitrozoniowy NO⁺ powstający w zakwaszonych roztworach azotanów(III) takich jak np. azotan(III) sodu (Schemat 2.4.2.2) [97, 98].

$$NaNO_2 + HCI \rightarrow HNO_2$$

 $H-O-N=O \xrightarrow{H^+} O-N=O \xrightarrow{H=O} H_2O +$

Schemat 2.4.2.2. Generowanie kationu nitrozoniowego.

Powstający kation nitrozoniowy NO⁺ może zostać przyłączony do atomu węgla, wtedy mówimy o *C*-nitrozowaniu, czyli utworzeniu nowego wiązania węgiel – azot [99, 100]. W przypadku tej reakcji atak następuje zazwyczaj w pozycji *para* względem grupy kierującej. Nitrozowanie fenolu powoduje otrzymanie dwóch produktów 4-nitrozofenolu oraz 2-nitrozofenolu w stosunku 9:1 (Schemat 2.4.2.3) [93]. Warto zwrócić uwagę, że oba produkty wykazują tautomerię, którą przedstawiłem poniżej (Schemat 2.4.2.3).



Schemat 2.4.2.3. Uproszczony schemat nitrozowania fenolu [93].

Przyłączenie kationu nitrozowego może także nastąpić do atomu tlenu, siarki czy azotu, gdzie odpowiednio w wyniku *O*-nitrozowania powstają *O*-nitrozoalkohole, *S*-nitrozowania *S*-nitrozotiole oraz *N*-nitrozowania *N*-nitrozoaminy [101 – 105]. Jedną z najpowszechniejszych reakcji substytucji kationu nitrozoniowego do atomu azotu jest reakcja tworzenia soli diazoniowych, która zostanie omówiona w następnym rozdziale.

W literaturze chemicznej opisanych jest dużo więcej przykładów reakcji nitrowania pochodnych 8-hydroksychinoliny, niż reakcji nitrozowania. Jednak obydwie reakcje stanowią ważny element w syntezie aminowych pochodnych chinoliny, na drodze redukcji odpowiednich nitrozo- lub nitrozwiązków, które są szeroko stosowane w dalszych reakcjach organicznych. We współczesnych pracach dotyczących nitrowania pochodnych 8-hydroksychinoliny autorzy sugerują podstawienie grupy nitrowej w obydwie pozycje *C*5 oraz *C*7 szkieletu chinoliny. Sprawia to, że reakcja nitrowania tych pochodnych jest mało selektywna. Reakcja nitrowania jest jednak bardzo prosta i w jej wyniku otrzymuje się produkt z wysokimi wydajnościami sięgającymi nawet 90 % (Schemat 2.4.2.4) [106 – 108].



Schemat 2.4.2.4. Reakcja otrzymywania pochodnych 5,7-dinitro-8-hydroksychinoliny.

W starszych pracach można jednak znaleźć przykłady otrzymywania pochodnych nitrowych 8-hydroksychinoliny z wprowadzoną tylko jedną grupą nitrową, przy zastosowaniu takich samych reagentów i warunków reakcji jak powyżej (Schemat 2.4.2.5) [109 – 111]. Jednak współczesne badania pokazują, że aby otrzymać pochodną nitrową z jedną grupą nitrową w pozycji C5 lub C7 8-hydroksychinoliny należy mieć jedną z wymienionych pozycji zajętych innym podstawnikiem.



Schemat 2.4.2.5. Reakcja otrzymywania pochodnych nitrowych 8-hydroksychinoliny.

Reakcja nitrozowania pochodnych 8-hydroksychinoliny prowadzona jest w łagodniejszych warunkach, niż reakcja nitrowania. Do reakcji nitrozowania pochodnych 8-hydroksychinoliny wystarczy roztwór kwasu siarkowego(VI) lub kwasu octowego, do którego dodaje się wodny roztwór azotanu(III) sodu. Nitrozowanie jest również bardziej selektywną reakcją prowadzącą do podstawienia grupy nitrozowej jedynie w pozycji *C*5 szkieletu chinoliny (Schemat 2.4.2.6) [112 – 114]. W literaturze nie ma opisanych przykładów substytucji grupy nitrozowej w obydwie pozycje *C*5 oraz *C*7 prowadzące do otrzymania pochodnych dinitrozowych 8-hydroksychinoliny, jak w przypadku nitrowania. Selektywność i duża wydajność (50 – 90%) otrzymanego produktu nitrozowania 8-hydroksychinoliny powoduje obecnie jej większe wykorzystanie w różnych reakcjach, w tym w redukcji do pochodnych 5-amino-8hydroksychinoliny [114].



Schemat 2.4.2.6. Reakcja otrzymywania pochodnych 5-nitrozo-8-hydroksychinoliny.

W przypadku reakcji nitrozowania można znaleźć przykłady otrzymania dwóch monopodstawionych produktów (regioizomerów) w wyniku podstawienia grupy nitrozowej w pozycję *C*5 albo *C*7 pochodnej 8-hydroksychinoliny [115].

2.4.3. Reakcje sprzęgania z solami diazoniowymi

Chemia związków azowych została zapoczątkowana w roku 1858 dzięki pracy Petera Griessa. Zsyntezował on na drodze reakcji diazowania 4-aminobenzen, znany jako żółcień anilinowa [116]. Związki azowe znalazły wiele zastosowań. Są używane jako barwniki, pigmenty oraz wskaźniki chemiczne. Spośród wszystkich barwników syntetycznych stanowią one ponad 60% ich całkowitej liczby. Znajdują one zastosowanie w przemyśle włókienniczym, jako syntetyczne barwniki do barwienia materiałów tekstylnych oraz w przemyśle farbiarskim do produkcji farb i lakierów [117]. Ponadto barwniki cyjaninowe, ftalocyjaninowe oraz barwniki będące kompleksami metalu ze związkami azowymi stosuje się w warstwie zapisu płyt DVD-R [118]. Znalazły one także zastosowanie w licznych reakcjach biologicznych tj. inhibicja DNA i RNA, wiązanie azotu czy synteza białek. Związki azowe to również doskonałe prekursory reakcji rodnikowych, czego przykładem jest AIBN (azobis(izobutyronitryl)). Pomimo, że część związków azowych charakteryzuje się dużą toksycznością, niektóre barwniki azowe wykorzystywane są w przemyśle spożywczym. Takim przykładem może być tartrazyna (żółcień spożywcza 5, E 102) mająca cytrynowożółty kolor, która należy do syntetycznych barwników kwasowych z grupy barwników pirazolowych (Rys. 2.4.3.1). Po raz pierwszy została otrzymana w roku 1884 przez niemieckich chemików Josepha H. Zieglera oraz Michaela Lochera i należała do pierwszych pigmentów pirazolonowych [119]. Obecnie jest dopuszczona do użytku w Stanach Zjednoczonych oraz niektórych krajach Unii Europejskiej.



Rys. 2.4.3.1. Struktura tartrazyny – spożywczego barwnika azowego.

Najczęściej stosowaną metodą otrzymywania związków azowych jest reakcja sprzęgania soli diazoniowych ze związkami aromatycznymi zawierającymi podstawniki zwiększające gęstość elektronową (np. aminy aromatyczne czy fenole). Procedura wymaga wcześniejszego przygotowania soli diazoniowej, którą uzyskuje się traktując odpowiednie pierwszorzędowe aminy aromatyczne kwasami mineralnymi, najczęściej HCl lub H₂SO₄ oraz azotanem(III) sodu. Ze względu na ograniczoną stabilność soli temperatura reakcji nie powinna przekraczać 5 °C [120].

Warunki tej reakcji zależą od charakteru zasadowego amin. Bardziej zasadowe aminy, np. anilina, rozpuszczają się w kwasie solnym z azotanem(III) sodu w temperaturze do 5 °C. Dla mniej zasadowych amin środowisko reakcyjne musi być bardziej kwasowe, dlatego w ich przypadku reakcje prowadzi się w kwasie siarkowym(VI).

Kwas azotowy(III) jest bardzo nietrwały i dlatego też sporządza się go bezpośrednio przed samą reakcją diazowania, poprzez zakwaszenie azotanów(III) mocnymi kwasami. W wyniku tej reakcji otrzymuje się kation nitrozoniowy, który jest niezbędnym substratem w reakcji diazowania. Aminy I-rzędowe, tracąc cząsteczkę wody tworzą kationy diazoniowe. Alifatyczne kationy diazoniowe są mniej trwałe od aromatycznych. Ulegają rozkładowi nawet w temperaturze nieprzekraczającej 5 °C (Schemat 2.4.3.1) [121].



Schemat 2.4.3.1. Mechanizm generowania kationów nitrozoniowego i diazoniowego [122].

Aromatyczne kationy diazoniowe w środowisku wodnym są stabilne jedynie w niskiej temperaturze. Nawet niewielkie podwyższenie temperatury prowadzi do ich rozkładu. Stabilność soli diazoniowych zależy też od wpływu światła, obecności jonów metali ciężkich oraz od charakteru podstawników w pierścieniu aromatycznym.

Innymi metodami otrzymywania związków azowych może być utlenianie aromatycznych amin przy pomocy stechiometrycznych ilości utleniaczy takich jak tlen w obecności katalizatora, CuCl/pirydyna, HgO, KMnO₄, MnO₂, FeO, NaBO₃, K₂FeO₄ czy Pb(OAc)₄ (Schemat 2.4.3.2) [117, 123].



Schemat 2.4.3.2. Synteza związków azowych w oparciu o utlenianie amin aromatycznych.

Alternatywną metodą do reakcji utleniania może być redukcja związków nitrowych za pomocą Zn lub $SnCl_2$ w warunkach alkalicznych, LiAlH₄ czy etylenodiaminy (Schemat 2.4.3.3) [117, 123].



Schemat 2.4.3.3. Synteza związków azowych w oparciu o redukcję aromatycznych związków nitrowych.

Obecność podwójnego wiązania azowego (-N=N-) w związkach azowych determinuje izomerię E-Z (*trans-cis*). Izomeryzacja formy E do Z może następować pod wpływem ogrzewania lub światła. Jest to proces odwracalny. Wiele związków jak np. azobenzen może swobodnie ulegać konwersji Z i E. Zazwyczaj ze względów sterycznych bardziej stabilny jest izomer E [124]. Ponadto związki azowe wykazują tautomerię azo-hydrazonową [125, 126]. W przypadku pochodnych fenolowych tautomeria jest bardziej skomplikowana, obserwujemy formy azo-enolową oraz hydrazono-ketonową.

Budowa związków azowych powoduje, że wykazują one efekt halochromowy związany ze zmianą barwy w zależności od pH roztworu. Ponadto charakteryzują się wysokimi wartościami stałej dysocjacji, przez co są szeroko stosowane jako wskaźniki pH. Oznaczanie wartości pH środowiska ma istotne znaczenie nie tylko w chemii, lecz również w biologii. Jednym z najbardziej znanych wskaźników azowych używanych powszechnie w laboratoriach jest oranż metylowy (4-*N*,*N*-dimetyloaminoazobenzosulfonian sodu), który występuje w dwóch postaciach w zależności od pH środowiska. Miarą efektu halochromowego jest różnica w wartościach maksimum absorpcji formy sprotonowanej i niesprotonowanej. W przypadku niskich wartości pH roztworu, np. 1M roztworu kwasu siarkowego(VI) lub 1M kwasu solnego, związki azowe mogą przyjmować formy azoniowe, z czym jest związane zjawisko halochromizmu (Schemat 2.4.3.4).



Schemat 2.4.3.4. Protonowanie związku azowego prowadzące do formy azoniowej.

Związki azowe oparte o szkielet 8-hydroksychinoliny są znane w literaturze chemicznej, jednak ich charakterystyka spektroskopowa jest niewystarczająca. Ze względu na ich słabą rozpuszczalność w wielu rozpuszczalnikach organicznych ich charakterystyka opiera się głównie o spektroskopię ¹H NMR, IR oraz UV-Vis [127]. Co więcej, w dostępnej literaturze pojawia się wiele błędów, jak np. niewłaściwe określenie położenia grupy azowej względem pierścienia chinoliny (sugerowanie podstawienia grupy azowej w pozycji *C*4 szkieletu 8-hydroksychinoliny, co jest znaczącym błędem, gdyż pierścień pirydynowy chinoliny ulega chętniej substytucji nukleofilowej, niż elektrofilowej), czy błędów związanych z niewłaściwą oraz niewystarczającą charakterystyką spektroskopową [128].

Jednak istnieją interesujące przykłady zastosowania związków azowych opartych o szkielet 8-hydroksychinoliny. Związki te zostały użyte, jako ligandy w chemii koordynacyjnej i kompleksometrycznej analizie chemicznej, w tym do detekcji jonów rtęci(II), czy miedzi(II) [120, 129 – 135]. Dodatkowo modyfikacja celulozy barwnikami azowymi zwiększa ich właściwości sorpcyjne jonów metali ciężkich takich jak: miedź(II), nikiel(II) czy cynk(II) [136].

Sugerowaną pozycją podstawienia grupy azowej w przypadku pochodnych 8-hydroksychinoliny jest pozycja *C*5 szkieletu chinoliny. Wielu autorów opowiada się za substytucją tylko i wyłącznie w tą jedną pozycję. Procedura syntezy azowych pochodnych 8-hydroksychinoliny jest we wszystkich pracach bardzo podobna, polega na rozpuszczeniu aminy aromatycznej w wodzie z dodatkiem kwasu, a następnie generowaniu soli diazoniowej poprzez dodawanie wodnego roztworu azotanu(III) sodu. Tak wygenerowana sól diazoniowa wkraplana jest do zasadowego roztworu 8-hydroksychinoliny. Ważnym elementem reakcji jest utrzymywanie stale niskiej temperatury, nieprzekraczającej 5 °C (Schemat 2.4.3.5) [127, 129 – 135].



Schemat 2.4.3.5. Reakcja otrzymywania azowych pochodnych 8-hydroksychinoliny.

Istnieją w literaturze chemicznej przykłady syntezy azowych pochodnych 8-hydroksychinoliny z przyłączeniem grupy azowej w pozycji *C*7 szkieletu chinoliny, ale tylko w przypadku, gdy pozycja *C*5 chinoliny jest zajęta przez inny podstawnik, jak np. atom chloru lub grupa sulfonowa (Rys. 2.4.3.2) [137, 138].



Rys. 2.4.3.2. Pochodne azowe 8-hydroksychinoliny z grupą azową w pozycji C7.

Chemia związków barwnych opartych o wiązanie azowe niewątpliwie stanowi przedmiot interesujacych i użytecznych badań. Jednak ze względu na dużą toksyczność związków azowych coraz częściej zastępuje się je nowymi grupami barwników [139].

2.4.4. Reakcje acylowania Friedela-Craftsa

Alkilowanie i acylowanie pierścieni aromatycznych metodą Friedela-Craftsa jest jedną z wielu użytecznych reakcji przebiegających według mechanizmu aromatycznej substytucji elektrofilowej. Została ona po raz pierwszy przeprowadzona w 1877 roku przez Charlesa Friedela i Jamesa Craftsa [140, 141]. W reakcji niezbędne jest zastosowanie kwasu Lewisa, jako katalizatora. Najczęściej używa się w tym celu chlorku glinu, rzadziej chlorku żelaza(III) [142]. Reakcje alkilowania oraz acylowania Friedela-Craftsa nie należą jednak do prostych reakcji i aby otrzymać produkty muszą być uwzględnione pewne rygorystyczne czynniki [143 – 146].

W pierwszym etapie acylowania Friedela-Craftsa tworzy się kation acyliowy w wyniku reakcji kwasu Lewisa z chlorkiem acyliowym. W drugim etapie procesu kation acyliowy, jako elektrofil ulega podstawieniu do pierścienia aromatycznego (Schemat 2.4.4.1).



Schemat 2.4.4.1. Prawdopodobny przebieg mechanizmu acylowania Friedela-Craftsa.

Przedstawiony powyżej mechanizm acylowania Friedela-Craftsa prowadzący do otrzymania ketonów aromatycznych jest modyfikacją reakcji alkilowania. Acylowanie nie jest tak wymagającą transformacją chemiczną jak alkilowanie, gdzie może dochodzić do przegrupowania karbokationów, czy polialkilowania. Wprowadzany kation acyliowy jest bardziej trwały, niż typowe karbokationy, ponieważ jest stabilizowany mezomerycznie. Ponadto podstawienie kationu acyliowego powoduje dezaktywację produktu na kolejne reakcje acylowania metodą Friedela-Craftsa. Reakcji acylowania Friedela-Craftsa sprzyjają podstawniki zwiększające gęstość elektronową, natomiast zmniejszające gęstość elektronową ją spowalniają lub wręcz uniemożliwiają [147].

Acylowanie metodą Friedela-Craftsa jest jedną z najczęściej stosowanych reakcji otrzymywania ketonów aromatyczno-aromatycznych, takich jak np. pochodne benzofenonu. Znalazła ona również zastosowanie w reakcjach cyklizacji (Schemat 2.4.4.2). Wiele związków zawierających w swojej strukturze grupy –COCl, –COOCOR lub –COOH przyłączone do odpowiednio długiego łańcucha alifatycznego pod wpływem kwasów Lewisa ulega cyklizacji tworząc nowy pięcioczłonowy lub sześcioczłonowy pierścień (Schemat 2.4.4.2) [148].



Schemat 2.4.4.2. Synteza 2,3-dihydroindenonu metodą Friedela-Craftsa [148].

Ponadto w reakcji acylowania metodą Friedela-Craftsa oprócz najczęściej stosowanych chlorków kwasowych można zastosować także kwasy karboksylowe, bezwodniki kwasowe, estry lub keteny. Zastosowanie bezwodnika bursztynowego po raz pierwszy opisał Robert Haworth w roku 1932 [149]. Do dzisiaj modyfikacja reakcji acylowania Friedela-Craftsa z zastosowaniem bezwodnika kwasowego nosi nazwę reakcji Hawortha. Przykładem może być synteza kwasu 4-(4-*tert*-butylofenylo)-4-oksobutanowego oparta o reakcję *tert*-butylobenzenu z bezwodnikiem bursztynowym (Schemat 2.4.4.3) [150].



Schemat 2.4.4.3. Synteza kwasu 4-(4-*tert*-butylofenylo)-4-oksobutanowego metodą Friedela-Craftsa [150].
Znane są również w literaturze przykłady zastosowania kompleksu chlorku glinu z *N*,*N*-dimetyloformamidem (AlCl₃–DMF) jako katalizatorem, a nawet zastąpienie chlorku glinu, chlorkiem cynku. Opisane w literaturze zastosowanie kompleksu (AlCl₃–DMF) charakteryzuje się dużą selektywnością reakcji acylowania [151, 152].

W literaturze chemicznej opisane są reakcje acylowania Friedela-Craftsa dla pochodnych 8-hydroksychinoliny. Są to zazwyczaj prace pochodzące z pierwszej połowy XX wieku. Autorzy otrzymywali produkty z wydajnościami przekraczającymi 50%, które charakteryzowali wskazując podstawienie w pozycji *C*5, a nie *C*7 chinoliny (Schemat 2.4.4.4) [153 – 155]. Jak dotąd w literaturze chemicznej nie opisano przykładu, w którym by metodą acylowania Friedela-Craftsa otrzymano produkt z nowo utworzonym wiązaniem w pozycji *C*7 szkieletu chinoliny.



Schemat 2.4.4.4. Reakcja otrzymywania acylowych pochodnych 8-hydroksychinoliny przy użyciu metody Friedela-Craftsa.

2.4.5. Reakcje formylowania na przykładzie reakcji Reimera-Tiemanna oraz Vilsmeiera-Haacka

Grupa karbonylowa jest przedmiotem wielu transformacji chemicznych w chemii organicznej, farmaceutycznej czy koordynacyjnej. Odgrywa ważną rolę w procesach biologicznych. Znajduje się w strukturze wielu klas związków takich jak: aldehydy, ketony, amidy czy estry. Aldehydy stanowią klasę związków cieszącą się dużym zainteresowaniem w chemii organicznej ze względu na ich dużą zdolność do transformacji chemicznych. W reakcjach utleniająco-redukujących mogą być przekształcane zarówno w odpowiednie kwasy karboksylowe, jak i w alkohole. Ważną transformacją chemiczną z udziałem aldehydów jest addycja nukleofilowa do grupy karbonylowej prowadząca do tak ważnej grupy związków jak zasady Schiffa.

Aldehydy są substancjami szkodliwymi dla organizmów żywych. Podejrzewane są o właściwości kancerogenne i mutagenne [156]. Niektóre z aldehydów powodują choroby neurodegeneracyjne [157]. Ponadto posiadają właściwości antymikrobiologiczne. Niektóre aldehydy tak jak formaldehyd są substancjami pasożytobójczymi [158]. Formalina do niedawna była stosowana do zwalczania pasożytów ryb, w tym zwłaszcza łososia. Jednak od 2008 roku w krajach Unii Europejskiej zakazano jej stosowania z powodu właściwości kancerogennych [159].

Aldehydy można otrzymać poprzez utlenianie alkoholi pierwszorzędowych. Trudnością związaną z tą przemianą jest możliwość ich dalszego utleniania do odpowiednich kwasów karboksylowych. Dlatego w celu otrzymania aldehydu z alkoholi pierwszorzędowych stosuje się zazwyczaj łagodne warunki reakcji i reagenty o stosunkowo niskich potencjałach utleniających. Przykładem takiego przekształcenia może być utlenianie *n*-butanolu roztworem PCC (chlorochromianu(VI) pirydyny) lub TMAFC (fluorochromianem(VI) tetrametyloamonu) w dichlorometanie (Schemat 2.4.5.1) [160].



Schemat 2.4.5.1. Utlenianie alkoholi do aldehydów z zastosowaniem TMAFC [160].

Innymi przykładami otrzymywania aldehydów aromatycznych są reakcje Vilsmeiera-Haacka oraz Reimera-Tiemanna. W roku 1927, dwóch niemieckich uczonych Anton Vilsmeier oraz Albrecht Haack zaproponowali syntezę aldehydów aromatycznych z wykorzystaniem amidów [161, 162]. Reakcja ta składa się z trzech etapów. W pierwszym etapie reakcji Vilsmeiera-Haacka następuje utworzenie odczynnika Vilsmeiera (kationu iminowego) z amidu (np. DMF – *N,N-*dimetyloformamidu) w obecności trichlorku fosforylu (Schemat 2.4.5.2).



Schemat 2.4.5.2. Generowanie odczynnika Vilsmeiera.

W kolejnym etapie uprzednio otrzymany kation iminowy, jako odczynnik elektrofilowy ulega substytucji elektrofilowej w pierścieniu aromatycznym tworząc produkt z nowym wiązaniem C–C. Etap ten limituje szybkość całej transformacji chemicznej, a sprzyja mu zwiększona gęstość elektronowa w pierścieniu aromatycznym. W trzecim, finalnym etapie w wyniku hydrolizy otrzymujemy docelowy aldehyd (Schemat 2.4.5.3). W przypadku reakcji Vilsmeiera-Haacka substytucja zachodzi najkorzystniej w położeniu *para* względem grupy kierującej. Jeśli ta pozycja jest zajęta podstawienie odczynnika Vilsmeiera następuje w pozycji *orto*.



Schemat 2.4.5.3. Uproszczony mechanizm reakcji Vilsmeiera-Haacka – podstawienie odczynnika Vilsmeiera i hydroliza prowadząca do aldehydu.

W 1872 r. Hugo Schiff opisał reakcję tworzenia żółtego barwnika – auryny, na podstawie eksperymentu Guareschiego, polegającego na ogrzewaniu fenolanu sodu z chloroformem [163]. Ponieważ szczegóły tego eksperymentu nie zostały w pełni opisane, uznaje się, że pionierem tworzenia aldehydów z zastosowaniem chloroformu jest Karl Reimer, który w 1876 r. wraz z Ferdinandem Tiemannem jako pierwsi wyizolowali i zidentyfikowali hydroksybenzaldehyd, jako główny produkt reakcji fenolu z chloroformem w środowisku alkalicznym [164 – 166].

Reakcję Reimera-Tiemanna można ogólnie zdefiniować jako metodę tworzenia wiązania C_{Ar} – C_{karben} w oparciu o aromatyczną substytucję elektrofilową z zastosowaniem elektrofilowych karbenów typu Fischera (stan singletowy). W środowisku alkalicznym fenol i jego pochodne pozostają w równowadze z jonem fenolanowym. Powstały fenolan występuje w środowisku reakcji w postaci jonowej (Schemat 2.4.5.4).

PhOH + KOH \rightarrow PhO⁻K⁺ + H₂O

Schemat 2.4.5.4. Równowaga pomiędzy fenolem, a jego solą – fenolanem.

Pierwszym etapem rozpatrywanej reakcji jest utworzenie reaktywnych, elektrofilowych karbenów typu Fischera. W tym celu najczęściej wykorzystuje się reakcję polegającą na oderwaniu kwaśnego protonu z cząsteczki chloroformu za pomocą mocnej zasady. Powstały, nietrwały karboanion stabilizuje się eliminując anion chlorkowy, tworząc karben (Rys. 2.4.5.1).



Rys. 2.4.5.1. Struktura karbenu Fischera z zaznaczonymi orbitalami.

W drugim etapie silnie elektrofilowy dichlorokarben reaguje z bardzo aktywnym pierścieniem fenolanu. Reakcja ta przechodzi przez tetraedryczny stan przejściowy, tworząc początkowo podstawiony chlorek benzylidenu, który w trzecim etapie ulega hydrolizie w środowisku alkalicznym do aldehydu salicylowego (Schemat 2.4.5.5).



Schemat 2.4.5.5. Uproszczony mechanizm reakcji Reimera-Tiemanna.

Reakcja Reimera-Tiemanna jest mniej selektywna od wyżej opisanej metody Vilsmeiera-Haacka. Związane jest to z charakterem odczynnika elektrofilowego. Proste karbeny, takie jak dichlorokarben są z reguły bardzo reaktywnymi molekułami. Wiele z nich ma czas życia znacznie krótszy niż 1 s [167]. To właśnie duża reaktywność karbenów powoduje, że reakcje z ich użyciem są mało selektywne.

Obydwie przedstawione powyżej metody otrzymywania aldehydów aromatycznych składają się z trzech etapów. Odróżnia je pierwszy etap, generowanie charakterystycznego dla nich odczynnika elektrofilowego, odpowiednio odczynnika Vilsmeiera – kationu iminowego oraz karbenu typu Fischera. Pozostałe etapy obu reakcji są zasadniczo zbliżone do siebie (Tabela 2.4.5.1).

Etap	Reimer-Tiemann	Vilsmeier-Haack
Ι	R	\mathbf{R}^{1} $\mathbf{N}^{+}-\mathbf{R}^{2}$ $\mathbf{H}-\mathbf{A}$
E^+	\mathbf{R}^2	x
п	H	
S _E Ar	₀=<>	x
III		
Hydroliza	нон	но

Tabela 2.4.5.1. Porównanie etapów reakcji Reimera-Tiemanna oraz Vilsmeiera-Haacka na przykładzie fenolu.

W literaturze chemicznej występuje wiele przykładów otrzymywania aldehydów z pochodnych 8-hydroksychinoliny metodą Reimera-Tiemanna. Niestety pojawiają się też nieścisłości związane z położeniem nowo utworzonej grupy aldehydowej w konstytucji chinoliny. Najczęściej reakcję Reimera-Tiemanna dla pochodnych 8-hydroksychinoliny prowadzi się w silnie alkalicznym środowisku wodno-alkoholowym, do którego dodaje się chloroform. Reakcje te prowadzi się zazwyczaj w podwyższonej temperaturze. Wielu autorów wskazuje położenie tak otrzymanej grupy aldehydowej w pozycji *C*5 szkieletu chinoliny (pozycja *para* względem grupy hydroksylowej w szeregu pochodnych 8-hydroksychinoliny) z różnymi wydajnościami od 2 do nawet 60%, jako jedynych produktów reakcji Reimera-Tiemanna (Schemat 2.4.5.6) [168 – 173].



 $R = H, CH_3$

Schemat 2.4.5.6. Reakcja otrzymywania pochodnych 8-hydroksychinolino-5karboaldehydu metodą Reimera-Tiemanna.

Istnieje też wiele prac, w których autorzy podają położenie nowo utworzonej grupy aldehydowej w pozycji *C*7 szkieletu chinoliny (pozycja *orto* względem grupy hydroksylowej w pochodnych 8-hydroksychinoliny) przy zastosowaniu zazwyczaj takich samych warunków reakcji. Położenie grupy aldehydowej w pozycji *C*7 chinoliny jest również określane jako jedyne (Schemat 2.4.5.7) [174 – 179]. Również w tym przypadku autorzy podkreślają wysokie wydajności sięgające 40 - 50%.



Schemat 2.4.5.7. Synteza pochodnych 8-hydroksychinolino-7-karboaldehydu metodą Reimera-Tiemanna.

W jednej z prac z 1932 roku, autorzy podają możliwość otrzymania dwóch regioizomerów w wyniku reakcji formylowania 8-hydroksychinoliny metodą Reimera-Tiemanna. Warunki prowadzonej reakcji są podobne do opisanych powyżej [180, 181]. Dichlorokarben jako bardzo reaktywne indywiduum chemiczne posiada możliwość przyłączenia się zarówno w pozycję *C*5 albo *C*7 pochodnej 8-hydroksychinoliny (Schemat 2.4.5.8). Mało prawdopodobna jest możliwość otrzymania związków posiadających dwie grupy aldehydowe w obydwu wymienionych pozycjach *C*5 oraz *C*7, w trakcie pojedynczej syntezy. Grupa aldehydowa dezaktywuje powstały produkt i ogranicza możliwość dalszej substytucji elektrofilowej w pierścieniu aromatycznym. Dane literaturowe sugerują, że wydajność syntezy otrzymanych dwóch regioizomerów, tzn. 8-hydroksychinolino-5-karboaldehydu oraz 8-hydroksychinolino-7-karboaldehydu jest stosunkowo wysoka, przy czym produkt podstawienia w pozycji *C*5 chinoliny uzyskiwany jest w większej ilości [180, 181].



Schemat 2.4.5.8. Synteza aldehydów pochodnych 8-hydroksychinoliny metodą Reimera-Tiemanna.

Reakcja Vilsmeiera-Haacka dla pochodnych 8-hydroksychinoliny jest nieznana w literaturze chemicznej. Może to być związane z brakiem możliwości otrzymania aldehydów tą metodą, pomimo faktu, iż reakcja Vilsmeiera-Haacka charakteryzuje się większą selektywnością ze względu na trwałość kationu iminowego. Ten fakt może tłumaczyć niewystarczającą aktywację pierścienia fenolowego chinoliny przez grupę hydroksylową w pozycji *C*8, lub/oraz odczynnik Vilsmeiera jest zbyt słabym elektrofilem.

2.4.6. Reakcje karboksylacji metodą Kolbego-Schmitta

Kwasy karboksylowe stanowią bardzo ważną klasę związków organicznych. Są one związkami "budulcowymi" w preparatyce wielu ich pochodnych takich jak estry czy amidy. Wiele kwasów karboksylowych występuje naturalnie w przyrodzie. Przykładem może być kwas cholowy, podstawowy składnik ludzkich soków żółciowych. Z kolei długołańcuchowe alifatyczne kwasy, takie jak kwas oleinowy czy linolenowy stanowią biologiczne prekursory tłuszczów i lipidów.

Ciekawym przykładem kwasu, występującego naturalnie w środowisku jest kwas salicylowy (kwas 2-hydroksybenzoesowy). Początkowo był on wyodrębniany z kory wierzby (łac. *Salix*), stąd jego nazwa, kwas salicylowy. Posiada wiele właściwości medycznych, w tym: łagodzi ból, leczy stany zapalne oraz zmniejsza gorączkę [182]. Dlatego też wykorzystywany był już w starożytnym Egipcie, a później w starożytnym Rzymie [183]. Jednak dopiero w 1860 r. niemiecki chemik – organik Hermann Kolbe otrzymał kwas salicylowy ogrzewając fenolan sodowy w atmosferze ditlenku węgla, z wydajnością blisko 50%. Reakcja ta była prowadzona pod ciśnieniem atmosferycznym [184, 185]. Następnie w 1885 r. Rudolf Schmitt poprawił znacząco wydajność tej przemiany zwiększając ciśnienie prawie stukrotnie (Schemat 2.4.6.1) [185,186].



Schemat 2.4.6.1. Synteza regioizomerów kwasu hydroksybenzoesowego przy zastosowaniu wysokiego ciśnienia.

Jednak dopiero 100 lat od chwili odkrycia tej przemiany przez Kolbego, Ogden Baine uzyskał znaczącą poprawę syntezy zwiększając zarówno temperaturę procesu do 125 °C oraz ciśnienie do 125 atmosfer [187]. Reakcja Kolbego-Schmitta została opisana w wielu pracach przeglądowych. Od wielu lat cieszy się ona dużym zainteresowaniem w syntezie aromatycznych kwasów karboksylowych, pozwalając na otrzymanie wielu ważnych związków jak np. kwas salicylowy [188 – 190].

Mechanizm reakcji Kolbego-Schmitta nie jest do końca poznany. W zależności od warunków reakcji oraz charakteru elektrofila, ambidentne nukleofile fenolowe mogą reagować zarówno poprzez twarde centrum nukleofilowe na atomie tlenu, jak i miękkie na atomie węgla. Wprowadzony do reakcji ditlenek węgla tworzy stan przejściowy "SP1" (Schemat 2.4.6.2). W oparciu o teorię orbitali granicznych możemy lepiej zrozumieć mechanizm tej transformacji. Podczas addycji orbital HOMO ditlenku węgla jest zlokalizowany na atomach tlenu, a LUMO fenolan – metal praktycznie tylko na atomie metalu [187]. Fenolan łączy się poprzez metal z ditlenkiem węgla. W przeważającej ilości przypadków ze względu na stabilizację stanu przejściowego powstaje izomer *orto* (Schemat 2.4.6.2). W roku 2002 wykazano, że mechanizm reakcji

Kolbego-Schmitta zachodzi poprzez trzy stany przejściowe (SP1, SP2, SP3) (Schemat 2.4.6.2.) [187].



Schemat 2.4.6.2. Proponowany mechanizm reakcji Kolbego-Schmitta [187].

Zupełnie odmienny przebieg reakcji obserwujemy prowadząc przemianę w warunkach wysokiego ciśnienia i temperatury. Wówczas w reakcji Kolbego-Schmitta ditlenek węgla ulega substytucji typu S_EAr powodując powstanie obu regioizomerów, z grupą karboksylową w położeniu *orto* jak i *para* względem grupy hydroksylowej [191]. Wyniki te wykazują ogromne znaczenie zastosowanego środowiska reakcyjnego (protonowe lub aprotonowe) na reakcję Kolbego-Schmitta. Zastosowanie wody, jako środowiska reakcyjnego w reakcji Kolbego-Schmitta jest niewłaściwe. Woda koordynuje jony metalu alkalicznego powodując inhibicję karboksylacji (Schemat 2.4.6.2). Dodatkowo przesuwa równowagę kwasowo – zasadową w stronę fenolu utrudniając przebieg karboksylacji [192, 193].

Podczas procesu karboksylacji w reakcji Kolbego-Schmitta uczestniczy nie tylko fenol, lecz przede wszystkim kompleks fenolan – fenol, w którym istotną rolę odgrywa środowisko reakcji. Dlatego też najlepszym rozpuszczalnikiem w reakcji Kolbego-Schmitta jest polarne, aprotonowe medium. Powoduje ono solwatację stanu przejściowego, co wpływa korzystnie na wzrost wydajności reakcji. Aprotonowe rozpuszczalniki takie jak tetrahydrofuran, czy dioksan koordynują metale w stanie przejściowym tworząc struktury heterokubiczne. Protonowe rozpuszczalniki takie jak woda, czy metanol prowadzą do uniemożliwienia powstania sieci dwuwymiarowej (są zbyt małe). Wielkość danego ligandu, liczba wiązań koordynacyjnych oraz samo połączenie warunkuje nam rodzaj powstałego wielościanu [194].

