

POLITECHNIKA ŚLĄSKA
WYDZIAŁ CHEMICZNY
KATEDRA TECHNOLOGII CHEMICZNEJ ORGANICZNEJ I PETROCHEMII

Anna Maj

Nauki chemiczne

Chemia

PRACA DOKTORSKA

**Synteza i właściwości nowych pochodnych
s-tetrazyny skojarzonych bezpośrednio
i pośrednio z wybranymi ugrupowaniami
heterocyklicznymi**

Promotor: dr hab. inż. Agnieszka Kudelko, prof. Pol. Śl.

GLIWICE (2022)

Pragnę serdecznie podziękować mojemu Promotorowi, Pani dr hab. inż. Agnieszce Kudelko, za opiekę naukową, zaufanie, poświęcony czas i możliwość rozwoju, a także za zainspirowanie tematem badawczym oraz cierpliwość i ogromną pomoc w trakcie jego realizacji.

Dziękuję również:

Panu prof. dr hab. inż. Wojciechowi Zielińskiemu, za ciągle mobilizowanie do dalszej pracy oraz bezcenne wskazówki.

Pracownikom i Doktorantom Katedry Technologii Chemicznej Organicznej i Petrochemii, a w szczególności członkom Zespołu, za stworzenie rodzinnej atmosfery, wsparcie w chwilach zwątpienia i owocną współpracę.

Rodzinie, za bezgraniczną pomoc, wyrozumiałość i wiarę.

Mężowi, za nieocenione wsparcie, niegasnącą wiarę w moje możliwości, i motywację do ciągłego rozwoju.

Spis treści	
CZEŚĆ LITERATUROWA	6
1. Wprowadzenie i cel pracy	7
2. Ogólna charakterystyka tetrazyn	8
2.1 1,2,3,4-Tetrazyna	9
2.2 1,2,3,5-Tetrazyna	10
2.3 1,2,4,5-Tetrazyna	12
3. Synteza pierścienia 1,2,4,5-tetrazynowego	15
3.1 Metoda Pinnera	15
3.2 Kondensacja chlorków imidoilowych z hydrazyną	18
3.3 Otrzymywanie pochodnych <i>s</i> -tetrazyny z aldehydów	18
3.4 Synteza niepodstawionego pierścienia <i>s</i> -tetrazynowego	19
3.5 Otrzymywanie 3,6-dichloro-1,2,4,5-tetrazyny	19
3.6 Synteza pochodnych <i>s</i> -tetrazyny z tiokarbohydrazdu	20
3.7 Dimeryzacja diazoctanu etylu w syntezie pochodnych <i>s</i> -tetrazyny	20
4. Reaktywność pochodnych 1,2,4,5-tetrazyny	21
4.1 Reakcje substytucji	21
4.2 Reakcje sprzęgania	26
4.3 Reakcje addycji	30
5. Potencjał aplikacyjny pochodnych 1,2,4,5-tetrazyny	34
5.1 Zastosowanie w materiałach wysokoenergetycznych	34
5.2 Właściwości optoelektroniczne	36
5.3 Aktywność biologiczna	42
5.4 Zastosowanie pochodnych <i>s</i> -tetrazyny w chemii bioortogonalnej	45
6. Wybrane pięciocłonowe układy heterocykliczne	48
6.1 Synteza wybranych pięciocłonowych heterocykli z wykorzystaniem hydrazydów	49
6.2 Potencjał aplikacyjny wybranych układów pięciocłonowych	51
6.2.1 Zastosowanie wybranych układów pięciocłonowych w medycynie	51
6.2.2 Aktywność biologiczna pięciocłonowych heterocykli w rolnictwie	55
6.2.3 Zastosowanie pięciocłonowych heterocykli w organicznej elektronice	57
CZEŚĆ BADAWCZA	59
1. Omówienie wyników	60
2. Układy zawierające pierścień <i>s</i> -tetrazynowy połączony bezpośrednio z 1,3,4-oksadiazolem	62
3. Układy zawierające pierścień <i>s</i> -tetrazynowy połączony bezpośrednio z 1,3,4-tiadiazolem	72
4. Układy zawierające pierścień <i>s</i> -tetrazynowy połączony bezpośrednio z 4 <i>H</i> -1,2,4-triazolem	78
5. Pochodne zawierające pierścień <i>s</i> -tetrazynowy połączony poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z 1,3,4-oksadiazolem	87
6. Pochodne zawierające pierścień <i>s</i> -tetrazynowy połączony poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z 1,3,4-tiadiazolem	97
7. Pochodne zawierające pierścień <i>s</i> -tetrazynowy połączony poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z 4 <i>H</i> -1,2,4-triazolem	104

PODSUMOWANIE	115
CZEŚĆ EKSPERYMENTALNA	121
1. Ogólne informacje	122
2. Otrzymywanie pochodnych z bezpośrednio skojarzonymi heterocyklami	122
2.1 Synteza 1,4-dihydro-1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarboksylanu sodu.....	122
2.2 Synteza 1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarboksylanu sodu	123
2.3 Synteza kwasu 1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarboksylowego.....	123
2.4 Synteza 1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarboksylanu dimetylu.....	123
2.5 Synteza 1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarbohydrazidu	124
2.6 Synteza pochodnych N^3, N^6 -dibenzoilo-1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarbohydrazidu 124	
2.7 Synteza pochodnych 3,6-di(1,3,4-oksadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyny	126
2.8 Synteza pochodnych 3,6-di(1,3,4-tiadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyny	128
2.9 Synteza pochodnych benzamidu	131
2.10 Synteza pochodnych 3,6-bis(5-fenylo-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ylo)-1,2,4,5-tetrazyny 133	
3. Synteza pochodnych 1,2,4,5-tetrazyny sprzężonych poprzez łącznik fenylenowy z wybranymi układami heterocyklicznymi.....	135
3.1 Synteza 4-cyjanobenzoesu metylu	135
3.2 Synteza 4-cyjanobenzhydrazidu.....	136
3.3 Synteza pochodnych N^7 -benzoilo-4-cyjanobenzhydrazidu	136
3.4 Synteza pochodnych 4-(5-fenylo-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)benzoniurylu	137
3.5 Synteza pochodnych 4-(5-fenylo-1,3,4-tiadiazol-2-ylo)benzoniurylu.....	139
3.6 Synteza pochodnych chlorku <i>N</i> -chloro(fenylo)metyleno-4-cyjanobenzohydrazonylu	140
3.7 Synteza pochodnych 4-(5-fenylo-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ylo)benzoniurylu	141
3.8 Synteza pochodnych 3,6-bis[4-(5-fenyloheteroarylo)-1,2,4,5-tetrazyny	145
BIBLIOGRAFIA.....	158
DOROBEK NAUKOWY	170
1. Staże naukowe.....	171
2. Publikacje związane z tematyką pracy doktorskiej	171
3. Inne publikacje	171
4. Konferencje	172
4.1 Komunikaty ustne	172
4.2 Postery	173
5. Szkolenia	174
6. Działalność organizacyjna i popularyzatorska.....	174
7. Nagrody i wyróżnienia.....	174

Wykaz stosowanych skrótów

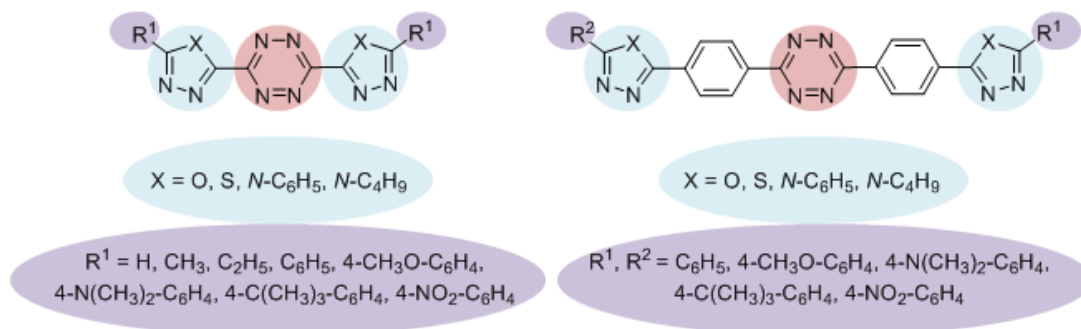
BocNH – karbaminian *tert*-butylu
BODIPY – 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacen
BTATz – 3,6-bis(*1H*-1,2,3,4-tetrazol-5-ylamino)-1,2,4,5-tetrazyna
CAN – azotan cerowo amonowy
c-MET – protoonkogen (receptor czynnika wzrostu hepatocytów)
CuTC – tiofeno-2-karboksylan miedzi(I)
DCC – *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimid
DDQ – 2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon
DHT – 3,6-dihydrazyno-1,2,4,5-tetrazyna
DMA – dimetyloacetamid
DNA – kwas deoksyrybonukleinowy
EA – analiza elementarna
FDA – Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GABA – kwas γ -aminomasłowy
HEDM – materiały wysokiej gęstości energii (High-Energy Density Materials)
HL-60 – linia komórkowa białaczki
HOMO – najwyższy obsadzony orbital molekularny (Highest Occupied Molecular Orbital)
KAS III – synteza białka nośnikowego β -ketoacylo-acylowego
LUMO – najniższy niezajęty orbital molekularny (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
MCF-7 – linia komórkowa raka piersi
MOM – metoksymetyl
MPMT-OX – 2-[(4-metoksyfenyloselenylo)metylotio]-5-fenylo-1,3,4-oksadiazol
OFETs – organiczne tranzystory polowe (Organic Field-Effect Transistors)
OLEDs – organiczne diody elektroluminescencyjne (Organic Light-Emitting Diodes)
OPVs – organiczne ogniwa fotowoltaiczne (Organic Photovoltaics)
RTK – receptor kinazy tyrozynowej
TBS – *tert*-butylo-dimetylsilil
TCCA – kwas trichloroizocyjanurowy
TEA – trietyloamina
THF – tetrahydrofuran
THPO – tetrahydro-2H-piran-2-ylksyl
TLC – chromatografia cienkowarstwowa (Thin Layer Chromatography)
TP-315 – 5-(3-chlorofenylo)-4-heksylo-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazolo-3-tion
ZGDHu-1 –
N,N'-di-(3-metylofenylo)-3,6-dimetylo-1,4-dihydro-1,2,4,5-tetrazyno-1,4-dikarbamid

CZEŚĆ LITERATUROWA

1. Wprowadzenie i cel pracy

Badania nad związkami heterocyklicznymi zajmują szczególne miejsce w chemii organicznej zajmującej się budową, syntezą i właściwościami zarówno acyklicznych jak i cyklicznych związków węgla. Do najczęściej spotykanych alternatyw dla węgla budującego pierścień należą takie pierwiastki jak: azot, tlen oraz siarka. Ich wprowadzenie do układu często diametralnie zmienia cechy związków nadając im zupełnie nowe znaczenie. Związki heterocykliczne często pełnią też istotną rolę w organizmie. Wiele z ich cech jest rezultatem obecności wolnej pary elektronowej i wysokiej elektroujemności heteroatomów, implikujących tworzenie wiązań wodorowych, spełniających ważną rolę w układach biologicznych. Związki heterocykliczne stanowią fragment budulcowy kwasów nukleinowych, neuroprzekaźników czy witamin, a także budują chlorofile, nadając roślinom barwę i umożliwiając fotosyntezę. Te i wiele innych przykładów stało się inspiracją do opracowania skutecznych leków oraz środków ochrony roślin. Właściwości chemiczne oraz fizyczne związków heterocyklicznych są również cenne z punktu widzenia diagnostyki medycznej. Wieloletnie badania nad ich syntezą i poszczególnymi cechami zrewolucjonizowały także przemysł. Tego typu układy to popularne barwniki, dodatki zapachowe czy smakowe. Ponadto, ogromnym zainteresowaniem cieszy się możliwość ich wykorzystania w organicznej elektronice. Tutaj również istotną rolę odgrywa elektroujemność, ale także wpływ heteroatomów na charakter aromatyczny, właściwości elektrochemiczne oraz stabilność.

Unikalne cechy heterocyklicznych związków aromatycznych stały się inspiracją również do rozpoczęcia badań w ramach niniejszej pracy. Spośród bogatych w azot pierścieni wybrano 1,2,4,5-tetrazynę, 1,3,4-oksadiazol, 1,3,4-tiadiazol oraz 4*H*-1,2,4-triazol. W ich przypadku szczególną uwagę przyciągają właściwości absorpcyjno-emisyjne oraz aktywność biologiczna. Pierwsza z wymienionych cech jest chętnie wykorzystywana między innymi w optoelektronice. Badania prowadzone w obrębie tej dziedziny często koncentrują się na rozbudowanych układach π -elektronowych. W świetle licznych doniesień literaturowych interesującym zagadnieniem wydawało się więc połączenie wspomnianych aromatycznych związków heterocyklicznych w rozbudowanych sprzężonych cząsteczkach. Jako jednostkę centralną wybrano *s*-tetrazynę. Jej skojarzenie z pięcioczłonowymi związkami heterocyklicznymi takimi jak: 1,3,4-oksadiazol, 1,3,4-tiadiazol i 1,2,4-triazol, będącymi analogami strukturalnymi, powinno zapewnić interesujące właściwości luminescencyjne. Dlatego też rozpoczęto badania, których celem była synteza układów zawierających pierścieni *s*-tetrazynowy skojarzony bezpośrednio lub poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z wymienionymi pięcioczłonowymi heterocyklami (Schemat 1). Dodatkowym elementem różnicującym docelowe układy były podstawniki o charakterze zarówno elektronodonorowym jak i elektronoakceptorowym, zlokalizowane w pozycjach terminalnych pierścieni pięcioczłonowych.

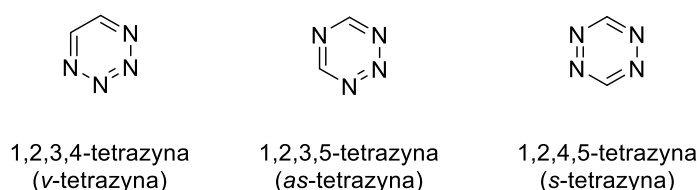


Schemat 1. Modelowe struktury docelowych układów

Mimo wielu opisanych w literaturze rozwiązań syntetycznych dla poszczególnych fragmentów tak zaprojektowanych struktur, opracowanie skutecznej i uniwersalnej metodologii otrzymywania pochodnych *s*-tetrazynowo-diazolowych, przedstawiało się jako ciekawe wyzwanie naukowe. Obecność zarówno sześciocłonowego jak i pięciocłonowego motywu heterocyklicznego w każdym z układów stwarzała możliwość realizacji tego zadania według jednego z dwóch możliwych wariantów. Pierwszy z nich obejmował rozpoczęcie syntezy od utworzenia sześciocłonowej jednostki centralnej, natomiast drugi od otrzymania wybranego pierścienia pięciocłonowego. Przeprowadzone badania dowiodły, iż efektywność zaproponowanych rozwiązań była między innymi zależna od sposobu połączenia heterocykli. Z punktu widzenia syntezy istotną rolę odgrywały również podstawniki przyłączone do pięciocłonowych jednostek heterocyklicznych. Ich charakter rzutował na wydajność oraz czas reakcji poszczególnych przemian, prowadzonych w ramach kilkietapowych ścieżek reakcyjnych. Ważnym elementem badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej była również ocena właściwości absorpcyjno-emisyjnych docelowych produktów, a także analiza wpływu takich czynników jak: rodzaj heteroatomu, obecność łącznika 1,4-fenylenowego oraz charakter podstawników przyłączonych do pięciocłonowych ugrupowań heterocyklicznych na wskazane właściwości.