Korzystne jest zastosowanie w tej transformacji chemicznej *N*,*N*-dimetyloformamidu (DMF) lub dimetylosulfotlenku (DMSO), które mają podobne właściwości, np. hydrofilowość, czy polarność. Ponadto DMF powoduje większą solwatację wcześniej wygenerowanej soli potasowej pochodnej chinoliny [192, 193].

W literaturze chemicznej istnieje wiele modyfikacji reakcji karboksylacji metodą Kolbego-Schmitta dla pochodnych 8-hydroksychinoliny. Polegaja one na zastosowaniu różnych rozpuszczalników i warunków reakcji. Najczęściej spotyka się użycie jako rozpuszczalnika *N*,*N*-dimetyloformamidu, z wcześniejszym zastosowaniem tetrahydrofuranu lub toluenu. Możliwe jest również wykorzystanie metanolu jako środowiska reakcji. Aby wygenerować sól 8-hydroksychinoliny stosowano metanolan sodu, *tert*-butanolan potasu lub wodorotlenek potasu. Wszystkie reakcje prowadzi się w podwyższonej temperaturze [51, 195 – 197]. Podstawienie ditlenku węgla zachodzi wtedy tylko w pozycji *C*7 szkieletu 8-hydroksychinoliny (Schemat 2.4.6.3). Wydajność reakcji Kolbego-Schmitta dla pochodnych 8-hydroksychinoliny jest stosunkowo niska [195, 196]. Jednak zaproponowana modyfikacja reakcji Kolbego-Schmitta w naszym instytucie w znaczący sposób zwiększa wydajność do 60 – 70% [51].



 $R = H, CH_3$

Schemat 2.4.6.3. Synteza pochodnych kwasu 8-hydroksychinolino-7-karboksylowego. Warunki reakcji: 1) DMF, *tert*-BuOK, CO₂, 2) DMF, KOH, CO₂, 3) MeOH, MeONa, CO₂/ciśnienie

W literaturze chemicznej nie ma opisanych przykładów, w których podstawienie ditlenku węgla zachodziłoby w pozycji C5 szkieletu 8-hydroksychinoliny

z zastosowaniem metody Kolbego-Schmitta. Reakcje dla tej grupy pochodnych nie były przeprowadzane bez użycia rozpuszczalnika i przy zastosowaniu wysokiego ciśnienia. Obecne w literaturze pochodne kwasu 8-hydroksychinolino-5-karboksylowego otrzymywane były w reakcji Skraupa z odpowiednich pochodnych hydroksyanilin (Schemat 2.4.6.4) [108, 198].



Schemat 2.4.6.4. Reakcja otrzymywania kwasu 8-hydroksychinolino-5karboksylowego metodą Skraupa.

3. Badania własne

Swoją pracę badawczą dedykowaną funkcjonalizacji wybranych pochodnych chinoliny w oparciu o reakcję aromatycznej substytucji elektrofilowej rozpocząłem od syntezy przedmiotowych związków – pochodnych chinoliny, a zwłaszcza 8-hydroksychinoliny.

3.1. Synteza pochodnych chinoliny metodą Skraupa-Doebnera-Millera

W części literaturowej przybliżyłem kilka metod syntezy pochodnych chinoliny. W swojej pracy wykorzystałem zmodyfikowaną przez Masato Matsugi reakcję Skraupa-Doebnera-Millera [199]. Metoda ta polega na ogrzewaniu wybranych pochodnych anilin aromatycznych z α,β -nienasyconymi związkami karbonylowymi w układzie dwufazowym sporządzonym z 6M roztworu kwasu solnego oraz toluenu. W prowadzonych przeze mnie badaniach jako α,β -nienasyconych związków karbonylowych stosowałem aldehyd krotonowy oraz akrylowy. Reakcję prowadziłem w temperaturze wrzenia przez 16 godzin [200, 201] (Schemat 3.1.1).



Schemat 3.1.1. Synteza pochodnych chinoliny w oparciu o zmodyfikowaną reakcję Skraupa-Doebnera-Millera. Warunki reakcji: H₂O/HCl, toluen.

W wyniku przeprowadzonych syntez otrzymałem szereg pochodnych chinoliny, głównie pochodnych 8-hydroksychinoliny, które w pełni scharakteryzowałem spektroskopowo (¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR, IR, GC/MS) oraz za pomocą temp. topnienia. W ramach prowadzonych badań udowodniłem, że na wydajność syntezy pochodnych chinoliny metodą Skraupa-Doebnera-Millera największy wpływ ma rodzaj

podstawników, ich charakter elektronowy, objętość oraz położenie grupy aminowej w strukturze użytej aniliny [200, 201] (Tabela 3.1.1).

Nr związku	R^1	\mathbf{R}^2	R ³	Wydajność (%)
1	CH ₃	<i>C</i> 5-F	С8-ОН	84
2	CH ₃	<i>C</i> 5-Cl	С8-ОН	41
3	CH ₃	C5-Br	С8-ОН	34
4	CH ₃	<i>C</i> 5-CH ₃	С8-ОН	36
5	CH ₃	<i>C</i> 5-C(CH ₃) ₃	С8-ОН	16
6	CH ₃	<i>C</i> 6-Cl	С8-ОН	43
7	CH ₃	<i>C</i> 6-CH ₃	С8-ОН	26
8	CH ₃	<i>C</i> 7-CH ₃	С8-ОН	28
9	Н	<i>C</i> 5-Cl	С8-ОН	46
10	Н	<i>C</i> 5-CH ₃	С8-ОН	52
11	Н	<i>C</i> 6-Cl	С8-ОН	43
12	Н	<i>C</i> 6-CH ₃	С8-ОН	30
13	CH ₃	<i>C</i> 7-F	<i>C</i> 8-OCH ₃	21
14	CH ₃	<i>C</i> 7-Cl	<i>C</i> 8-OCH ₃	24
15	CH ₃	C6-N(CH ₃) ₂	Н	41
16	CH ₃	$C6-N(CH_2CH_3)_2$	Н	46
17	Н	C6-N(CH ₃) ₂	Н	44

Tabela 3.1.1. Wydajności izolowanych pochodnych chinoliny.

Wydajność syntezy pochodnych chinoliny metodą Skraupa-Doebnera-Millera zależała od czterech głównych czynników: charakteru elektronowego podstawników, ich objętości oraz pozycji względem szkieletu chinoliny, ale także od użytego α,β -nienasyconego związku karbonylowego. Im większy objętościowo podstawnik w pozycji *C*5 szkieletu chinoliny tym gorsza wydajność syntezy. Dlatego też, największą wydajność obserwowałem dla małego objętościowo atomu fluoru w pozycji C5 (związek 1), a najmniejszą dla rozbudowanej sterycznie grupy *tert*-butylowej (związek 5). Korzystnie na wydajność syntezy według procedury Skraupa-Doebnera-Millera wpływają podstawniki w pozycji C5 chinoliny, które mogą tworzyć wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe z fragmentem aldehydowym, w trakcie tworzenia pierścienia pirydynowego chinoliny jak np. fluor, chlor czy brom (związek 1, 2, 3, 9; Schemat 3.1.2). Wydajność izolowanych produktów dla pochodnych z atomami halogenów w pozycji C5 chinoliny jest lepsza, niż w przypadku grupy metylowej, jednak duży wpływ na wydajność reakcji odgrywał promień atomowy halogenu [200, 201].



Schemat 3.1.2. Stany przejściowe korzystnie wpływające na wydajność reakcji tworzenia się wiązania wodorowego (czerwona przerywana linia) pomiędzy atomem halogenu w pozycji *C*5 chinoliny, a fragmentem aldehydowym.

Niskie wydajności syntezy pochodnych chinoliny metodą Skraupa-Doebnera-Millera zaobserwowałem dla pochodnych z podstawnikiem halogenowym w pozycji *C*7 szkieletu chinoliny (związek **13**, **14**). Wynik ten można wytłumaczyć zmniejszoną gęstością elektronową w pozycji para do rozpatrywanych podstawników, w której następuje utworzenie nowego wiązania węgiel-węgiel, będącego częścią nowo powstałego pierścienia pirydynowego (Rys. 3.1.1). Ponieważ reakcji Skraupa-Doebnera-Millera sprzyja zwiększenie gęstości elektronowej (jako przykład reakcji typu S_EAr), dlatego najsłabsze wyniki zaobserwowałem dla pochodnej z atomem fluoru w pozycji *C*7 chinoliny [200, 201] (związek **13**).



Rys. 3.1.1. Stan przejściowy pokazujący niekorzystny wpływ halogenów na wydajność reakcji spowodowany zmniejszoną gęstością elektronową w pozycji para względem podstawnika X.

Część zsyntezowanych przeze mnie pochodnych chinoliny różniła się obecnością grupy metylowej lub atomu wodoru w pozycji *C*2 chinoliny. W trakcie prowadzonych badań zauważyłem, że wydajności izolowanych pochodnych chinoliny z atomem wodoru w pozycji *C*2 są większe, niż dla grupy metylowej w tym samym położeniu (związek **2** i **9** oraz związek **4** i **10**). Na schemacie 2.3.1 w rozdziale 2.3 "Otrzymywanie chinoliny i jej pochodnych" przedstawiłem mechanizm syntezy tzw. produktów standardowych. Na jego podstawie, powstawaniu pochodnych chinoliny według mechanizmu addycji nukleofilowej pochodnej aniliny do α,β -nienasyconego związku karbonylowego sprzyjać będzie brak zawady sterycznej jak w przypadku aldehydu akrylowego (atom wodoru w pozycji *C*2), w przeciwieństwie do aldehydu krotonowego posiadającego grupę metylową w sąsiedztwie wiązania podwójnego (grupa metylowa w pozycji *C*2) [200, 201].

Związek **14** (Tabela 3.1.1) poddałem reakcji hydrolizy w obecności 45% roztworu kwasu bromowodorowego w celu demetylacji grupy metoksylowej w pozycji *C*8 szkieletu chinoliny. Reakcję prowadziłem w temperaturze wrzenia przez 16 godzin (Schemat 3.1.3). Wydajność izolowanego produktu wynosiła blisko 100% [200]



Schemat 3.1.3. Synteza związku 18 na drodze demetylacji związku 14.

Ponadto w ramach współpracy z Zakładem Krystalografii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, a w szczególności dzięki uprzejmości Pana dr hab. Jana Grzegorza Małeckiego, profesora UŚ zostały przeprowadzone obliczenia teoretyczne dla zsyntezowanych pochodnych chinoliny. Obliczenia te zostały użyte w celu określenia map potencjałów elektrostatycznych, jak również wyznaczenia orbitali HOMO i LUMO. Dodatkowo wybrane związki udało się wyhodować w postaci monokryształów i scharakteryzować za pomocą analizy rentgenostrukturalnej. Struktury pięciu pochodnych chinoliny zostały przedstawione na poniższych rysunkach [200, 201] (Rys. 3.1.2).





związek 5



C(14)

N(11

C(13)

C(19)

123

C(29)



związek 6

związek 7

Rys. 3.1.2. Struktury krystalograficzne pięciu pochodnych 8-hydroksychinoliny. Atomy wodoru zostały przedstawione w postaci elipsoid drgań termicznych – 50% prawdopodobieństwo.

Z kolei w ramach współpracy z Instytutem Chemii Fizycznej im. Heyrovskiego Czeskiej Akademii Nauk w Pradze, a w szczególności z Panią dr Romaną Sokolovą wybrane pochodne zostały poddane analizie elektrochemicznej. Udowodniono, że największy wpływ na mechanizm utleniania przedmiotowych pochodnych 8-hydroksychinoliny mają reakcje przeniesienia protonu oraz elektronu. Ta zależność może pomóc zrozumieć biologiczną aktywność czy metabolizm leków opartych o strukturę 8-hydroksychinoliny. Dla związku **8** potencjał utleniania dla referencyjnej elektrody Ag/AgCl/1M LiCl wyniósł 0,90 V, a potencjał redukcji -1,52 V [202, 203] (Rys. 3.1.3).



Rys. 3.1.3. Wybrane cyklowoltamperogramy 0,2 mM roztworu związku 8 w 0,1 M
TBAPF₆/ACN mierzone za pomocą elektrody szklanej w różnej polaryzacji: a) 0,032;
b) 0,064; c) 0,100; d) 0,125; e) 0,250 V·s⁻¹.

Tak otrzymane pochodne chinoliny, głównie 8-hydroksychinoliny zostały poddane dalszej funkcjonalizacji na drodze reakcji aromatycznej substytucji elektrofilowej.

3.2. Reakcje wymiany proton-deuter dla wybranych pochodnych 8-hydroksychinoliny

Reakcje wymiany izotopowej H/D należą do najprostszych przykładów reakcji aromatycznej substytucji elektrofilowej, ponieważ zmienia się tylko rozkład izotopów tego samego pierwiastka. Z mapy potencjałów elektrostatycznych dla 8-hydroksy-2metylochinoliny i jej anionu przedstawionych na rysunku 2.4.1. w części literaturowej rozprawy wykazałem, że najniższy potencjał wynoszący -0,694 V posiada węgiel grupy metylowej znajdujący się w pozycji *C*2 szkieletu chinoliny. Wartość tego potencjału jest porównywalna z potencjałem na atomie tlenu grupy hydroksylowej w pozycji *C*8 (-0,691 V) i jest niewiele niższa, niż na atomie azotu (-0,509 V). Z kolei w pierścieniu aromatycznym najniższy potencjał wykazują odpowiednio: węgiel *C*7 wynoszący -0,302 V oraz *C*5 -0,250 V. To właśnie w tych pozycjach można się spodziewać efektywnej wymiany atomów wodoru na deuter.

Wysoką gęstość elektronową na atomie węgla grupy metylowej w pozycji C2 chinoliny można tłumaczyć obecnością atomu azotu w sąsiadującej pozycji oraz tautomerią. Mechanizm deuterowania grupy metylowej w pozycji C2 chinoliny za pomocą roztworu KOD/D₂O oparty jest na równowadze kwasowo-zasadowej (Schemat 3.2.1).



Schemat 3.2.1. Deuterowanie 8-hydroksy-2-metylochinoliny za pomocą KOD/D₂O.

Z kolei mechanizm deuterowania roztworem D_2SO_4/D_2O jest jednym z przykładów reakcji podlegających mechanizmowi aromatycznej substytucji elektrofilowej (Schemat 3.2.2). W pierwszym etapie następuje atak elektrofila, jakim

jest kation deuteru prowadzący do kompleksu Whelanda, a następnie oderwanie protonu i powrót do obojętnej cząsteczki.



Schemat 3.2.2. Deuterowanie 8-hydroksy-2-metylochinoliny za pomocą D₂SO₄/D₂O.

Wymiana izotopowa H/D za pomocą roztworu D₂SO₄ w D₂O prowadzi do powstania trzech regioizomerów (izotopomerów), ponieważ wprowadzenie deuteru następowało w pozycjach C5, C7 szkieletu chinoliny, jak i w obu jednocześnie. Potwierdzenie tak zaproponowanych struktur dostarczyła spektroskopia NMR oraz analiza GC/MS. Na widmach ¹H NMR wartość integracji uległa zmniejszeniu dla protonów grupy metylowej oraz dwóch protonów aromatycznych odpowiednio związanych z weglem C5 oraz C7. W zakresie aromatycznym obserwujemy natomiast występowanie dwóch pseudotripletów powstałych z połączenia szerokiego singletu (brak sprzężenia H-H) oraz dubletu (sprzężenia H-H) (Rys. 2.3.1). Z kolei na widmie ¹³C NMR obserwujemy występowanie charakterystycznych siedmiu linii pochodzących od zdeuterowanej grupy metylowej (heptet). Sygnał ten tłumaczy równanie 2·N·I+1, gdzie N = 3 - atomy deuteru, I = 1 (spin jądra deuteru). Dodatkowo na widmie ¹³C NMR obserwujemy różne wartości przesunięcia chemicznego sygnałów pochodzących od różnych izotopomerów. W zakresie aromatycznym obserwujemy charakterystyczne triplety (o intensywnościach 1:1:1) pochodzące od atomów wegla połączonego bezpośrednio z atomem deuteru (Rys. 2.3.2).



Rys. 2.3.1. Widmo ¹H NMR (CDCl₃; 400,0 MHz) związku **19** po reakcji wymiany izotopowej H/D w środowisku KOD/D₂O, a następnie D₂SO₄/D₂O.



Rys. 2.3.2. Widmo ¹³C NMR (CDCl₃; 100,5 MHz) związku **19** po reakcji wymiany izotopowej H/D w środowisku KOD/D₂O, a następnie D₂SO₄/D₂O.

Na podstawie przedstawionych wyników badań można stwierdzić, że wymiana wodoru na deuter nastapiła w grupie metylowej w pozycji C2 chinoliny, jak również częściowo w pierścieniu fenolowym chinoliny w pozycjach C5 i C7 jej szkieletu. Najprawdopodobniej w środowisku 6M D₂SO₄ w D₂O deuteron podstawił również kwaśny wodór w grupie hydroksylowej położonej w pozycji C8. Jednak pod wpływem wody zawartei w powietrzu atmosferycznym uległ powrotnej wymianie odtwarzając niezdeuterowaną grupę OH. Otrzymane izotopomery charakteryzują się podobnymi czasami retencji w chromatografii gazowej wynoszącymi około 5,059 min. Widma MS obrazują podobną fragmentację. Natomiast różnice obrazują ilość inkorporowanych atomów deuteru. W środowisku 2M KOD w D_2O jon molekularny wyniósł m/z = 162, co sugeruje wymianę 3 atomów wodoru na deutery. Natomiast w środowisku $6M D_2SO_4 \le D_2O$ jon molekularny posiadał wartość m/z = 163, co postuluje wymianę 4 atomów wodoru na deutery (Rys. 2.3.3). Dodatkowo ilość wprowadzonych deuterów potwierdzają odpowiednie jony fragmentacyjne, gdyż jony molekularne mogą być mylone z jonami pseudomolekularnymi typu M+H. W obydwu przypadkach występuje charakterystyczna, dla pochodnych 8-hydroksychinoliny fragmentacja, polegająca na początkowym oderwaniu grupy C=O, dlatego obserwujemy sygnał $m/z = 135 [M-CO]^+$.





Rys. 2.3.3. Widmo MS związku **19** po reakcji wymiany izotopowej H/D A: w środowisku KOD/D₂O; **B**: w środowisku KOD/D₂O, a następnie D₂SO₄/D₂O

Ponieważ synteza pochodnych chinoliny odbywa się w warunkach kwaśnej katalizy postanowiłem zmodyfikować metodę Skraupa-Doebnera-Millera zastępując 6M kwas solny, 6M D₂SO₄ w D₂O. Miałem nadzieję na otrzymanie zdeuterowanej pochodnej 2,5-dimetylo-8-hydroksychinoliny. W tym celu wyjściową 2-hydroksy-4-metyloanilinę ogrzewałem w temperaturze 100 °C w środowisku 6M D₂SO₄/D₂O przez 16 godzin, a następnie do tak sporządzonego roztworu dodałem aldehyd krotonowy oraz toluen. Reagenty standardowo ogrzewałem przez kolejne 16 godzin w temperaturze wrzenia (Schemat 3.2.3).



Schemat 3.2.3. Synteza deuterowej pochodnej 2,5-dimetylo-8-hydroksychinoliny.

Wymiana izotopowa H/D dla powyższego przykładu prowadzi również do otrzymania izotopomerów. Analiza widm ¹H NMR oraz ¹³C NMR wykazuje wymianę protonów na deutery w przypadku grupy metylowej położonej w pozycji *C*5 chinoliny oraz co najmniej trzech aromatycznych atomów wodoru (Rys. 2.3.4). Efektywniejsze deuterowanie grupy metylowej w pozycji *C*5 w stosunku do grupy metylowej położonej w pozycji *C*2 chinoliny spowodowane było wstępną reakcją wymiany izotopowej H/D 2-hydroksy-4-metyloaniliny w środowisku 6M D₂SO₄/D₂O. Na widmie ¹³C NMR obserwujemy bardzo mały, ale charakterystyczny heptet pochodzący od zdeuterowanej grupy metylowej w pozycji *C*5 chinoliny (Rys. 2.3.5). W zakresie aromatycznym obserwujemy trzy sygnały, pseudotriplety potwierdzające wprowadzenie atomów deuteru w strukturze chinoliny.



Rys. 2.3.4. Widmo ¹H NMR (CDCl₃; 400,0 MHz) związku **20** po reakcji wymiany izotopowej H/D.



Rys. 2.3.5. Widmo ¹³C NMR (CDCl₃; 100,5 MHz) związku **20** po reakcji wymiany izotopowej H/D.

Na podstawie przedstawionych wyników ¹H NMR oraz ¹³C NMR wnioskuje, że nastąpiła jedynie niecałkowita wymiana atomów wodoru na deuter w grupie metylowej w pozycji C5 chinoliny oraz w bardzo małym procencie wymiana niektórych aromatycznych atomów wodoru na deuter. Analiza GC/MS wykazuje, że obecne izotopomery posiadają podobne czasy retencji wynoszące odpowiednio 5,671 minuty. Na widmie MS obserwujemy jon molekularny wynoszący m/z = 175, co sugeruje wymianę dwóch atomów wodoru na deutery (Rys. 2.3.6). Podobnie jak w przypadku 8-hydroksy-2-metylochinoliny występuje charakterystyczna fragmentacja jonu molekularnego, w wyniku której w pierwotnym etapie oderwaniu ulega grupa C=O, obserwujemy jon fragmentacyjny m/z = 146 [M-CO]⁺.



Rys. 2.3.6. Widmo MS związku 20 po reakcji wymiany izotopowej H/D.

Obydwa przykłady reakcji wymiany izotopowej H/D pokazują, że reakcje te są selektywne, ale nieefektywne. Jednak przedstawione reakcje ze względu na prostotę przemiany i tanie koszty reagentów mogą być przydatne, jako źródło częściowo zdeuterowanych związków w spektroskopii NMR oraz w badaniach nad metabolizmem tych substancji w organizmie.

3.3. Reakcje nitrowania i nitrozowania 8-hydroksy-2metylochinoliny

Reakcja nitrowania i nitrozowania 8-hydroksy-2-metylochinoliny stanowiła kolejny etap realizacji moich badań dedykowanych badaniem preferencji miejsca substytucji w produktach powstałych na drodze aromatycznej substytucji elektrofilowej. Reakcja nitrowania 8-hydroksy-2-metylochinoliny polegała na rozpuszczeniu wyjściowego substratu w stężonym kwasie siarkowym(VI) i dodawaniu kroplami mieszaniny nitrującej składającej się ze stężonego kwasu azotowego(V) oraz stężonego kwasu siarkowego(VI). Reakcja była prowadzona tak, by temperatura mieszaniny reakcyjnej podczas prowadzenia reakcji nie przekraczała 5 °C [204] (Schemat 3.3.1).



Schemat 3.3.1. Synteza 5,7-dinitro-8-hydroksy-2-metylochinoliny (21).

W przypadku reakcji nitrowania 8-hydroksy-2-metylochinoliny za pomocą stężonego kwasu azotowego(V) w obecności stężonego kwasu siarkowego(VI) podstawienie grupy nitrowej zachodzi jednocześnie w dwóch pozycjach szkieletu chinoliny tj. *C*5 oraz *C*7. Pozycje te są uprzywilejowane, ponieważ na tych atomach węgla występuje największa gęstość elektronowa w pierścieniach aromatycznych, co omówiłem w rozdziale 2.4 (Rys. 2.4.1). Wydajność izolowanego produktu wynosiła 89%. Związek **21** charakteryzował się słabą rozpuszczalnością w wodzie oraz rozpuszczalnikach organicznych [204].

Otrzymany związek **21** został z sukcesem zastosowany, jako ligand w chemii koordynacyjnej miedzi(I) [204] (Rys. 3.3.1).



Rys. 3.3.1. Związek kompleksowy [Cu(PPh₃)₂(5,7-dinitro-8-hydroksy-2metylochinolina)]

5,7-Dinitro-8-hydroksy-2-metylochinolina (**21**) została poddana badaniom luminescencyjnym w roztworze metanol-etanol 1:1 (v/v). Maksimum wzbudzenia obserwowane było przy długości fali 332 nm, a maksimum emisji przy długości fali 372 nm (Rys. 3.3.2). Wydajność kwantowa emisji wynosiła 0,0043, natomiast czas życia τ = 5521,4 ps [204].



Rys. 3.3.2. Widmo ekscytacji i emisji 5,7-dinitro-8-hydroksy-2-metylochinoliny (**21**) w roztworze metanol-etanol 1:1 (v/v).

Reakcja nitrozowania 8-hydroksy-2-metylochinoliny polegała na rozpuszczeniu wyjściowego substratu w wodnym roztworze kwasu siarkowego(VI) i dodawaniu kroplami wodnego roztworu azotanu(III) sodu. Temperatura podczas prowadzenia reakcji nie przekraczała 15 °C (Schemat 3.3.2).



Schemat 3.3.2. Synteza 5-nitrozo-8-hydroksy-2-metylochinoliny (22).

W reakcji nitrozowania 8-hydroksy-2-metylochinoliny warunki reakcji były łagodniejsze, niż w przypadku nitrowania. Maksymalna temperatura była o 10 stopni wyższa, a jako reagenty zastosowano wodny roztwór kwasu siarkowego(VI) oraz roztwór azotanu(III) sodu. Podstawienie grupy nitrozowej nastąpiło tylko w pozycji *C*5 szkieletu chinoliny, z bardzo dobrą wydajnością wynoszącą 78%, pomimo, iż

gęstość elektronowa na węglu *C*5 jest mniejsza, niż w przypadku węgla *C*7. Tym samym wydajność reakcji nitrozowania była tylko trochę niższa, niż reakcji nitrowania.

Reakcja nitrowania oraz nitrozowania 8-hydroksy-2-metylochinoliny znana jest w literaturze chemicznej. Moim celem było zbadanie preferencji miejsca substytucji w tych dwóch reakcjach, a także zbadanie ich właściwości, w tym luminescencji. Większa selektywność reakcji nitrozowania względem nitrowania 8-hydroksy-2metylochinoliny może mieć praktyczne zastosowanie w przypadku redukcji obydwu związków prowadzących do odpowiednich amin aromatycznych, mających szerokie zastosowanie w chemii organicznej.

3.4. Reakcje sprzęgania 8-hydroksy-2-metylochinoliny i jej pochodnych z solami diazoniowymi

Związki azowe znane są od ponad 150 lat i przez ten czas zyskały wiele zastosowań, przede wszystkim jako barwniki czy prekursory rodników. Równie starą klasą związków są hydroksychinoliny, dla których opracowano podobnie wiele aplikacji; w farmacji czy optoelektronice. Dlatego postanowiłem połączyć te dwie klasy związków syntetyzując azohydroksychinoliny. W literaturze chemicznej opisane są pojedyncze przykłady ich przedstawicieli. Jednak stosunkowo niewiele prac jest poświęconych syntezie i właściwościom pochodnych azohydroksychinolin. Dlatego też następną cześć swojej pracy badawczej poświeciłem syntezie związków azowych opartych o szkielet 8-hydroksy-2-metylochinoliny i jej pochodnych.

Synteza pochodnych azowych 8-hydroksy-2-metylochinoliny polegała w pierwszym etapie na wygenerowaniu soli diazoniowej w środowisku 6M roztworu kwasu solnego poprzez rozpuszczenie odpowiedniej aminy aromatycznej, a następnie dodawaniu roztworu azotanu(III) sodu w temperaturze nieprzekraczającej 5 °C. Następnie, tak wygenerowana sól diazoniowa była powoli dodawana do zasadowego roztworu wodno – etanolowego 8-hydroksy-2-metylochinoliny i jej pochodnych. Na tym etapie temperatura reakcji nie przekraczała 5 °C (Schemat 3.4.1). Po zobojętnieniu mieszaniny reakcyjnej oczyszczałem surowy produkt na drodze krystalizacji z metanolu lub etanolu [205].



Schemat 3.4.1. Synteza azowych pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny.

W ramach przeprowadzonych eksperymentów otrzymałem łącznie 26 pochodnych azowych 8-hydroksy-2-metylochinoliny z różnymi podstawnikami w przyłączanym pierścieniu benzenowym, którymi były atomy halogenu (fluor, chlor, brom), grupa metylowa, hydroksylowa, nitrowa, sulfonowa czy karboksylowa [205] (Tabela 3.4.1)

Nr związku	R^1	Х	R ²	R ³	Wydajność (%)
23	Н	СН	Н	Н	81
24	Н	СН	<i>C</i> 2-F	Н	84
25	Н	СН	C2-Cl	Н	55
26	Н	СН	C2-Br	Н	53
27	Н	СН	С2-ОН	Н	19
28	Н	СН	<i>C</i> 2-CH ₃	Н	34
29	Н	СН	$C2-NO_2$	Н	68
30	Н	СН	C2-Cl	<i>C</i> 6-Cl	67
31	Н	СН	<i>C</i> 2-CH ₃	<i>C</i> 6-CH ₃	41
32	Н	СН	С3-ОН	Н	30
33	Н	СН	<i>C</i> 3-CH ₃	Н	36

Tabela 3.4.1. Wydajności izolowanych azowych pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny.

34	Н	CH	$C3-NO_2$	Н	94
35	Н	СН	С4-ОН	Н	80
36	Н	СН	<i>C</i> 4-CH ₃	Н	68
37	Н	СН	$C4-NO_2$	Н	62
38	Н	СН	<i>C</i> 2-OCH ₃	<i>C</i> 5-OCH ₃	83
39	Н	СН	<i>C</i> 3-Cl	C4-Cl	86
40	Н	СН	C4-SO ₃ H	Н	57
41	Н	СН	<i>С</i> 4-СООН	С3-ОН	12
42	Н	Ν	Н	Н	53
43	Cl	СН	Н	Н	66
44	Cl	СН	<i>C</i> 2-Cl	C6-Cl	39
45	Cl	Ν	Н	Н	36
46	CH ₃	СН	Н	Н	55
47	CH ₃	СН	<i>C</i> 2-CH ₃	<i>C</i> 6-CH ₃	32
48	CH ₃	СН	$C2-NO_2$	Н	40

Wydajność izolowanych produktów w reakcji sprzęgania soli diazoniowych z 8-hydroksy-2-metylochinoliną i jej pochodnymi uzależniona była przede wszystkim od ich rozpuszczalności w metanolu lub etanolu. Dlatego też, wyższą wydajnością izolacji cechują się produkty słabiej rozpuszczalne takie jak związki posiadające grupę nitrową lub atomy halogenów w dodatkowym pierścieniu azofenylowym. Ponadto bardzo niewielką wydajność związku 27, posiadającego grupę hydroksylową w pozycji *C*2 w pierścieniu azofenolowym można tłumaczyć wewnątrzcząsteczkową cyklizacją prowadzącą do powstania nowego pierścienia pięcioczłonowego, do pochodnych 1,2,3-benzoksadiazolu (Schemat 3.4.2). To powoduje, że reakcja cyklizacji jest reakcją konkurencyjną dla reakcji sprzęgania z 8-hydroksy-2-metylochinoliną i jej pochodnymi [205].



Schemat 3.4.2. Wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja prowadząca do powstania 1,2,3-benzoksadiazolu.

W ramach prowadzonych badań udowodniłem dzięki zastosowaniu techniki GC/MS możliwość powstania dwóch regioizomerów. Syntetyzując związek **42** udowodniłem, że wygenerowana sól diazoniowa przyłącza się w dwie pozycje *C5* oraz *C7* 8-hydroksy-2-metylochinoliny (w stosunku 37:1). Na chromatogramie występują dwa sygnały (związek **42**: $t_{rC5} = 9,606$ min oraz związek **49**: $t_{rC7} = 10,087$). Produkt z podstawieniem w pozycji *C7* powstaje jednak w niewielkiej ilości i nie udało się go wyizolować w celu wykonania dalszych badań spektroskopowych (Rys. 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3). Pomimo wykonania analiz GC/MS wielu mieszanin reakcyjnych powstałych w trakcie syntez azowych pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny, jedynie w jednym przypadku udało się zidentyfikować powstanie regioizomeru z nowo powstałym wiązaniem w położeniu *C7* [205].



Rys. 3.4.1. Chromatogram mieszaniny poreakcyjnej dwóch regioizomerów w położeniu *C*5 oraz *C*7 z dodatkowym pierścieniem azopirydynowym.



Rys. 3.4.2. Widmo MS związku 42 (regioizomer z wiązaniem –N=N– w położeniu C5).





Jednak możliwość otrzymania dwóch regioizomerów obrazować może poniższy schemat, na którym zaproponowałem prawdopodobny mechanizm przyłączania soli diazoniowej do pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny [205] (Schemat 3.4.3).



Schemat 3.4.3. Proponowany mechanizm przyłączania soli diazoniowej do 8-hydroksy-2-metylochinoliny i jej pochodnych.

Dzięki uprzejmości Pana dr hab. Jana Grzegorza Małeckiego, profesora UŚ zostały przeprowadzone obliczenia teoretyczne dla zsyntezowanych pochodnych azohydroksychinolin. Obliczenia te zostały użyte w celu określenia map potencjałów elektrostatycznych, jak również wyznaczenia orbitali HOMO i LUMO. Dodatkowo dla dwóch soli (chlorowodorków) otrzymanych azowych pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny wyhodowałem dobrej jakości monokryształy i scharakteryzowałem je za pomocą analizy rentgenostrukturalnej. Struktury zostały przedstawione na poniższym rysunku [205] (Rys. 3.4.4).



Rys. 3.4.4. Struktury krystalograficzne dwóch chlorowodorków azohydroksychinolin. Atomy wodoru zostały przedstawione w postaci elipsoid drgań termicznych – 50% prawdopodobieństwo.

Ponadto, dzięki uprzejmości Pani dr Anny Świtlickiej-Olszewskiej oraz Pani dr Anny Maroń z Zakładu Krystalografii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach związek **31** został zastosowany, jako ligand w chemii koordynacyjnej rutenu oraz renu. Co ciekawe, otrzymane dwa związki kompleksowe potwierdzają możliwość występowania form azowej i hydrazonowej (Rys. 3.4.5). Dla związku kompleksowego z rutenem struktura potwierdza obecność formy azowej (–N=N–), z kolei dla związku kompleksowego z renem występuje forma hydrazonowa (=N–NH–). Obie grupy zaznaczyłem na rysunku 3.4.5.





związek kompleksowy [RuH(CO)(PPh₃)₂(5-[(*E*)-(2,6-dimetylo-fenyloazo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina)]

związek kompleksowy [ReCl(CO)₃(5-[(*E*)-(2,6-dimetylo-fenyloazo)]-8hydroksy-2-metylochinolina)]

Rys. 3.4.5. Struktury krystalograficzne dwóch związków kompleksowych z użyciem związku 31, jako liganda. Atomy wodoru zostały przedstawione w postaci elipsoid drgań termicznych – 50% prawdopodobieństwo.