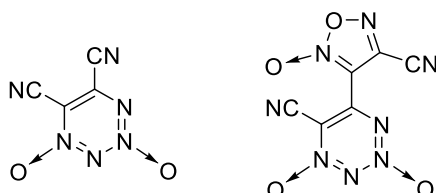
2. Ogólna charakterystyka tetrazyn

Tetrazyny należą do grupy aromatycznych azotowych układów heterocyklicznych. W skład tego sześciocłonowego pierścienia wchodzi aż 4 atomy azotu, które stanowią ponad 68% masowych w przypadku niepodstawionego układu. Jego struktura spełnia regułę Hückela, a najważniejszym centrum reakcyjnym są atomy węgla. Ma to związek z obniżoną gęstością elektronową w ich obrębie, co umożliwia przeprowadzenie reakcji substytucji nukleofilowej w pierścieniu.¹ W zależności od rozmieszczenia atomów azotu wyróżnić można trzy izomery: 1,2,3,4-tetrazynę (*v*-tetrazynę), 1,2,3,5-tetrazynę (*as*-tetrazynę) oraz 1,2,4,5-tetrazynę (*s*-tetrazynę, Schemat 2).²

Schemat 2. Struktura izomerów tetrazyny²

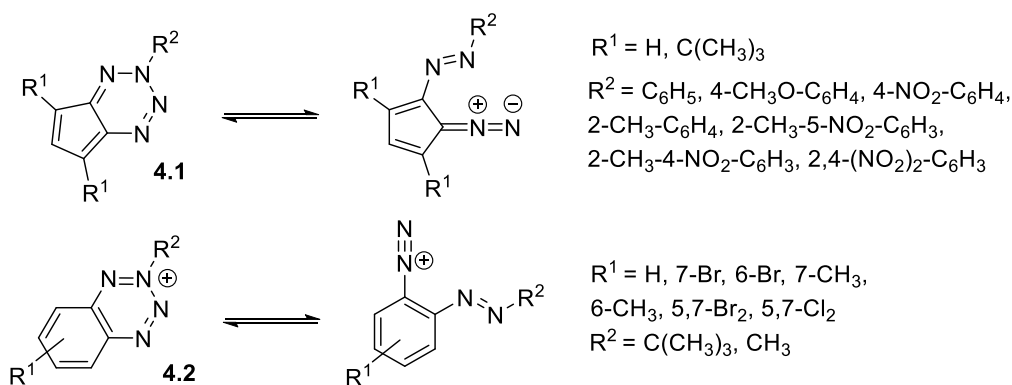
2.1 1,2,3,4-Tetrazyna

Pierwszy z wymienionych układów izomerycznych – *v*-tetrazyna – jest wysoce niestabilny i najczęściej nie jest izolowany samodzielnie, a jako element strukturalny w układach skondensowanych. Monocykliczne pochodne udało się otrzymać po raz pierwszy w formie 1,3-ditlenku w 2006 roku (Schemat 3). Wprowadzenie atomów tlenu poprawiło stabilizację cząsteczki umożliwiając jej wydzielenie. Cel ten udało się zrealizować dzięki zastosowaniu termolizy policyklicznych ditlenków, a otrzymane produkty zostały w pełni scharakteryzowane za pomocą typowych metod spektroskopowych.³



Schemat 3. Pierwsze otrzymane monocykliczne pochodne *v*-tetrazyny³

Zdecydowana większość doniesień literaturowych dotyczy układów policyklicznych, jednak nawet w tej formie pochodne *v*-tetrazyny występują w stanie równowagi z solą diazoniową, powstałą w wyniku otwarcia sześcioczłonowej struktury. Położenie tego stanu równowagi jest silnie uzależnione od budowy cząsteczki. Obecność przyłączonych do azotu ugrupowań aromatycznych zawierających podstawniki o charakterze elektroakceptorowym (**4.1**, Schemat 4) sprzyja niewielkiemu przesunięciu równowagi w kierunku otwarcia pierścienia. Ma to związek z możliwością skuteczniejszej stabilizacji rezonansowej soli diazoniowych. Analogiczny, ale znacznie silniejszy wpływ na położenie równowagi, mają podstawniki w pozycji *orto*, które wymuszają wychylenie aromatycznego fragmentu z płaszczyzny całej cząsteczki, a tym samym obniżają sprzężenie między dwoma układami. Wprowadzenie ugrupowań elektronodonorowych w pozycję *para* faworyzuje natomiast formę cykliczną. W przypadku grup alifatycznych przyłączonych do azotu (**4.2**, Schemat 4) w pierścieniu *v*-tetrazynowym, rodzaj tych grup nie wpływa znacząco na położenie równowagi. Jest ono natomiast silnie uzależnione od budowy pierścienia skondensowanego z fragmentem heterocyklicznym.⁴⁻⁶

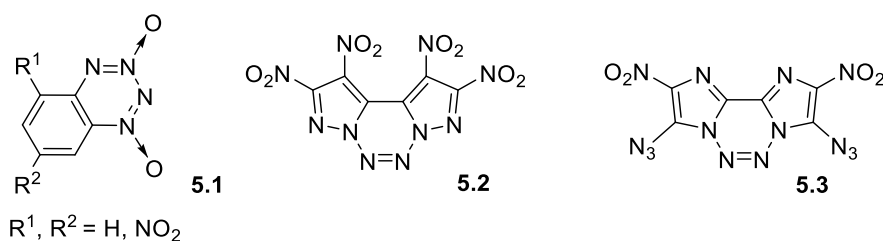


Schemat 4. Otwarcie pierścienia pochodnych *v*-tetrazyny^{4,5}

Z punktu widzenia potencjalnych zastosowań w medycynie uwagę naukowców zwróciły 1,3-ditlenki benzo-*v*-tetrazyny (**5.1**, Schemat 5). Ma to duży związek z możliwością redukcji tych związków, której towarzyszy wydzielenie tlenu azotu(II) lub jego prekursorów. Pełni on bardzo ważną funkcję w regulowaniu ciśnienia krwi

i homeostazy. Odgrywa też kluczową rolę w utrzymywaniu prawidłowego napięcia mięśni gładkich znajdujących się w naczyniach krwionośnych. Jego obecność w organizmie jest niezbędna do zapewnienia prawidłowego funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego, a także nerwowego czy odpornościowego. Z badań wynika, że niektóre pochodne *v*-tetrazyny mogą pełnić funkcję inhibitorów agregacji płytek krwi czy też aktywatorów cykazy guanylanowej, a ich działanie jest uzależnione od obecności tioli.^{7,8}

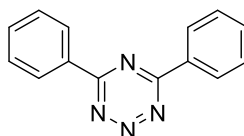
Współcześnie zainteresowanie pochodnymi *v*-tetrazyny skupia się głównie wokół możliwości ich wykorzystania jako materiały wysokoenergetyczne o dużej gęstości (HEDMs- high-energy density materials), ale większość doniesień literaturowych obejmuje jedynie przewidywania dotyczące ich właściwości.⁹⁻¹² Należy zaznaczyć, że poza dobrymi parametrami detonacyjnymi istotna jest również stabilność potencjalnych związków do zastosowań w tej dziedzinie. Ma ona ogromne znaczenie dla bezpieczeństwa w późniejszym wykorzystaniu, ale też transporcie czy przechowywaniu. Rozwiązaniem problemu niskiej stabilności może być synteza trójpierścieniowych układów skondensowanych (**5.2**, **5.3**, Schemat 5). Z badań wynika, że mogą one wykazywać dobrą termostabilność (do temperatury 233°C), jednocześnie osiągając gęstość nawet 1.955 g/cm³. Dodatkowo, obecność grup nitrowych w strukturze sprawia, że w obrębie jednej cząsteczki mamy do czynienia zarówno z funkcją paliwa (bogate w azot pierścienie skondensowane) jak i utleniacza (grupy nitrowe).^{13,14}



Schemat 5. Pochodne *v*-tetrazyny o potencjalnym zastosowaniu w medycynie i materiałach wysokoenergetycznych o dużej gęstości^{13,14}

2.2 1,2,3,5-Tetrazyna

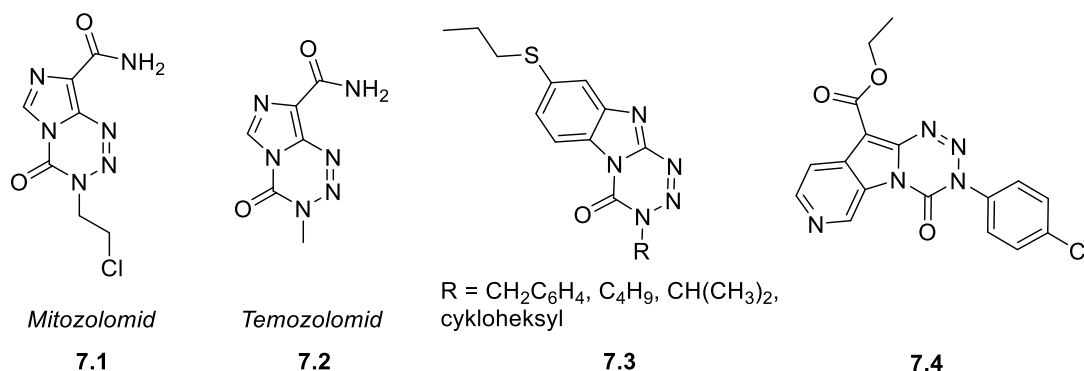
Związki *as*-tetrazyny również są relatywnie słabo opisane w literaturze, a synteza monocyklicznego układu heteroaromatycznego pozostaje wciąż ogromnym wyzwaniem. Pierwszy przykład monocyklicznej struktury wraz z pełną charakterystyką spektroskopową opisano dopiero w 2019 roku (Schemat 6). Otrzymana pochodna może ulegać cykloaddycji Dielsa-Aldera z odwróconym zapotrzebowaniem elektronowym, co czyni analogiczne układy obiecującymi kandydatami do zastosowań bioortogonalnych. Związek wykazał także zaskakującą stabilność, dzięki czemu możliwe jest jego długotrwałe przechowywanie, a także stosowanie wody w mieszaninie rozpuszczalników.¹⁵



Schemat 6. Struktura pierwszej opisanej monocyklicznej pochodnej *as*-tetrazyny¹⁵

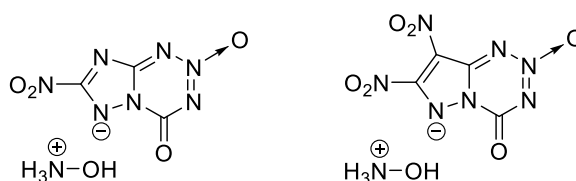
W przypadku układów opartych na *as*-tetrazynie przeważają doniesienia na temat układów policyklicznych oraz ich potencjalnej aktywności biologicznej - głównie przeciwnowotworowej. Jest to bezpośrednią konsekwencją otrzymania *Mitozolomidu* oraz *Temozolomidu* (**7.1**, **7.2**, Schemat 7). Pierwszy z nich wykazuje szerokie spektrum działania przeciwnowotworowego, ale jego wysoka toksyczność powoduje głębokie

uszkodzenie płytek krwi i tym samym wyklucza go z praktycznych zastosowań. Drugi ze związków charakteryzuje się co prawda niższą aktywnością, ale jest też mniej toksyczny. W rezultacie środek jest obecnie dostępny na rynku i stosowany w leczeniu czerniaka złośliwego czy glejaka wielopostaciowego. Oba związki należą do proleków, których działanie opiera się na samoistnej degradacji z otwarciem pierścienia, przy fizjologicznym pH. Towarzyszy jej wydzielenie czynnika alkilującego, który reaguje z fragmentem guaninowym DNA. Metylacja zachodzi głównie w pozycji N-7, ale istnieje też możliwość zajścia reakcji z udziałem tlenu, co jest przyczyną cytotoksyczności. Uszkodzenie DNA może być naprawione przez jedną z metylotransferaz ulegających ekspresji w niektórych komórkach nowotworowych, co może prowadzić do powstawania oporności. Rozwiązaniem mogą być terapie skojarzone z wykorzystaniem *Temozolomidu* i innych stosowanych terapeutyków lub poszukiwanie aktywnych biologicznie struktur o podobnej budowie.¹⁶⁻²⁰ Przykładem mogą być benzimidazolowe analogi zawierające ugrupowanie tiolowe (**7.3**, Schemat 7), które wykazują obiecujące działanie przeciwnowotworowe wobec nowotworów prostaty, piersi, płuc oraz okrężnicy. Charakteryzują się też umiarkowaną aktywnością antybakteryjną oraz przeciwgrzybiczną.²¹ Z kolei pirydopirolole pochodne wykazują działanie hamujące wobec linii komórkowych białaczki, a także nowotworów jajnika oraz piersi (**7.4**, Schemat 7).¹⁷



Schemat 7. Struktura pochodnych *as*-tetrazyny wykazujących aktywność biologiczną^{16,17,21}

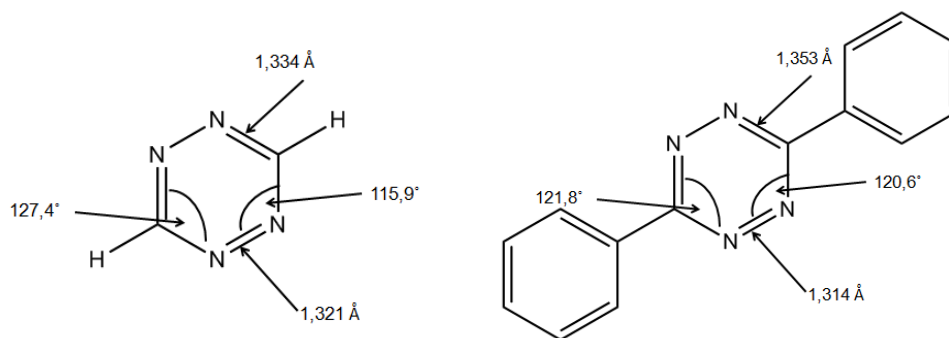
Z uwagi na wysoką zawartość azotu w pierścieniu również w przypadku pochodnych *as*-tetrazyny dąży się do otrzymania kandydatów do zastosowania w materiałach wysokoenergetycznych. W tym celu projektuje się policykliczne struktury, w których wspomniany związek jest skondensowany z innym układem heterocyklicznym, na przykład 1,2,4-triazolem czy pirazolem (Schemat 8). Specyficzna struktura wymusza odkształcenie pierścienia, wprowadzając tym samym dodatkową energię do cząsteczki. Z kolei utworzenie *N*-tlenku prowadzi do uzyskania większej gęstości, a także lepszego bilansu tlenowego. Zabieg ten zmienia również rozkład gęstości elektronowej, zwiększając aromatyczność i zapewniając stabilizację. Otrzymane sole charakteryzują się zatem niską wrażliwością na bodźce mechaniczne, wysoką gęstością i zadowalającymi parametrami detonacyjnymi.^{22,23}



Schemat 8. Pochodne *as*-tetrazyny o potencjalnym zastosowaniu w materiałach wysokiej gęstości energii^{22,23}

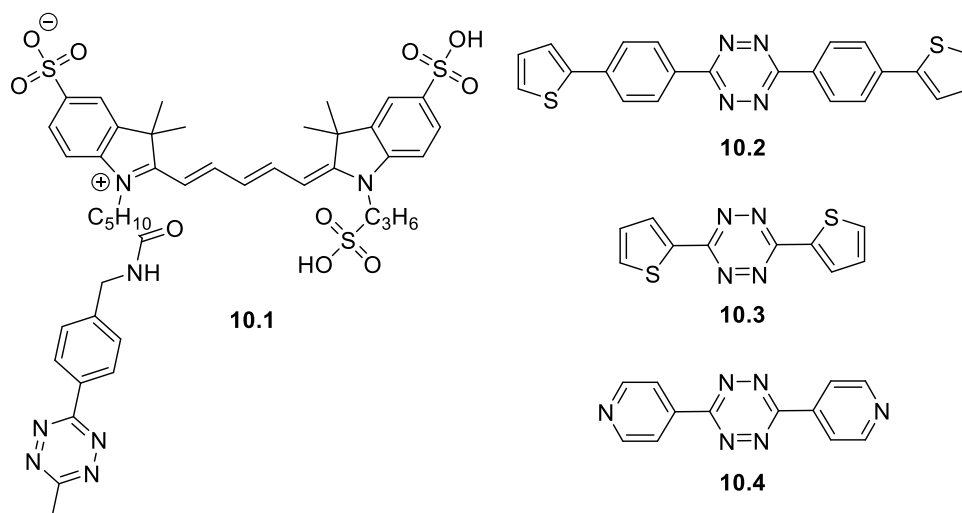
2.3 1,2,4,5-Tetrazyna

Ostatnim z możliwych izomerów jest *s*-tetrazyna. Struktura niepodstawionej cząsteczki została określona na podstawie rentgenowskiej analizy krystalograficznej przez Bertinolliego w 1956 roku (Schemat 9). Badania wykazały, że długość wiązań węgiel-azot wynosi 1,334 Å, a wiązań azot-azot 1,321 Å. Stwierdzono również, że kąty przy atomach azotu wynoszą 115,9°, a przy atomach węgla 127,4°. Podobne wartości otrzymano także w 1972 roku dla pochodnej difenylowej. Zgodnie z oczekiwaniami w obu przypadkach aromatyczny pierścień heterocykliczny jest płaski.²⁴