Przedstawione powyżej struktury krystalograficzne związków kompleksowych wykazują charakterystyczną dla związków azowych tautomerię azo - hydrazonową, którą opisałem w rozdziale 2.4.3. Z teoretycznego punktu widzenia dowodów na jej istnienie powinna dostarczyć spektroskopia ¹H NMR, w której powinniśmy obserwować dla protonu z grupy =N-NH- (forma hydrazonowa) charakterystyczny singlet o wartości przesunięcia około 13 - 15 ppm. Taki dowód przedstawił Kilic ze współpracownikami obserwując tautomeryczne formy azo – hydrazonowe, a dokładniej hydrazono-keto-enolową oraz hydrazono-ketonową barwników azowych pochodnych 2,4-chinolinodiolu (właściwie 2-hydroksychinolino-4(1H)-on lub 4-hydroksychinolino-2(1H)-on) [206]. W przeciwieństwie do tych wyników w naszym wypadku spektroskopia ^{1}H NMR wszystkich zastosowanych we rozpuszczalnikach deuterowanych nie dostarczyła nam oczekiwanych dowodów na istnienie formy hydrazono-ketonowej. Zaobserwowane różnice można tłumaczyć preferencją
pochodnych 2,4-chinolinodiolu do istnienia w jednej z form ketonowych, w przeciwieństwie do pochodnych 8-hydroksychinoliny, dla której forma enolowa jest dominująca [205].

Dopiero badania w zakresie UV-Vis potwierdziły występowanie formy hydrazono-ketonowej. Występowanie tej formy udało się potwierdzić wymieniając atom wodoru, bądź grupę metylową na atom chloru w położeniu *C*6 szkieletu chinoliny. Również pochodne zawierające atom halogenu lub grupę nitrową w pozycji *C*2 dodatkowego pierścienia azobenzenowego wykazały obecność formy hydrazono – ketonowej. Związki te najprawdopodobniej tworzą w formie hydrazono – ketonowej "pseudo" pierścienie stabilizowane przez wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe [205] (Schemat 3.4.4).



Schemat 3.4.4. Występowanie form tautomerycznych azo-enolowej oraz hydrazono – ketonowej dla wybranych azowych pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny (wiązania wodorowe zaznaczyłem czerwoną przerywaną linią).

Obecność form azo-enolowej lub hydrazono-ketonowej w roztworze jest ściśle związana z naturą rozpuszczalnika oraz ze stopniem jego oddziaływania z rozpatrywanymi barwnikami oraz z charakterem podstawników przyłączonych do π -elektronowego systemu związanego z grupą azową. Podstawniki elektrodonorowe polarne rozpuszczalniki (EDG) mniei sprzyjają powstawaniu formv oraz azo - enolowej. Z kolei podstawniki elektronoakceptorowe (EWG) oraz polarne N.N-dimetyloformamid rozpuszczalniki jakim jest formie sprzyjają hydrazono – ketonowej. Często formie hydrazonowej sprzyja obecność wiazań wodorowych, które ją stabilizują. Forma ta posiada dwa pasma maksimum absorpcji. Występowanie formy hydrazono – ketonowej powoduje znaczne przesunięcie długości fali światła widzialnego w kierunku dłuższych fal (efekt batochromowy). Spośród otrzymanych azowych pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny forme hydrazono – ketonowa w roztworze DMF zaobserwowałem dla pochodnych 24, 25, 26 (atom halogenu w pozycji C2 dodatkowego pierścienia azobenzenowego) (Rys. 3.4.6), 29, 34, 37 (grupa nitrowa odpowiednio w pozycji C2, C3 oraz C4 dodatkowego pierścienia azobenzenowego) (Rys. 3.4.7) oraz 43, 44, 45 (atom chloru w pozycji C6 szkieletu chinoliny) [205] (Rys. 3.4.8).



Rys. 3.4.6. Widma UV-Vis w roztworze DMF dla azowych pochodnych 8-hydroksy-2metylochinoliny z atomami halogenu w pozycji *C*2 dodatkowego pierścienia azobenzenowego.



Rys. 3.4.7. Widma UV-Vis w roztworze DMF dla azowych pochodnych 8-hydroksy-2metylochinoliny z grupą nitrową dodatkowego pierścienia azobenzenowego.

Obecność grupy nitrowej w dodatkowym pierścieniu azobenzenowym implikuje możliwość występowania nie tylko już opisanych form azo – enolowej oraz hydrazono – ketonowej, ale dodatkowo tautomerii nitro – aci-nitro (Rys. 3.4.7, Schemat 3.4.5). Zwłaszcza jest ona zauważalna dla związku **37** z grupą nitrową w pozycji *C*4 dodatkowego pierścienia azobenzenowego – (zielona linia) (Rys. 3.4.7, Schemat 3.4.5) [207, 208].



Schemat 3.4.5. Tautomeria związku 37.



Rys. 3.4.8. Widma UV-Vis w roztworze DMF dla azowych pochodnych 8-hydroksy-2metylochinoliny z atomami chloru w pozycji *C*6 szkieletu chinoliny.

W 1M roztworze wodorotlenku potasu dla wszystkich otrzymanych barwników zaobserwowałem obecność jedynie anionowej postaci formy azo – enolowej. Widma UV-Vis dla tego roztworu charakteryzują się występowaniem tylko jednego pasma, przesuniętego w kierunku dłuższych długości fali (efekt batochromowy) (Rys. 3.4.9). Natomiast zastosowanie jako rozpuszczalnika 1M roztworu kwasu siarkowego(VI) powoduje na widmach UV-Vis przesunięcie jednego z pasm w kierunku niższych długości fali (efekt hipsochromowy). Dodatkowo drugie pasmo na tych widmach charakteryzujące się maksimum absorpcji powyżej 500 nm, co może sugerować obecność azoniowej postaci barwników (Rys. 3.4.10). Różnica w wartościach λ_{max} pomiędzy sprotonowanymi (forma azoniowa) i niesprotonowanymi formami otrzymanych barwników określa ich przydatność do celów praktycznych. Im mniejsza jest ta różnica ($\Delta\lambda$), im efekt halochromowy jest mniejszy tym lepiej. Większość otrzymanych przeze mnie pochodnych charakteryzuje się dodatnim halochromizmem, jedynie w trzech przypadkach dla pochodnych **45**, **46** i **48** zaobserwowałem ujemny halochromizm [205].



Rys. 3.4.9. Widma UV-Vis w 1M roztworze KOH dla wybranych azowych pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny.



Rys. 3.4.10. Widma UV-Vis w 1M roztworze H₂SO₄ dla wybranych azowych pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny.

Zastąpienie 1M roztworu KOH metanolem na ogół prowadzi do przesunięcia maksimum absorpcji w kierunku niższych długości fali (efekt hipsochromowy), co można wytłumaczyć obecnością wiązań wodorowych pomiędzy cząsteczkami barwnika, a metanolem. Ponadto, jak można było oczekiwać spadek obecności występowania wiązań wodorowych posiadają barwniki z podstawnikami metylowymi

w dodatkowym pierścieniu azobenzenowym, tj. związki **28**, **31**, **33**, **36**, **47**. Prowadzi to do przesunięcia maksimum absorpcji na widmach UV-Vis wykonanych w metanolu w kierunku dłuższych długości fali (efekt batochromowy) (Rys. 3.4.11). Efekt batochromowy występuje także podczas zmiany rozpuszczalnika, acetonitrylu na toluen [205].



Rys. 3.4.11. Widma UV-Vis w metanolu dla azowych pochodnych 8-hydroksy-2metylochinoliny z grupami metylowymi w dodatkowym pierścieniu azobenzenowym.

Większość otrzymanych barwników dzięki uprzejmości Pana dr hab. Radosława Podsiadłego z Politechniki Łódzkiej została zastosowana do wybarwienia włókien poliestrowych. Użycie 1% roztworu barwnika wykazało całkowite jego zaadsorbowanie na powierzchni włókna poliestrowego podczas kąpieli barwiącej. Dodatkowo otrzymane materiały, o żółtych, pomarańczowych, czerwonych oraz brązowych barwach charakteryzowały się zadowalającą odpornością na światło w ośmiostopniowej skali Blue Wool. Najniższą wartość równą 2 wykazywał materiał barwiony związkiem **43**, z kolei najwyższą równą 7 charakteryzował się materiał barwiony związkiem **34** (Tabela 3.4.2). Jednak spośród wszystkich przebadanych barwników, najczęściej wykazywały one wartość równą 5 (bardzo dobra odporność na światło) [205].

Nr związku	Wartość wg. skali Blue Wool	Wybarwione włókno poliestrowe	Nr związku	Wartość wg. skali Blue Wool	Wybarwione włókno poliestrowe
23	6		35	3-4	
24	3-4		36	5	
25	5		37	5	
26	5		38	4	
27	5		39	5	
28	5		42	5	
29	5		43	2	
30	4		44	6	
31	5		45	5	
32	4		46	3-4	
33	3-4		47	5	
34	7		48	5	

 Tabela 3.4.2. Odporność na światło dla otrzymanych materiałów według skali Blue

 Wool.

Dzięki uprzejmości pani dr Romany Sokolovej zostały również poddane analizie elektrochemicznej wybrane azowe pochodne 8-hydroksy-2-metylochinoliny. Analiza cyklowoltamperometryczna ośmiu wybranych związków wykazała ich zbliżone właściwości utleniająco – redukujące. Azowe pochodne 8-hydroksy-2-metylochinoliny zawierające w swej konstytucji podstawniki nitrowe nie były przedmiotem analizy

elektrochemicznej, ponieważ grupa nitrowa szybciej ulega procesowi redukcji, niż pozostałe fragmenty badanych związków. Dowodów na istnienie form tautomerycznych azo – enolowej oraz hydrazono – ketonowej dostarczyły również badania elektrochemiczne. Dla wybranych związków, poza 45 nie zaobserwowano różnic pomiędzy wartościami eksperymentalnymi, a teoretycznymi. Dla nich do obliczeń teoretycznych rozważano jedynie formę azo - enolowa. Natomiast dla związku 45 zaobserwowane różnice najlepiej tłumaczą wartości momentów dipolowych dla jego form azo – enolowej (2,21 D) oraz bardziej płaskiej hydrazono – ketonowej (11,1 D). Istnienie tej ostatniej formy hydrazono – ketonowej z "pseudo" pierścieniem tłumaczy obserwowane rozbieżności. Potencjał utleniający w badanych związkach wzrastał następującym porządku podstawników: dimetoksyfenyl, hydroksyfenyl, w dimetylofenyl, pirydyna, fenyl, dichlorofenyl, chlorofenyl. Oznacza to, że związki 23, 25, 30 oraz 31 najtrudniej ulegają utlenianiu (Tabela 3.4.3). Na podstawie przeprowadzonych badań okazało się, że związek 38 jest najlepszym donorem elektronów spośród przebadanych związków. Natomiast związki 25 oraz 45 okazały się najlepszymi akceptorami elektronów. Z kolei 47 oraz 31 okazały się najtrudniej redukowalne spośród wybranych azowych pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny (Tabela 3.4.3).

Tabela 3.4.3. Wartości potencjału utleniania i redukcji zmierzonych azowych pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny w 0,1 M TBAPF₆/ACN przy maksimum absorpcji w ACN. Elektroda odniesienia: Ag|AgCl|1M LiCl.

Nr związku	$E_p 1 \stackrel{OX}{\to} / V$	$E_p 1 \stackrel{RED}{\longrightarrow} / V$
23	1,131	-0,810
25	1,182	-0,756
30	1,138	-0,786
31	1,088	-1,023
32	0,954	-0,913
38	0,905	-0,870
48	1,047	-0,734
47	0,956	-1,132

W przypadku cyklicznej woltamperometrii dla związku **32** otrzymane zostały dwa stopnie utlenienia w zakresie od 0 do 1,9 V, przy czym pierwszy stopień utleniania przy wartości potencjału 0,95 V jest quasiodwracalny i dotyczy grupy hydroksylowej w pozycji *C*8 szkieletu chinoliny. Z kolei w przypadku redukcji obserwuje cztery stopnie redukcji w zakresie od 0 do -2,0 V, gdzie pierwszy stopień redukcji przy wartości -0,91 V jest quasiodwracalny i prawdopodobnie zlokalizowany jest na grupie azowej [205] (Rys. 3.4.12).



Rys. 3.4.12. Cyklowoltamperogram 0,4 mM roztworu związku **32** w 0,1 M TBAPF₆/ACN mierzone za pomocą elektrody szklanej w polaryzacji 0,1 V·s⁻¹.

Najniższy potencjał utleniania wykazywały związki **32** oraz **38** odpowiednio z grupą hydroksylową w pozycji *C*3 oraz dwiema grupami metoksylowymi w pozycji *C*2 i *C*5 dodatkowego pierścienia azofenylowego. Skorelować to można z niższą wartością parametru odporności na światło w przypadku wybarwionych włókien poliestrowych. Najwyższą wartość potencjału utleniania wykazywał związek **25** z atomem chloru w pozycji *C*2 dodatkowego pierścienia azofenylowego. Z kolei najniższą wartość potencjału redukcji wykazuje związek **47** posiadający w konstytucji chinoliny grupę metylową w pozycji *C*6, co może być spowodowane efektem indukcyjnym tej grupy w cząsteczce [205]. Dodatkowo, materiał dotyczący bardziej szczegółowych badań elektrochemicznych azowych pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny jest obecnie przedmiotem przygotowywanej publikacji.

3.5. Reakcje acylowania Friedela-Craftsa na przykładzie pochodnych 8-hydroksychinoliny

Reakcja acylowania Friedela-Craftsa znana jest od 140 lat, niemniej jednak w literaturze chemicznej jest opisanych mniej niż 10 przykładów tej reakcji dla pochodnych 8-hydroksychinoliny. Tak jak opisałem w części literaturowej (Rozdział 2.4.4) reakcja ta polega na wstępnym wygenerowaniu karbokationu, który w kolejnym etapie reakcji ulega substytucji elektrofilowej w pierścieniu aromatycznym.

W reakcjach sprzęgania z solami diazoniowymi, czy nitrowania lub nitrozowania nie zabezpieczałem grupy hydroksylowej w pozycji *C*8 8-hydroksy-2metylochinoliny. W przypadku reakcji acylowania Friedela-Craftsa możliwe jest zarówno *O*-acylowanie, jak i interesujące z naszego punktu widzenia *C*-acylowanie. Dlatego swoje reakcje przeprowadziłem na modelowej 8-metoksy-2-metylochinolinie oraz 8-metoksychinolinie. Pierwsza pochodna chinoliny jest bardziej interesująca ze względu na obecność grupy metylowej w położeniu C2 zezwalającej na dalsze jej transformacje chemiczne. Natomiast druga z atomem wodoru w położeniu *C2* łatwiej krystalizuje.

Synteza produktów reakcji acylowania Friedela-Craftsa polegała w pierwszym etapie na rozpuszczeniu chlorku glinu w nitrobenzenie, a następnie dodawaniu chlorku benzoilu. Wybór nitrobenzenu jako środowiska reakcji, a nie np. toluenu podyktowany był jego wysoką temperaturą wrzenia wynoszącą ponad 200 °C oraz jego inercją. Zastosowana wyższa temperatura jest niezbędna w tej reakcji, w niższej przemiana nie zachodzi. Po wygenerowaniu odczynnika elektrofilowego wprowadzana była 8-metoksychinolina lub 8-metoksy-2-metylochinolina. Reakcja prowadzona była przez 16 godzin w temperaturze wrzenia w atmosferze argonu. Po rozdzieleniu fazy organicznej od wodnej i jej zobojętnieniu surowy produkt ekstrahowałem do fazy organicznej, a następnie oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej (Schemat 3.5.1).



Schemat 3.5.1. Reakcja acylowania Friedela-Craftsa na przykładzie 8-metoksychinoliny oraz 8-metoksy-2-metylochinoliny.

W ramach przeprowadzonych eksperymentów reakcji acylowania Friedela-Craftsa otrzymałem dwie pochodne różniące się jedynie podstawnikiem w pozycji *C*2 szkieletu chinoliny. Obydwie syntezy charakteryzowały się stosunkowo niskimi wydajnościami (Tabela 3.5.1).

Tabela 3.5.1. Wydajności izolowanych produktów reakcji acylowania Friedela-Craftsana przykładzie 8-metoksychinoliny oraz 8-metoksy-2-metylochinoliny.

Nr związku	R	Wydajność (%)
52	Н	21
53	CH ₃	33

Otrzymane dwa produkty zostały w pełni scharakteryzowane za pomocą metod spektroskopowych takich jak ¹H NMR, ¹³C NMR, GC-MS. Co ciekawe, silnie kwaśne środowisko reakcji powstające na etapie hydrolizy spowodowało demetylację grupy metoksylowej w pozycji *C*8 szkieletu chinoliny i tym samym otrzymanie pochodnych 8-hydroksychinoliny. Reakcja acylowania Friedela-Craftsa pomimo faktu, iż umożliwia otrzymanie interesujących nas acylowych pochodnych charakteryzuje się stosunkowo niskimi wydajnościami i trudnościami w izolacji końcowego produktu.

3.6. Reakcje formylowania pochodnych chinoliny na przykładzie reakcji Vilsmeiera-Haacka oraz Reimera-Tiemanna

Badania nad reakcją formylowania rozpocząłem od reakcji Vilsmeiera-Haacka. Polegała ona na wygenerowaniu w pierwszej kolejności odczynnika Vilsmeiera, który następnie został podstawiony do szkieletu chinoliny. Ponieważ reakcja Vilsmeiera-Haacka zachodzi tylko dla związków z podstawnikami znacząco zwiększającymi gęstość elektronową, to przeprowadzone reakcje podzieliłem na dwie części. Pierwszą część stanowiły związki podstawione grupą *N*,*N*-dimetylową w pozycji *C*6 chinoliny, a drugą reakcje z 8-hydroksy-2-metylochinoliną.

Do reakcji Vilsmeiera-Haacka stosowałem świeżo osuszone i przedestylowane *N*,*N*-dimetyloformamid, chloroform oraz trichlorek fosforylu. Również pochodna chinoliny przed reakcją była sublimowana, bądź osuszana pod zmniejszonym ciśnieniem. Odczynnik Vilsmeiera generowałem w reakcji *N*,*N*-dimetyloformamidu z trichlorkiem fosforylu w temperaturze poniżej 0 °C. Następnie dodawałem do mieszaniny reakcyjnej odpowiednią pochodną chinoliny. Reakcje prowadziłem w temperaturze wrzenia przez 16 godzin (Schemat 3.6.1). Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej wylewałem ją powoli na mieszaninę wody z lodem, celem zhydrolizowania produktu przejściowego opisanego w rozdziale 2.4.5 Surowy produkt oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej.



Schemat 3.6.1. Reakcja syntezy aldehydów pochodnych chinoliny metodą Vilsmeiera-Haacka.

W ramach prowadzonych badań otrzymałem dwie pochodne 6-*N*,*N*-dimetylochinoliny, w których grupa aldehydowa znajdowała się w pozycji *C*5 szkieletu chinoliny (Tabela 3.6.1).

Nr związku	R	Wydajność (%)
54	Н	74
55	CH ₃	34

 Tabela 3.6.1.
 Wydajności izolowanych produktów reakcji Vilsmeiera-Haacka dla

 pochodnych 6-N,N-dimetylochinoliny

Wydajności syntezy obydwu produktów pomimo bardzo zbliżonej budowy związków są różne. Jedyną różnicą w budowie obu pochodnych chinoliny jest obecność lub brak grupy metylowej w pozycji C2. W rozdziale 2.4, Rys. 2.4.1 podkreśliłem, że wartość potencjału dla grupy metylowej w pozycji C2 wynosi -0,694, oraz że uczestniczy ona w reakcji kondensacji Perkina reagując z odczynnikami elektrofilowymi – aldehydami. Można zadać pytanie, czy możliwa jest reakcja opisywanej grupy metylowej z innymi odczynnikami elektrofilowymi jak np. odczynnikiem Vilsmeiera? To mogłoby tłumaczyć obserwowaną wyższą wydajność reakcji Vilsmeiera-Haacka dla pochodnej chinoliny bez dodatkowej grupy metylowej w pozycji C2.

Celem wyjaśnienia tej hipotezy wykonałem kolejną reakcję Vilsmeiera-Haacka, w której użyłem jako reagenta z grupą metylową w pozycji *C*2 8-hydroksy-2metylochinolinę (Schemat 3.6.2). W przypadku tej reakcji nie otrzymałem zakładanego produktu – aldehydu. Otrzymałem odmienny produkt, w którym grupa metylowa w pozycji *C*2 8-hydroksy-2-metylochinoliny w reakcji kondensacji, a następnie cyklizacji utworzyła dodatkowy pierścień. Dowodzi to, że reakcja Vislmeiera-Haacka dla 8-hydroksy-2-metylochinoliny przebiegła w odmienny sposób, niż oczekiwany. Prawdopodobnie szybkość reakcji grupy metylowej w pozycji *C*2 szkieletu chinoliny z odczynnikiem Vilsmeiera była porównywalna bądź większa, niż reakcja konkurencyjna Vilsmeiera-Haacka prowadząca do utworzenia grupy aldehydowej w pierścieniu fenolowym chinoliny.

84



Schemat 3.6.2. Reakcja Vilsmeiera-Haacka dla 8-hydroksy-2-metylochinoliny.

Reakcja Vilsmeiera-Haacka dla wybranych pochodnych chinoliny pozwoliła na otrzymanie aldehydów tylko dla pochodnych z grupą *N*,*N*-dimetyloaminową w pozycji *C*6 szkieletu chinoliny, która znacząco zwiększa gęstość elektronową w pierścieniu benzenowym chinoliny.

Alternatywną metodą syntezy aldehydów jest reakcja Reimera-Tiemanna. Znalazła ona zastosowanie głównie dla pochodnych 8-hydroksychinoliny, jednak w literaturze chemicznej odnaleźć możemy wiele niejasności, zwłaszcza związanych z lokalizacją nowo powstałej grupy aldehydowej. W części literaturowej (Rozdział 2.4.5) przedstawiłem, że powstające w reakcji Reimera-Tiemanna karbeny, jako bardzo reaktywne indywidua chemiczne reagują bardzo szybko tworząc nowe wiązanie w pozycji *C*5 albo *C*7 szkieletu chinoliny.

Po rozpuszczeniu 8-hydroksychinoliny w metanolowo-wodnym roztworze z piecioma ekwiwalentami wodorotlenku potasu dodawałem w temperaturze wrzenia chloroform (Schemat 3.6.4). Po zobojętnieniu mieszany reakcyjnej produkty ekstrahowałem do fazy organicznej. Surowy produkt oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej.



Schemat 3.6.4. Synteza aldehydów metodą Reimera-Tiemanna.

W wyniku przeprowadzonego eksperymentu otrzymałem dwa regioizomery tj. 8-hydroksychinolino-5-karboaldehyd (związek **57**) oraz 8-hydroksychinolino-7karboaldehyd (związek **58**). Uzyskane wydajności przedstawiłem w Tabeli 3.6.2.

Tabela 3.6.2. Wydajności izolowanych produktów w reakcji Reimera-Tiemanna dla8-hydroksychinoliny.

Nr związku	-CHO	Wydajność (%)
57	С5	18
58	<i>C</i> 7	1

Produktu dipodstawionego, posiadającego dwie grupy aldehydowe nie obserwowałem. Co zapewne tłumaczy fakt, że wprowadzenie pierwszej grupy aldehydowej obniża gęstość elektronową w pierścieniu fenolowym chinoliny na tyle by uniemożliwić dalsze podstawienie. Celem potwierdzenia obecności dwóch regioizomerów, z grupą aldehydową w położeniu *C*5 oraz *C*7 wykonałem analizę GC/MS dla mieszaniny reakcyjnej tuż po jej wyekstrahowaniu do fazy organicznej, a przed oczyszczaniem za pomocą chromatografii kolumnowej. Analiza tej mieszaniny pokazuje obecność jedynie dwóch produktów, regioizomerów aldehydów pochodnych 8-hydroksychinoliny o bardzo zbliżonych czasach retencji, w stosunku 35:28 oraz nieprzereagowanego substratu (Rys. 3.6.1).



Rys. 3.6.1. Chromatogram mieszaniny reakcyjnej z reakcji Reimera-Tiemanna dla
8-hydroksychinoliny. Czasy retencji wynoszą odpowiednio: 8-hydroksychinoliny –
4,635 min; związek 57 – 6,024 min, związek 58 – 6,360 min.

Ze względu na bardzo zbliżone czasy retencji obu regioizomerów aldehydów pochodnych 8-hydroksychinoliny problemem było wyodrębnienie obu produktów. Wyizolowałem produkt z grupą aldehydową w pozycji *C*5, którego czas retencji wynosił 6,018 min. Natomiast produkt z podstawioną grupą aldehydową w pozycji *C*7 chinoliny udało się wyizolować jedynie w bardzo małej ilości.

Położenie grupy aldehydowej C5 bądź C7 względem znajdującej się w pozycji C8 grupy hydroksylowej powinno determinować obecność lub brak dodatkowych wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych. Ich brak powinien tłumaczyć zarejestrowany niższy czas retencji regioizomeru posiadającego grupę aldehydową w pozycji C5 szkieletu chinoliny, w przeciwieństwie do drugiego produktu posiadającego grupy aldehydową i hydroksylową we wzajemnym położeniu wicynalnym. Co ciekawe prowadzenie reakcji przez dłuższy czas (np. 16 godzin) nie powoduje wzrostu wydajności produktów reakcji Reimera-Tiemanna, ale w znaczący sposób zmienia ich skład jakościowy. Po 16 godzinach prowadzenia reakcji nie obserwowałem już produktu (-ów) z grupą aldehydową, natomiast w mieszaninie poreakcyjnej występowała duża ilość trudnorozpuszczalnego związku, który podczas ekstrakcji nie przechodził do warstwy organicznej, a dodatkowo wytrącał się z warstwy wodnej. Najprawdopodobniej był to produkt reakcji następczej z udziałem 8-hydroksychinolino-7-karboaldehydu (8-hydroksychinolino-5-karboaldehydu). Jedną z hipotetycznych transformacji chemicznych może być reakcja Cannizzaro, w której uczestniczą aldehydy z jonami hydroksylowymi. Jednak należy dodać, że wspomniany trudnorozpuszczalny produkt nie był odpowiednim kwasem karboksylowym, ani alkoholem pochodnym opisywanego aldehydu.

W dalszej części realizacji mojej pracy doktorskiej, aby uniknąć problemów z separacją dwóch podobnych regioizomerów zastosowałem pochodne z dodatkowym podstawnikiem w pozycji *C*5 szkieletu chinoliny, takimi jak atom chloru, czy grupa metylowa (Schemat 3.6.5). Warunki prowadzenia reakcji były analogiczne, co poprzednio.



Schemat 3.6.5. Synteza aldehydów metodą Reimera-Tiemanna dla pochodnych chinoliny z podstawnikiem w pozycji C5, $\mathbf{R} \neq \mathbf{H}$.

W tym przypadku wydajności reakcji były bardzo małe (Tabela 3.6.3). Izolacja produktów z grupą aldehydową w pozycji *C*7 była uciążliwa ze względu na ich słabą rozpuszczalność i trudny dobór rozpuszczalników w chromatografii kolumnowej.

Tabela 3.6.3. Wydajności izolowanych produktów reakcji Reimera-Tiemanna dla8-hydroksychinoliny.

Nr związku	R	Wydajność (%)
59	Cl	5
60	CH ₃	< 1

Dodatkowo analiza widm ¹H NMR w takich rozpuszczalnikach jak DMSO-_{*d*6}, CD₃OD czy CD₃COCD₃ była trudna w interpretacji ze względu na interakcje pomiędzy związkiem, a rozpuszczalnikiem wynikająca najprawdopodobniej z obecności silnych wiązań wodorowych pomiędzy grupą aldehydową w pozycji *C*7, a sąsiednią grupą hydroksylową w pozycji *C*8 chinoliny. Z kolei zastosowanie CDCl₃, jako rozpuszczalnika utrudniała słaba rozpuszczalność produktu. W kolejnym eksperymencie zastąpienie atomu chloru w pozycji *C*5 grupą metylową spowodowało dalsze pogorszenie wydajności syntezy aldehydu (Tabela 3.6.3).

Reakcje formylowania pochodnych chinoliny prowadzące do pochodnych aldehydowych na przykładzie reakcji Vilsmeiera-Haacka oraz Reimera-Tiemanna są słabo poznane i wymagają dalszych systematycznych badań. Problemem jest efektywna izolacja czystych produktów. Jednak ze względu na duże możliwości syntetyczne pochodnych aldehydowych stanowią one ważną i atrakcyjną grupę związków.

Materiał prezentowany powyżej jest na etapie dalszych badań i przygotowywany do publikacji.

3.6.1. Synteza zasad Schiffa, pochodnych aldehydowych chinoliny

W poprzednim rozdziale opisałem syntezę aldehydów będących pochodnymi chinoliny. Niestety nie zezwoliły one na otrzymanie kryształów odpowiedniej jakości zezwalających na ich analizę rentgenostrukturalną. Jedną z przyczyn mogły być ich niskie temperatury topnienia lub silne oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe. Dlatego celem pośredniego potwierdzenia ich struktury na drodze analizy rentgenostrukturalnej poddałem otrzymane aldehydy reakcii Z wybrana amina aromatyczną (2,6-diizopropyloanilina), która znana jest jako fragment strukturalny wielu związków zdeponowanych w bazie CCDC. Synteza odpowiednich zasad Schiffa polegała na kondensacji aldehydów z 2,6-diizopropyloaniliną w chloroformie, w temperaturze wrzenia przez 40 godzin (Schemat 3.6.1.1). Po odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt oczyszczałem na drodze krystalizacji z acetonitrylu.



Schemat 3.6.1.1. Synteza zasad Schiffa, aldehydowych pochodnych chinoliny.

W ramach prowadzonych badań otrzymałem z wysokimi wydajnościami trzy zasady Schiffa, pochodne chinoliny (Schemat 3.6.1.1, Tabela 3.6.1.1). Zsyntezowane związki dobrze krystalizowały, zwłaszcza z acetonitrylu. Najlepszą metodą oczyszczania otrzymanych przeze mnie zasad Schiffa okazała się krystalizacja. W trakcie chromatografii kolumnowej następowała hydroliza otrzymanych związków. Realizowana przeze mnie synteza zasad Schiffa napotkała ograniczenie w przypadku aldehydu posiadającego atom chloru w pozycji *C*5 (związek **59**). Niepowodzenie reakcji tłumaczę silnymi wiązaniami wodorowymi pomiędzy grupami aldehydową w położeniu *C7* i hydroksylową w *C*8.

Tabela 3.6.1.1. Wydajności izolowanych produktów syntezy zasad Schiffaz pochodnych aldehydowych chinoliny.

Nr związku	\mathbf{R}^{1}	\mathbf{R}^2	Wydajność (%)
61	Н	С8-ОН	71
62	Н	C6-N(CH ₃) ₂	80
63	CH ₃	C6-N(CH ₃) ₂	74

Ponadto w ramach współpracy z Zakładem Fizyki Kryształów Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, a w szczególności dzięki uprzejmości Pana prof. dr hab. inż. Joachima Kusza udało się wszystkie trzy otrzymane zasady Schiffa scharakteryzować za pomocą analizy rentgenostrukturalnej. Struktury zostały przedstawione na poniższym rysunku (Rys. 3.6.1.1).







Rys. 3.6.1.1. Struktury krystalograficzne trzech chinolinowych pochodnych zasad Schiffa. Atomy wodoru zostały przedstawione w postaci elipsoid drgań termicznych – 50% prawdopodobieństwo.

Materiał prezentowany powyżej jest na etapie dalszych badań i przygotowywany do publikacji.

3.7. Reakcje karboksylacji pochodnych 8-hydroksychinoliny metodą Kolbego-Schmitta

Ostatnią część badań własnych poświęciłem omówieniu reakcji syntezy kwasów karboksylowych metodą Kolbego-Schmitta. W poniższych przykładach środowiskiem reakcji był *N*,*N*-dimetyloformamid.

Reakcję prowadziłem dla pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny podstawionych grupami funkcyjnymi w pozycji *C*5 i *C*6 szkieletu chinolinowego. W pierwszym etapie generowałem sól pochodnej 8-hydroksy-2-metylochinoliny z użyciem *tert*-butanolanu potasu i tetrahydrofuranu, jako środowiska reakcji. Następnie, po odparowaniu THF dodawałem DMF i w temperaturze 110 – 115 °C wprowadzałem gazowy ditlenek węgla (Schemat 3.7.1). Po zobojętnieniu mieszaniny reakcyjnej roztworem kwasu solnego otrzymany produkt oczyszczałem na drodze krystalizacji [200, 201].



Schemat 3.7.1. Reakcja syntezy pochodnych kwasów 8-hydroksy-2-metylochinolino-7karboksylowych metodą Kolbego-Schmitta.

W ramach przeprowadzonych eksperymentów otrzymałem łącznie pięć pochodnych kwasu 8-hydroksy-2-metylochinolino-7-karboksylowego z różnymi podstawnikami w pozycji *C*5 szkieletu chinoliny takimi jak atom fluoru, chloru, bromu, oraz grupa metylowa [200, 201] (Tabela 3.7.1).

Nr związku	R	Wydajność (%)
64	С5-Н	64
65	<i>C</i> 5-F	70
66	<i>C</i> 5-Cl	43
67	<i>C</i> 5-Br	1
68	<i>C</i> 5-CH ₃	68
69	C5-C(CH ₃) ₃	0
70	<i>C</i> 6-Cl	0
71	<i>C</i> 6-CH ₃	0

Tabela 3.7.1. Wydajności izolowanych kwasów 8-hydroksy-2-metylochinolino-7-karboksylowych.

Zestawione w powyższej tabeli (Tabela 3.7.1) wyniki przedstawiające wydajności izolowanych kwasów 8-hydroksy-2-metylochinolino-7-karboksylowych sugerują, że na ich wpływ miała wypadkowa dwóch głównych czynników, jakimi były gęstość elektronowa w pierścieniu fenolowym chinoliny oraz rozpuszczalność soli potasowych odpowiednich pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny. Porównanie wydajności izolowanych związków 68 i 64 potwierdza, że zwiększenie gęstości elektronowej w pierścieniu fenolowym poprzez zastąpienie atomu wodoru grupą metylową w położeniu C5 ma korzystny wpływ. Rezultat syntezy związku 69 będący w opozycji do powyższej tezy związany jest z bardzo słabą rozpuszczalnością soli 5-tert-butylo-8-hydroksy-2-metylochinoliny, co uniemożliwiło potasowej iei karboksylację. W przypadku pochodnych z atomami halogenu w pozycji C5 obserwujemy spadek wydajności syntezy kwasów karboksylowych wraz ze wzrostem promienia atomowego halogenu. W dalszym etapie badań postanowiłem możliwość sprawdzić syntezy kwasów 8-hydroksy-2-metylochinolino-7karboksylowych, w których w pozycji C6 szkieletu chinoliny znajdowałby się atom chloru, bądź grupa metylowa. W wyniku obydwu reakcji nie otrzymałem produktu karboksylacji. Wyjaśnić to można faktem, iż atom chloru w pozycji C6 chinoliny może powodować spadek wartości potencjału elektrostatycznego atomu węgla C7 i tym samym uniemożliwiać podstawienie ditlenku węgla. Również atom chloru może tworzyć dodatkowe wiązania wodorowe w jednym ze stanów przejściowych opisanych na schemacie 2.4.6.2 (rozdz. 2.4.6) utrudniając proces karboksylacji. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na efektywność karboksylacji mogą mieć wpływ efekty steryczne związane z grupą metylową w położeniu *C*6 [200, 201].

Na wydajność reakcji ogromny wpływ miała również obecność wody podczas prowadzenia syntezy, co opisałem w rozdziale 2.4.6. Dlatego też w pierwszym etapie reakcji generowałem sól potasową odpowiedniej pochodnej 8-hydroksy-2metylochinoliny za pomocą *tert*-butanolanu potasu w osuszonym THF. Następnie podwyższałem temperaturę mieszaniny reakcyjnej do 115 – 120 °C, co powodowało usunięcie azeotropowo wody oraz lotnych substancji takich jak: THF czy *tert*-butanol. Dodatkowo celem efektywniejszego usunięcia wymienionych niekorzystnych związków przepuszczałem przez mieszaninę reakcyjną gazowy suchy argon. Dopiero w tym momencie wprowadzałem osuszony DMF, a nastepnie gazowy ditlenek węgla [200, 201]. Opisane modyfikacje pozwoliły na osiągnięcie dobrych wydajności syntezy, lepszych niż literaturowe [196].