Schemat 9. Kąty i długości wiązań w pierścieniu *s*-tetrazynowym²⁴

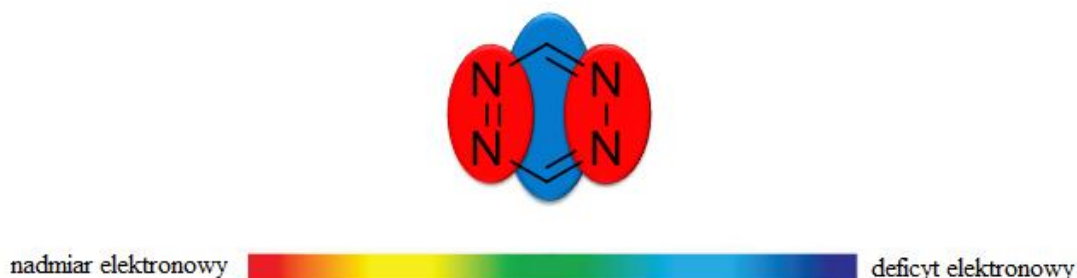
Większość związków *s*-tetrazyny charakteryzuje się intensywną barwą, najczęściej w odcieniach fioletu i czerwieni. Jest to bezpośrednią konsekwencją słabych zabronionych przejść elektronowych $n-\pi^*$, których występowanie jest powiązane również z właściwościami fluorescencyjnymi obserwowanymi dla niektórych pochodnych. Zdolności emisyjne są charakterystyczne przede wszystkim dla układów bezpośrednio połączonych z heteroatomem, szczególnie z tlenem i chlorem, natomiast połączenie z pierścieniami aromatycznymi prowadzi najczęściej do ich zaniku. Wspomniane przejścia elektronowe związane są z obecnością dwóch sąsiadujących ze sobą azotów połączonych wiązaniem podwójnym. Ta specyficzna cecha prowadzi do wymieszania niewiążących orbitali n tych atomów, a co za tym idzie, obniżenia przerwy energetycznej między nimi a stosunkowo nisko położonym orbitalem π^* . W konsekwencji przejścia $n-\pi^*$ obserwuje się w postaci pasma absorpcji zlokalizowanego w zakresie światła widzialnego, a same pochodne mogą być uważane za najmniejsze krystaliczne organiczne fluorofory w zakresie widzialnym. Odpowiadający omawianym przejściom współczynnik absorpcji jest niski, co ogranicza jasność omawianych układów, a pozycja wspomnianego pasma jest najczęściej w niewielkim stopniu zależna od rodzaju podstawników. Zwykle nie obserwuje się też zjawiska solwatochromowego, czyli wpływu rozpuszczalnika na położenie pasma.²⁵⁻²⁷ W niektórych przypadkach występuje jednak niewielkie przesunięcie maksimum absorpcji w kierunku krótszych długości fal po wprowadzeniu ugrupowań o charakterze elektroakceptorowym.²⁸ Ponadto, tworzenie wielopierścieniowych układów sprzężonych prowadzi do jeszcze większego obniżenia współczynnika absorpcji dla omawianych przejść. W konsekwencji pasmo zanika wraz ze wzrostem ilości pierścieni aromatycznych i może być nawet niewykrywalne w warunkach pomiarowych.²⁹ Mocno rozbudowane związki mogą również odbiegać kolorystycznie od mniej złożonych pochodnych, czego dowodem są produkty żółte, zielone, a nawet niebieskie (Schemat 10).^{30,31}



Schemat 10. Przykłady pochodnych s-tetrazyny o różnych kolorach: **10.1** – niebieski barwnik fluorescencyjny, **10.2** – żółtozielona pochodna, **10.3** – czerwona pochodna, **10.4** – fioletowa pochodna^{27,30,31}

W omawianym pierścieniu obserwuje się także przejścia $\pi-\pi^*$, którym odpowiada intensywne pasmo występujące w obszarze UV. Odpowiadający im współczynnik ekstynkcji jest znacznie wyższy niż dla przejść $n-\pi^*$, a położenie maksimum absorpcji jest silnie powiązane z naturą obecnych w cząsteczce ugrupowań. Również w tym przypadku grupy o charakterze elektronoakceptorowym wywołują efekt hipsochromowy, a elektronodonorowe odpowiadają za przesunięcie batochromowe. Na położenie pasma wpływa także długość sprzężenia w cząsteczce. Z badań wynika, że wprowadzanie kolejnych pierścieni sprzyja przesunięciu maksimum absorpcji w kierunku większych długości fal.^{26,27,29,32,33}

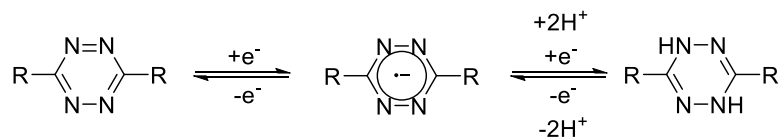
Proste pochodne 1,2,4,5-tetrazyny charakteryzują się słabymi właściwościami zasadowymi. Wysoka zawartość silnie elektroujemnego atomu azotu w pierścieniu powoduje wytworzenie deficytu elektronowego, co przekłada się na reaktywność pochodnych, poprzez zwiększenie podatności na atak nukleofilowy na atomach węgla (Schemat 11).^{34,35}



Schemat 11. Rozkład gęstości elektronowej w obrębie pierścienia s-tetrazynowego³⁵

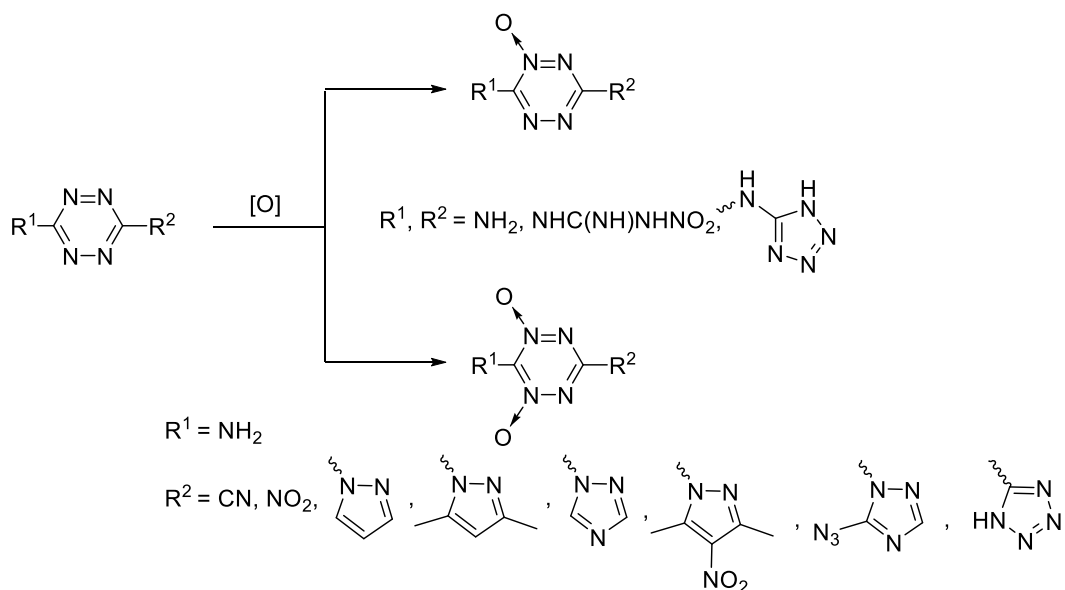
Ich dobra zdolność do przyjmowania elektronów umożliwia także tworzenie stabilnych anionorodników w wyniku odwracalnej jednoelektronowej redukcji (Schemat 12). W takiej formie przejawiają stosunkowo silną zdolność utleniania, dzięki czemu mogą być wykorzystywane w roli fotokatalizatorów. Podejście to sprawdza się przy utlenianiu grup hydroksylowych do karbonylowych czy rozrywaniu wiązań węgiel-siarka. W stanie

wzbudzonym może również dojść do przyjęcia kolejnego elektronu wraz z dwoma protonami, czego wynikiem jest redukcja do dihydropochodnej.^{36,37}



Schemat 12. Dwuetapowa redukcja *s*-tetrazyny³⁶

Pierścień *s*-tetrazynowy można również poddać utlenianiu, wynikiem czego jest utworzenie *N*-tlenków (Schemat 13). W tym celu stosuje się kwas podfluorowy, nadtenotrifluoroctowy czy nadtlenomonosiarkowy. Na powodzenie tej reakcji ogromny wpływ ma jednak charakter ugrupowań przyłączonych do pierścienia. Podstawniki elektronodonorowe zwiększają gęstość elektronową ułatwiając atak pary elektronowej azotu na cząsteczkę utleniacza. Dodatkowo, wprowadzenie fragmentów zdolnych do tworzenia wiązań wodorowych wpływa na wzrost stabilności całego układu. Podejście to sprawdza się w przypadku wprowadzania jednego atomu tlenu, jednak zawodzi w próbach dalszego utleniania. Przyczyną tego zjawiska jest możliwość protonowania utworzonych monotlenków i tym samym blokowania pary elektronowej azotu. Rozwiązaniem problemu jest obecność podstawników elektronoakceptorowych przyłączonych do jednego z atomów węgla *s*-tetrazyny, przy jednoczesnej obecności donorów elektronowych na drugim atomie. Dzięki temu, po utworzeniu pierwszego wiązania azot-tlen wspomaganego obecnością grupy zwiększającej gęstość elektronową, możliwe jest utworzenie drugiego takiego wiązania, ponieważ fragment wyciągający elektrony zapobiega protonowaniu.³⁸



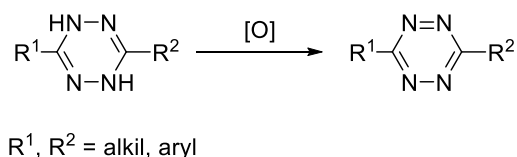
Schemat 13. Synteza *N*-tlenków z wykorzystaniem pochodnych *s*-tetrazyny³⁸

Pochodne *s*-tetrazyny zdecydowanie wyróżniają się stabilnością wśród wszystkich możliwych izomerów. Nic więc dziwnego, że tego typu związki cieszą się największym zainteresowaniem naukowców i są szeroko badane pod kątem różnorodnych zastosowań.^{2,6,15,39,40} Również badania prowadzone w ramach niniejszej pracy skupiają się wokół tej struktury, dlatego też dalsza część opracowania literaturowego obejmuje przede wszystkim doniesienia na temat syntezy, reaktywności oraz potencjału aplikacyjnego jej pochodnych.

3. Synteza pierścienia 1,2,4,5-tetrazynowego

Synteza układów zawierających pierścienie *s*-tetrazynowy najczęściej przebiega w dwóch etapach. Pierwszy z nich polega na otrzymaniu wybranej dihydropochodnej, a drugi na jej utlenieniu do właściwego pierścienia. Dobór najlepszej ścieżki jest uzależniony głównie od rodzaju ugrupowań jakie mają być przyłączone do pierścienia *s*-tetrazynowego, ale także od dostępności lub stopnia trudności syntezy wymaganych substratów. Na uwagę zasługuje fakt, że w ogromnej większości procesów otrzymywania tego sześcioczłonowego układu wykorzystuje się wodzian hydrazyny. Do najważniejszych z nich zaliczyć można metody obejmujące zastosowanie takich produktów wyjściowych jak: iminoestry,⁴¹ karbonitryle,⁴² chlorowodorek guanidyny,⁴³ aldehydy,⁴⁴ octan formamidyny,⁴⁵ chlorki imidoilowe,⁴⁶ tiokarbazyd⁴⁷ oraz diazoctan etylu.⁴⁸ Wszystkie wymienione możliwości zostaną szczegółowo omówione w niniejszym rozdziale.

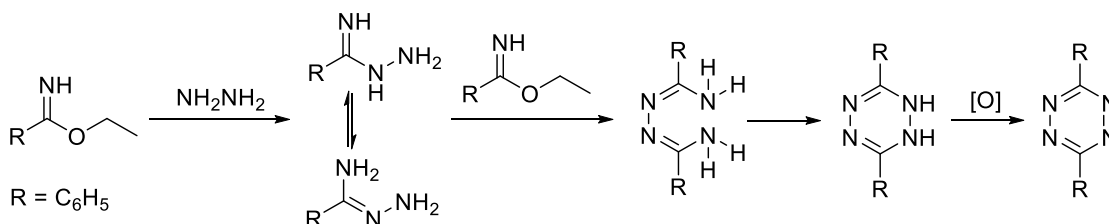
Jak już zostało wspomniane, otrzymane dihydropochodne poddaje się następnie reakcji utleniania (Schemat 14). Zastosowanie w tym celu tlenu cząsteczkowego zwykle wymaga prowadzenia procesu pod wysokim ciśnieniem i zachodzi wolno. Znacznie bardziej efektywne jest wykorzystanie tlenków azotu. Zabieg ten w dużym stopniu przyspiesza uzyskanie pożądanego produktu, a wydajności reakcji są wysokie.⁴⁹ Utlenianie za pomocą tlenków azotu jest zdecydowanie najpopularniejszą ze stosowanych współcześnie metod, jednak najczęściej są one generowane *in situ* z azotynu sodu w środowisku kwasowym, zwykle zapewnianym za pomocą kwasu octowego.^{46,50-58} Ponadto, w literaturze znaleźć można doniesienia na temat skutecznego wykorzystania chlorku żelaza(III),⁵⁹ nadtlenu wodoru,^{60,61} DDQ^{62,63} czy tlenku chromu(VI) w środowisku kwaśnym.⁶⁴



Schemat 14. Utlenianie dihydropochodnych *s*-tetrazyny

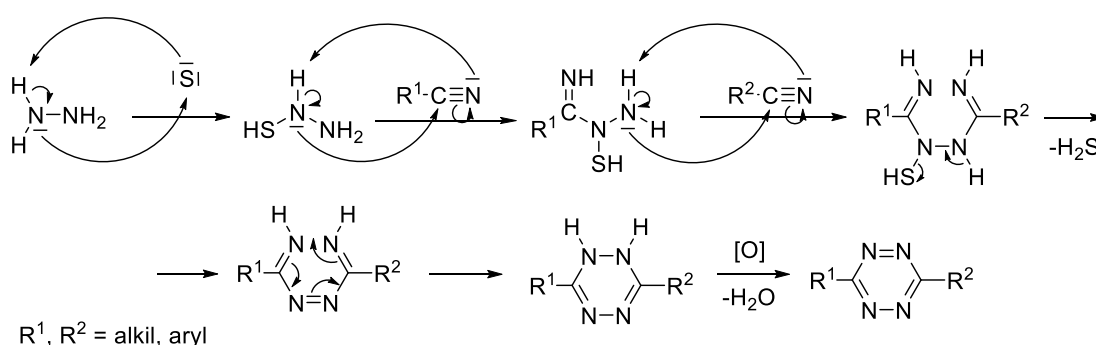
3.1 Metoda Pinnera

Pierwsza synteza pierścienia 1,2,4,5-tetrazynowego została opisana pod koniec XIX wieku przez Adolfa Pinnera. Opierała się na reakcji iminoestru z hydrazyną, wynikiem której był amidrazon. Związek ten ulegał reakcji z iminoestrem, czego rezultatem było utworzenie sześcioczłonowej dihydropochodnej, utlenianej następnie do aromatycznego produktu końcowego (Schemat 15).⁴¹ Na przestrzeni lat opracowano szereg innych metodologii prowadzących do otrzymania omawianego heterocyklu, jednak w prawie każdym przypadku dochodzi do utworzenia dihydropochodnej (lub nawet tetrahydropochodnej), którą należy utlenić w dodatkowym etapie.²⁷



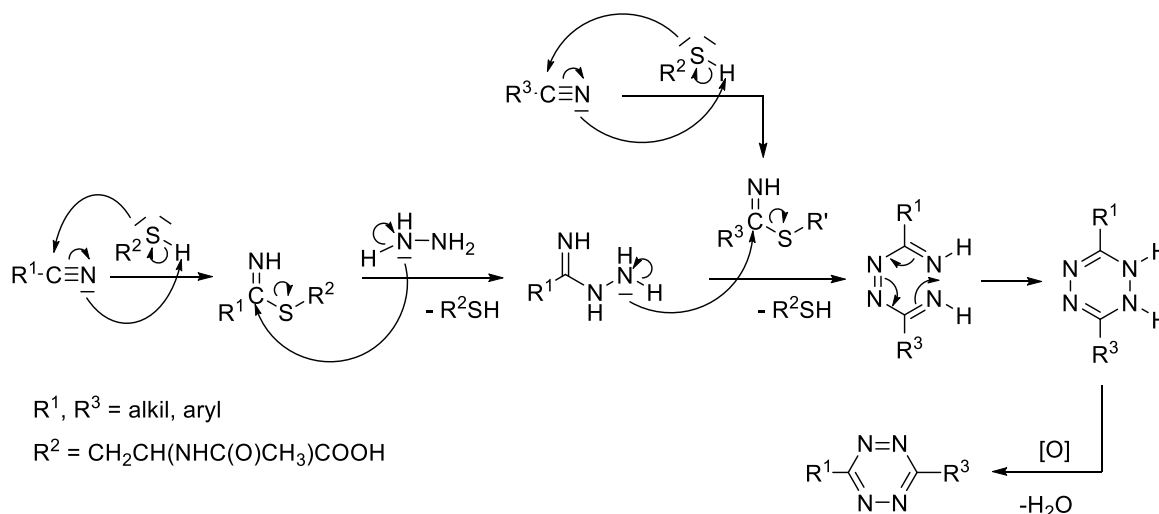
Schemat 15. Pierwsza synteza pochodnych *s*-tetrazyny⁴¹