Analiza widm ¹H NMR wykazała, że otrzymany kwas 8-hydroksy-2metylochinolino-7-karboksylowy i jego pochodne są wrażliwe na pH, co potwierdza równowagę tautomeryczną dla anionowej, obojętnej i kationowej formy (Schemat 3.7.2). W rozpuszczalnikach, w których następowała deprotonacja cząsteczek (KOD/D₂O/DMSO-_{d6}) obserwuje się przesunięcie sygnałów protonowych w kierunku niższych wartości w porównaniu do obojętnego rozpuszczalnika jakim jest DMSO-_{d6}. Natomiast w rozpuszczalnikach, w których cząsteczki zostały sprotonowane (D₂SO₄/D₂O/DMSO-_{d6}) efekt był odwrotny i protony wykazywały większe wartości przesunięcia chemicznego, w szczególności protony z pierścienia pirydynowego chinoliny [200 – 202].



Schemat 3.7.2. Tautomeria pochodnych kwasów 8-hydroksy-2-metylochinolino-7karboksylowych.

Ponadto dzięki uprzejmości Pana dr hab. Jana Grzegorza Małeckiego, profesora UŚ udało się dwie otrzymane pochodne scharakteryzować za pomocą analizy rentgenostrukturalnej. Struktury zostały przedstawione na poniższym rysunku [200, 201] (Rys. 3.7.1)





W ramach współpracy z Panem dr hab. Janem Grzegorzem Małeckim, profesorem UŚ otrzymany kwas 8-hydroksy-2-metylochinolino-7-karboksylowy i jego dwie pochodne zostały przebadane pod kątem luminescencji (Tabela 3.7.2). Otrzymane pochodne z sukcesem zostały wykorzystane, jako ligandy w chemii koordynacyjnej miedzi(I) oraz rutenu(II). Difosfinowe związki kompleksowe miedzi(I) z ligandem kwasu 8-hydroksy-2-metylochinolino-7-karboksylowego i jego pochodnymi charakteryzują się bardzo wysokimi czasami życia w ciele stałym, powyżej 1 ms, co powoduje, iż mogą zostać wykorzystane w domieszkach warstw przewodzących w organicznej elektronice [209].

Tabela 3.7.2. Dane luminescencyjne dla kwasu 8-hydroksy-2-metylochinolino-7karboksylowego i jego pochodnych (roztwór ACN, $C_m = 1 \ge 10^{-3} \text{ mol/dm}^3$).

Nr związku	λ_{exc} (nm)	$\lambda_{em} \left(nm \right)$	τ (ns)	$\Phi_{\rm em} ({\rm x} 10^{-2})$
64	337	434	1,21	0,74
66	344	470	3,21	1,45
68	348	449	2,87	0,99

Pani dr Romana Sokolova poddała również analizie elektrochemicznej wyżej wymienione kwasy 8-hydroksy-2-metylochinolino-7-karboksylowe. Wartości potencjałów utleniania i redukcji zostały przedstawione w Tabeli 3.7.3 [202, 203].

Tabela 3.7.3. Wartości potencjału utleniania i redukcji zmierzonych kwasów 8-hydroksy-2-metylochinolino-7-karboksylowych w 0,1 M TBAPF₆. Elektroda odniesienia: Ag|AgCl|1M LiCl.

Nr związku	$E_p 1 \stackrel{OX}{\sim} / V$	$E_p 1 \stackrel{RED}{-} / V$
64	1,06	-1,09
66	1,14	-0,99
68	0,96	-1,52

Bardziej szczegółowe badania elektrochemiczne dotyczyły związku **64**. Jak już wspomniałem wcześniej wyżej wymienione kwasy 8-hydroksy-2-metylochinolino-7karboksylowe są bardzo wrażliwe na zmianę pH. Po za widocznymi zmianami na widmach ¹H NMR oraz ¹³C NMR zmiany te występują również podczas analizy elektrochemicznej. Cyklowoltamperogram zwiazku **64** wykonany dla różnych stężeń pirydyny wykazuje znaczące zmiany potencjału utleniania (Rys. 3.7.2). Im wyższe stężenie pirydyny, a tym samym im większa deprotonacja cząsteczki kwasu 8-hydroksy-2-metylochinolino-7-karboksylowego, tym niższy potencjał utleniania [202, 203].



Rys. 3.7.2. Cyklowoltamperogram związku **64** o stężeniu 0,34 mM dla różnych wartości stężeń pirydyny (a) 0,0; (b) 0,04; (c) 0,08; (d) 0,15; (e) 0,30; (f) 0,56; (g) 3,9; (h) 13,9; (i) 27,0; (j) 53,0; (k) 200,0 mM.

Proces elektrolizy związku **64** ma z kolei ogromny wpływ na wartości absorbancji i zmiany długości maksimum absorpcji w przypadku wykonania analizy UV-Vis (Rys. 3.7.3). W zakresie ultrafioletu spada wartość maksimum absorbancji pasma w zakresie 205 nm oraz 260 nm, a jednocześnie pojawia się nowe pasmo z maksimum absorpcji przy długości fali 290 nm, w którym wraz z procesem elektrolizy wzrasta jego maksimum absorbancji. W zakresie światła widzialnego zmiany są o wiele mniejsze i dotyczą głównie pasma 340 nm, którego intensywność maleje na rzecz wzrostu absorbancji pasma 450 nm. Tym samym w procesie elektrolizy następuje pogłębienie barwy w kierunku dłuższych długości fali [202, 203].



Rys. 3.7.3. Spektroelektrochemiczne widmo UV-Vis 0,34 mM roztowru związku 64 w w 0,1 M TBAPF₆ w ACN przy pierwszym stopniu utleniania.
W środku: cyklowoltamperogram 0,57 mM roztworu związku 64 w 0,1 M TBAPF₆ w ACN przy zastosowaniu elektrody szklanej: kolor czarny – przed elektrolizą, kolor zielony – po zużyciu 0,4 elektronu na cząsteczkę, kolor czerwony – po zużyciu 0,6 elektronu na cząsteczkę. Szybkość skanowania 0,1 V·s⁻¹. Strzałka wskazuje potencjał

elektrolizy.

W dalszej części badań nad reakcją Kolbego-Schmitta dla pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny podjąłem próbę modyfikacji tej syntezy polegającej na zastąpieniu gazowego ditlenku węgla, disiarczkiem węgla. Tym samym zmodyfikowaniu uległa procedura, która w tym przypadku polegała na wygenerowaniu soli pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny z użyciem *tert*-butanolanu potasu w środowisku tetrahydrofuranu, a następnie dodaniu odpowiedniej ilości disiarczku węgla. Reakcje prowadziłem przez 16 godzin w temperaturze wrzenia (Schemat 3.7.3). Po zobojętnieniu mieszaniny reakcyjnej produkt oczyszczałem za pomocą aparatu Soxhleta. Należy wspomnieć, że w przypadku, gdy zamiast tetrahydrofuranu środowiskiem reakcji był DMF nie otrzymałem przedmiotowych kwasów 8-hydroksy-2-metylochinolino-7-ditiokarboksylowych. Fakt ten potwierdza, że DMF w reakcji Kolbego-Schmitta nie stanowi tylko i wyłącznie rozpuszczalnika [200].



Schemat 3.7.3. Synteza kwasów 8-hydroksy-2-metylochinolino-7-ditiokarboksylowych metodą Kolbego-Schmitta.

W ramach realizacji tej części pracy otrzymałem cztery kwasy 8-hydroksy-2metylochinolino-7-ditiokarboksylowe (Tabela 3.7.4) [200].

Nr związku	R	Wydajność (%)
72	Н	84
73	F	74
74	Cl	23
75	CH ₃	64

Tabela 3.7.4. Wydajności izolowanych kwasów 8-hydroksy-2-metylochinolino-7-ditiokarboksylowych.

Otrzymane kwasy 8-hydroksy-2-metylochinolino-7-ditiokarboksylowe charakteryzowały się wyższymi wydajnościami, niż ich karboksylowe analogi. Jednak związki te okazały się nietrwałe, podatne na utlenianie i trudno rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych, co ograniczało zastosowanie dodatkowych metod analizy spektroskopowej celem ich pełniejszej charakterystyki [200].

Interesujących wyników dostarczyła spektroskopia ¹³C NMR. Widma ¹³C NMR dla kwasów 8-hydroksy-2-metylochinolino-7-ditiokarboksylowych ze względu na ich słabszą rozpuszczalność w porównaniu z ich karboksylowymi analogami rejestrowane były jedynie dla związków w środowisku zasadowym KOD/D₂O/DMSO-_{d6}. Na widmach ¹³C NMR zarejestrowaliśmy sygnały od węgla grupy ditiokarboksylowej o wartości przesunięcia wynoszącej średnio 240 – 260 ppm (Rys. 3.7.4) [51].



Rys. 3.7.4. Widmo ¹³C NMR (KOD/D₂O/DMSO-_{*d*6}; 100,5 MHz) kwasu 8-hydroksy-2metylochinolino-7-ditiokarboksylowego (związek **72**); zakres aromatyczny [51].

Dla porównania w przypadku kwasów karboksylowych oraz tiokarboksylowych w tych samym rozpuszczalniku sygnał od odpowiedniego atomu węgla wynosił ok. 175 ppm [51]. Tej sięgającej blisko 80 ppm różnicy w wartościach przesunięcia chemicznego nie da się tłumaczyć jedynie w oparciu o proste różnice w elektroujemności atomów siarki i tlenu, czy wielkości ich promieni atomowych, swój bezpośredni wpływ na też atomy wegli karboksylowych co ma (tiokarboksylowych czy ditiokarboksylowych). W literaturze chemicznej możemy odnaleźć, że wartości przesunięcia chemicznego 240 - 260 ppm w spektroskopii ¹³C NMR są charakterystyczne dla karbenów oraz ich kompleksów z metalami [210, 211]. Oznacza to, że ten etap realizacji mojej pracy doktorskiej wymaga jeszcze dalszych studiów.

4. Podsumowanie

W ramach realizacji rozprawy doktorskiej, której celem było zbadanie preferencji kierunku podstawienia w reakcjach typu aromatycznej substytucji elektrofilowej dla związków opartych o szkielet chinoliny, głównie pochodnych 8-hydroksychinoliny przeprowadziłem reakcje: deuterowania, nitrowania, nitrozowania, acylowania Friedela-Craftsa, Vilsmeiera-Haacka, Reimera-Tiemanna, Kolbego-Schmitta oraz sprzęgania z solami diazoniowymi. W wyniku przeprowadzonych badań otrzymałem ponad 70 związków, w tym 13 zostało scharakteryzowanych za pomocą analizy rentgenostrukturalnej. Otrzymane związki w większości nie zostały wcześniej opisane w literaturze chemicznej.

Kierunek podstawienia zależał głównie od typu przeprowadzonej reakcji, a tym samym od użytego elektrofila. Reakcje wymiany izotopowej H/D oraz nitrowania wykazały, że podstawienie zachodzi równocześnie w dwu pozycjach *C*5 oraz *C*7 szkieletu chinoliny prowadząc do dipodstawionego produktu.

Przeprowadzone reakcje nitrozowania, acylowania Friedela-Craftsa oraz sprzęgania z solami diazoniowymi dowiodły, że podstawienie zachodzi przede wszystkim w pozycji *C*5 szkieletu chinoliny prowadząc do monopodstawionego produktu. Jedynie w jednym z przykładów, w reakcji sprzęgania z solami diazoniowymi otrzymałem dwa regioizomeryczne produkty, w których nowoutworzone wiązanie znajduje się w pozycji *C*5 oraz *C*7 (związek **26**) szkieletu chinoliny.

Reakcje formylowania pochodnych chinoliny wykazały, że metoda Vilsmeiera-Haacka charakteryzuje się większą selektywnością niż reakcja Reimera-Tiemanna, ale posiada dużo ograniczeń syntetycznych uniemożliwiających otrzymanie aldehydowych pochodnych chinoliny. Z kolei reakcja Reimera-Tiemanna, ze względu na wysoką reaktywność karbenów jest nieselektywna i prowadzi do powstania dwóch regioizomerycznych produktów z nowo powstałą grupą aldehydową w pozycji *C*5 albo *C*7. Izolacja obu produktów okazała się bardzo trudna ze względu na ich zbliżone czasy retencji. Zupełnie inny jest kierunek podstawienia w przypadku reakcji karboksylacji metodą Kolbego-Schmitta. Prowadzi on do substytucji w pozycji *C*7 szkieletu chinoliny (pozycja *orto* względem grupy hydroksylowej). Jednak przeprowadzone przeze mnie reakcje Kolbego-Schmitta z zastosowaniem rozpuszczalnika nie są standardowym przykładem reakcji typu aromatycznej substytucji elektrofilowej.

W swoich badaniach dowiodłem również, że duży wpływ na wydajność izolowanych produktów reakcji ma obecność dodatkowych grup funkcyjnych zarówno w szkielecie chinoliny jak i zastosowanych elektrofili. Z nimi związane są: efekty elektronowe (podstawniki zwiększające lub zmniejszające gęstość elektronową), efekty steryczne, powstanie wiązań wodorowych, efekty związane z powinowactwem grup funkcyjnych do rozpuszczalników oraz z wzajemnym położeniem podstawników względem siebie.

W ramach przeprowadzonych badań udowodniłem. że kwasy 8-hydroksychinolino-7-karboksylowe posiadaja bardzo dobre właściwości luminescencyjne, stwarzające możliwość ich wykorzystania w nowoczesnych technologiach, takich jak optoelektronika. Z kolei otrzymane związki azowe oparte o szkielet 8-hydroksychinoliny mogą być zastosowane, jako barwniki różnego rodzaju włókien, które następnie mogą stanowić dogodne materiały o właściwościach sorpcyjnych np. metali ciężkich z roztworów wodnych.

5. Część eksperymentalna

5.1. Pomiary instrumentalne

- Widma ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR zostały wykonane na spektrometrze Bruker 600 MHz, 500 MHz oraz 400 MHz działającego przy częstotliwościach 600,1, 500,2 oraz 400,2 MHz dla (¹H), 125,8 oraz 100,5 MHz dla (¹³C), 470,5 MHz dla (¹⁹F); wzorcami zewnętrznymi dla widm ¹H NMR i ¹³C NMR był TMS, dla widma ¹⁹F NMR był CFH₃, wszystkie wartości stałych sprzężeń *J* są podane w Hz,
- Widma IR zostały zarejestrowane na spektrometrze Nicolet Magma 560 w zakresie 4000-400 cm⁻¹ przy użyciu techniki pastylek z KBr ,
- Widma UV-Vis zostały wykonane na spektrometrze Nicolet iS50 w zakresie 200-1100 nm,
- Widma GC zostały wykonane na chromatografie gazowym Agilent Technologies 7890A z zastosowaną kolumną Agilent HP-5MS (30 m x 0,25 mm, 0,25 μm),
- Widma EI-MS zostały wykonane na spektrometrze Agilent Technologies MS 5975 z autosamplerem 7693,
- Widma ESI-MS zostały wykonane na spektrometrze Varian 500 MAT 711,
- Widma FAB-MS zostały wykonane na spektrometrze Thermo Finnigan MAT 95,
- Widma HRMS zostały wykonane na spektrometrze Thermo Finnigan MAT 95,
- Widma IT-TOF-MS zostały wykonane na spektrometrze Bruker MicrOTOF-Q,
- Analiza rentgenostrukturalna została wykonana na dyfraktometrze Oxford Diffraction Gemini A Ultra dla promieniowania Mo K alfa i Cu K alfa i przystawkę CryoJet do utrzymania stałej temperatury próbki z zastosowaniem pakietu CrysAlis^{Pro},
- Analiza elementarna została wykonana na automatycznym analizatorze elementarnym CHNS Perkin Elmer 2400 seria II,

- Badania luminescencyjne wykonane zostały na spektrofluorymetrze Hitachi F-7000 oraz spektrofluorymetrze FLS-980,
- Badania odporności na światło mierzone były przy użyciu Xenotestu Hanau z zastosowaniem normy ISO 105-B02:2014-11,
- Badania elektrochemiczne wykonywane były z zastosowaniem elektrody szklanej Ag|AgCl|1M LiCl jako elektrody odniesienia o średnicy 0,7 mm z użyciem programu AdvanTech PCL-848,
- Pomiar temperatury topnienia wykonałem na aparacie MPA100 OptiMelt.

5.2. Materiały

Sigma-Aldrich:, aldehyd akrylowy, aldehyd krotonowy, 2-amino-4-fluorofenol, 2-amino-4-chlorofenol, 2-amino-4-bromofenol, 2-aminofenol. 3-aminofenol, 4-aminofenol. 2-amino-4-metylofenol, 2-amino-4-tert-butylofenol, 2-amino-6fluoroanizol, 2-amino-6-chloroanizol, 3-aminopirydyna, anilina, disiarczek wegla, 2-bromoanilina, 2-chloroanilina, 2-fluoroanilina, chlorek benzoilu, chlorek glinu, 2,6-diizopropyloanilina, 2,6-dichloroanilina, 2,6-dimetyloanilina, 2,5-dimetoksyanilina, 3,4-dichloroanilina, 8-hydroksy-2-metylochinolina, 8-hydroksychinolina, jodek metylu, 4-aminobenzenosulfonowy, kwas kwas 4-aminosalicylowy, 2-metyloanilina, 4-N,N-dimetyloaminoanilina, 3-metyloanilina, 4-metyloanilina, 4-N,N-dietyloaminoanilina, 2-nitroanilina, 3-nitroanilina, 4-nitroanilina, tert-butanolan potasu, tlenek fosforu(V), trichlorek fosforylu

ArkPharm: 2-amino-5-chlorofenol, 2-amino-5-metylofenol, 2-amino-6-metylofenol

Polskie Odczynniki Chemiczne (**POCH**): acetonitryl, azotan(III) sodu, kwas azotowy(V), kwas bromowodorowy, kwas octowy, kwas siarkowy(VI), kwas solny, mocznik, nitrobenzen, octan etylu, siarczan(VI) magnezu, wodorotlenek potasu, wodorotlenek sodu

Acros Organics: dimetylosulfotlenek, N,N-dimetyloformamid, woda- $_{d2}$, chloroform- $_d$, dimetylosulfotlenek- $_{d6}$, kwas siarkowy(VI)- $_{d2}$, metanol- $_{d4}$,

Chempur: chlorek metylenu, chloroform, etanol, heksan, metanol, tetrahydrofuran, toluen

Do chromatografii kolumnowej został użyty żel krzemionkowy firmy Merck 60 Å, 0,040 - 0,064 mm.

Rozpuszczalniki oczyszczano według procedur dostępnych w literaturze [212].

5.3. Synteza pochodnych chinoliny metodą Skraupa-Doebnera-Millera

Ogólna procedura syntezy pochodnych chinoliny metodą Skraupa-Doebnera-Millera.

Do roztworu kwasu solnego (6M; 1000 mL) dodano odpowiedniej aminy aromatycznej (0,1 mola), aldehyd krotonowy lub akrylowy (0,2 mola) oraz toluen (180 ml). Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia przez 16 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej rozdzielono fazę wodną, zobojętniono ją roztworem wodorotlenku sodu (20%) i ekstrahowano do chloroformu. Po osuszeniu go za pomocą siarczanu(VI) magnezu odparowano rozpuszczalnik, a otrzymany produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie chloroform : heksan 2:1 *v/v* oraz krystalizacji z heksanu.

5-fluoro-8-hydroksy-2-metylochinolina (1)

F Wydajność: 84% (14,87 g; 84,0 mmol), białe kryształy; **t.t.** = 57,8 °C; ¹**H NMR** (CDCl₃, 400,2 MHz) δ = 2,74 (s, 3H, CH₃), 7,02 (dd, J_{H-H} = 8,5 Hz, J_{H-F} = 2,8 Hz, 1H, ArH), 7,04 (dd, J_{H-H} = 8,5 Hz, J_{H-F} = 6,8 Hz, 1H, ArH), 7,36 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, 1H, ArH), 8,26 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, 1H, ArH), 9,45 (bs, 1H, ArH); ¹**H NMR** (DMSO-*d*₆, 400,2 MHz) δ = 2,72 (s, 3H, CH₃), 7,00 (dd, J_{H-H} = 8,5 Hz, J_{H-F} = 5,0 Hz, 1H, ArH), 7,18 (m, 1H, ArH), 7,56 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, 1H, ArH), 8,30 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, 1H, ArH), 9,45 (bs, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO-*d*₆, 100,6 MHz) δ = 24,7, 109,6 (d, J_{C-F} = 20,4 Hz), 109,8 (d, J_{C-F} = 8,1 Hz), 116,6 (d, J_{C-F} = 18,0 Hz), 122,8 (d, J_{C-F} = 2,6 Hz), 128,9 (d, J_{C-F} = 3,1 Hz), 137,5 (d, J_{C-F} = 3,1 Hz), 149,1 (d, $J_{C-F} = 3,1$ Hz), 149,7 (d, $J_{C-F} = 242,8$ Hz), 157,8; ¹⁹F NMR (DMSO- d_6 , 188,3 MHz) $\delta = -134,38$ (dd, $J_{F-H} = 10,0$ Hz, $J_{F-H} = 5,0$ Hz); ¹⁹F{¹H} NMR (DMSO- d_6 , 188,3 MHz) $\delta = -134,97$; MS (ESI) m/z (%): [M+H]⁺ = 178 (100%). Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [51].

5-chloro-8-hydroksy-2-metylochinolina (2)

Cl Wydajność: 41% (7,91 g; 41,0 mmol), jasnożółte kryształy; t.t. = 67,4 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500,2 MHz) δ = 2,74 (s, 3H, CH₃), 7,06 (d, J_{H-H} = 8,2 Hz, 1H, ArH), 7,39 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 125,8 MHz) δ = 24,9, 110,0, 120,4, 123,6, 124,7,

126,6, 133,6, 138,2, 151,0, 157,8; **MS** (**ESI**) m/z (%): $[M+H]^+ = 194$ (100%); **CCDC** 933796. Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [213].

5-bromo-8-hydroksy-2-metylochinolina (3)

Br Wydajność: 34% (8,09 g; 34,0 mmol), białe kryształy; t.t. = 66,1 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500,2 MHz) δ = 2,78 (s, 3H, CH₃), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H, ArH), 7,42 (dd, J = 8,6, 0,9 Hz, 1H, ArH), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H, ArH), 8,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 125,8 MHz) δ = 24,8, 109,8, 110,8, 123,9, 126,0, 130,1, 136,0, 138,5, 151,7, 157,8; GC: t_r = 6,82 min., MS (EI) *m*/*z* (%): [M]⁺ = 237 (100%), 239 (96%), [M+H]⁺ = 238 (15%), 240 (14%); IR (KBr, cm⁻¹): 3373 v_(OH), 2920, 2874 v_(CH3), 1595, 1500, 1256 v_(C=N). Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [214].

8-hydroksy-2,5-dimetylochinolina (4)

CH₃ Wydajność: 36% (6,23 g; 36,0 mmol), jasnozielone kryształy; t.t. = 86,6 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400,2 MHz) δ = 2,56 (s, 3H, CH₃), 2,73 (s, 3H, CH₃), 7,03 (d, J_{H-H} = 7,7 Hz, 1H, ArH), 7,18 (dd, J_{H-H} = 7,7, 0,9 Hz, 1H, ArH), 7,32 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, 1H, ArH),

8,16 (d, $J_{H-H} = 8,6$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100,5 MHz) $\delta = 17,9, 24,9, 109,3, 122,3, 124,2, 125,8, 126,7, 133,3, 138,0, 150,1, 156,4;$ MS (ESI) m/z (%): $[M+H]^+ = 174$ (40%); CCDC 933795.

5-tertbutylo-8-hydroksy-2-metylochinolina (5)



(CDCl₃, 125,8 MHz) $\delta = 24,5$, 32,1, 35,6, 108,8, 121,1, 123,5, 124,9, 135,8, 136,6, 138,8, 150,2, 155,3; **GC**: **t**_r = 6,98 min., **MS** (**EI**) m/z (%): [**M**]⁺ = 215 (65%), [**M**+H]⁺ = 216 (12%), [**M**-CH₃]⁺ = 200 (100%); **IR** (KBr, cm⁻¹): 3344 v_(OH), 2994, 2955, 2913, 2874 v_(CH3, tert-Bu), 1576 v_(C=N); **CCDC** 963546.

6-chloro-8-hydroksy-2-metylochinolina (6)

8-hydroksy-2,6-dimetylochinolina (7)

H₃C Wydajność: 26% (4,50 g; 26,0 mmol), jasnożółte kryształy; t.t. = 136,6 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500,2 MHz) δ = 2,47 (s, 3H, CH₃), 2,70 (s, 3H, CH₃), 7,01 (d, J_{H-H} = 1,3 Hz, 1H, ArH), 7,05 (bs, 1H, ArH), 7,24 (d, J_{H-H} = 8,4 Hz, 1H, ArH), 7,93 (d, J_{H-H} = 8,4 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 125,8 MHz) δ = 22,2, 24,8, 112,2, 116,8, 122,8, 126,7, 135,8, 136,2, 137,0, 151,3, 155,9; GC: t_r = 12,01 min, MS (EI) m/z (%): [M]⁺ = 173 (100%), [M+H]⁺ = 174 (12%); IR (KBr, cm⁻¹): 3347 v_(OH), 2916, 2849 v_(CH3), 1570 v_(C=N); CCDC 973848.

8-hydroksy-2,7-dimetylochinolina (8)

 H_3C Wydajność: 28% (4,84 g; 28,0 mmol), jasnożółte ciało stałe; H_3C H_3C H_3C H_3C H_3C H_3C H_3C H_3 H_3C H_3
125,8 MHz) $\delta = 15,7, 24,9, 116,8, 119,7, 121,7, 125,0, 129,7, 136,2, 137,4, 149,0,$ 156,8; **GC**: **t**_r = 5,80 min; **MS** (**EI**) m/z (%): $[M]^+ = 173$ (100%), $[M+H]^+ = 174$ (18%).

5-chloro-8-hydroksychinolina (9)

Vydajność: 46% (8,23 g; 46,0 mmol), jasnożółte ciało stałe; **t.t.** = 122,3 °C; ¹**H** NMR (CDCl₃, 400,2 MHz) δ = 7,04 (d, J_{H-H} = 7,9 Hz, 1H, ArH), 7,52 (d, J_{H-H} = 7,8 Hz, 1H, ArH), 7,69 (dd, J_{H-H} = 8,2, 4,3 Hz, 1H, ArH), 8,24 (dd, J_{H-H} = 8,5, 1,2 Hz, 1H, ArH), 8,80 (dd, J_{H-H} = 4,1, 1,2 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100,5 MHz) δ = 111,4, 118,5, 122,9, 125,9, 127,4, 132,3, 139,0, 148,8, 152,9; MS (ESI) m/z (%): [M+H]⁺ = 180 (100%). Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [215].

8-hydroksy-5-metylochinolina (10)



Wydajność: 52% (8,27 g; 52,0 mmol), jasnozielone ciało stałe; **t.t.** = 105,2 °C; ¹**H NMR** (CDCl₃, 400,2 MHz) δ = 2,61 (s, 3H, CH₃), 7,07 (d, J_{H-H} = 7,7 Hz, 1H, ArH), 7,27 (d, J_{H-H} = 7,7 Hz, 1H, ArH), 7,47 (dd, J_{H-H} = 8,4, 4,1 Hz, 1H, ArH), 8,29 (dd, J_{H-H} = 8,4, 1,4 Hz,

1H, ArH), 8,79 (dd, $J_{H-H} = 4,1, 1,3$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100,5 MHz) $\delta = 17,8, 109,3, 121,3, 124,5, 127,6, 127,6, 133,0, 138,6, 147,1, 150,7;$ MS (ESI) m/z (%): [M+H]⁺ = 160 (100%). Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [216].

6-chloro-8-hydroksychinolina (11)

Cl Wydajność: 43% (7,69 g; 43,0 mmol), beżowe ciało stałe; t.t. = 152,8 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400,2 MHz) δ = 7,16 (s, 1H, ArH), 7,51 (s, 1H, ArH), 7,55 (dd, J_{H-H} = 8,2, 4,3 Hz, 1H, ArH), 8,37 (dd, J_{H-H} = 8,2, 1,4 Hz, 1H, aromat), 8,93 (dd, J_{H-H} = 4,3, 1,3 Hz, 1H, aromat); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100,5 MHz) δ = 112,5, 116,9, 123,5, 127,7, 129,0, 134,0, 137,9, 149,1, 155,2; MS (ESI) m/z (%): [M+H]⁺ = 180 (100%). Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [217].

8-hydroksy-6-metylochinolina (12)

H₃C Wydajność: 30% (4,77 g; 30,0 mmol), białe ciało stałe; **t.t.** = 95,8 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400,2 MHz) δ = 2,52 (s, 3H, CH₃), 7,11 (s, 1H, ArH), 7,16 (s, 1H, ArH), 7,40 (dd, J_{H-H} = 8,1, 4,3 Hz, 1H, ArH), 8,06 (dd, J_{H-H} = 8,2, 1,2 Hz, 1H, ArH), 8,74 (dd, J_{H-H} = 4,4, 1,4 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100,5 MHz) δ = 22,2, 112,2, 116,9, 121,8, 128,6, 135,4, 137,1, 138,1, 147,0, 151,9; MS (ESI) m/z (%): [M]⁺ = 159 (57%). Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi [216].

7-fluoro-8-metoksy-2-metylochinolina (13)

Wydajność: 21% (4,01 g; 21,0 mmol), brązowy olej; ¹H NMR (CDCl₃, 400,2 MHz) $\delta = 2,78$ (s, 3H, CH₃), 4,23 (d, $J_{H-F} = 1,8$ Hz, 3H, OCH₃), 7,23 (d, $J_{H-H} = 8,3$ Hz, 1H, ArH), 7,26 (dd, $J_{H-F} = 10,8$ Hz, $J_{H-H} = 9,1$ Hz, 1H, ArH), 7,43 (dd, $J_{H-H} = 9,0$ Hz, $J_{H-F} = 5,4$ Hz, 1H, ArH), 7,99 (d, $J_{H-H} = 8,4$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100,5 MHz) $\delta = 25,7, 62,3$ (d, $J_{C-F} = 5,1$ Hz, OCH₃), 116,8 (d, $J_{C-F} = 23,5$ Hz), 121,7 (d, $J_{C-F} = 2,6$ Hz), 122,5 (d, $J_{C-F} = 9,4$ Hz), 124,5, 136,4,

141,6 (d, $J_{C-F} = 9,7$ Hz), 143,1 (d, $J_{C-F} = 6,2$ Hz), 154,2 (d, $J_{C-F} = 247,0$ Hz), 159,5; ¹⁹F{¹H} NMR (CDCl₃, 470,5 MHz) $\delta = -129,07$; MS (ESI) m/z (%): [M+H]⁺ = 192 (100%).

7-chloro-8-metoksy-2-metylochinolina (14)



Wydajność: 24% (4,97 g; 24,0 mmol), brązowy olej; ¹H NMR (CDCl₃, 400,2 MHz) δ = 2,78 (s, 3H, CH₃), 4,18 (s, 3H, OCH₃), 7,28 (d, J_{H-H} = 8,4 Hz, 1H, ArH), 7,44 (d, J_{H-H} = 0,5 Hz, 2H, ArH), 8,01 (d, J_{H-H} = 8,4 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR

 $(CDCl_3, 100,5 \text{ MHz}) \delta = 25,7, 62,2, 122,4, 123,5, 126,8, 127,2, 127,5, 136,5, 142,9, 151,7, 159,5.$

6-N,N-dimetyloamino-2-metylochinolina (15)



(d, $J_{H-H} = 8,5$ Hz, 1H, ArH), 7,93 (d, $J_{H-H} = 8,5$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100,5 MHz) $\delta = 25,3, 41,2, 105,8, 119,8, 122,6, 128,0, 129,4, 134,9, 142,1, 148,1, 155,0$. Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [218].

6-N,N-dietyloamino-2-metylochinolina (16)



(d, $J_{H-H} = 2,9$ Hz, 1H, ArH), 6,92 (d, $J_{H-H} = 8,4$ Hz, 1H, ArH), 7,09 (dd, $J_{H-H} = 9,3, 2,9$ Hz, 1H, ArH), 7,63 (d, $J_{H-H} = 8,4$ Hz, 1H, ArH), 7,76 (d, $J_{H-H} = 9,3$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 125,8 MHz) $\delta = 12,1, 24,2, 44,0, 103,8, 118,4, 121,5, 127,7, 128,6, 133,8, 140,7, 144,9, 153,1.$

6-N,N-dietyloaminochinolina (17)



ArH), 7,96 (d, $J_{H-H} = 7,5$ Hz, 1H, ArH), 7,98 (d, $J_{H-H} = 9,1$ Hz, 1H, ArH), 8,63 (dd, $J_{H-H} = 4,2, 1,6$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100,5 MHz) $\delta = 40,8, 105,1, 119,7, 121,4, 129,8, 130,0, 134,4, 142,2, 146,2, 148,9.$ Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [219].

Syntezy 7-chloro-8-hydroksy-2-metylochinoliny z 7-chloro-8-metoksy-2metylochinoliny.

Do roztworu stężonego kwasu bromowodorowego (48%; 50 ml) dodano 7-chloro-8-metoksy-2-metylochinolinę (4,15 g, 0,02 mola) i ogrzewano w temperaturze 100 °C przez 48 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej zobojętniono ją roztworem wodorotlenku potasu (10%) i ekstrahowano do chlorku metylenu (3 x 50 ml). Po rozdzieleniu fazy organicznej, osuszono ją za pomocą siarczanu(VI) magnezu i odparowano rozpuszczalnik, a otrzymany produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie chloroform : heksan 2:1 v/v.

7-chloro-8-hydroksy-2-metylochinolina (18)

 $\begin{array}{l} & \text{Wydajność: } 98\% \quad (3,79 \quad \text{g}; 19,6 \quad \text{mmol}), \text{ białe } \text{kryształy}; \\ & \text{t.t.} = 108,9 \ ^\circ\text{C}; \ ^1\text{H } \text{NMR} \ (\text{CDCl}_3, 400,2 \quad \text{MHz}) \ \delta = 2,75 \ (\text{s}, 3\text{H}, \\ & \text{CH}_3), \ 7,24 \ (\text{d}, J_{H-H} = 8,8 \quad \text{Hz}, 1\text{H}, \text{ArH}), \ 7,31 \ (\text{d}, J_{H-H} = 8,4 \quad \text{Hz}, \\ & \text{1H, ArH}), \ 7,41 \ (\text{d}, J_{H-H} = 8,8 \quad \text{Hz}, 1\text{H}, \text{ArH}), \ 8,04 \ (\text{d}, J_{H-H} = 8,4 \quad \text{Hz}, 1\text{H}, \text{ArH}); \\ & \text{1}^3\text{C}\{^1\text{H}\} \text{ NMR} \ (\text{CDCl}_3, 100,5 \quad \text{MHz}) \ \delta = 24,8, 116,2, 118,0, 122,9, 125,2, 128,1, 136,78, \\ & 137,6, 147,8, 158,1; \ \text{MS} \ (\text{ESI}) \ m/z \ (\%): \ [\text{M}+\text{H}]^+ = 194 \ (100\%). \end{array}$

5.4. Reakcja wymiany izotopowej H/D w układach 8-hydroksy-2metylochinoliny

Reakcja wymiany izotopowej H/D 8-hydroksy-2-metylochinoliny z użyciem KOD/D₂O.

8-hydroksy-2-metylochinolinę (1,59 g, 0,01 mola) rozpuszczono w roztworze KOD/D_2O (2M, 20 ml) i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 7 dni w atmosferze argonu. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną schłodzono i zobojętniono 6M roztworem D_2SO_4/D_2O do pH równego 6 i ekstrahowano toluenem (3 x 50 ml). Po osuszeniu go za pomocą siarczanu(VI) magnezu odparowano rozpuszczalnik.

Reakcja wymiany izotopowej H/D 8-hydroksy-2-metylochinoliny z użyciem D_2SO_4/D_2O .

Wyizolowaną z powyższej reakcji 8-hydroksy-2-metylochinolinę (1,59 g, 0,01 mola) rozpuszczono w roztworze D_2SO_4/D_2O (6M, 25 ml) i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 7 dni w atmosferze argonu. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną schłodzono i zobojętniono 2M roztworem KOD/ D_2O do pH równego 6 i ekstrahowano toluenem (3 x 50 ml). Po osuszeniu go za pomocą siarczanu(VI) magnezu odparowano rozpuszczalnik.

(²H)-8-hydroksy-2-metylochinolina (19)



Synteza deuterowej pochodnej 2,5-dimetylo-8-hydroksychinoliny metodą Skraupa-Doebnera-Millera.

Do roztworu D_2SO_4/D_2O (6M, 25 ml) dodano 2-amino-4-metylofenol (5,0 g, 0,04 mola) i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 16 godzin w atmosferze argonu. Po tym czasie dodano aldehyd krotonowy (6,5 ml, 0,08 mola) oraz toluen (30 ml). Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia przez 16 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej rozdzielono fazę wodną, zobojętniono ją węglanem potasu do pH równego 6 i ekstrahowano do chlorku metylenu (3 x 10 ml). Po osuszeniu warstwy organicznej za pomocą siarczanu(VI) magnezu odparowano rozpuszczalnik, a otrzymany produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie chloroform : heksan 2:1 v/v oraz krystalizacji z heksanu.

(²H)-2,5-dimetylo-8-hydroksychinolina (20)



Wydajność: 31% (2,18 g; 12,6 mmol), jasnozielone kryształy; **GC**: $\mathbf{t_r} = 5,671$ min, **MS** (**EI**) m/z (%): $[M]^+ = 175$ (D₂ 100%) (M:D₁:D₂:D₃:D₄:D₅ = 17:63:100:85:42:16), $[M-CO]^+ = 146$ (33%).

5.5. Reakcja nitrowania 8-hydroksy-2-metylochinoliny

8-hydroksy-2-metylochinolinę (7,95 g, 0,05 mola) rozpuszczono w stężonym kwasie siarkowym(VI) (10 ml) i chłodzono za pomocą łaźni lodowej do temperatury poniżej 5 °C. Sporządzono mieszaninę nitrującą złożoną z stężonego kwasu siarkowego(VI) (0,4 mola, 21,4 ml) oraz stężonego kwasu azotowego(V) (0,2 mola, 8,4 ml) i dodawano do roztworu 8-hydroksy-2-metylochinoliny intensywnie mieszając w temperaturze poniżej 5 °C przez 3 godziny. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną wylano na mieszaninę wody z lodem. Otrzymany osad przesączono, przemyto wodą (3 x 50 ml). Surowy produkt suszono nad P_4O_{10} , po czym oczyszczano za pomocą krystalizacji z gorącego etanolu.

8-hydroksy-2-metylo-5,7-dinitrochinolina (21)



1597 $v_{s(NO2)}$; **UV-Vis** (metanol/etanol 1:1 v/v) [nm]: 402, 331, 290, 212, 207. Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [220].

5.6. Reakcja nitrozowania 8-hydroksy-2-metylochinoliny

8-hydroksy-2-metylochinolinę (7,95 g, 0,05 mola) rozpuszczono w rozworze kwasu siarkowego(VI) (5%, 70 ml) i utrzymywano w temperaturze 15 °C intensywnie mieszając. Azotan(III) sodu (3,79 g, 0,055 mola) rozpuszczono w wodzie (7 ml) i powoli wkraplano do roztworu 8-hydroksy-2-metylochinoliny utrzymując temperaturę nie wyższą niż 15 °C przez 3 godziny. Po tym czasie roztwór alkalizowano roztworem wodorotlenku sodu (20%) do pH wynoszącego 10 – 11, a następnie dodawano roztwór kwasu octowego (40%) do pH 6. Powstały osad przesączono i przemyto wodą (3 x 50 ml). Surowy produkt suszono nad P_4O_{10} , po czym oczyszczano za pomocą krystalizacji z gorącego etanolu.

8-hydroksy-2-metylo-5-nitrozochinolina (22)



Wydajność: 77% (7,26 g; 38,6 mmol), żółte ciało stałe; **t.t.** = 231,6 °C (rozkład); ¹**H NMR** (DMSO- d_6 , 400,2 MHz) δ = 2,60 (s, 3H, CH₃), 6,70 (d, J_{H-H} = 10,5 Hz, 1H, ArH), 7,58 (d, J_{H-H} = 8,3 Hz, 1H, ArH), 7,98 (d, J_{H-H} = 10,5 Hz, 1H, ArH), 8,42 (d, J_{H-H} = 8,3 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 ,

100,5 MHz) $\delta = 24,3, 125,3, 126,9, 127,8, 131,1, 131,7, 143,9, 145,0, 160,1, 183,1;$ **UV-Vis** (metanol; λ [nm] (log ϵ)): 433 (2,09), 345 (3,74), 287 (3,89), 229 (3,88), 205 (4,19). Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [112].

5.7. Reakcja sprzęgania pochodnych 8-hydroksy-2metylochinoliny z solami diazoniowymi

Ogólna procedura syntezy azowych pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny.

Aminę aromatyczną (0,01 mola) rozpuszczono w roztworze kwasu solnego (10%, 25 ml) w temperaturze 80 °C, po czym schłodzono do temperatury 0 – 5 °C. Azotan(III) sodu (0,69 g, 0,01 mola) rozpuszczono w 20 ml wody i dodawano kroplami do roztworu chlorowodorku cały czas mieszając i utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej nie większej niż 5 °C. W celu usunięcia nadmiaru kwasu azotowego(III) dodano wodny roztwór mocznika. Odpowiednią pochodną 8-hydroksy-2-metylochinoliny (0,01 mola) rozpuszczono w wodnym roztworze wodorotlenku potasu (5%, 80 ml) i powoli wkraplano roztwór soli diazoniowej cały czas mieszając i utrzymując temperaturę poniżej 5 °C. Następnie dodano etanol (100 ml) i zobojętniono mieszaninę reakcyjną roztworem kwasu solnego (1%). Otrzymany osad przesączono i przemyto wodą (3 x 50 ml). Surowy produkt suszono nad P_4O_{10} , po czym oczyszczano za pomocą krystalizacji z gorącego etanolu.

5-[(*E*)-fenyloazo]-8-hydroksy-2-metylochinolina (23)



Wydajność: 81% (2,13 g; 8,1 mmol), czerwony ciało stałe; **t.t.** = 197,4 °C (rozkład); ¹**H NMR** (DMSO- d_6 , 500,2 MHz) δ = 2,96 (s, 3H, CH₃), 7,55 (m, 1H, ArH), 7,59 (d, J_{H-H} = 7,7 Hz, 1H, ArH), 7,61 (t, J_{H-H} = 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,93 (d, J_{H-H} = 8,8 Hz, 1H, ArH), 7,97 (d, J_{H-H} = 7,2 Hz, 2H, ArH), 8,03 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, **CH**₃ 1H, ArH), 9,56 (d, J_{H-H} = 8,8 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 , 125,8 MHz) δ = 21,4, 114,8, 115,6, 122,3, 124,8, 126,0,

129,1, 130,8, 137,9, 138,3, 152,1, 153,3 (bs), 157,9; **GC**: $\mathbf{t}_{\mathbf{r}} = 9,369$ min; **MS** (**EI**) m/z (%): $[\mathbf{M}]^+ = 263$ (94%); **MS** (**ESI**) m/z (%): $[\mathbf{M}+\mathbf{H}]^+ = 264$ (100%); **IR** (KBr, cm⁻¹): 2688 (m) _{vO-H}, 1637 (s) _{vC=N}, 1591 (s) _{vC=C}, 1431 (m) _{vN=N}; **UV-Vis** (metanol; λ [nm] (log ϵ)): 467 (3,43), 375 (4,37), 243 (4,49), 208 (4,24); (DMF; λ [nm] (log ϵ)): 477 (3,16), 388 (4,15); (ACN; λ [nm] (log ϵ)): 470 (3,05), 381 (4,17); (toluen; λ [nm] (log ϵ)): 493 (3,19), 391 (4,21); (KOH 1M; λ [nm] (log ϵ)): 486 (4,25); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (log ϵ)): 505 (3,38), 369 (3,94); **22** x HCl **CCDC** 1008247. Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [221].

5-[(E)-(2-fluoro-fenyloazo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (24)



Wydajność: 84% (2,36 g; 8,4 mmol), ceglastoczerwone ciało stałe; **t.t.** = 114,3 °C; ¹**H NMR** (DMSO- d_6 , 500,2 MHz) δ = 2,75 (s, 3H, CH₃), 7,21 (d, J_{H-H} = 8,5 Hz, 1H, ArH), 7,36 (td, J_{H-H} = 7,6, 1,2 Hz, 1H, ArH), 7,48 (ddd, J_{H-H} = 11,0, 8,3, 1,1 Hz, 1H, ArH), 7,54-7,61 (m, 1H, ArH), 7,64 (d, J_{H-H} = 8,7 Hz, 1H, ArH), 7,91 (d, J_{H-H} = 8,4 Hz, 1H, ArH), 7,89-7,94 (m, 1H, ArH), 9,16 (d, J_{H-H} = 8,7 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 , 125,8 MHz)

δ = 24,7, 111,7, 114,6, 117,2 (d, $J_{C-F} = 19,6$ Hz), 117,9, 124,2, 125,0 (d, $J_{C-F} = 3,3$ Hz), 125,8, 131,8, 132,5 (d, $J_{C-F} = 8,1$ Hz), 137,4, 139,1, 140,5 (d, $J_{C-F} = 6,4$ Hz), 157,8, 157,8 (d, $J_{C-F} = 70,0$ Hz), 160,1; ¹⁹F{¹H} NMR (DMSO- d_6 , 470,5 MHz) $\delta = -125,06$; ¹⁹F NMR (DMSO- d_6 , 470,5 MHz) $\delta = -125,06$ (m); MS (FAB) m/z (%): [M+H]⁺ = 282 (100%); HRMS (FAB) m/z: Obliczone C₁₆H₁₃FN₃O [M+H]⁺ = 282,103820, Znalezione 282,104265; IR (KBr, cm⁻¹): 3376 (w) _{vO-H}, 1570 (s) _{vC=N}, 1506 (s) _{vC=C}, 1406 (m) _{vN=N}; UV-Vis (metanol; λ [nm] (log ϵ)): 476 (3,45), 395 (4,30), 254 (4,40), 205 (4,30); (DMF; λ [nm] (log ϵ)): 501 (3,79), 405 (4,33); (ACN; λ [nm] (log ϵ)): 479 (3,17), 384 (4,08); (toluen; λ [nm] (log ϵ)): 487 (3,35), 395 (4,33); (KOH 1M; λ [nm] (log ϵ)): 488 (4,28); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (log ϵ)): 509 (3,08), 371 (3,85).

5-[(*E*)-(2-chloro-fenyloazo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (25)



Wydajność: 55% (1,64 g; 5,5 mmol), czerwone ciało stałe; **t.t.** = 194,2 °C (rozkład); ¹**H** NMR (DMSO- d_6 , 500,2 MHz) δ = 2,93 (s, 3H, CH₃), 7,52 (m, 2H, ArH), 7,58 (td, J_{H-H} = 7,6, 1,7 Hz, 1H, ArH), 7,73 (dd, J_{H-H} = 7,9, 1,2 Hz, 1H, ArH), 7,95 (m, 2H, ArH), 8,07 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, 1H, ArH), 9,60 (d, **CH**₃ J_{H-H} = 6,7 Hz, 1H, ArH); ¹**H** NMR (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 400,2 MHz) δ = 2,97 (s, 3H, CH₃), 6,96 (d, J_{H-H} = 9,1 Hz, 1H,

ArH), 7,62 (m, 1H, ArH), 7,75 (m, 2H, ArH), 7,89 (d, $J_{H-H} = 7,8$ Hz, 1H, ArH), 8,12 (d, $J_{H-H} = 7,9$ Hz, 1H, ArH), 8,38 (d, $J_{H-H} = 9,1$ Hz, 1H, ArH), 9,51 (d, $J_{H-H} = 8,6$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 , 125,8 MHz) $\delta = 22,3$ (bs), 114,2 (bs), 116,6, 118,0, 125,3, 126,2, 128,1, 130,8, 132,5, 134,0, 138,7, 148,3, 154,5 (bs), 158,4; ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 100,6 MHz) $\delta = 25,0, 117,3, 118,4, 122,7$ (bs), 124,8, 128,9, 129,1, 129,2, 131,3, 131,8, 132,9, 133,4, 142,9, 150,8, 155,8, 176,6;

MS (**FAB**) *m/z* (%): $[M+H]^+ = 298$ (100%); **HRMS** (**FAB**) *m/z*: Obliczone C₁₆H₁₃N₃OCl $[M+H]^+ = 298,073950$, Znalezione 298,074715; **IR** (KBr, cm⁻¹): 2639 (m) _{vO-H}, 1637 (s) _{vC=N}, 1588 (s) _{vC=C}, 1420 (m) _{vN=N}; **UV-Vis** (metanol; λ [nm] (logɛ)): 473 (3,39), 391 (4,31), 248 (4,41), 204 (4,39); (DMF; λ [nm] (logɛ)): 495 (3,17), 399 (4,07); (ACN; λ [nm] (logɛ)): 476 (2,44), 392 (3,36); (toluen; λ [nm] (logɛ)): 510 (2,86), 402 (3,75); (KOH 1M; λ [nm] (logɛ)): 496 (3,76); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (logɛ)): 480 (2,64), 383 (3,33).

5-[(*E*)-(2-bromo-fenyloazo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (26)



Wydajność: 53% (1,81 g; 5,3 mmol), ciemnoczerwone ciało stałe; **t.t.** = 157,9 °C (rozkład); ¹**H** NMR (DMSO- d_6 , 500,2 MHz) δ = 2,75 (s, 3H, CH₃), 7,26 (d, J_{H-H} = 8,5 Hz, 1H, ArH), 7,65 (d, J_{H-H} = 8,7 Hz, 1H, ArH), 7,44 (dt, J_{H-H} = 7,9, 1,6 Hz, 1H, ArH), 7,53 (dt, J_{H-H} = 7,0, 1,2 Hz, 1H, ArH), 7,65 (d, J_{H-H} = 8,7 Hz, 1H, **CH**₃ ArH), 7,83 (dd, J_{H-H} = 8,0, 1,6 Hz, 1H, ArH), 7,86 (dd, J_{H-H} = 8,0, 1,2 Hz, 1H, ArH), 7,95 (d, J_{H-H} = 8,5 Hz, 1H, ArH), 9,21

(d, $J_{H-H} = 8,7$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 , 125,8 MHz) $\delta = 24,2$, 111,3, 116,5, 117,7, 123,8, 124,1, 124,9, 128,3, 131,6, 132,0, 133,4, 137,0, 138,9, 149,4, 157,0, 157,5; MS (FAB) m/z (%): $[M+H]^+ = 242$ (100%); HRMS (FAB) m/z: Obliczone $C_{16}H_{13}BrN_3O$ $[M+H]^+ = 342,023150$, Znalezione 342,024210; IR (KBr, cm⁻¹): 3342 (w) _{vO-H}, 1594 (s) _{vC=N}, 1567 (s) _{vC=C}, 1478 (m) _{vN=N}; UV-Vis (metanol; λ [nm] (log ϵ)): 479 (3,62), 393 (4,30), 247 (4,42), 205 (4,43); (DMF; λ [nm] (log ϵ)): 522 (3,72), 400 (4,25); (ACN; λ [nm] (log ϵ)): 466 (3,27), 392 (4,20); (toluen; λ [nm] (log ϵ)): 506 (3,45), 404 (4,51); (KOH 1M; λ [nm] (log ϵ)): 495 (4,06); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (log ϵ)): 484 (2,63), 384 (3,38).

5-[(*E*)-(2-hydroksy-fenyloazo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (27)



Wydajność: 19% (0,53 g; 1,9 mmol), czerwone ciało stałe; **t.t.** = 202,8 °C (rozkład); ¹**H NMR** (DMSO- d_6 , 400,2 MHz) δ = 2,69 (s, 3H, CH₃), 6,87 (d, J_{H-H} = 6,4 Hz, 1H, ArH), 6,96 (m, 2H, ArH), 7,22 (t, J_{H-H} = 7,5 Hz, 1H, ArH), 7,51 (d, J_{H-H} = 8,3 Hz, 1H, ArH), 7,70 (d, J_{H-H} = 7,8 Hz, 1H, ArH), 8,07 (d, J_{H-H} = 8,9 Hz, 3 H, ArH), 8,84 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, 1H, ArH); ¹**H NMR**

 $(DMSO-d_6/KOD/D_2O, 400, 2 \text{ MHz}) \delta = 2,95 \text{ (s, 3H, CH_3), 6,82 (d, J_{H-H} = 7,1 \text{ Hz, 1H}, 1)}$ ArH), 6,98 (d, $J_{H-H} = 8,8$ Hz, 1H, ArH), 7,03 (d, $J_{H-H} = 8,1$ Hz, 1H, ArH), 7,37 (d, $J_{H-H} = 7,2$ Hz, 1H, ArH), 7,72 (d, $J_{H-H} = 8,5$ Hz, 1H, ArH), 7,86 (d, $J_{H-H} = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 8,27 (d, $J_{H-H} = 8,8$ Hz, 1H, ArH), 9,29 (d, $J_{H-H} = 8,5$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 / KOD/D₂O, 100,6 MHz) $\delta = 24.8$, 111,1, 115,4, 116,6, 116,7, 122,3, 123,8, 128,0, 130,6, 132,5, 133,7, 142,7, 145,6, 154,1, 168,6, 171,2; **GC**: $\mathbf{t}_r = 10,030 \text{ min}; \mathbf{MS}$ (EI) m/z (%): $[\mathbf{M}]^+ = 279$ (100%); **MS** (FAB) m/z (%): $[M+H]^{+} =$ 280 (20%); HRMS (FAB) m/z: Obliczone $C_{16}H_{14}N_3O_2$ $[M+H]^+$ = 280,108490, Znalezione 280,108602; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3383 (m) _{vO-H}, 1588 (s) $_{vC=N}$, 1566 (s) $_{vC=C}$, 1483 (m) $_{vN=N}$; UV-Vis (metanol; λ [nm] (log ϵ)): 477 (3,57), 408 (3,91), 268 (4,22), 206 (4,24); (DMF; λ [nm] (log ϵ)): 455 (3,83), 418 (4,01); (ACN; λ [nm] (loge)): 456 (3,15), 406 (3,37); (toluen; λ [nm] (loge)): 470 (3,74), 422 (3,90); (KOH 1M; λ [nm] (log ϵ)): 505 (4,30); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (loge)): 475 (3,27), 394 (3,65).

5-[(*E*)-(2-metylo-fenyloazo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (28)



Wydajność: 34% (0,94 g; 3,4 mmol), brązowe ciało stałe; **t.t.** = 106,2 °C; ¹**H NMR** (DMSO- d_6 , 400,2 MHz) δ = 2,70 (s, 3H, CH₃), 2,75 (s, 3H, CH₃), 7,21 (d, J_{H-H} = 8,5 Hz, 1H, ArH), 7,34 (m, 1H, ArH), 7,42 (m, 2H, ArH), 7,62 (d, J_{H-H} = 8,7 Hz, 1H, ArH), 7,74 (d, J_{H-H} = 7,9 Hz, 1H, ArH), 7,88 (d, J_{H-H} = 8,5 Hz, 1H, ArH), 9,16 (d, J_{H-H} = 8,7 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 , 100,6 MHz) δ = 17,3, 24,7, 111,5, 114,2, 115,4, 124,0, 125,6,

126,6, 130,6, 131,4, 131,9, 137,1, 137,4, 139,3, 150,6, 156,6, 157,6; **MS** (**ESI**) *m/z* (%): [M+H]⁺ = 278 (100%); **HRMS (ESI**) *m/z*: Obliczone C₁₇H₁₆N₃O [M+H]⁺ = 278,12934, Znalezione 278,12879; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3038 (w) _{vO-H}, 1570 (s) _{vC=N}, 1506 (s) _{vC=C}, 1434 (m) _{vN=N}; **UV-Vis** (metanol; λ [nm] (logɛ)): 479 (3,30), 391 (4,25), 254 (4,38), 209 (4,27); (DMF; λ [nm] (logɛ)): 497 (3,73), 399 (4,37); (ACN; λ [nm] (logɛ)): 479 (3,22), 380 (4,26); (toluen; λ [nm] (logɛ)): 488 (3,13), 392 (4,11); (KOH 1M; λ [nm] (logɛ)): 462 (3,76); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (logɛ)): 521 (3,54), 368 (4,49).

5-[(*E*)-(2-nitro-fenyloazo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (29)



Wydajność: 68% (2,09 g; 6,8 mmol), czerwone ciało stałe; **o t.t.** = 172,8 °C (rozkład); ¹**H NMR** (DMSO- d_6 , 500,2 MHz) $\delta = 2,77$ (s, 3H, CH₃), 7,26 (d, $J_{H-H} = 8,5$ Hz, 1H, ArH), 7,66 (d, $J_{H-H} = 8,7$ Hz, 1H, ArH), 7,70 (t, $J_{H-H} = 7,5$ Hz, 1H, ArH), 7,84 (td, $J_{H-H} = 7,8$, 1,3 Hz, 1H, ArH), 7,87 (d, $J_{H-H} = 8,6$ Hz, 1H, ArH), **CH**₃ 7,93 (dd, $J_{H-H} = 8,1$, 1,1 Hz, 1H, ArH), 8,04 (dd, $J_{H-H} = 8,0$, 1,2 Hz, 1H, ArH), 9,08 (d, $J_{H-H} = 8,6$ Hz, 1H, ArH);

¹³C{¹H} NMR (DMSO-*d*₆, 125,8 MHz) $\delta = 24,3, 111,9, 115,9, 119,3, 123,8, 124,5, 125,8, 130,7, 132,1, 133,2, 136,7, 138,8, 144,4, 146,7, 157,8, 158,0; MS (EI)$ *m/z*(%): [M]⁺ = 308 (50%); MS (FAB)*m/z*(%): [M-H]⁻ = 307 (85%), [M+H]⁺ = 309 (100%); HRMS (EI)*m/z* $: Obliczone C₁₆H₁₂N₄O₃ [M]⁺ = 308,090160, Znalezione 342,090940; IR (KBr, cm⁻¹): 3301 (w) _{vO-H}, 1647 (s) _{vC=N}, 1608 (s) _{vC=C}, 1492 (s) _{vNO2}, 1448 (m) _{vN=N}, 1270 (s) _{vNO2}; UV-Vis (metanol; <math>\lambda$ [nm] (log ϵ)): 481 (3,82), 399 (4,30), 271 (4,16), 244 (4,53), 210 (4,37); (DMF; λ [nm] (log ϵ)): 517 (3,84), 413 (3,94); (ACN; λ [nm] (log ϵ)): 493 (2,87), 404 (3,64); (toluen; λ [nm] (log ϵ)): 508 (2,88), 409 (3,88); (KOH 1M; λ [nm] (log ϵ)): 510 (4,12); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (log ϵ)): 496 (3,23), 377 (3,23).

5-[(*E*)-(2,6-dichloro-fenyloazo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (30)



Wydajność: 67% (2,22 g; 6,7 mmol), czerwone ciało stałe; **t.t.** = 180,4 °C (rozkład); ¹**H NMR** (DMSO- d_6 , 500,2 MHz) δ = 2,89 (s, 3H, CH₃), 7,43 (t, J_{H-H} = 8,1 Hz, 1H, ArH), 7,53 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, 1H, ArH), 7,64 (d, J_{H-H} = 8,1 Hz, 2H, ArH), 7,85 (d, J_{H-H} = 8,8 Hz, 1H, ArH), 8,03 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, 1H, ArH), 3 9,21 (d, J_{H-H} = 8,8 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} **NMR** (DMSO- d_6 , 125,8 MHz) δ = 22,9 (bs), 112,9 (bs), 116,0, 125,1, 125,6, 126,1,

129,3, 129,3, 133,8 (bs), 134,6 (bs), 138,5, 147,4, 156,2 (bs), 158,0; **MS (FAB)** m/z (%): [M-H]⁻ = 330 (100%), [M+H]⁺ = 332 (100%); **HRMS (FAB)** m/z: Obliczone C₁₆H₁₂N₃OCl₂ [M+H]⁺ = 332,035810, Znalezione 332,035743; **IR** (KBr, cm⁻¹): 2668 (m) _{vO-H}, 1636 (s) _{vC=N}, 1592 (s) _{vC=C}, 1479 (m) _{vN=N}; **UV-Vis** (metanol; λ [nm] (loge)): 462 (3,39), 368 (4,36), 241 (4,58), 210 (4,51); (DMF; λ [nm] (loge)): 473 (3,16), 381 (4,09); (ACN; λ [nm] (loge)): 459 (2,55), 371 (3,57); (toluen; λ [nm] (log ϵ)): 483 (3,10), 381 (3,80); (KOH 1M; λ [nm] (log ϵ)): 468 (4,19); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (log ϵ)): 493 (2,95), 356 (3,18); **30** x HCl **CCDC** 1009083.

5-[(E)-(2,6-dimetylo-fenyloazo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (31)



Wydajność: 41% (1,19 g; 4,1 mmol), brązowe ciało stałe; **t.t.** = 237,6 °C (rozkład); ¹**H NMR** (DMSO- d_6 , 600,1 MHz, 78 °C) δ = 2,41 (s, 6H, 2CH₃), 2,88 (s, 3H, CH₃), 7,21 (m, 3H, ArH), 7,42 (d, J_{H-H} = 8,5 Hz, 1H, ArH), 7,79 (d, J_{H-H} = 8,8 Hz, 1H, ArH), 7,94 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, 1H, ArH), 9,19 (d, **CH₃** J_{H-H} = 8,7 Hz, 1H, aromat); ¹**H NMR** (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 400,2 MHz) δ = 2,84 (s, 6H, 2CH₃), 3,15 (s, 3H, CH₃), 7,12 (d,

 $J_{H-H} = 9,0$ Hz, 1H, ArH), 7,62 (m, 3H, ArH), 7,89 (d, $J_{H-H} = 8,6$ Hz, 1H, ArH), 8,45 (d, $J_{H-H} = 9,0$ Hz, 1H, ArH), 9,39 (d, $J_{H-H} = 8,6$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR 133,8, 134,8, 139,2, 150,6, 154,1, 157,4; ${}^{13}C{}^{1}H$ NMR (DMSO- $d_6/KOD/D_2O$, 100.6 MHz) $\delta = 19.6, 25.0, 115.9, 118.2, 124.0, 126.7, 129.1, 129.8, 130.5, 132.1,$ 132,9, 142,6, 153,1, 154,8, 174,6; **MS** (**FAB**) m/z (%): $[M-H]^{-} = 290$ (100%), $[M+H]^+$ =292 (100%); HRMS (FAB) m/z: Obliczone $C_{18}H_{18}N_{3}O$ $[M+H]^+$ = 292,144090, Znalezione 292,144987; **IR** (KBr, cm⁻¹): 2686 (m) _{vO-H}, 1636 (s) $_{vC=N}$, 1592 (s) $_{vC=C}$, 1435 (m) $_{vN=N}$; UV-Vis (metanol; λ [nm] (log ϵ)): 463 (3,33), 370 (4,15), 246 (4,37), 209 (4,33); (DMF; λ [nm] (log ϵ)): 481 (3,21), 377 (4,15); (ACN; λ [nm] (log ϵ)): 462 (2,71), 371 (3,86); (toluen; λ [nm] (log ϵ)): 495 (3,05), 382 (3,77); (KOH 1M; λ [nm] (log ϵ)): 451 (4,16); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (loge)): 477 (2,87), 363 (3,67).

5-[(*E*)-(3-hydroksy-fenyloazo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (32)

OHWydajność: 30% (0,84 g; 3,0 mmol), ciemnobrązowe ciało stałe;t.t. = 174,0 °C (rozkład); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 500,2 MHz, 78 °C) δ = 2,75 (s, 3H, CH₃), 6,95 (d, J_{H-H} = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,20(d, J_{H-H} = 8,4 Hz, 1H, ArH), 7,36 (bs, 1H, ArH), 7,39 (t, J_{H-H} = 7,9 Hz, 1H, ArH), 7,43 (d, J_{H-H} = 7,5 Hz, 1H, ArH), 7,63 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, 1H, ArH); ¹H NMR (DMSO- d_6 /KOD/D₂O,

400,2 MHz) δ = 3,02 (s, 3H, CH₃), 7,12 (d, J_{H-H} = 9,0 Hz, 1H, ArH), 7,21 (dt,

*J*_{*H*-*H*} = 7,1, 1,9 Hz, 1H, ArH), 7,65 (s, 1H, ArH), 7,72 (m, 2H, ArH), 7,82 (d, *J*_{*H*-*H*} = 8,7 Hz, 1H, ArH), 8,29 (d, *J*_{*H*-*H*} = 9,0 Hz, 1H, ArH), 9,38 (d, *J*_{*H*-*H*} = 8,6 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO-*d*₆, 125,8 MHz) δ = 24,7, 107,5, 111,5, 113,8, 115,1, 118,0, 124,0, 125,7, 130,1, 131,7, 137,4, 138,7, 153,9, 156,7, 157,7, 158,3; ¹³C{¹H} NMR (DMSO-*d*₆/KOD/D₂O, 125,8 MHz) δ = 25,1, 107,8, 115,4, 116,0, 116,8, 118,0, 124,7, 129,1, 131,3, 132,7, 134,4, 141,6, 155,8, 156,7, 158,5, 170,9; GC: t_r = 10,733 min; MS (EI) *m*/*z* (%): [M]⁺ = 279 (64%); MS (FAB) *m*/*z* (%): [M-H]⁻ = 278 (100%), [M]⁻ = 279 (48%), [M+H]⁺ = 280 (100%); HRMS (FAB) *m*/*z* (%): [M-H]⁻ = 278 (100%), [M]⁻ = 279 (48%), [M+H]⁺ = 280 (100%); HRMS (FAB) *m*/*z*: Obliczone C₁₆H₁₄N₃O₂ [M+H]⁺ = 280,108040, Znalezione 280,1108602; IR (KBr, cm⁻¹): 3199 (m) _{vO-H}, 1590 (s) _{vC=N}, 1564 (s) _{vC=C}, 1438 (m) _{vN=N}; UV-Vis (metanol; λ [nm] (logε)): 470 (3,47), 384 (4,25), 246 (4,40), 211 (4,31); (DMF; λ [nm] (logε)): 486 (3,53), 392 (4,23); (ACN; λ [nm] (logε)): 460 (2,92), 383 (3,89); (toluen; λ [nm] (logε)): 493 (3,23), 396 (4,11); (KOH 1M; λ [nm] (logε)): 485 (4,31); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (logε)): 508 (2,68), 371 (3,19).

5-[(*E*)-(3-metylo-fenyloazo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (33)



Wydajność: 36% (1,00 g; 3,6 mmol), brązowe ciało stałe; **t.t.** = 130,8 °C; ¹**H NMR** (DMSO- d_6 , 400,2 MHz) δ = 2,44 (s, 3H, CH₃), 2,75 (s, 3H, CH₃), 7,20 (d, J_{H-H} = 8,5 Hz, 1H, ArH), 7,34 (d, J_{H-H} = 7,3 Hz, 1H, ArH), 7,47 (t, J_{H-H} = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,63 (d, J_{H-H} = 8,7 Hz, 1H, ArH), 7,77 (d, J_{H-H} = 8,7 Hz, 1H, ArH), 7,77 (s, 1H, ArH), 7,88 (d, J_{H-H} = 8,5 Hz, 1H, ArH), 9,16 (d, J_{H-H} = 8,7 Hz, 1H, ArH); ¹**H NMR** (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 400,2 MHz) δ = 2,29

(s, 3H, CH₃), 2,53 (s, 3H, CH₃), 6,52 (d, $J_{H-H} = 9,1$ Hz, 1H, ArH), 7,05 (d, $J_{H-H} = 7,1$ Hz, 1H, ArH), 7,29 (m, 2H, ArH), 7,51 (m, 2H, ArH), 7,86 (d, $J_{H-H} = 9,1$ Hz, 1H, ArH), 8,96 (d, $J_{H-H} = 8,6$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 100,6 MHz) $\delta = 22,1, 25,1, 116,9, 118,8, 119,5, 122,6, 124,3, 129,5, 129,8, 130,2, 132,6, 139,8, 142,9, 154,7, 155,6, 175,4; MS (EI) <math>m/z$ (%): [M]⁺ = 277 (85%); HRMS (EI) m/z: Obliczone C₁₇H₁₅N₃O [M]⁺ = 277,120950, Znalezione 277,121512; IR (KBr, cm⁻¹): 2945 (w) _{vO-H}, 1567 (s) _{vC=N}, 1505 (s) _{vC=C}, 1405 (m) _{vN=N}; UV-Vis (metanol; λ [nm] (log ϵ)): 474 (3,42), 388 (4,32), 255 (4,46), 204 (4,58); (DMF; λ [nm] (log ϵ)): 490 (3,65), 397 (4,35); (ACN; λ [nm] (log ϵ)): 471 (3,24), 378 (4,29); (toluen; λ [nm] (log ϵ)): 482 (3,29), 390 (4,34); (KOH 1M; λ [nm] (log ϵ)): 474 (4,24); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (log ϵ)): 498 (3,06), 366 (3,64).

5-[(E)-(3-nitro-fenyloazo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (34)



Wydajność: 94% (2,89 g; 9,4 mmol), ceglastoczerwone ciało stałe; **t.t.** = 167,4 °C; ¹**H NMR** (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 400,2 MHz) δ = 2,63 (s, 3H, CH₃), 6,78 (d, J_{H-H} = 9,0 Hz, 1H, ArH), 7,49 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, 1H, ArH), 7,72 (t, J_{H-H} = 8,0 Hz, 1H, ArH), 8,00 (d, J_{H-H} = 9,0 Hz, 1H, ArH), 8,10 (ddd, J_{H-H} = 8,1, 2,2, 0,8 Hz, 1H, ArH), 8,17 (ddd, J_{H-H} = 8,0, 2,6, 0,9 Hz, 1H, ArH), 8,43 (t, J_{H-H} = 2,0 Hz, 1H, ArH), 9,03 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 100,6 MHz) δ = 24,9, 114,3,

118,1, 120,6, 121,1 (bs), 124,5, 128,3, 130,1, 131,1, 131,9, 132,0, 142,9, 149,5, 155,2, 155,8, 178,0; **MS** (**EI**) m/z (%): $[M]^+ = 308$ (88%); **HRMS** (**EI**) m/z: Obliczone C₁₆H₁₂N₄O₃ $[M]^+ = 308,090460$, Znalezione 308,090940; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3303 (w) _{vO-H}, 1569 (s) _{vC=N}, 1529 (s) _{vC=C}, 1479 (s) _{vNO2}, 1447 (m) _{vN=N}, 1221 (s) _{vNO2}; **UV-Vis** (metanol; λ [nm] (loge)): 482 (3,61), 401 (4,31), 254 (4,52), 210 (4,27); (DMF; λ [nm] (loge)): 518 (3,80), 412 (4,05); (ACN; λ [nm] (loge)): 489 (3,45), 387 (4,22); (toluen; λ [nm] (loge)): 486 (3,13), 393 (4,26); (KOH 1M; λ [nm] (loge)): 494 (3,92); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (loge)): 495 (3,88), 368 (4,36).