Rakcja Pinnera doczekała się modyfikacji polegającej na wykorzystaniu karbonytryli z udziałem hydrazyny, a także kwasu Lewisa lub siarki elementarnej, i w tej formie jest obecnie najczęściej stosowaną procedurą otrzymywania pochodnych *s*-tetrazyny. Jej mechanizm nie jest dokładnie znany, jednak proponowane są dwa rozwiązania. W pierwszym z nich dochodzi do przyłączenia siarki do cząsteczki hydrazyny. Taki zabieg poprawia właściwości nukleofilowe tego związku i ułatwia atak wolnej pary elektronowej azotu połączonego z siarką na ugrupowanie karbonytrylowe. Utworzony w ten sposób amidrazon reaguje z drugą cząsteczką karbonytrylu, czego konsekwencją jest wydzielenie siarkowodoru i zamknięcie sześciocząłowego pierścienia (Schemat 16). Metoda znakomicie sprawdza się w przypadku aromatycznych karbonytryli, jednak w przypadku związków alifatycznych rzadko udaje się otrzymać pożądany produkt, a nieliczne pozytywne rezultaty obarczone są bardzo niską wydajnością.^{27,42} Naukowcom udało się jednak otrzymać monopodstawione pochodne dzięki wykorzystaniu dichlorometanu w roli jednego z substratów.⁵²



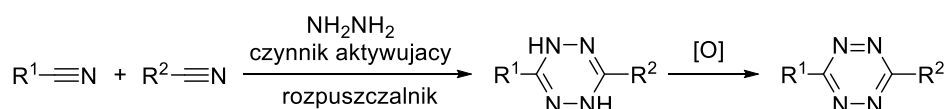
Schemat 16. Mechanizm reakcji Pinnera oparty na aktywowaniu hydrazyny²⁷

Istnieje również możliwość zastąpienia siarki tiolem, np. *N*-acetylo-*L*-cysteiną. Tego typu związki mogą odwracalnie aktywować słabo elektrofilowe karbonytryle, co jest przykładem drugiego wariantu mechanizmu reakcji Pinnera. Podobnie jak poprzednio w początkowym etapie dochodzi do utworzenia ugrupowania amidrazonowego, jednak w tym przypadku wiąże się to z odtworzeniem aktywowującego związku siarki (Schemat 17). Tak prowadzona przemiana zachodzi w łagodnych warunkach, a jednocześnie wyeliminowana zostaje obecność innych, charakteryzujących się nieprzyjemnym zapachem związków siarki.^{53,61,65}



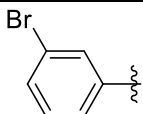
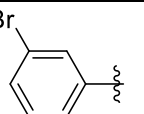
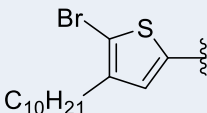
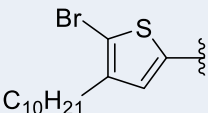
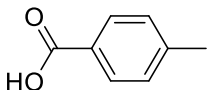
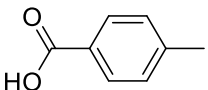
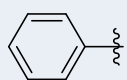
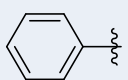
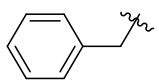
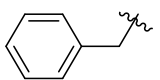
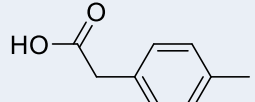

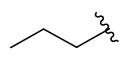
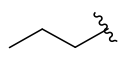
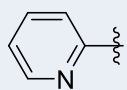
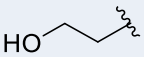
Schemat 17. Mechanizm reakcji Pinnera z aktywacją karbonytryli⁵³

Jeszcze innym rozwiązaniem jest zastosowanie kwasu Lewisa jako katalizatora (Schemat 18). W tej roli najlepiej sprawdzają się sole cynku i niklu, których działanie najprawdopodobniej również opiera się na aktywowaniu karbonitryli. Dobór odpowiedniego kationu zależy od rodzaju substratu. W przypadku gdy aktywność karbonitryli jest obniżona, na przykład z powodu zawady sterycznej, czy obecności silnie elektronodonorowych ugrupowań, lepiej sprawdzają się sole cynku. Jednak wydajności reakcji dla bardziej reaktywnych związków wyjściowych są wyższe przy wykorzystaniu soli niklu. Niezależnie od wybranego kationu najlepsze efekty uzyskano przy zastosowaniu triflanów. Silniej koordynujące aniony prowadzą do obniżenia wydajności reakcji, co prawdopodobnie jest podyktowane obniżoną rozpuszczalnością soli w środowisku reakcji oraz zmniejszoną siłą kwasu Lewisa. Niewątpliwą zaletą procedury jest fakt, że umożliwia otrzymywanie zarówno symetrycznych jak i niesymetrycznych produktów z wysokimi wydajnościami, nawet w przypadku alifatycznych substratów.⁵⁴⁻⁵⁶ Przykładowe zastosowania różnych wariantów reakcji Pinnera zestawiono w Tabeli 1.



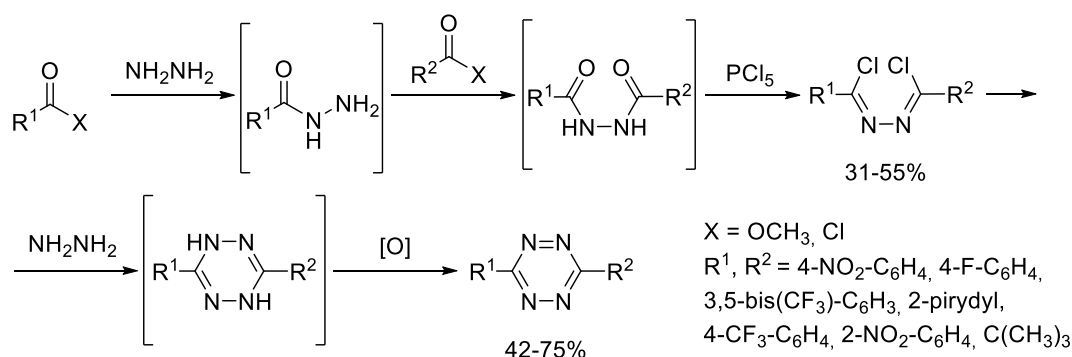
Schemat 18. Synteza pochodnych s-tetrazyny metodą Pinnera

Tabela 1. Warunki prowadzenia i wydajność reakcji Pinnera

R ¹	R ²	Czynnik aktywujący	Rozpuszczalnik	Wydajność [%]
		Siarka	Etanol	74 ⁵⁷
		Siarka	Etanol	65 ⁵⁷
		N-acetylcysteina	metanol	78 ⁶¹
		N-acetylcysteina	metanol	78 ⁶⁵
		Ni(OTf) ₂	-	95 ⁵⁴
		Ni(OTf) ₂	-	70 ⁵⁴
		Zn(OTf) ₂	-	46 ⁵⁸
		Zn(OTf) ₂	-	48 ⁵⁸

3.2 Kondensacja chlorków imidoilowych z hydrazyną

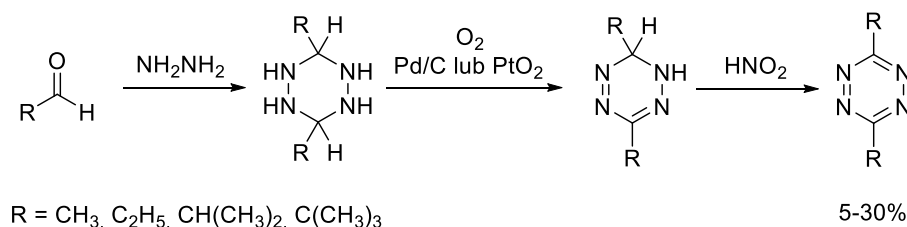
Wiele spośród różnorodnych metod otrzymywania pochodnych *s*-tetrazyny sprawdza się znakomicie dla układów symetrycznych, ale zawodzi w przypadku związków niesymetrycznych. Problem nasila się przy próbach wprowadzenia do struktury silnie elektronoakceptorowych podstawników, takich jak grupa nitrowa. Interesującym rozwiązaniem jest metodologia oparta na wykorzystaniu chlorków imidoilowych (Schemat 19). Tego typu podejście eliminuje ryzyko utworzenia mieszaniny symetrycznych i niesymetrycznych pochodnych *s*-tetrazyny, z której często trudno wydzielić pożądany produkt. Poszczególne elementy struktury są łączone wcześniej, a nie na etapie tworzenia sześciocząłowego pierścienia. Procedura jest zatem bardzo uniwersalna, ponieważ nadaje się do otrzymywania zarówno symetrycznych jak i niesymetrycznych produktów, bez względu na charakter podstawnika. Dodatkowym atutem są zadowalające wydajności nawet w przypadku ugrupowań alifatycznych, które również są najczęściej źródłem wielu problemów.^{46,50}