5-[(*E*)-(4-hydroksy-fenyloazo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (35)



Wydajność: 80% (2,23 g; 8,0 mmol), ciemnoczerwone ciało stałe; **t.t.** = 121,7 °C; ¹**H NMR** (DMSO- d_6 , 400,2 MHz) δ = 2,77 (s, 3H, CH₃), 6,97 (d, J_{H-H} = 8,8 Hz, 2H, ArH), 7,22 (d, J_{H-H} = 8,5 Hz, 1H, ArH), 7,64 (d, J_{H-H} = 8,7 Hz, 1H, ArH), 7,83 (d, J_{H-H} = 8,5 Hz, 1H, ArH), 7,88 (d, J_{H-H} = 8,8 Hz, 2H, ArH), 9,19 (d, J_{H-H} = 8,7 Hz, 1H, ArH), 10,29 (bs, 1H, OH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 , 100,6 MHz) δ = 24,2, 111,9, 113,2, 115,9, 123,8, 124,7, 125,4, 133,0 (bs), 136,2 (bs), 138,9, 145,9, 155,0, 157,5, 160,5; GC: t_r = 10,743 min;

MS (EI) m/z (%): $[M]^+ = 279$ (100%); **HRMS** (EI) m/z: Obliczone C₁₆H₁₃N₃O₂ [M]⁺ = 279,100680, Znalezione 279,100777; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3120 (m) _{vO-H}, 1587 (s) _{vC=N}, 1565 (s) _{vC=C}, 1458 (m) _{vN=N}; **UV-Vis** (metanol; λ [nm] (logε)): 472 (3,64), 396 (4,41), 256 (4,48), 211 (4,59); (DMF; λ [nm] (logε)): 492 (3,41), 407 (4,05); (ACN; λ [nm] (logε)): 471 (3,38), 386 (4,35); (toluen; λ [nm] (logε)): 485 (3,02), 394 (3,97); (KOH 1M; λ [nm] (log ϵ)): 493 (4,23); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (log ϵ)): 534 (2,74), 366 (3,45).

5-[(*E*)-(4-metylo-fenyloazo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (36)

CH₃ Wydajność: 68% (1,88 g; 6,8 mmol), czerwone ciało stałe; t.t. = 216,3 °C (rozkład); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400,2 MHz) $\delta = 2,43$ (s, 3H, CH₃), 2,95 (s, 3H, CH₃), 7,42 (d, $J_{H-H} = 8,0$ Hz, 2H, ArH), 7,52 (d, $J_{H-H} = 8,4$ Hz, 1H, ArH), 7,93 (m, 3H, ArH), 8,02 (d, $J_{H-H} = 8,5$ Hz, 1H, ArH), 9,56 (d, $J_{H-H} = 8,8$ Hz, 1H, ArH); ¹H NMR (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 500,2 MHz) $\delta = 2,77$ (s, 3H, CH₃), 3,04 (s, 3H, CH₃), 7,00 (d, $J_{H-H} = 8,7$ Hz, 1H, ArH), 7,72 (d, $J_{H-H} = 7,1$ Hz, 2H, ArH), 7,82 (d, $J_{H-H} = 8,3$ Hz, 1H, ArH), 8,11 (d,

*J*_{*H-H*} = 7,2 Hz, 2H, ArH), 8,34 (d, *J*_{*H-H*} = 8,7 Hz, 1H, ArH), 9,45 (d, *J*_{*H-H*} = 8,2 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO-*d*₆, 125,8 MHz) δ = 20,7, 21,9 (bs), 114,1 (bs), 115,1, 122,4, 124,5, 125,7, 129,7, 131,8 (bs), 137,2 (bs), 138,3, 141,2, 150,4, 153,2 (bs), 157,8; ¹³C{¹H} NMR (DMSO-*d*₆/KOD/D₂O, 125,8 MHz) δ = 21,7, 25,0, 116,7, 118,4, 122,0, 124,1, 129,7, 130,8, 132,2, 132,4, 138,5, 142,8, 152,6, 155,3, 175,2; MS (FAB) *m*/*z* (%): [M+H]⁺ = 278 (100%); HRMS (FAB) *m*/*z*: Obliczone C₁₇H₁₆N₃O [M+H]⁺ = 278,129337, Znalezione 278,129337; IR (KBr, cm⁻¹): 2739 (m) _{vO-H}, 1636 (s) _{vC=N}, 1590 (s) _{vC=C}, 1500 (m) _{vN=N}; UV-Vis (metanol; λ [nm] (logɛ)): 486 (3,40), 383 (4,39), 265 (4,57), 204 (4,44); (DMF; λ [nm] (logɛ)): 478 (2,67), 393 (3,69); (ACN; λ [nm] (logɛ)): 462 (2,40), 386 (3,37); (toluen; λ [nm] (logɛ)): 493 (3,03), 395 (3,74); (KOH 1M; λ [nm] (logɛ)): 475 (4,66); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (logɛ)): 519 (3,12), 378 (3,94).

5-[(E)-(4-nitro-fenyloazo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (37)



N^{≠Ń}

ĊН

Wydajność: 62% (1,91 g; 6,2 mmol), ciemnobrązowe ciało stałe; **t.t.** = 195,2 °C; ¹**H NMR** (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 400,2 MHz) δ = 2,55 (s, 3H, CH₃), 6,52 (d, J_{H-H} = 9,5 Hz, 1H, ArH), 7,39 (d, J_{H-H} = 8,5 Hz, 1H, ArH), 7,72 (d, J_{H-H} = 8,9 Hz, 2H, ArH), 8,06 (d, J_{H-H} = 9,5 Hz, 1H, ArH), 8,16 (d, J_{H-H} = 9,0 Hz, 2H, ArH), 8,94 (d, J_{H-H} = 8,4 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} **NMR** (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 100,6 MHz) δ = 24,8, 120,0, 120,9, 122,3 (bs), 125,3, 126,0, 130,7, 132,4, 133,9, 142,9, 143,7, 156,1, 160,0, 179,5; **MS** (**EI**) m/z (%): [M+H]⁺ = 308 (88%); **HRMS** (**EI**) m/z: Obliczone C₁₆H₁₂N₄O₃ [M+H]⁺ = 308,090880, Znalezione 308,090940; **IR** (KBr, cm⁻¹): 2795 (w) _{vO-H}, 1579 (s) _{vC=N}, 1557 (s) _{vC=C}, 1487 (s) _{vNO2}, 1420 (m) _{vN=N}, 1226 (s) _{vNO2}; **UV-Vis** (metanol; λ [nm] (log ϵ)): 479 (4,09), 431 (4,25), 253 (4,33), 211 (4,29); (DMF; λ [nm] (log ϵ)): 650 (4,07), 587 (3,98), 445 (4,20); (ACN; λ [nm] (log ϵ)): 504 (3,42), 411 (4,20); (toluen; λ [nm] (log ϵ)): 513 (3,37), 421 (4,25); (KOH 1M; λ [nm] (log ϵ)): 554 (3,51); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (log ϵ)): 494 (3,81), 370 (3,67).

5-[(*E*)-(2,5-dimetoksy-fenyloazo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (38)



Wydajność: 83% (2,68 g; 8,3 mmol), czerwone ciało stałe; **cH**₃ **t.t.** = 116,7 °C; ¹**H NMR** (DMSO-*d*₆, 500,2 MHz) δ = 2,73 (s, 3H, CH₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 7,10 (dd, *J*_{*H*-*H*} = 9,0, 3,0 Hz, 1H, ArH), 7,20 (d, *J*_{*H*-*H*} = 8,9 Hz, 1H, ArH), 7,21 (d, *J*_{*H*-*H*} = 8,4 Hz, 1H, ArH), 7,28 (d, *J*_{*H*-*H*} = 3,1 Hz, 1H, **CH**₃ ArH), 7,62 (d, *J*_{*H*-*H*} = 8,7 Hz, 2H, ArH), 7,84 (d, *J*_{*H*-*H*} = 8,4 Hz, 1H, ArH), 9,17 (d, *J*_{*H*-*H*} = 8,6 Hz, 1H, ArH); ¹³**C**{¹**H**} **NMR**

124,8, 131,8, 137,1, 139,4, 142,4, 151,1, 153,5, 156,0, 157,3; GC: $t_r = 11,384$ min.; **MS** (EI) m/z (%): $[M]^+ = 323$ (71%); **MS** (FAB) m/z (%): $[M]^- = 323$ (36%), $[M+H]^+$ = 324 (100%);HRMS (FAB) m/z: Obliczone $C_{18}H_{18}N_3O_3$ $[M+H]^+$ = 324,134890, Znalezione 324,134816; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3354 (w) _{vO-H}, 1569 (s) $_{vC=N}$, 1499 (s) $_{C=C}$, 1404 (m) $_{vN=N}$; UV-Vis (metanol; λ [nm] (log ϵ)): 488 (3,63), 409 (4,02), 247 (4,17), 204 (4,16); (DMF; λ [nm] (logε)): 513 (3,74), 412 (4,27); (ACN; λ [nm] (loge)): 496 (2,78), 404 (3,90); (toluen; λ [nm] (loge)): 508 (3,68), 415 (4,30); (KOH 1M; λ [nm] (loge)): 489 (4,19); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (loge)): 490 (3,29), 375 (3,31).

5-[(E)-(3,4-dichloro-fenyloazo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (39)



Wydajność: 86% (2,86 g; 8,6 mmol), czerwone ciało stałe; **t.t.** = 157,6 °C (rozkład); ¹**H NMR** (DMSO-*d*₆, 400,2 MHz) δ = 2,76 (s, 3H, CH₃), 7,21 (d, *J*_{*H*-*H*} = 8,3 Hz, 1H, ArH), 7,64 (d, *J*_{*H*-*H*} = 8,7 Hz, 1H, ArH), 7,83 (d, *J*_{*H*-*H*} = 8,7 Hz, 1H, ArH), 7,96 (m, 2H, ArH), 8,14 (s, 1H, ArH), 9,18 (d, *J*_{*H*-*H*} = 8,5 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO-*d*₆, 100,6 MHz) δ = 24,4, 111,8 (bs), 115,3 (bs), 122,7 (bs), 122,6 (bs), 124,1, 125,7, 131,2, 131,8, 132,1, 132,2 (bs), 137,4 (bs), 138,3 (bs), 151,6 (bs), 157,5; **MS (FAB)** *m/z* (%):

[M+H]⁺ = 332 (40%); **HRMS** (**FAB**) *m/z*: Obliczone C₁₆H₁₂Cl₂N₃O [M+H]⁺ = 332,034800, Znalezione 332,035743; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3376 (w) _{vO-H}, 1564 (s) _{vC=N}, 1503 (s) _{vC=C}, 1476 (m) _{vN=N}; **UV-Vis** (metanol; λ [nm] (log ϵ)): 478 (3,07), 397 (3,89), 249 (3,97), 203 (4,01); (DMF; λ [nm] (log ϵ)): 499 (3,38), 405 (4,20); (ACN; λ [nm] (log ϵ)): 483 (2,84), 393 (3,65); (toluen; λ [nm] (log ϵ)): 500 (3,27), 407 (4,21); (KOH 1M; λ [nm] (log ϵ)): 504 (3,58); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (log ϵ)): 492 (2,68), 379 (3,11).

Kwas 4-[(E)-(8-hydroksy-2-metylochinolin-5-ylo)-fenyloazo] benzenosulfonowy (40)



Wydajność: 57% (1,96 g; 5,7 mmol), czerwone ciało stałe; **t.t.** = 171,5 °C (rozkład); ¹**H NMR** (DMSO- d_6 , 500,2 MHz) δ = 2,96 (s, 3H, CH₃), 7,46 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, 1H, ArH), 7,84 (AA'BB', J_{H-H} = 8,6 Hz, 2H, ArH), 7,95 (m, 3H, ArH), 8,06 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, 1H, ArH), 9,60 (d, J_{H-H} = 8,8 Hz, 1H, ArH); ¹**H NMR** (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 400,2 MHz) δ = 2,54 (s, 3H, CH₃), 6,51 (d, J_{H-H} = 9,1 Hz, 1H, ArH), 7,36 (d, J_{H-H} = 8,7 Hz, 1H, ArH), ⁷7,70 (s, 4H, ArH), 7,93 (d, J_{H-H} = 9,2 Hz, 1H, ArH), 8,99 (d, J_{H-H} = 8,5 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 , 100,6 MHz)

δ = 21,6, 114,6, 115,6, 121,8, 124,9, 126,0, 126,5, 131,2 (bs), 138,2, 150,8, 151,7, 153,3 (bs), 158,0; ¹³C{¹H} NMR (DMSO-*d*₆/KOD/D₂O, 100,6 MHz) δ = 25,0, 117,4, 119,6,121,4, 124,5, 127,6, 130,1, 132,4, 132,5, 142,9, 144,5, 155,4, 155,5, 176,7; MS (FAB) *m*/*z* (%): [M-H]⁻ = 342 (16%), [M+H]⁺ = 344 (6%); HRMS (EI) *m*/*z*: Obliczone C₁₆H₁₄N₃O₄S [M+H]⁺ = 344,070060, Znalezione 344,070504; IR (KBr, cm⁻¹): 1640 (s) _{vC=N}, 1597 (s) _{vC=C}, 1460 (m) _{vN=N}, 1402, 1181 (b) _{vS=O}; UV-Vis (metanol; λ [nm] (log ϵ)): 468 (3,53), 389 (4,13), 246 (4,28), 206 (4,32); (DMF; λ [nm] (log ϵ)): 487 (3,17), 393 (3,99); (KOH 1M; λ [nm] (log ϵ)): 507 (4,41); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (log ϵ)): 499 (3,24), 373 (3,41).

Kwas 2-hydroksy-4-[(E)-(8-hydroksy-2-metylochinolin-5-ylo)-fenyloazo] benzoesowy (41)

HO OH Wydajność: 12% (0,39 g; 1,2 mmol), czerwone ciało stałe; t.t. = 194,8 °C (rozkład); ¹H NMR (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 500,2 MHz) δ = 2,57 (s, 3H, CH₃), 6,43 (d, $J_{H-H} = 9,1$ Hz, 1H, ArH), 6,76 (d, $J_{H-H} = 7,9$ Hz, 1H, ArH), 6,90 (d, $J_{H-H} = 8,2, 1,8$ Hz, 1H, ArH), 6,90 (s, 1H, ArH), 7,30 (d, $J_{H-H} = 8,6$ Hz, 1H, ArH), 7,85 (d, $J_{H-H} = 9,1$ Hz, 1H, ArH), 8,98 (d, $J_{H-H} = 8,5$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 125,8 MHz) δ = 24,5, 105,6, 108.6 112.5 116.4 118.2 124.4 128.8 130.3 133.1 134.6 142.3

OH 108,6, 112,5, 116,4, 118,2, 124,4, 128,8, 130,3, 133,1, 134,6, 142,3, 156,1, 157,3, 165,0, 173,1, 179,0; MS (FAB) m/z (%): [M-H]⁻ = 322 (40%), [M]⁻ = 323 (30%), [M+H]⁺ = 324 (8%); HRMS (FAB) m/z: Obliczone C₁₇H₁₂N₃O₄ [M-H]⁻ = 322,082780, Znalezione 322,082781; IR (KBr, cm⁻¹): 1654, 1370 _{νCOOH}, 1629 (s) _{νC=N}, 1582 (s) _{νC=C}, 1430 (m) _{νN=N}; UV-Vis (metanol; λ [nm] (logε)): 482 (3,73), 417 (3,95), 280 (3,88), 246 (3,96), 205 (4,04); (DMF; λ [nm] (logε)): 486 (3,52), 399 (4,01); (KOH 1M; λ [nm] (logε)): 506 (4,31); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (logε)): 481 (3,43), 389 (3,61).

5-[(*E*)-(3-pirydynylo-azo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (42)



Wydajność: 53% (1,40 g; 5,3 mmol), czerwone ciało stałe; **t.t.** = 197,6 °C (rozkład); ¹**H NMR** (DMSO- d_6 , 500,2 MHz) δ = 2,74 (s, 3H, CH₃), 7,21 (d, J_{H-H} = 8,4 Hz, 1H, ArH), 7,61 (d, J_{H-H} = 8,7 Hz, 1H, ArH), 7,60 (m, 2H, ArH), 7,93 (d, J_{H-H} = 8,4 Hz, 1H, ArH), 8,25 (d, J_{H-H} = 8,0 Hz, 1H, ArH), 8,69 (d, J_{H-H} = 3,6 Hz, 2H, ArH), 9,14 (d, J_{H-H} = 8,8 Hz, 1H, ArH); ¹**H NMR** (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 500,2 MHz) δ = 2,59 (s, 3H, CH₃), 6,65 (d,

 $J_{H-H} = 9,1$ Hz, 1H, ArH), 7,34 (m, 1H, ArH), 7,44 (m, 1H, ArH), 7,93 (dd, $J_{H-H} = 9,1, 2,5$ Hz, 1H, ArH), 8,02 (d, $J_{H-H} = 7,7$ Hz, 1H, ArH), 8,35 (d, $J_{H-H} = 3,7$ Hz, 1H, ArH), 8,79 (d, $J_{H-H} = 2,0$ Hz, 1H, ArH), 8,91-8,96 (m, 1H, ArH); ¹H NMR (DMSO- d_6/D_2SO_4 , 500,2 MHz) $\delta = 2,69$ (s, 3H, CH₃), 6,97 (d, $J_{H-H} = 9,1$ Hz, 1H, ArH), 7,70 (d, $J_{H-H} = 8,9$ Hz, 1H, ArH), 7,73 (d, $J_{H-H} = 8,9$ Hz, 1H, ArH), 7,90 (dd, $J_{H-H} = 8,5, 5,7$ Hz, 1H, ArH), 8,47 (d, $J_{H-H} = 5,6$ Hz, 1H, ArH), 8,59 (ddd, $J_{H-H} = 8,5, 2,2, 1,3$ Hz, 1H, ArH), 8,89 (d, $J_{H-H} = 2,2$ Hz, 1H, ArH), 9,20 (d, $J_{H-H} = 8,8$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 , 125,8 MHz) $\delta = 24,3$, 111,1, 114,5, 123,9, 124,1, 125,4, 126,8, 131,6, 137,1, 138,9, 145,6, 147,8, 150,8, 157,0, 157,4; ¹³C{¹H} NMR (DMSO- $d_6/KOD/D_2O$, 125,8 MHz) $\delta = 24,9$, 117,8, 120,5, 125,1, 126,0, 128,4, 130,1, 133,0, 134,1, 142,9, 144,6, 148,2, 150,8, 156,8, 176,6; GC: t_r = 9,606 min.; MS (EI) m/z (%): [M]⁺ = 264 (100%); MS (FAB) m/z (%): [M+H]⁺ = 265 (100%), [M-H]⁻ = 263 (100%); HRMS (EI) m/z: Obliczone C₁₅H₁₃N₄O [M+H]⁺ = 265,108960, Znalezione 265,108936; IR (KBr, cm⁻¹): 2921 (w) _{vO-H}, 1561 (s) _{vC=N}, 1504 (s) _{vC=C}, 1432 (m) _{vN=N}; UV-Vis (metanol; λ [nm] (logε)): 469 (3,62), 388 (4,40), 241 (4,53), 210 (4,22); (DMF; λ [nm] (logε)): 493 (3,49), 396 (4,20); (ACN; λ [nm] (loge)): 462 (3,23), 389 (4,24); (toluen; λ [nm] (logε)): 493 (3,17), 401 (4,27); (KOH 1M; λ [nm] (logε)): 497 (4,37); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (logε)): 451 (3,95), 399 (4,08).

5-[(*E*)-fenyloazo]-6-chloro-8-hydroksy-2-metylochinolina (43)

CI

ÒН

Wydajność: 66% (1,97 g; 6,6 mmol), ciemnobrązowe ciało stałe; **t.t.** = 199,3 °C (rozkład); ¹**H** NMR (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 400,2 MHz) δ = 2,54 (s, 3H, CH₃), 6,56 (s, 1H, ArH), 7,22 (m, 1H, ArH), 7,41 (m, 3H, ArH), 7,68 (d, J_{H-H} = 7,6 Hz, 2H, ArH), 9,95 (d, J_{H-H} = 8,7 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 100,6 MHz) δ = 24,7, 116,4, 121,8, 122,6, 125,7, 126,2, 128,4, 130,0, 134,7, 143,0, 144,7, 155,0, 155,5,

174,5; **MS** (**ESI**) m/z (%): $[M+H]^+ = 298$ (100%); **HRMS** (**ESI**) m/z: Obliczone C₁₆H₁₃N₃OCl $[M+H]^+ = 298,07472$, Znalezione 298,07417; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3392 (m) _{vO-H}, 1647 (s) _{vC=N}, 1596 (s) _{vC=C}, 1465 (m) _{vN=N}; **UV-Vis** (metanol; λ [nm] (logɛ)): 496 (3,40), 375 (3,93), 255 (4,15), 208 (4,24); (DMF; λ [nm] (logɛ)): 504 (3,82), 384 (4,20); (ACN; λ [nm] (logɛ)): 492 (3,39), 368 (3,78); (toluen; λ [nm] (logɛ)): 505 (3,55), 378 (4,02); (KOH 1M; λ [nm] (logɛ)): 498 (3,73), 442 (3,70); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (logɛ)): 495 (3,82), 353 (4,21).

5-[(*E*)-(2,6-dichloro-fenyloazo)]-6-chloro-8-hydroksy-2-metylochinolina (44)



*J*_{*H-H*} = 8,8 Hz, 1H, ArH), 7,86 (d, *J*_{*H-H*} = 8,0 Hz, 2H, ArH), 10,14 (d, *J*_{*H-H*} = 8,8 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO-*d*₆, 125,8 MHz) δ = 24,8, 117,0, 122,8, 126,7, 127,6, 127,8, 128,3, 130,4, 135,0, 143,0, 146,4, 150,0, 156,6, 175,7; ¹³C{¹H} NMR (DMSO-*d*₆/KOD/D₂O, 125,8 MHz) δ = 24,9, 117,8, 120,5, 125,1, 126,0, 128,4, 130,1, 133,0, 134,1, 142,9, 144,6, 148,2, 150,8, 156,8, 176,6; GC: t_r = 11,602 min.; MS (EI) *m/z* (%): [M]⁺ = 365 (23%); MS (FAB) *m/z* (%): [M+H]⁺ = 366 (100%); HRMS (FAB) *m/z*: Obliczone C₁₆H₁₁Cl₃N₃O [M+H]⁺ = 365,996890, Znalezione 365,996771; IR (KBr, cm⁻¹): 3299 (w) _{vO-H}, 1561 (s) _{vC=N}, 1503 (s) _{vC=C}, 1450 (m) _{vN=N}; UV-Vis (metanol; λ [nm] (logɛ)): 471 (3,37), 373 (4,04), 247 (4,21), 201 (4,12); (DMF; λ [nm] (logɛ)): 507 (3,11), 382 (4,06); (KOH 1M; λ [nm] (logɛ)): 459 (3,95); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (logɛ)): 478 (3,13), 345 (3,33).

5-[(E)-(3-pirydynylo-azo)]-6-chloro-8-hydroksy-2-metylochinolina (45)



Wydajność: 36% (1,07 g; 3,6 mmol), czerwone ciało stałe; **t.t.** = 173,0 °C; ¹**H NMR** (DMSO- d_6 , 500,2 MHz) δ = 2,71 (s, 3H, CH₃), 7,34 (s, 1H, ArH), 7,64 (m, 2H, ArH), 8,21 (d, $J_{H-H} = 8,0$ Hz, 1H, ArH), 8,74 (d, $J_{H-H} = 3,9$ Hz, 1H, ArH), 9,17 (s, 1H, ArH), 9,19 (d, $J_{H-H} = 8,9$ Hz, 1H, ArH); ¹**H NMR CH₃** (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 400,2 MHz) δ = 2,90 (s, 3H, CH₃), 7,07

OH (s, 1H, ArH), 7,79 (d, $J_{H-H} = 8,6$ Hz, 1H, ArH), 7,84 (m, 1H, ArH), 8,41 (d, $J_{H-H} = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 8,72 (d, $J_{H-H} = 3,0$ Hz, 1H, ArH), 9,19 (s, 1H, ArH), 10,17 (d, $J_{H-H} = 8,6$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} **NMR** (DMSO- d_6 , 125,8 MHz) $\delta = 24,3, 113,1, 120,0, 124,6, 126,0, 126,5, 133,3, 134,5, 134,7, 136,9, 146,2, 148,2, 151,7, 156,9, 157,8; ¹³C{¹H}$ **NMR** $(DMSO-<math>d_6$ /KOD/D₂O, 125,8 MHz) $\delta = 24,8, 117,4, 123,1, 126,1, 126,9, 127,8, 128,0, 135,4, 143,1, 144,9, 146,3, 148,3, 151,2, 156,8, 123,1, 126,1, 126,9, 127,8, 128,0, 135,4, 143,1, 144,9, 146,3, 148,3, 151,2, 156,8, 126,1,$

175,7; **GC**: **t**_r = 10,207 min.; **MS** (**EI**) m/z (%): [M]⁺ = 298 (58%); **MS** (**FAB**) m/z (%): [M+H]⁺ = 299 (80%); **HRMS** (**FAB**) m/z: Obliczone C₁₅H₁₂ClN₄O [M+H]⁺ = 299,070250, Znalezione 299,069964; **IR** (KBr, cm⁻¹): 2958 (w) _{vO-H}, 1577 (s) _{vC=N}, 1558 (s) _{vC=C}, 1413 (m) _{vN=N}; **UV-Vis** (metanol; λ [nm] (logε)): 482 (3,27), 385 (4,03), 246 (4,15), 203 (4,05); (DMF; λ [nm] (logε)): 505 (4,05), 388 (3,87); (ACN; λ [nm] (logε)): 489 (2,91), 373 (3,78); (toluen; λ [nm] (logε)): 506 (3,36), 393 (4,34); (KOH 1M; λ [nm] (logε)): 489 (3,88); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (logε)): 476 (3,22), 387 (3,95).

5-[(*E*)-fenyloazo]-2,6-dimetylo-8-hydroksychinolina (46)



Wydajność: 55% (1,52 g; 5,5 mmol), ciemnobrązowe ciało stałe; **t.t.** = 168,8 °C; ¹**H NMR** (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 400,2 MHz) δ = 2,53 (s, 3H, CH₃), 2,55 (s, 3H, CH₃), 6,37 (s, 1H, ArH), 7,17 (m, 1H, ArH), 7,31 (d, J_{H-H} = 8,7 Hz, 1H, ArH), 7,39 (t, J_{H-H} = 7,7 Hz, 2H, ArH), 7,62 (d, J_{H-H} = 7,7 Hz, 2H, **CH₃** ArH), 9,78 (d, J_{H-H} = 8,7 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 100,6 MHz) δ = 21,4, 24,6, 118,5,

121,1, 124,0, 124,4, 126,8, 128,9, 129,6, 134,8, 143,0, 145,5, 153,7, 155,5, 174,9; **MS (ESI)** m/z (%): $[M+H]^+ = 278$ (100%); **HRMS (ESI)** m/z: Obliczone C₁₇H₁₆Cl₂N₃O $[M+H]^+ = 278,12934$, Znalezione 278,12879; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3383 (m) _{vO-H}, 1648 (s) _{vC=N}, 1604 (s) _{vC=C}, 1507 (m) _{vN=N}; **UV-Vis** (metanol; λ [nm] (log ϵ)): 489 (3,40), 374 (4,15), 269 (4,32), 210 (4,34); (DMF; λ [nm] (log ϵ)): 498 (3,52), 387 (4,27); (ACN; λ [nm] (log ϵ)): 487 (3,34), 367 (4,11); (toluen; λ [nm] (log ϵ)): 497 (3,35), 377 (3,89); (KOH 1M; λ [nm] (log ϵ)): 497 (4,04), 419 (3,95); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (log ϵ)): 433 (3,56), 363 (4,00).

5-[(*E*)-(2,6-dimetylo-fenyloazo)]-2,6-dimetylo-8-hydroksychinolina (47)



(s, 6H, 2CH₃), 6,82 (s, 1H, ArH), 7,27-7,40 (m, 3H, ArH), 7,60 (d, $J_{H-H} = 8,8$ Hz, 1H, ArH), 9,68 (d, $J_{H-H} = 8,7$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO-*d*₆, 125,8 MHz) $\delta = 19,3, 20,3, 24,3, 114,5, 121,1, 124,8, 127,8, 129,2, 130,0, 133,2, 135,9, 136,5, 137,0, 151,7, 154,9, 156,4; ¹³C{¹H} NMR (DMSO-$ *d* $₆/KOD/D₂O, 125,8 MHz) <math>\delta = 20,1, 22,0, 24,9, 118,9, 124,4, 125,3, 127,2, 130,2, 130,5, 131,9, 135,0, 142,7, 143,3, 154,5, 155,6, 172,5; GC: t_r = 9,992 min.; MS (EI)$ *m*/*z*(%): [M]⁺ = 305 (30%); MS (FAB)*m*/*z*(%): [M-H]⁻ = 304 (62%), [M]⁻ = 305 (32%), [M+H]⁺ = 306,161450, Znalezione 306,161450; IR (KBr, cm⁻¹): 3352 (w) _{vO-H}, 1588 (s) _{vC=N}, 1563 (s) _{vC=C}, 1370 (m) _{vN=N}; UV-Vis (metanol; λ [nm] (logε)): 492 (3,98), 366 (4,72), 250 (4,60), 204 (4,74); (DMF; λ [nm] (logε)): 491 (3,30), 370 (4,01); (ACN; λ [nm] (logε)): 493 (3,16), 361 (4,16); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (logε)): 509 (3,01), 349 (3,92).

5-[(*E*)-(2-nitro-fenyloazo)]-2,6-dimetylo-8-hydroksychinolina (48)



Wydajność: 40% (1,29 g; 4,0 mmol), czerwone ciało stałe; **t.t.** = 198,3 °C (rozkład); ¹**H NMR** (DMSO- d_6 , 500,2 MHz) δ = 2,67 (s, 3H, CH₃), 2,87 (s, 3H, CH₃), 7,40 (bs, 1H, ArH), 7,74 (bt, J_{H-H} = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,84 (m, 2H, 2 ArH), 7,89 (bt, J_{H-H} = 8,4 Hz, 1H, ArH), 8,08 (dd, J_{H-H} = 8,0, 1,0 Hz, 1H, **rCH₃** ArH), 9,43 (d, J_{H-H} = 8,9 Hz, 1H, ArH); ¹**H NMR** (DMSO- d_6 /KOD/D₂O, 400,2 MHz) δ = 3,41 (s, 3H, CH₃), 3,43

(s, 3H, CH₃), 7,50 (s, 1H, ArH), 8,23 (m, 2H, ArH), 8,50 (m, 1H, ArH), 8,64 (m, 2H, ArH), 10,37 (d, $J_{H-H} = 8,2$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 , 125,8 MHz) $\delta = 19,9, 22,0, 116,6, 118,3, 121,9, 123,7, 125,5, 130,7, 132,1, 133,1, 135,8, 137,3, 139,5, 144,6, 146,9, 154,0, 156,8; GC: t_r = 11,364 min.; MS (EI) <math>m/z$ (%): [M]⁺ = 322 (17%); MS (FAB) m/z (%): [M+H]⁺ = 323 (100%); HRMS (FAB) m/z: Obliczone C₁₇H₁₅N₄O₃ [M+H]⁺ = 323,115580, Znalezione 323,114415; IR (KBr, cm⁻¹): 2741 (m) _{vO-H}, 1635 (s) _{vC=N}, 1593 (s) _{vC=C}, 1473 (m) _{vNO2}, 1431 (m) _{vN=N}, 1259 (m) _{vNO2}; UV-Vis (metanol; λ [nm] (logε)): 492 (3,27), 390 (3,96), 263 (4,22), 203 (4,31); (DMF; λ [nm] (logε)): 505 (3,36), 401 (4,15); (ACN; λ [nm] (logε)): 491 (2,88), 395 (3,71); (toluen; λ [nm] (logε)): 522 (3,41), 411 (4,16); (KOH 1M; λ [nm] (logε)): 507 (3,84); (H₂SO₄ 1M; λ [nm] (logε)): 483 (3,22), 375 (3,34).

7-[(*E*)-(3-pirydynylo-azo)]-8-hydroksy-2-metylochinolina (49)



5.8. Reakcja acylowania Friedela-Craftsa dla pochodnych 8hydroksychinoliny

Ogólna procedura syntezy pochodnych 8-metoksychinoliny.

W tetrahydrofuranie (200 ml) rozpuszczono 8-hydroksychinoliny lub 8-hydroksy-2metylochinolinę (0,1 mola). Kolejno małymi porcjami dodano *tert*-butanolan potasu (12,32 g, 0,11 mola). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 2 godziny intensywnie mieszając. Następnie dodano jodek metylu (14,2 g, 6,2 ml, 0,1 mola) i ogrzewano przez dodatkowe 4 godziny. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej odparowano ją pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą sublimacji.

8-metoksychinolina (50)



Wydajność: 91% (14,47 g; 91,0 mmol), żółtobrązowy olej; **t.t.** = 48,2 °C, **t.w.** = 175 °C / p = 15 mm Hg; ¹**H** NMR (CDCl₃, 500,2 MHz) δ = 4,06 (s, 3H, OCH₃), 7,02 (dd, J_{H-H} = 7,5, 1,3 Hz, 1H, ArH), 7,33-7,46 (m, 3H, ArH), 8,08 (dd, J_{H-H} = 8,3, 1,7 Hz, 1H, ArH),

8,89 (dd, $J_{H-H} = 4,2, 1,7$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 125,8 MHz) $\delta = 55,9,$ 107,5, 119,1, 121,6, 126,7, 129,3, 135,8, 140,2, 149,2, 155,4. Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [222].

8-metoksy-2-metylochinolina (51)



Wydajność: 80% (13,84 g; 80,0 mmol), jasnożółte ciało stałe; **t.t.** = 126,1 °C, **t.w.** = 118 °C / p = 15 mm Hg; ¹H NMR (CDCl₃, 500,2 MHz) δ = 2,77 (s, 3H, CH₃), 4,05 (s, 3H, OCH₃), 7,00 (d, J_{H-H} = 7,2 Hz, 1H, ArH), 7,27 (d, J_{H-H} = 8,5 Hz, 1H,

ArH), 7,28-7,39 (m, 2H, ArH), 7,98 (d, $J_{H-H} = 8,1$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 125,8 MHz) $\delta = 25,7, 55,9, 107,6, 119,4, 122,5, 125,6 127,6, 136,0, 139,7, 125,8 MHz)$

154,8, 158,1. Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [223].

Ogólna procedura reakcji acylowania Friedela-Craftsa.

W nitrobenzenie (100 ml) rozpuszczono chlorek glinu (6,9 g, 0,05 mola) i schłodzono do temperatury 0 °C. Następnie powoli dodawano chlorek benzoilu (7,5 g, 6,2 ml, 0,05 mola). Po pół godziny dodano 8-metoksychinoliny lub 8-metoksy-2-metylochinolinę (0,05 mola). Reakcję początkowo prowadzono w temperaturze 0 °C przez godzinę, a następnie w temperaturze 110 °C przez 16 godzin. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną schłodzono i dodano roztwór kwasu solnego (10%, 50 ml). Rozdzielono warstwę wodną i zalkalizowano ją do pH obojętnego i wyekstrahowano do chloroformu. Warstwę nitrobenzenu odparowano, dodano wody i zobojętniono, po czym wyekstrahowano za pomocą chloroformu (3 x 50 ml). Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie chloroform : octan etylu 2:1 v/v.

(8-hydroksychinolin-5-ylo)fenylometan (52)



Wydajność: 21% (2,61 g; 10,5 mmol), brązowe ciało stałe; **t.t.** = 114,7 °C; ¹**H NMR** (CDCl₃, 500,2 MHz) δ = 7,50 (dd, J_{H-H} = 8,3, 4,3 Hz, 1H, ArH), 7,55 (t, J_{H-H} = 7,8 Hz, 1H, ArH), 7,63 (m, 3H, ArH), 7,67 (t, J_{H-H} = 7,5 Hz, 1H, ArH), 7,81 (d, J_{H-H} = 6,1, 3,5 Hz, 1H, ArH), 8,29 (dd, J_{H-H} = 8,3, 1,4 Hz, 1H, ArH), 8,38 (dd, J_{H-H} = 8,3, 1,2 Hz, 2H, ArH), 8,96 (dd,

 $J_{H-H} = 4,2, 1,5$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 125,8 MHz) $\delta = 121,9$ 122,5, 126,1, 126,9, 128,7, 129,4, 129,8, 130,8, 133,8, 137,3, 140,3, 147,2, 150,2, 165,6; GC: $\mathbf{t_r} = 6,98$ min.; MS (EI) m/z (%): [M+H]+ = 250 (10%), [M]⁺ = 249 (65%). Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [224]

(8-hydroksy-2-metylochinolin-5-ylo)fenylometan (53)



128,4, 129,7, 132,5, 132,7, 134,2, 137,8, 138,9, 156,5, 157,4, 195,4; **GC**: $\mathbf{t_r} = 9,312 \text{ min.};$ **MS** (**EI**) m/z (%): $[\mathbf{M}]^+ = 263$ (78%), $[\mathbf{M}\text{-Ph}]^+ = 186$ (100%).

5.9. Reakcja formylowania pochodnych chinoliny

5.9.1. Reakcja Vilsmeiera-Haacka dla pochodnych chinoliny

Ogólna procedura reakcji Vilsmeiera-Haacka.

Do mieszaniny chloroformu (40,0 ml) i DMF (5,0 ml; 0,2 mola) powoli wkraplano POCl₃ (20,0 ml; 0,22 mola) utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej w temperaturze zbliżonej do 0 °C. Następnie po 1 godzinie dodawano małymi porcjami odpowiednią pochodną chinoliny (0,05 mola), po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 16 godzin. Po tym czasie wylano mieszaninę reakcyjną na mieszaninę wody z lodem, zobojętniono do pH 6 – 7 i ekstrahowano chloroformem (3 x 50 ml). Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie chloroform, THF oraz heksan w stosunku objętościowym 2:1:1 v/v/v.

6-(N,N-dimetyloamino)chinolino-5-karboaldehyd (54)



Wydajność: 74% (7,40 g; 37,0 mmol), żółte ciało stałe; **t.t.** = 56,8 °C; ¹**H NMR** (DMSO- d_6 , 400,2 MHz) δ = 3,16 (s, 6H, 2CH₃), 7,54 (dd, J_{H-H} = 8,7, 4,2 Hz, 1H, ArH), 7,70 (d, J_{H-H} = 9,5 Hz, 1H, ArH), 8,05 (d, J_{H-H} = 9,4 Hz, 1H, ArH), 8,69

(dd, $J_{H-H} = 4,2, 1,6$ Hz, 1H, ArH), 9,29 (dd, $J_{H-H} = 8,7, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 10,19 (s, 1H, CHO); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 , 100,6 MHz) $\delta = 45,5, 113,4, 122,7, 123,6, 127,5, 132,0, 134,7, 141,3, 146,6, 157,5, 190,0; GC: <math>\mathbf{t_r} = 7,259$ min.; MS (EI) m/z (%):

 $[M]^{+} = 200 (76 \%); UV-Vis (metanol; \lambda [nm] (log\epsilon)): 423 (3,61), 373 (3,18), 307 (3,60), 268 (4,33), 222 (4,17), 204 (3,96).$

6-(N,N-dimetyloamino)chinolino-2-metylo-5-karboaldehyd (55)

Wydajność: 39% (4,17 g; 19,5 mmol), żółte ciało stałe; H_3C H_3C H_3C H_3C H_1 H_2 H_2 H_3 H_2 H_3 H_3

1,4-dihydroksycyklobuta[b]chinolino-7-karboaldehyd (56)



Wydajność: 32% (3,41 g; 16,0 mmol), żółte ciało stałe; OH t.t. = 153,1 °C; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400,2 MHz) δ = 7,28 (dd, J_{H-H} = 5,7, 3,2 Hz, 1H, ArH), 7,45 – 7,49 (m, 2H, ArH), 8,58 (d, J_{H-H} = 9,3 Hz, 1H, ArH), 8,86 (d, J_{H-H} = 9,2 Hz, 1H, ArH), 9,43 (s, 2H, CHO), 11,42 (s, 1H, OH), 16,14 (s, 1H, OH); ¹³C{¹H}

NMR (DMSO- d_6 , 100,6 MHz) $\delta = 106,4$, 115,1, 118,0, 118,1, 125,4, 125,8, 126,9, 142,1, 146,4, 150,7, 189,6, 191,8; **MS** (**IT-TOF**) m/z (%): $[M+H]^+ = 214$ (100%).

5.9.2. Reakcja Reimera-Tiemanna dla pochodnych chinoliny

Ogólna procedura reakcji Reimera-Tiemanna.

Wodorotlenek potasu (14,5 g, 0,25 mola) rozpuszczono w wodno-alkoholowym roztworze (20 ml H₂O oraz 35 ml EtOH), w którym rozpuszczono odpowiednią pochodną 8-hydroksychinoliny (0,05 mola) i doprowadzono mieszaninę reakcyjną do wrzenia. Następnie powoli wkraplano CHCl₃ (12,0 ml; 0,15 mola) Mieszaninę reakcyjną ogrzewano przez 3 godziny w temperaturze wrzenia, a następnie po ochłodzeniu zobojętniono ją do pH = 6-7 i wyekstrahowano do fazy organicznej za pomocą chloroformu (3 x 50 ml). Po osuszeniu fazy organicznej za pomocą

siarczanu(VI) magnezu surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie chloroform, metanol w stosunku objętościowym 2 : 1 v/v oraz za pomocą krystalizacji z mieszaniny heksanu i chloroformu.

8-hydroksychinolino-5-karboaldehyd (57)



Wydajność: 18% (1.55 g; 9.0 mmol), beżowe ciało stałe; t.t. = 171.8 °C; ¹**H NMR** (DMSO- d_6 , 400,2 MHz) $\delta = 7,26$ (d, $J_{H-H} = 8,0$ Hz, 1H, ArH), 7,77 (dd, $J_{H-H} = 8,6, 4,1$ Hz, 1H, ArH), 8,15 (d, $J_{H-H} = 8,0$ Hz, 1H, ArH), 8,96 (dd, *J*_{*H*-*H*} = 4,0, 1,3 Hz, 1H, ArH), 9,55 (dd, *J*_{*H*-*H*} = 8,6, 1,4 Hz, 1H, ArH), 10,16 (s, 1H, CHO); ¹³C{¹H} NMR (DMSO-*d*₆, 100,6 MHz) $\delta = 110,9, 122,4, 124,6, 126,8, 133,0, 138,0, 140,2, 149,0, 159,6, 192,2;$ **GC**: $\mathbf{t_r} = 6,018 \text{ min.}; \mathbf{MS}$ (EI) m/z (%): $[\mathbf{M}]^+ = 173$ (100%); UV-Vis (metanol; λ [nm] (logε)): 395 (3,04), 322 (3,89), 263 (3,96), 239 (4,40), 210 (4,13). Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [173].

8-hydroksychinolino-7-karboaldehyd (58)



Wydajność: 1% (0,08 g; 0,5 mmol), beżowe ciało stałe; ¹H NMR (CDCl₃, 400,2 MHz) δ = 7,24 (d, J_{H-H} = 7,9 Hz, 1H, ArH), 7,57 (dd, $J_{H-H} = 8,1, 4,3$ Hz, 1H, ArH), 7,99 (d, $J_{H-H} = 8,0$ Hz, 1H, ArH), 8,78 (dd, J_{H-H} = 4,4, 1,5 Hz, 1H, ArH), 9,07 (dd,

 $J_{H-H} = 8,0, 1,6$ Hz, 1H, ArH), 10,41 (s, 1H, CHO); GC: $t_r = 6,360$ min.; **MS (EI)** m/z (%): $[M]^+ = 173$ (70%). Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [179, 225].

5-chloro-8-hydroksychinolino-7-karboaldehyd (59)



Wydajność: 5% (0,52 g; 2,5 mmol), beżowe ciało stałe; **t.t.** = 203,1 °C; ¹**H** NMR (CDCl₃, 400,2 MHz) δ = 7,71 (dd, J_{H-H} = 8,4, 4,1 Hz, 1H, ArH), 7,88 (s, 1H, ArH), 8,57 (dd, $J_{H-H} = 8,5, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 8,97 (dd, $J_{H-H} = 3,8, 1,6$ Hz, 1H,

ArH), 10,40 (s, 1H, CHO); ${}^{13}C{}^{1}H$ NMR (CDCl₃, 100,6 MHz) $\delta = 117,8, 121,8, 124,8,$ 125,4, 130,2, 133,7, 140,0, 149,9, 157,6, 190,6; **GC**: $\mathbf{t_r} = 6,917 \text{ min.}$; **MS** (**EI**) m/z (%): $[M]^+ = 207 (15\%);$ UV-Vis (metanol; λ [nm] (loge)): 399 (2,93), 342 (3,21), 268 (3,84), 250 (3,80), 207 (4,04). Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [226].

5-metylo-8-hydroksychinolino-7-karboaldehyd (60)



Wydajność: < 1% (< 0,09 g; < 0,5 mmol), beżowe ciało stałe; **t.t.** = 209,6 °C; ¹**H NMR** (CDCl₃, 400,2 MHz) δ = 2,61 (s, 3H, CH₃), 7,63 (dd, J_{H-H} = 8,4, 3,9 Hz, 1H, ArH), 8,31 (dd, J_{H-H} = 8,5, 1,4 Hz, 1H, ArH), 8,94 (dd, J_{H-H} = 3,8, 1,2 Hz, 1H,

ArH), 9,13 (s, 1H, ArH), 10,39 (s, 1H, CHO).

5.10. Reakcja kondensacji aldehydowych pochodnych chinoliny z aminami aromatycznymi

Ogólna procedura syntezy zasad Schiffa z pochodnych aldehydowych chinoliny.

W chloroformie (100,0 ml) rozpuszczono odpowiednią aldehydową pochodną chinoliny (0,01 mola) oraz 2,6-diizopropyloanilinę (2,65 g, 2,8 ml; 0,015 mola). Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia przez 40 godzin z jednoczesnym osuszaniem rozpuszczalnika za pomocą sit molekularnych w aparacie Soxhleta. Surowy produkt po odparowaniu oczyszczano za pomocą krystalizacji z acetonitrylu.

5-[(E)-{[(2,6-diizopropylo)fenylo]imino}metylo]-8-hydroksychinolina (61)

Wydajność: 71% (2,36 g; 7,1 mmol), pomarańczowe kryształy; **CH**₃ **t.t.** = 126,5 °C; ¹**H NMR** (CDCl₃, 400,2 MHz) δ = 1,20 (d, J_H. H₃C $_{H} = 6.9$ Hz, 12H, 4CH₃), 3,06 (m, 2H, 2CH), 7,11 - 7,23 с́н₃ ĊH₃ (m, 3H, ArH), 7,35 (d, $J_{H-H} = 8,0$ Hz, 1H, ArH), 7,66 (dd, $J_{H-H} = 8,7, 4,3$ Hz, 1H, ArH), 7,84 (d, $J_{H-H} = 8,0$ Hz, 1H, ArH), 8,51 (s, 1H, CHN), 8,91 (dd, $J_{H-H} = 4,3, 1,5$ Hz, 1H, ArH), ĊН 10,04 (dd, J_{H-H} = 8,6, 0,8 Hz, 1H, ArH);

¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100,6 MHz) $\delta = 23,7, 28,3, 109,5, 122,7, 123,2, 123,7, 124,2, 127,3, 135,1, 135,6, 137,8, 138,3, 148,2, 149,9, 155,2, 162,6; MS (IT-TOF)$ *m/z*(%): [M+H]⁺ = 333 (100%); HRMS (IT-TOF)*m/z* $: Obliczone C₂₂H₂₅N₂O [M+H]⁺ = 333,1961, Znalezione 333,1965; UV-Vis (metanol; <math>\lambda$ [nm] (log ϵ)): 327 (3,88), 271 (3,94), 239 (4,38), 206 (4,43); CCDC 1501807.

5-[(E)-{[(2,6-diizopropylo)fenylo]imino}metylo]-6-(N,N-dimetyloamino)chinolina (62)



8,80 (s, 1H, CHN), 8,85 (dd, $J_{H-H} = 4,0, 1,4$ Hz, 1H, ArH), 10,11 (dd, $J_{H-H} = 8,7, 0,5$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100,6 MHz) $\delta = 23,9, 28,1, 46,3, 120,8, 122,6, 122,7, 123,2, 124,2, 128,0, 133,5, 134,9, 137,9, 144,8, 148,4, 150,1, 155,6, 162,3; MS (IT-TOF) <math>m/z$ (%): $[M+H]^+ = 360$ (100%); HRMS (IT-TOF) m/z: Obliczone $C_{24}H_{30}N_3 [M+H]^+ = 360,2434$, Znalezione 360,2432; UV-Vis (metanol; λ [nm] (log ϵ)): 378 (3,62), 302 (3,80), 264 (4,29), 213 (4,42).

5-[(E)-{[(2,6-diizopropylo)fenylo]imino}metylo]-6-(N,N-dimetyloamino)-2-metylochinolina (63)

Wydajność: 74% (2,76 g; 7,4 mmol), żółte kryształy; **H**₃C, CH₃ **C**H₃ **C**H₃

10,00 (d, $J_{H-H} = 8,9, 1$ H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100,6 MHz) $\delta = 23,9, 24,7, 28,1, 46,2, 121,3, 122,7, 123,3, 123,7, 124,2, 126,1, 132,5, 135,4, 137,9, 144,2, 150,2, 155,1, 157,1, 162,5; MS (IT-TOF) <math>m/z$ (%): [M+H]⁺ = 374 (100%); HRMS (IT-TOF) m/z: Obliczone C₂₅H₃₂N₂ [M+H]⁺ = 374,2590, Znalezione 374,2588; UV-Vis (metanol; λ [nm] (logɛ)): 377 (3,87), 306 (4,06), 260 (4,59), 214 (4,71); CCDC 1501808.

5.11. Reakcja karboksylacji metodą Kolbego-Schmitta dla pochodnych 8-hydroksychinoliny

Ogólna procedura reakcji karboksylacji Kolbego-Schmitta z zastosowaniem CO₂. Do roztworu związku odpowiedniej pochodnej 8-hydroksy-2-metylochinoliny (0,1 mola) w tetrahydrofuranie (200 ml) dodano *tert*-butanolan potasu (11,2 g,

0,1 mola). Mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 2 godziny. Po tym czasie odparowano tetrahydrofuran i dodano osuszony *N*,*N*-dimetyloformamid (100 ml). Następnie powoli dodawano gazowy ditlenek węgla przez 2 godziny utrzymując stałą temperaturę mieszaniny reakcyjnej wynosząco 115 – 120 °C. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną schłodzono i zakwaszano roztworem kwasu solnego (10%) do pH 4-5. Otrzymany osad przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt osuszono znad P_4O_{10} . Surowy produkt oczyszczano w aparacie Soxhleta używając octanu etylu lub chloroformu jako rozpuszczalnika.

Kwas 8-hydroksy-2-metylochinolino-7-karboksylowy (64)

Wydajność: 64% (12,99 g; 64,0 mmol), żółte ciało stałe; **t.t.** = 206,5 °C (rozkład); ¹**H NMR** (DMSO-*d*₆, 400,2 MHz) HO $\delta = 2,80$ (s, 3H, CH₃), 7,20 (d, $J_{H-H} = 8,6$ Hz, 1H, ArH), 7,69 (d, $J_{H-H} = 8,5$ Hz 1H, ArH), 7,86 (d, $J_{H-H} = 8,6$ Hz, 1H, ArH), 8,52 (d, $J_{H-H} = 8,5$ Hz, 1H, ArH); ¹H NMR (pirydyna- d_5 , 400,2 MHz) $\delta = 2,70$ (s, 3H, CH₃), 7,29 (d, $J_{H-H} = 8,4$ Hz, 1H, ArH), 7,30 (d, $J_{H-H} = 8,7$ Hz 1H, ArH), 8,01 (d, $J_{H-H} = 8,4$ Hz, 1H, ArH), 8,29 (d, J_{H-H} = 8,6 Hz, 1H, ArH); ¹H NMR (CF₃COOD, 400,2 MHz) δ = 3,49 (s, 3H, CH₃), 8,09 (d, J_{H-H} = 8,8 Hz, 1H, ArH), 8,35 (d, J_{H-H} = 8,7 Hz 1H, ArH), 8,71 (d, $J_{H-H} = 8,8$ Hz, 1H, ArH), 9,26 (d, $J_{H-H} = 8,7$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (DMSO- d_6 , 100.5 MHz) $\delta = 22.6$, 113,2 113,4, 125,5 128,0, 130,9, 135,5, 141,4, 156,9, 161,2, 171,2; ¹³C{¹H} NMR (pirydyna- d_5 , 100,5 MHz) δ = 24,7, 112,9, 116,6, 124,2, 126,3, 130,6, 136,6, 139,8, 157,7, 161,2, 174,6; ¹³C{¹H} NMR (CF₃COOD, 100,5 MHz) $\delta = 19,7, 112,9, 118,7, 126,3, 128,3, 128,7, 129,6, 131,3, 146,9, 152,5, 159,1, 173,0;$ CCDC 806597. Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [51].

Kwas 5-fluoro-8-hydroksy-2-metylochinolino-7-karboksylowy (65)

MHz) $\delta = -140,57$; **MS (ESI)** m/z (%): $[M+H]^+ = 222$ (33%), $[M+Na]^+ = 244$ (50%); **E.A.** (Znalezione C 59,43, H 3,68, N 6,30; C₁₁H₈FNO₃ wymagane C 59,73, H 3,65, N 6,33%). Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [51].

Kwas 5-chloro-8-hydroksy-2-metylochinolino-7-karboksylowy (66)

Kwas 5-bromo-8-hydroksy-2-metylochinolino-7-karboksylowy (67)

Br Wydajność: 1% (0,28 g; 1,0 mmol), żółte ciało stałe; t.t. = 214,2 °C (rozkład); ¹H NMR (KOD/D₂O/DMSO-*d₆*, 500,2 MHz) δ = 2,91 (s, 3H, CH₃), 6,89 (d, *J_{H-H}* = 8,4 Hz, 1H, ArH), 7,71 (d, *J_{H-H}* = 8,5 Hz, 1H, ArH), 8,20 (s, 1H, ArH); MS (ESI) *m*/*z* (%): [M-H+Na]⁺ = 302 (100%), 304 (96%); IR (KBr, cm⁻¹): 3416 v_(OH), 2831 v_(CH3), 1598 v_{as(COO)}, 1363 v_{s(COO)}.

Kwas 8-hydroksy-2,5-dimetylochinolino-7-karboksylowy (68)



3H, CH₃), 2,81 (s, 3H, CH₃), 7,53 (s, 1H, ArH), 7,81 (d, $J_{H-H} = 8,8$ Hz, 1H, ArH), 8,75 (d, $J_{H-H} = 8,7$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (KOD/D₂O, 125,8 MHz) $\delta = 16,8, 23,2,$

113,6, 122,8, 123,0, 124,8, 127,8, 132,7, 137,3, 154,8, 157,1, 175,7; **MS (ESI)** *m*/*z* (%): [M-H]⁻ = 216 (30%); **CCDC** 939809.

Ogólna procedura reakcji karboksylacji Kolbego-Schmitta z zastosowaniem CS₂.

Do roztworu odpowiedniej pochodnej 8-hydroksy-2-metylochinoliny (0,1 mola) w tetrahydrofuranie (200 ml) dodano *tert*-butanolan potasu (11,2 g, 0,1 mola). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 2 godziny. Po tym czasie dodano powoli disiarczek węgla (8,4 g, 6,7 ml, 0,11 mola) i ogrzewano reagenty w temperaturze wrzenia przez 16 godzin. Po tym czasie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik, dodano wody i zakwaszano roztworem kwasu solnego (10%) do pH 4 – 5. Otrzymany osad przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt osuszono znad P₄O₁₀, po czym surowy produkt oczyszczano w aparacie Soxhleta używając octanu etylu jako rozpuszczalnika.

Kwas 8-hydroksy-2-metylochinolino-7-ditiokarboksylowy (72)

Kwas 5-fluoro-8-hydroksy-2-metylochinolino-7-ditiokarboksylowy (73)

F Wydajność: 74% (18,72 g; 74,0 mmol), brązowe ciało stałe; **t.t.** = 178,1 °C (rozkład); ¹**H NMR** (KOD/D₂O, 400,2 MHz) δ = 2,53 (s, 3H, CH₃), 7,15 (d, J_{H-H} = 8,5 Hz, 1H, ArH), 7,23 (d, J_{H-F} = 12,0 Hz, 1H, ArH), 7,99 (d, J_{H-H} = 8,5 Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹**H**} **NMR** (KOD/D₂O, 100,5 MHz) δ = 23,8, 110,0 (d, J_{C-F} = 20,6 Hz), 118,0 (d, J_{C-F} = 18,6 Hz), 122,0, 124,5 (d, J_{C-F} = 128,2 Hz), 129,6 (d, J_{C-F} = 3,3 Hz), 139,4, 144,8 (d, $J_{C-F} = 234,2$ Hz), 154,8, 156,8, 259,1; ¹⁹F{¹H} NMR (KOD/D₂O, 470,5 MHz) $\delta = -146,50$; MS (ESI) m/z (%): [M-H]⁻ = 252 (100%), [M-CSSH]⁻ = 177 (12%); E.A. (Znalezione C 51,92, H 3,22, N 5,50; C₁₁H₈FNOS₂ wymagane C 52,16, H 3,18, N 5,53%). Dane spektroskopowe i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi [51].

Kwas 5-chloro-8-hydroksy-2-metylochinolino-7-ditiokarboksylowy (74)

CI HS CI N CH Wydajność: 23% (6,21 g; 23,0 mmol), ceglastoczerwone ciało stałe; **t.t.** = 164,3 °C (rozkład); ¹**H** NMR (K₂CO₃/D₂O, 400,2 MHz) δ = 2,61 (s, 3H, CH₃), 7,30 (s, 1H, ArH), 7,36 (d, $J_{H-H} = 8,7$ Hz, 1H, ArH), 8,30 (d, $J_{H-H} = 8,7$ Hz, 1H, ArH); ¹³C{¹H} NMR (KOD/D₂O/DMSO- d_6 , 125,8 MHz) δ = 23,7, 112,3, 113,7, 122,7, 125,6, 127,5, 133,4, 142,9, 156,5, 167,9, 242,3.

Kwas 8-hydroksy-2,5-dimetylochinolino-7-ditiokarboksylowy (75)



 $J_{H-H} = 8,6$ Hz, 1H, ArH); **MS** (**ESI**) m/z (%): [M-H]⁻ = 216 (30%).

6. Literatura

- [1] S. K. Singh, S. Singh, Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 25 (2014) 295–302.
- [2] D. J. Wallace, *Lupus* 5 (1996) S2–S3.
- [3] D. J. Wallace, *Lupus* 5 (1996) S59–S64.
- [4] P. J. Pelletier, J. B. Caventou, Ann. Chim. Phys. 15 (1820) 337–365.
- [5] R. Woodward, W. Doering, J. Am. Chem. Soc. 67 (1945) 860-874.
- [6] F. F. Runge, Ann. Phys. 107 (1834) 65–78.
- [7] G. Collin, H. Höke, Quinoline and Isoquinoline, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, *Wiley*, 2000.
- [8] V.R. Solomon, H. Lee, Curr. Med. Chem. 18 (2011) 1488–1508.
- [9] M. A. Johnson, G. M. Maggiora, Concepts and Applications of Molecular Similarity, *Wiley*, 1990.
- [10] V. Sridharan, P. A. Suryavanshi, J. Carlos Menendez, *Chem. Rev.* 111 (2011) 7157–7259.
- [11] J. M. Beale, J. H. Block, Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 12th Edition, *Lippincott Williams & Wilkins*, 2011.
- [12] P. M. O'Neill, P. G. Bray, S. R. Hawley, S. A. Ward, B. K. Park, *Pharmacol. Ther.* 77 (1998) 29–58.
- [13] G. Blauer, M. Akkawi, W. Fleischhacker, R. Hiessbock, *Chirality* 10 (1998) 556–563.
- [14] T. J. Egan, R. Hunter, C. H. Kaschula, H. M. Marques, A. Misplon, J. Walden, J. Med. Chem. 43 (2000) 283–291.
- [15] F. Zouhiri, J. F. Mouscadet, K. Mekouar, D. Desmaele, D. Savoure, H. Leh,
 F. Subra, M. Le Bret, C. Auclair, J. d'Angelo, J. Med. Chem. 43 (2000) 1533– 1540.
- [16] Y. L. Chen, K. C. Fang, J. Y. Sheu, S. L. Hsu, C. C. Tzeng, J. Med. Chem. 44 (2001) 2374–2377.
- [17] G. Roma, M. Di Braccio, G. Grossi, F. Mattioli, M. Ghia, *Eur. J. Med. Chem.* 35 (2000) 1021–1035.
- [18] M. Maguire, K. Sheets, K. Mcvety, A. Spada, A. Zilberstein, J. Med. Chem. 37 (1994) 2129–2137.

- [19] O. Billker, V. Lindo, M. Panico, A.E. Etienne, T. Paxton, A. Dell, M. Rogers, R.E. Sinden, H.R. Morris, *Nature* 392 (1998) 289–292.
- [20] R. Musiol, J. Jampilek, J.E. Nycz, M. Pesko, J. Carroll, K. Kralova, M. Vejsova,
 J. O'Mahony, A. Coffey, A. Mrozek, J. Polanski, *Molecules* 15 (2010) 288–304.
- [21] W. Cieslik, R. Musiol, J. E. Nycz, J. Jampilek, M. Vejsova, M. Wolff, B. Machura, J. Polanski, *Bioorg. Med. Chem.* 20 (2012) 6960–6968.
- [22] L. Ponikiewski, J. E. Nycz, Acta Crystallogr. E 65 (2009) O515.
- [23] D. W. Hollomon, I. Wheeler, K. Dixon, C. Longhurst, G. Skylakakis, *Pestic. Sci.* 51 (1997) 347–351.
- [24] P. Cabras, A. Angioni, V. L. Garau, F. M. Pirisi, F. Cabitza, M. Pala,
 G. A. Farris, J. Agric. Food Chem. 48 (2000) 6128–6131.
- [25] M. J. Fernández, J. Oliva, A. Barba, M. A. Cámara, J. Agric. Food Chem. 53 (2005) 6156–6161.
- [26] K. Kubo, T. Shimizu, S. Ohyama, H. Murooka, T. Nishitoba, S. Kato, Y. Kobayashi, M. Yagi, T. Isoe, K. Nakamura, T. Osawa, T. Izawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7 (1997) 2935–2940.
- [27] K. Kubo, S. Ohyama, T. Shimizu, A. Takami, H. Murooka, T. Nishitoba, S. Kato, M. Yagi, Y. Kobayashi, N. Iinuma, T. Isoe, K. Nakamura, H. Iijima, T. Osawa, T. Izawa, *Bioorg. Med. Chem.* 11 (2003) 5117–5133.
- [28] L. G. S. Brooker, F. M. Hamer, C. E. K. Mees, *JOSA* 23 (1933) 216–222.
- [29] B. Machura, J. Milek, J. Kusz, J. Nycz, D. Tabak, *Polyhedron* 27 (2008) 1121–1130.
- [30] S. Lytton, B. Mester, I. Dayan, H. Glickstein, J. Libman, A. Shanzer, Z. Cabantchik, *Blood* 81 (1993) 214–221.
- [31] J. Phillips, Chem. Rev. 56 (1956) 271–297.
- [32] V. A. Montes, R. Pohl, J. Shinar, P. Anzenbacher, *Chem. Eur. J.* 12 (2006) 4523–4535.
- [33] G. Pierucci, P. Danesino, Z. Für Rechtsmed. 86 (1981) 245–248.
- [34] Z. H. Skraup, Monatshefte Für Chem. 1 (1881) 316–318.
- [35] O. Doebner, W. Miller, Ber. 14 (1881) 2812–2817.
- [36] O. Doebner, W. Miller, Ber. 15 (1882) 3075–3079.
- [37] O. Doebner, W. Miller, Ber. 16 (1883) 2464–2472.
- [38] O. Doebner, W. Miller, Ber. 16 (1883) 1664–1667.
- [39] O. Doebner, W. Miller, Ber. 17 (1884) 1712–1721.

- [40] E. C. Franklin, F. W. Bergstrom, Chem. Rev. 35 (1944) 77–277.
- [41] P. Friedlaender, Ber. 15 (1882) 2572–2575.
- [42] P. Friedländer, C. F. Gohring, Ber. 16 (1883) 1833–1839.
- [43] W. Pfitzinger, J. Für Prakt. Chem. 33 (1886) 100–100.
- [44] W. Pfitzinger, J. Für Prakt. Chem. 38 (1888) 582–584.
- [45] S. Niementowski, Ber. 27 (1894) 1394–1403.
- [46] S. Niementowski, B. Orzechowski, Ber. 28 (1895) 2809–2822.
- [47] S. Niementowski, Ber. 38 (1905) 2044–2051.
- [48] J. Mortier, Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds, *Wiley*, 2016.
- [49] B. Galabov, D. Nalbantova, P. R. Schleyer, H. F. Schaefer, Acc. Chem. Res. 49 (2016) 1191–1199.
- [50] K. Godula, D. Sames, *Science* 312 (2006) 67–72.
- [51] J. E. Nycz, G. J. Malecki, J. Mol. Struct. 1032 (2013) 159–168.
- [52] M. Zhan, R. Xu, Y. Tian, H. Jiang, L. Zhao, Y. Xie, Y. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* (2015) 3370–3373.
- [53] W. A. Van Hook, *Nukleonika* 56 (2011) 217–240.
- [54] K. Sanderson, Nat. News 458 (2009) 269.
- [55] J. Szydłowski, Wymiana izotopowa i efekty izotopowe wodoru w układach z wiązaniem wodorowym, *Wydawnictwo Uniwersytetu Warszawskiego*, 1982.
- [56] T. Junk, W. J. Catallo, Chem. Soc. Rev. 26 (1997) 401–406.
- [57] M. Saljoughian, P. G. Williams, Curr. Pharm. Des. 6 (2000) 1029–1056.
- [58] W. J. S. Lockley, J. Label. Compd. Radiopharm. 50 (2007) 779–788.
- [59] J. Atzrodt, V. Derdau, T. Fey, J. Zimmermann, Angew. Chem. 46 (2007) 7744–7765.
- [60] J. Atzrodt, V. Derdau, J. Label. Compd. Radiopharm. 53 (2010) 674-685.
- [61] Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Synlett* (2012) 959–972.
- [62] A. Martins, M. Lautens, Org. Lett. 10 (2008) 4351–4353.
- [63] A. K. Greene, L. T. Scott, J. Org. Chem. 78 (2013) 2139–2143.
- [64] M. H. G. Prechtl, M. Hoelscher, Y. Ben-David, N. Theyssen, R. Loschen, D. Milstein, W. Leitner, *Angew. Chem.* 46 (2007) 2269–2272.
- [65] M. H. Emmert, J. B. Gary, J. M. Villalobos, M. S. Sanford, Angew. Chem. 49 (2010) 5884–5886.
- [66] S. Ma, G. Villa, P. S. Thuy-Boun, A. Homs, J. Q. Yu, Angew. Chem. 53 (2014) 734–737.
- [67] M. C. Lehman, J. B. Gary, P. D. Boyle, M. S. Sanford, E. A. Ison, ACS Catal. 3 (2013) 2304–2310.
- [68] J. Horiuti, M. Polanyi, Nature 134 (1934) 377-378.
- [69] I. Horiuti, M. Polanyi, Trans. Faraday Soc. 30 (1934) 1164–1172.
- [70] C. K. Ingold, C. G. Raisin, C. L. Wilson, *Nature* 134 (1934) 734.
- [71] C. K. Ingold, C. G. Raisin, C. L. Wilson, C. R. Bailey, B. Topley, J. Chem. Soc. (1936) 915–925.
- [72] C. C. Tong, K. C. Hwang, J. Phys. Chem. C 111 (2007) 3490-3494.
- [73] N. J. Rolfe, M. Heeney, P. B. Wyatt, A. J. Drew, T. Kreouzis, W. P. Gillin, Synth. Met. 161 (2011) 608–612.
- [74] G. Booth, Nitro Compounds, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley, 2000.
- [75] J. Wilbrand, Justus Liebigs Ann. Chem. 128 (1863) 178–179.
- [76] A. Laurent, Ann. Chim. Phys. 3 (1841) 195–228.
- [77] J. J. Blanksma, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas Belg. 23 (1904) 125–130.
- [78] K. Mertens, Ber. 10 (1877) 995–996.
- [79] E. Mitscherlich, Ann. Rev. Phys. Chem. 31 (1834) 625–631.
- [80] K. Schofield, Aromatic Nitration, CUP Archive, 1980.
- [81] S. Kuhn, G. Olah, J. Am. Chem. Soc. 83 (1961) 4564-4571.
- [82] G. Olah, S. Kuhn, S. Flood, J. Am. Chem. Soc. 83 (1961) 4571-4580.
- [83] G. Olah, S. Flood, S. Kuhn, J. Am. Chem. Soc. 83 (1961) 4581-4585.
- [84] G. Olah, S. Kuhn, J. Am. Chem. Soc. 84 (1962) 3684-3687.
- [85] B. Murugasu-Oei, T. Dick, Int. J. Antimicrob. Agents. 18 (2001) 579–582.
- [86] G. Sbardella, A. Mai, M. Artico, M. G. Setzu, G. Poni, P. La Colla, *Il Farm.* 59 (2004) 463–471.
- [87] V. V. Kouznetsov, L. Y. V. Mendez, B. Tibaduiza, C. Ochoa, D. M. Pereira, J. J. N. Ruiz, C. F. Portillo, S. M. Serrano, A. G. Barrio, A. Bahsas, J. Amaro-Luis, Arch. Pharm. (Weinheim) 337 (2004) 127–132.
- [88] J. Sopkova-de Oliveira Santos, P. Verhaeghe, J. F. Lohier, P. Rathelot, P. Vanelle, S. Rault, *Acta Crystallogr. C.* 63 (2007) 0643-0645.
- [89] S. Vangapandu, M. Jain, R. Jain, S. Kaur, P. Pal Singh, *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 2501–2508.

- [90] G. Wielgosz-Collin, M. Duflos, P. Pinson, G. L. Baut, P. Renard, C. Bennejean, J. Boutin, M. Boulanger, J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 17 (2002) 449–453.
- [91] E. Torok, E. Moran, F. Cooke, Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology, OUP Oxford, 2009.
- [92] F. W. Fraunfelder, F. T. Fraunfelder, Am. J. Ophthalmol. 156 (2013) 420-422.
- [93] D. L. H. Williams, Nitrosation Reactions and the Chemistry of Nitric Oxide, Elsevier, 2004.
- [94] R. N. Loeppky, E. L. Teuten, E. Q. Tang, N. Power, Chem. Res. Toxicol. 16 (2003) 1663.
- [95] C. Altuğ, Y. Dürüst, M. C. Elliott, B. M. Kariuki, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 4919–4921.
- [96] J. H. Atherton, R. B. Moodie, D. R. Noble, J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 2 8 (2000) 1775.
- [97] E. Bosch, J.K. Kochi, J. Org. Chem. 59 (1994) 5573–5586.
- [98] A. Boughriet, M. Wartel, Int. J. Chem. Kinet. 25 (1993) 383-397.
- [99] A. Marchal, M. Melguizo, M. Nogueras, A. Sanchez, J. N. Low, Synlett (2002) 255–258.
- [100] H. Schmid, G. Muhr, P. Riedl, Angew. Chem. 4 (1965) 966-995.
- [101] H. Schmid, P. Riedl, Monatshefte Chem. 98 (1967) 1783-1792.
- [102] P. Collings, K. Almallah, G. Stedman, J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 2. (1975) 1734–1735.
- [103] D. Williams, J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 2. (1977) 128–138.
- [104] E. Hughes, C. Ingold, J. Ridd, J. Chem. Soc. (1958) 88-98.
- [105] J. Kroupa, M. Matrka, Collect. Czechoslov. Chem. Commun. 35 (1970) 2187.
- [106] M. Behforouz, J. Haddad, W. Cai, M. B. Arnold, F. Mohammadi, A. C. Sousa,
 M. A. Horn, J. Org. Chem. 61 (1996) 6552–6555.
- [107] S. Clavier, Ø. Rist, S. Hansen, L.O. Gerlach, T. Högberg, J. Bergman, Org. Biomol. Chem. 1 (2003) 4248–4253.
- [108] I. Sosič, B. Mirković, K. Arenz, B. Štefane, J. Kos, S. Gobec, J. Med. Chem. 56 (2013) 521–533.
- [109] E. S. Hanrahan, M. R. Chakrabarty, J. Magn. Reson. 2 (1970) 19-22.
- [110] H. Gershon, M. W. Mcneil, J. Heterocycl. Chem. 9 (1972) 659-667.
- [111] A. I. Ermakov, V. G. Voronin, V. I. Nelyubin, E. I. Oblapenko, A. A. Sorokin, N. I. Epshtein, I. D. Muravskaya, *Pharm. Chem. J.* 19 (1985) 129–134.

- [112] K. Majerz-Maniecka, R. Musiol, W. Nitek, B. J. Oleksyn, J.F. Mouscadet, M. L. Bret, J. Polanski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16 (2006) 1005–1009.
- [113] S. S. Chhajed, P. Manisha, V. A. Bastikar, H. Animeshchandra, V. N. Ingle, C. D. Upasani, S. S. Wazalwar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20 (2010) 3640–3644.
- [114] S. Bhat, J. S. Shim, F. Zhang, C. R. Chong, J. O. Liu, Org. Biomol. Chem. 10 (2012) 2979–2992.
- [115] A. I. Cherkesov, V. S. Tonkoshkurov, J. Anal. Chem. USSR 26 (1971) 1301.
- [116] P. Griess, Justus Liebigs Ann. Chem. 137 (1866) 39-91.
- [117] R. Zhao, C. Tan, Y. Xie, C. Gao, H. Liu, Y. Jiang, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 3805–3809.
- [118] S. M. Abdallah, Arab. J. Chem. 5 (2012) 251-256.
- [119] J. H. Ziegler, M. Locher, Ber. 20 (1887) 834-840.
- [120] R. Sankar, S. Vijayalakshmi, S. Subramanian, S. Rajagopan, T. Kaliyappan, Eur. Polym. J. 43 (2007) 4639–4646.
- [121] E. Berl, H. H. Saenger, Z. Für Anorg. Allg. Chem. 202 (1931) 113–134.
- [122] J. M. Tedder, G. Theaker, Tetrahedron 5 (1959) 288-292.
- [123] E. Węglarz-Tomczak, Ł. Górecki, Chemik 1 (2012) 1298-1307.
- [124] Z. Mahimwalla, K. G. Yager, J. Mamiya, A. Shishido, A. Priimagi, C. J. Barrett, *Polym. Bull.* 69 (2012) 967–1006.
- [125] D. R. C. Matazo, R. A. Ando, A. C. Borin, P. S. Santos, J. Phys. Chem. A 112 (2008) 4437–4443.
- [126] J. L. Sadler, A. J. Bard, J. Am. Chem. Soc. 90 (1968) 1979–1989.
- [127] A. Ghanadzadeh Gilani, M. Moghadam, M. S. Zakerhamidi, E. Moradi, Dyes Pigments 92 (2012) 1320–1330.
- [128] S. Vijayalakshmi, S. Subramanian, S. Rajagopan, T. Kaliyappan, J. Appl. Polym. Sci. 101 (2006) 1506–1510.
- [129] Y. F. Cheng, D. T. Zhao, M. Zhang, Z. Q. Liu, Y. F. Zhou, T. M. Shu, F. Y. Li, T. Yi, C. H. Huang, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 6413–6416.
- [130] Z. Huang, X. G. Wang, J. Chang, Asian J. Chem. 22 (2010) 365–372.
- [131] A. Z. El-Sonbati, R. M. Issa, A. M. A. El-Gawad, Spectrochim. Acta. A 68 (2007) 134–138.
- [132] A. F. Shoair, A. A. El-Bindary, A. Z. El-Sonbati, R. M. Younes, Spectrochim. Acta. A 57 (2001) 1683–1691.
- [133] A. T. Mubarak, J. Coord. Chem. 60 (2007) 1731-1747.

- [134] A. T. Mubarak, A. Z. El-Sonbati, S. M. Ahmed, J. Coord. Chem. 60 (2007) 1877–1890.
- [135] W. U. Fang-Ying, T. A. N. Xiao-Fang, H. U. Mei-Hua, W. Yu-Xiao, Acta Chim. Sin. 62 (2004) 1451–1454.
- [136] S. R. Shukla, R. S. Pai, Sep. Purif. Technol. 43 (2005) 1-8.
- [137] J. Phillips, S. Price, J. Am. Chem. Soc. 73 (1951) 1875–1876.
- [138] M. Z. Shah, M. Sarwar, M. K. Bhatty, Pak. J. Sci. Ind. Res. 10 (1967) 246-247.
- [139] H. Atacag Erkurt, Biodegradation of Azo Dyes, Springer, 2010.
- [140] C. Friedel, J. M. Crafts, Compt Rend. 84 (1877) 1392-1395.
- [141] C. Friedel, J. M. Crafts, Compt Rend. 84 (1877) 1450-1454.
- [142] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, Beilstein J. Org. Chem. 6 (2010) 6.
- [143] C. C. Price, The Alkylation of Aromatic Compounds by the Friedel-Crafts Method, Organic Reaction, Wiley, 2004.
- [144] J. K. Groves, Chem. Soc. Rev. 1 (1972) 73-97.
- [145] S. C. Eyley, The Aliphatic Friedel–Crafts Reaction, B.M. Trost, I. Fleming, Comprehensive Organic Synthesis, Oxford, 1991, 707–731.
- [146] H. Heaney, The Bimolecular Aromatic Friedel–Crafts Reaction, B.M. Trost,I. Fleming, Comprehensive Organic Synthesis, *Oxford*, 1991, 733–752.
- [147] E. Veverkova, B. Gotov, R. Mitterpach, S. Toma, Collect. Czechoslov. Chem. Commun. 65 (2000) 644–650.
- [148] C. O. Kangani, B. W. Day, Org. Lett. 10 (2008) 2645-2648.
- [149] R. D. Haworth, J. Chem. Soc. (1932) 1125–1133.
- [150] E. Berliner, Org. React. 5 (1948) 229–289.
- [151] F. Guenadil, H. Aichaoui, M. Liacha, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 177 (2002) 755–757.
- [152] F. Guenadil, H. Aichaoui, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 177 (2002) 2633–2638.
- [153] E. Uhlemann, W. Mickler, E. Ludwig, E. Ludwig, G. Klose, J. Für Prakt. Chem. 323 (1981) 521–524.
- [154] K. Matsumura, J. Am. Chem. Soc. 52 (1930) 4433-4436.
- [155] K. Rosenmund, G. Karst, Arch. Pharm. (Weinheim) 279 (1941) 154–167.
- [156] S. Manahan, Environmental Chemistry, CRC Press, 2009.
- [157] C. H. Chen, J. C. Batista Ferreira, E. R. Gross, D. Mochly-Rosen, *Physiol. Rev.* 94 (2014) 1–34.

- [158] L. Battinelli, C. Daniele, M. Cristiani, G. Bisignano, A. Saija, G. Mazzanti, *Phytomedicine* 13 (2006) 558–563.
- [159] R. F. Floyd, Use of formalin in parasite, (1996).
- [160] A. R. Mahjoub, S. Ghammami, M. Z. Kassaee, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 4555–4557.
- [161] A. Vilsmeier, A. Haack, Ber. 60 (1927) 119–122.
- [162] E. Campaigne, W. L. Archer, Org. Synth. 33 (1953) 27.
- [163] H. Schiff, Ber. 5 (1872) 661–664.
- [164] K. Reimer, Ber. 9 (1876) 423-424.
- [165] K. Reimer, F. Tiemann, Ber. 9 (1876) 824-828.
- [166] F. Tiemann, K. L. Reimer, Ber. 10 (1877) 1562-1576.
- [167] I. Moritani, S. I. Murahashi, M. Nishino, K. Kimura, H. Tsubomura, *Tetrahedron Lett.* 7 (1966) 373–378.
- [168] F. D'Souza, E. Maligaspe, M. E. Zandler, N. K. Subbaiyan, K. Ohkubo,
 S. Fukuzumi, J. Am. Chem. Soc. 130 (2008) 16959–16967.
- [169] H. Fiedler, Arch. Pharm. (Weinheim) 293 (1960) 609-621.
- [170] J. A. González-Vera, E. Luković, B. Imperiali, J. Org. Chem. 74 (2009) 7309– 7314.
- [171] C. Jiang, W. He, Z. Tai, J. Ouyang, Spectrochim. Acta. A 56 (2000) 1399–1407.
- [172] M. Gąsiorowska, J. Typek, J. A. Soroka, M. J. Sawicka, E. K. Wróblewska, N. Guskos, G. Żołnierkiewicz, Spectrochim. Acta. A 124 (2014) 300–307.
- [173] É. Knipping, I. U. Roche, S. Dufresne, N. McGregor, W. G. Skene, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 4385–4387.
- [174] A. El-Dissouky, A. Z. El-Sonbati, Transit. Met. Chem. 11 (1986) 112-115.
- [175] A. Z. El-Sonbati, A. El-Dissouky, Transit. Met. Chem. 12 (1987) 256–260.
- [176] F. Przystal, J. P. Phillips, J. Heterocycl. Chem. 4 (1967) 131–132.
- [177] A. Z. El-Sonbati, Spectrosc. Lett. 30 (1997) 459-472.
- [178] A. R. Mubarak, O. M. E. Elshami, A. A. Azhari, Soil Tillage Res. 84 (2005) 1-6.
- [179] A. T. Mubarak, Spectrochim. Acta. A 65 (2006) 1197–1207.
- [180] R. N. Sen, S. K. Ray, J. Indian Chem. Soc. 9 (1932) 173.
- [181] Z. Wang, Reimer-Tiemann Reaction, Wiley, 2010.
- [182] S. Norn, H. Permin, P. R. Kruse, E. Kruse, Dan. Med. Arbog. 37 (2009) 79-98.
- [183] S. Enayat, S. Banerjee, Nutr. Cancer. 66 (2014) 999–1008.
- [184] H. Kolbe, Justus Liebigs Ann. Chem. 113 (1860) 125–127.

- [185] Z. Wang, Kolbe-Schmidt Reaction, Wiley, 2010.
- [186] R. Schmitt, J. Für Prakt. Chem. 31 (1885) 397-411.
- [187] O. Baine, G. F. Adamson, J. W. Barton, J. L. Fitch, D. R. Swayampati, H. Jeskey, J. Org. Chem. 19 (1954) 510–514.
- [188] I. Stanescu, L. E. K. Achenie, Chem. Eng. Sci. 61 (2006) 6199-6212.
- [189] I. Stanescu, R. R. Gupta, L. E. K. Mol. Simul. 32 (2006) 279–290.
- [190] Z. Markovic, J. P. Engelbrecht, S. Markovic, J. Phys. Sci. 57 (2002) 812-818.
- [191] U. Hanefeld, H. G. Floss, H. Laatsch, J. Org. Chem. 59 (1994) 3604–3608.
- [192] J. Hales, J. Jones, A. Lindsey, J. Chem. Soc. (1954) 3145-3151.
- [193] J. Hales, J. Jones, A. Lindsey, Chem. Ind. (1954) 49.
- [194] R. E. Dinnebier, M. Pink, J. Sieler, P. Norby, P. W. Stephens, *Inorg. Chem.* 37 (1998) 4996–5000.
- [195] C. Caris, P. Baret, J. L. Pierre, G. Serratrice, Tetrahedron 52 (1996) 4659-4672.
- [196] K. Mekouar, J. F. Mouscadet, D. Desmaële, F. Subra, H. Leh, D. Savouré, C. Auclair, J. d'Angelo, J. Med. Chem. 41 (1998) 2846–2857.
- [197] D. Gudat, J. E. Nycz, J. Polanski, Magn. Reson. Chem. 46 (2008) 115-119.
- [198] R. Schiller, G. Scozzafava, A. Tumber, J. R. Wickens, J. T. Bush, G. Rai, C. Lejeune, H. Choi, T. L. Yeh, M. C. Chan, B. T. Mott, J. S. O. McCullagh, D. J. Maloney, C. J. Schofield, A. Kawamura, *Chem. Med. Chem.* 9 (2014) 566–571.
- [199] M. Matsugi, F. Tabusa, J. Minamikawa, Tetrahedron Lett. 41 (2000) 8523-8525.
- [200] J. E. Nycz, M. Szala, G. J. Malecki, M. Nowak, J. Kusz, Spectrochim. Acta A 117 (2014) 351–359.
- [201] M. Szala, J. E. Nycz, G. J. Malecki, J. Mol. Struct. 1071 (2014) 34-40.
- [202] R. Sokolová, J. E. Nycz, S. Ramešová, J. Fiedler, I. Degano, M. Szala, V. Kolivoška, M. Gál, J. Phys. Chem. B 119 (2015) 6074–6080.
- [203] R. Sokolova, S. Ramesova, J. Fiedler, V. Kolivoska, I. Degano, M. Gal, M. Szala, J. E. Nycz, XXXV Mod. Elektrochem. Metody (2015) 204–208.
- [204] J. G. Małecki, A. Maroń, J. Palion, J. E. Nycz, M. Szala, *Transit. Met. Chem.* 39 (2014) 755–762.
- [205] M. Szala, J. E. Nycz, G. J. Malecki, R. Sokolova, S. Ramesova, A. Switlicka-Olszewska, R. Strzelczyk, R. Podsiadly, B. Machura, *Dyes Pigments* 142 (2017) 277–292.
- [206] İ. Şener, F. Karcı, N. Ertan, E. Kılıç, Dyes Pigments 70 (2006) 143-148.

- [207] M. Sato, Y. Kitamura, N. Yoshimura, H. Yamataka, J. Org. Chem. 74 (2009) 1268–1274.
- [208] K. Lammertsma, P. V. Bharatam, J. Org. Chem. 65 (2000) 4662-4670.
- [209] J. G. Małecki, I. Łakomska, A. Maroń, M. Szala, M. Fandzloch, J. E. Nycz, J. Lumin. 161 (2015) 382–388.
- [210] R. W. Alder, L. Chaker, F. P. V. Paolini, Chem. Commun. (2004) 2172-2173.
- [211] T. Schulz, D. Weismann, L. Wallbaum, R. Guthardt, C. Thie, M. Leibold, C. Bruhn, U. Siemeling, *Chem. Eur. J.* 21 (2015) 14107–14121.
- [212] W. L. F. Armarego, C. Chai, Purification of Laboratory Chemicals, Butterworth-Heinemann, 2013.
- [213] O. V. Larionov, D. Stephens, A. Mfuh, G. Chavez, Direct, Org. Lett. 16 (2014) 864–867.
- [214] K. Uchiyama, A. Ono, Y. Hayashi, K. Narasaka, Bull. Chem. Soc. Jpn. 71 (1998) 2945–2955.
- [215] P. Wangtrakuldee, M. S. Byrd, C. G. Campos, M. W. Henderson, Z. Zhang, M. Clare, A. Masoudi, P. J. Myler, J. R. Horn, P. A. Cotter, T. J. Hagen, ACS Med. Chem. Lett. 4 (2013) 699–703.
- [216] G. A. Ramann, B. J. Cowen, Tetrahedron Lett. 56 (2015) 6436–6439.
- [217] C. C. Thinnes, A. Tumber, C. Yapp, G. Scozzafava, T. Yeh, M. C. Chan, T. A. Tran, K. Hsu, H. Tarhonskaya, L. J. Walport, S. E. Wilkins, E. D. Martinez, S. Müller, C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe, P. E. Brennan, A. Kawamura, C. J. Schofield, *Chem. Commun.* 51 (2015) 15458–15461.
- [218] M. Petit, C. Tran, T. Roger, T. Gallavardin, H. Dhimane, F. Palma-Cerda, M. Blanchard-Desce, F. C. Acher, D. Ogden, P. I. Dalko, *Org. Lett.* 14 (2012) 6366–6369.
- [219] D. Wang, D. Kuang, F. Zhang, C. Yang, X. Zhu, Adv. Synth. Catal. 357 (2015) 714–718.
- [220] S. Bhat, J. S. Shim, F. Zhang, C. R. Chong, J. O. Liu, Org. Biomol. Chem. 10 (2012) 2979–2992.
- [221] T. Matsuo, A. Musashi, Y. Naito, J. Pharm. Soc. Jpn. 72 (1952) 1456-1459.
- [222] D. E. Stephens, G. Chavez, M. Valdes, M. Dovalina, H. D. Arman, O. V. Larionov, Org. Biomol. Chem. 12 (2014) 6190–6199.
- [223] G. Malecki, J. E. Nycz, E. Ryrych, L. Ponikiewski, M. Nowak, J. Kusz, J. Pikies, J. Mol. Struct. 969 (2010) 130–138.

- [224] P. K. Sharma, R. N. Khanna, Monatshefte Für Chem. 116 (1985) 353–356.
- [225] A. Z. El-Sonbati, M. A. Diab, A. A. El-Bindary, G. G. Mohamed, S. M. Morgan,
 M. I. Abou-Dobara, S. G. Nozha, *J. Mol. Liq.* 215 (2016) 423–442.
- [226] N. A. Voloshin, A. V. Chernyshev, S. O. Bezuglyi, A. V. Metelitsa, E. N. Voloshina, V. I. Minkin, *Russ. Chem. Bull.* 57 (2008) 151.

7. Wykaz skrótów

- S_EAr aromatyczna substytucja elektrofilowa
- FZ-41 kwas 2-[(*E*)-2-(3,4-dihydroksy-5-metoksyfenylo)etenylo]-8hydroksychinolino-7-karboksylowy
- HIV (ang. *Human Immunodeficiency Virus*) wirus zespołu nabytego braku odporności
- PDGF (ang. *Platelet-Derived Growth Factor*) płytkopochodny czynnik wzrostu
- CDKs (ang. Cyclin-Dependend Kinases) kinazy cyklino-zależne
- OLED (ang. *Organic Light-Emitting Diodes*) organiczna dioda elektroluminescencyjna
- NBO (ang. Natural Bond Orbital) naturalne orbitale wiązań
- DVD-R (ang. *Digital Versatile Disc Recordable*) cyfrowa płyta wizyjnodźwiękowa jednokrotnego nagrywania
- DNA (ang. DeoxyriboNucleic Acid) kwas deoksyrybonukleinowy
- RNA (ang. RiboNucleic Acid) kwas rybonukleinowy
- AIBN azobis(izobutyronitryl)
- TMAFC fluorochromian(VI) tetrametyloamoniowy
- PCC chlorochromianu(VI) pirydyny
- E^+ elektrofil
- HOMO (ang. *Highest Occupied Molecular Orbital*) najwyższy obsadzony orbital molekularny
- LUMO (ang. *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) najniższy nieobsadzony orbital molekularny
- EDG (ang. *Electron Donating Group*) elektronodonorowe grupy funcyjne
- EWG (ang *Electron Withdrawing Group*) grupy funkcyjne wyciągające elektrony
- TBAPF₆ heksafluorofosforan tetrabutyloamoniowy
- PPh₃ trifenylofosfina
- λ_{exc} maksimum ekscytacji
- λ_{em} maksimum emisji
- τ czas życia

- $\Phi_{\rm em}$ wydajność kwantowa emisji
- E_p^{OX} potencjał utleniania
- E_p^{RED} potencjał redukcji
- DMF *N*,*N*-dimetyloformamid
- DMSO dimetylosulfotlenek
- THF tetrahydrofuran
- ACN acetonitryl
- t.t. temperatura topnienia
- t.w. temperatura wrzenia
- t_r czas retencji
- CCDC (ang. *Cambridge Crystallographic Data Centre*)
- EI (ang. *Electron Ionisation*) jonizacja elektronami
- ESI (ang. *Electrospray*) elektrorozpylanie
- FAB (ang. Fast-Atom Bombardment) bombardowanie szybkimi elektronami
- IT-TOF (ang. *Ion Trap Time Of Flight*) pułapka jonowa analizator czasu przelotu

8. Dorobek naukowy

8.1. Publikacje

- 1. J. E. Nycz, **M. Szala**, G. J. Małecki, M. Nowak, J. Kusz; Synthesis, spectroscopy and computational studies of selected hydroxyquinolines and their analogues; *Spectrochim. Acta A* 117 (2014) 351-359.
- M. Szala, J. E. Nycz, G. J. Małecki; New approaches to the synthesis of selected hydroxyquinolines and their hydroxyquinoline carboxylic acid analogues; *J. Mol. Struct.* 1071 (2014) 34-40.
- J. G. Małecki, A. Maroń, J. Palion, J. E. Nycz, M. Szala; A copper(I) phosphine complex with 5,7-dinitro-2-methylquinolin-8-ol as co-ligand; *Transit. Metal Chem.* 39 (2014) 755-762.
- A. M. Maroń, J. G. Małecki, M. A. Szala, J. E. Nycz; Luminescent phosphine ruthenium(II) complexes with 8-hydroxyquinoline derivative ligands; *J. Lumin*. 169 (2016) 765-772.
- J. G. Małecki, I. Łakomska, A. Maroń, M. Szala, M. Fandzloch, J. E. Nycz; Phosphorescent emissions of phosphine copper(I) complexes bearing 8-hydroxyquinoline carboxylic acid analogue ligands; *J. Lumin.* 161 (2015) 382-388.
- R. Sokolová, J. E. Nycz, S. Ramešová, J. Fiedler, I. Degano, M. Szala, V. Kolivoška, M. Gál; Electrochemistry and spectroelectrochemistry of bioactive hydroxyquinolines: a mechanistic study; *J. Phys. Chem. B* 119 (2015) 6074-6080.
- R. Sokolová, S. Ramešová, J. Fiedler, V. Kolivoška, I. Degano, M. Gál, M. Szala, J. E. Nycz; Reduction and oxidation of hydroxyquinolines in acetonitrile and dimethylsulfoxide; *XXXV Moderni Elektrochemicke Metody* (2015) 204-208.
- 8. J. E. Nycz, K. Czyż, **M. Szala**, J. G. Małecki, G. Shaw, B. Gilmore, M. Jon; Synthesis, spectroscopy and computational studies of some novel

(pi)-conjugated vinyl N-alkylated quinolinium salts and their precursor's; *J. Mol. Struct.* 1106 (2016) 416-423.

- J. E. Nycz, T. Paździorek, G. Małecki, M. Szala; Identification and derivatization of selected cathinones by spectroscopic studies; *Forensic Sci. Int.* 266 (2016) 416-426.
- 10. A. Świtlicka, T. Klemens, B. Machura, E. Schab-Balcerzak, K. Laba, M. Łapkowski, M. Grucela, J. Nycz, M. Szala, M. Kania; Rhenium(I) complexes with phenanthrolines bearing electron withdrawing Cl and electron donating CH₃ substituents - synthesis, photophysical, thermal and electrochemical properties with electroluminescence ability; *RSC Adv.* 6 (2016) 112908-112918.
- 11. M. Szala, J. E. Nycz, G. J. Małecki, R. Sokolová, S. Ramešová, A. Świtlicka-Olszewska, R. Strzelczyk, R. Podsiadły, B. Machura; Synthesis of 5-azo-8hydroxy-2-methylquinoline dyes and relevant spectroscopic, electrochemical and computational studies; *Dyes Pigments* 142 (2017) 277-292.

Dane z bazy Web of Science na dzień 16.06.2017 r.

Indeks Hirscha = **3**

Sumaryczny Impact Factor = 25,545

Sumaryczna liczba punktów MNiSW = 300

Cytowania = 26

8.2. Zgłoszenia patentowe

- R. Podsiadły, R. Strzelczyk, A. Kowalska, M. Szala, G. J. Małecki, J. E. Nycz; Związki 2-metyloazochinolinowe oraz ich zastosowanie; 03.10.2014, P. 409696.
- M. Szala, K. Czyż, R. Jędrszczyk, K. Kuna, J. Nycz, B. Feist, R. Podsiadły, R. Strzelczyk, A. Grzelakowska, J. Namieśnik, J. Gębicki, D. Konopacka-Łyskawa; Sposób sorpcji jonów metali ciężkich oraz tkanina poliestrowa do realizacji tego sposobu; 02.03.2015, P. 411446.

 B. Feist, J. Nycz, E. Schab-Balcerzak, R. Sitko, M. Szala, K. Kocot, J. Wantulok, J. Kuczera, B. Ośmiałowski, I. Grela, K. Mroczyńska; Sposób sorpcji jonów metali oraz tlenek grafenu modyfikowany pochodnymi 1,10-fenantroliny; 23.02.2017, P. 420628.

8.3. Udział w konferencjach krajowych i zagranicznych

8.3.1. Wystąpienia ustne

- M. Szala, J. E. Nycz, J. G. Małecki; Hydroksyazochinoliny; synteza, badania spektroskopowe i strukturalne oraz ich zastosowanie; Pomiędzy Naukami – zjazd fizyków i chemików, Chorzów, 26 wrzesień 2014.
- M. Szala, K. Czyż, J. E. Nycz; The GC-MS investigation of hydrogendeuterium exchange among selected 1,10-phenanthroline-4,7-diones; XXXVIIIth Chromatographic Symposium, Szczyrk, 26 – 29 maj 2015.
- M. Szala, K. Czyż, J. E. Nycz; Stained polyester fabrics by azohydroxyquinoline derivatives for separation of heavy metal ions; IInd International Forum on Ecological Building, Green Energy and Pure Water, Ustroń 27 – 29 maj 2015.
- M. Szala, J. E. Nycz; Tkanina poliestrowa wybarwiona związkami azohydroksychinolinowymi jako nowy materiał filtracyjny; I Forum remediacji, rewitalizacji i zielonej energii Revita Park, Katowice 29 czerwiec 2015.
- M. Szala, J. E. Nycz; Nowe materiały sorpcyjne oparte o włókna poliestrowe wybarwione azohydroksychinolinami; VI Nowoczesne metody doświadczalne w fizyce, chemii i inżynierii, Lublin 27 – 29 listopad 2015.

8.3.2. Plakaty konferencyjne

 M. Wiącek, M. Szala, J. E. Nycz; Funkcjonalizacja pochodnych hydroksychinolin za pomocą karbenów typu Fischera; 55. PTChem, Białystok, 16 – 20 wrzesień 2012.

- M. Siołek, M. Szala, J. E. Nycz; Synteza analogów FZ-41 zawierających fosfor, siarkę lub fluor jako modeli mających na celu lepsze poznanie mechanizmu inhibicji wirusa HIV; 55. PTChem, Białystok, 16 – 20 wrzesień 2012.
- M. Szala, J. E. Nycz; Nowe spojrzenie na mechanizm reakcji Reimera-Tiemanna; Pomiędzy Naukami – zjazd fizyków i chemików, Chorzów, 5 październik 2012.
- M. Szala, J. E. Nycz, G. J. Małecki; Synteza, charakterystyka strukturalna i spektroskopowa wybranych hydroksychinolin i ich analogów; Pomiędzy Naukami – zjazd fizyków i chemików, Chorzów, 27 wrzesień 2013.
- M. Szala, K. Wojciechowska, J. E. Nycz, J. G. Małecki; Synteza, charakterystyka strukturalna i spektroskopowa wybranych azochinolin; VIII Seminarium Naukowe: "Aktualne Problemy Chemii Analitycznej", Katowice, 16 maj 2014.
- M. Szala, A. Dolot, N. Gajer, K. Czyż, J. E. Nycz; Analiza GC/MS wybranych pochodnych 8-hydroksy-2-metylochinoliny; VIII Seminarium Naukowe: "Aktualne Problemy Chemii Analitycznej", Katowice, 16 maj 2014.
- K. Czyż, M. Szala, J. E. Nycz, J. G. Małecki; Synteza i charakterystyka spektroskopowa soli styrylochinoliniowych; VIII Seminarium Naukowe: "Aktualne Problemy Chemii Analitycznej", Katowice, 16 maj 2014.
- M. Szala, J. E. Nycz, J. G. Małecki, K. Czyż, J. Rzepa; GC/MS spectra for 8-hydroxy-2-methylquinoline derivatives; XXXVIIth Chromatographic Symposium, Szczyrk, 11 – 13 czerwiec 2014.
- J. Konieczkowska, M. Szala, M. Wójtowicz, M. Siwy, A. Sobolewska, J. Nycz, E. Schab-Balcerzak; New azo-poly(etherimide)s for photonic and optoelectronic applications; Silesian Meetings on Polymer Materials POLYMAT 60, Zabrze, 30 czerwiec – 1 lipiec 2014.
- A. M. Maroń, J. G. Małecki, J. Nycz, M. Szala; Luminescent phosphine ruthenium(II) complexes with 8-hydroxyquinoline derivatives ligands; 17th International Conference on Luminescence and Optical Spectroscopy of Condensed Matter, Wrocław, 13 – 18 lipiec 2014.

- M. Szala, J. E. Nycz, A. Świtlicka-Olszewska, A. Maroń, K. Czyż, R. Strzelczyk, J. G. Małecki, R. Podsiadły, B. Machura; Synthesis, investigations of the absorption spectra and application of dyes derived from hydroxyazoquinolines; 7th Central Europe Conference Chemistry towards Biology, Katowice, 9 – 12 wrzesień 2014.
- M. Szala, A. Świtlicka-Olszewska, A. Maroń, K. Czyż, R. Jędrszczyk, K. Kuna,
 J. E. Nycz; Synteza, charakterystyka spektroskopowa wybranych hydroksyazochinolin i ich kompleksów; Zjazd Zimowy SSPTChem, Wrocław, 13 grudzień 2014.
- K. Czyż, M. Szala, K. Kuna, R. Jędrszczyk, J. E. Nycz; Mezomeria oraz badania spektroskopowe winylowych pochodnych soli chinoliniowych; Zjazd Zimowy SSPTChem, Wrocław, 13 grudzień 2014.
- M. Szala, K. Czyż, R. Jędrszczyk, K. Kuna, M. Zawiązalec, T. Paździorek, J. E. Nycz; MS spectra for dyes hydroxyazoquinoline derivatives; 33rd Informal Meeting on Mass Spectrometry, Szczyrk, 10 – 13 maj 2015.
- K. Czyż, M. Szala, R. Jędrszczyk, K. Kuna, M. Zawiązalec, T. Paździorek, J. E. Nycz; Synthesis of selected 1,10-phenantrolines; GC/MS investigation; 33rd Informal Meeting on Mass Spectrometry, Szczyrk, 10 13 maj 2015.
- 16. M. Szala, R. Jędrszczyk, K. Czyż, B. Feist, J. E. Nycz; Sorpcja jonów metali ciężkich za pomocą tkanin poliestrowych wybarwionych związkami azohydroksychinolinowymi; IX Seminarium Naukowe: "Aktualne Problemy Chemii Analitycznej", Katowice, 15 maj 2015.
- K. Czyż, M. Szala, J. Nycz; Synteza i charakterystyka spektroskopowa pochodnych 1,10-fenantroliny; IX Seminarium Naukowe: "Aktualne Problemy Chemii Analitycznej", Katowice, 15 maj 2015.
- K. Czyż, M. Szala, J. E. Nycz; Synthesis of 1,10-phenanthroline derivatives; the GC-MS investigarion; XXXVIIIth Chromatographic Symposium, Szczyrk, 26 – 29 maj 2015.
- 19. J. Wantulok, K. Byrdy, K. Czyż, **M. Szala**, J. E. Nycz; Wpływ domieszek organicznych na wybrane właściwości perowskitów; IInd International Forum

on Ecological Building, Green Energy and Pure Water, Ustroń 27 – 29 maj **2015**.

- 20. K. Byrdy, J. Wantulok, K. Czyż, M. Szala, J. E. Nycz; Modyfikacja tlenku grafenu za pomocą wybranych pochodnych 1,10-fenantroliny; IInd International Forum on Ecological Building, Green Energy and Pure Water, Ustroń 27 – 29 maj 2015.
- R. Jędrszczyk, M. Szala, K. Czyż, J. E. Nycz; Synteza azohydroksychinolin jako sorbentów jonów metali ciężkich; Pomiędzy Naukami – zjazd fizyków i chemików, Chorzów, 18 wrzesień 2015.
- M. Szala, J. E. Nycz, A. Maroń, J. G. Małecki; Związki koordynacyjne miedzi(I) z ligandami N,O-donorowymi badania strukturalne i spektroskopowe; Zjazd Zimowy SSPTChem, Kraków, 5 grudzień 2015.
- 23. M. Szala, J. E. Nycz; Synteza i charakterystyka spektroskopowa aldehydowych pochodnych chinoliny; X Seminarium Naukowe: "Aktualne Problemy Chemii Analitycznej", Katowice, 13 maj 2016.
- 24. J. Wantulok, K. Byrdy, T. Paździorek, **M. Szala**, J. E. Nycz; Opracowanie barwnych reakcji chemicznych w celu oznaczenia wybranych katynonów metodami spektroskopowymi; X Seminarium Naukowe: "Aktualne Problemy Chemii Analitycznej", Katowice, 13 maj **2016**.
- 25. M. Szala, J. E. Nycz; Functionalization of quinoline derivatives by Reimer-Tiemann reaction; The GC-MS and TLC investigation; XXXIXth Chromatographic Symposium, Szczyrk, 31 maj – 3 czerwiec 2016.
- 26. M. Szala, J. E. Nycz; Synthetic and Mechanistic Aspects of Preparation of Selected Quinolylphosphonic and Quinolylphosphinic Acids; Progress in Organic Synthesis, Gdańsk, 23 – 25 czerwiec 2016.
- M. Szala, J. E. Nycz; Aldehydowe pochodne chinoliny synteza i badania spektroskopowe, Pomiędzy Naukami zjazd fizyków i chemików, Chorzów, 16 wrzesień 2016.

- 28. **M. Szala**, J. E. Nycz, M. Książek, J. Kusz; Synteza, charakterystyka spektroskopowa i strukturalna zasad Schiffa, pochodnych aldehydowych chinoliny, Zjazd Zimowy SSPTChem, Lublin, 17 grudzień **2016**.
- J. Wantulok, M. Szala, M. Stankievic, J. Nycz; Synteza nowych pochodnych 4,7-dipirolidyno-1,10-fenantrolin, Zjazd Zimowy SSPTChem, Lublin, 17 grudzień 2016.
- S. Ramesova, R. Sokolova, M. Szala, J. E. Nycz; Electrochemical Properties Of Azoquinoline Dyes, XII ECHEMS, Milano Marittima / Italy, 6 – 9 czerwiec 2017.