Schemat 19. Otrzymywanie pochodnych *s*-tetrazyny z wykorzystaniem chlorków imidoilowych⁴⁶

3.3 Otrzymywanie pochodnych *s*-tetrazyny z aldehydów

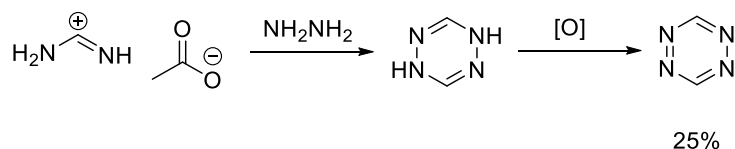
Pochodne *s*-tetrazyny zawierające podstawniki alifatyczne można również otrzymać wykorzystując aldehydy (Schemat 20). Produktami reakcji są heksahidropochodne, których utworzeniu towarzyszy szereg reakcji ubocznych. Utlenianie tych związków przebiega dwuetapowo i wymaga użycia katalizatora w postaci palladu na węglu aktywnym lub ditlenku platyny. Sporym utrudnieniem w otrzymywaniu alifatycznych pochodnych *s*-tetrazyny jest ich wysoka lotność i łatwość sublimacji, co czyni je trudnymi do wyizolowania.^{27,44,66,67}



Schemat 20. Otrzymywanie pochodnych *s*-tetrazyny z aldehydów^{44,66,67}

3.4 Synteza niepodstawionego pierścienia *s*-tetrazynowego

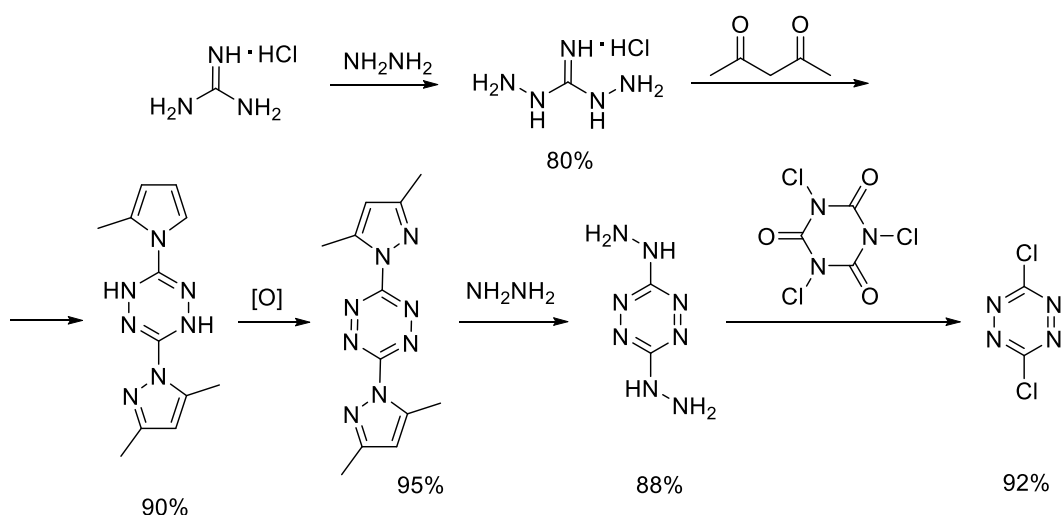
Hydrazyna może także ulegać działaniu octanu formamidyny (Schemat 21). Synteza przebiega przez kilka etapów obejmujących kondensację i eliminację, dając po utlenieniu wysoce lotny niepodstawiony związek aromatyczny. W konsekwencji wyizolowanie produktu z mieszaniny reakcyjnej jest długotrwałe i żmudne. Mimo to za pomocą omawianej procedury można uzyskać 1,2,4,5-tetrazynę z wydajnością około 25%.^{45,68}



Schemat 21. Synteza niepodstawionej 1,2,4,5-tetrazyny^{45,68}

3.5 Otrzymywanie 3,6-dichloro-1,2,4,5-tetrazyny

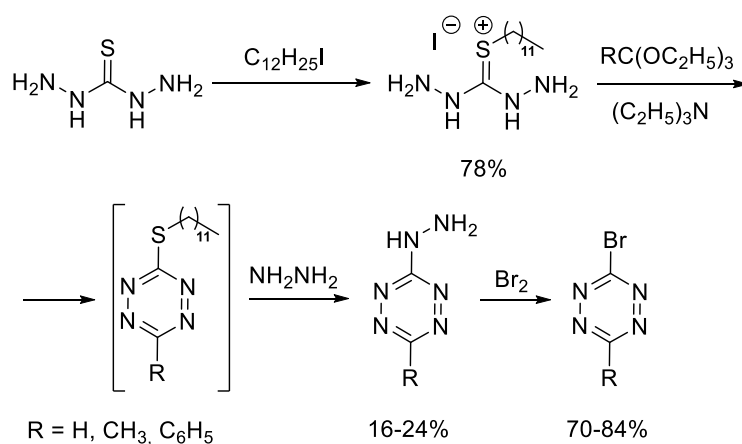
Bardzo ważną metodą syntezy pochodnych *s*-tetrazyny jest także reakcja hydrazyny z chlorowodorkiem guanidyny. Dzięki wykorzystaniu tej procedury możliwe jest otrzymanie 3,6-dichloro-*s*-tetrazyny, która stanowi prekursor do dalszej funkcjonalizacji w reakcjach nukleofilowej substytucji aromatycznej oraz sprzęgania. Nieco rzadziej wykorzystuje się w tym celu produkt jednego z wcześniejszych etapów, czyli pochodną pirazoilową. Metodologia rozpoczyna się od reakcji chlorowodoru guanidyny z hydrazyną, wynikiem której jest utworzenie soli 1,3-diaminoguanidyny. Związek ten jest następnie poddawany działaniu 2,4-pentanodionu dając dihydropochodną *s*-tetrazyny dipodstawioną ugrupowaniem pirazoilowym. Kolejnym etapem jest utlenianie do aromatycznego pierścienia sześcioczłonowego, a następnie ponowne poddanie działaniu hydrazyny, którego konsekwencją jest utworzenie 3,6-dihydrazynylo-*s*-tetrazyny. Ostatni krok obejmuje wykorzystanie kwasu trichloroizocyjanurowego, co prowadzi do powstania docelowej 3,6-dichloro-*s*-tetrazyny (Schemat 22). Złożoność procedury jest rekompensowana przez wysokie wydajności uzyskiwane na poszczególnych etapach oraz łatwość wydzielenia i oczyszczania produktów.^{27,43,69–71}



Schemat 22. Otrzymywanie 3,6-dichloro-*s*-tetrazyny^{43,69–71}

3.6 Synteza pochodnych s-tetrazyny z tiokarbohydrazdu

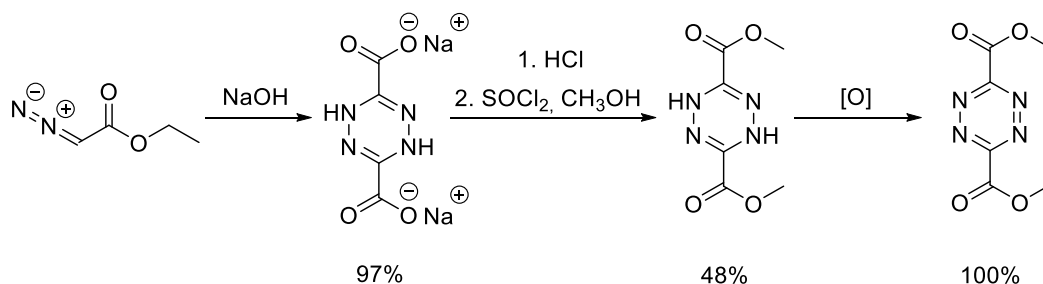
Pochodne s-tetrazyny można także otrzymać z tiokarbohydrazdu. Związek ten pod wpływem działania 1-jodododekanu przekształca się w sól, która następnie reaguje z ortoestrem trietylu (Schemat 23). Długi łańcuch alkilowy na atomie siarki obniża lotność tworzących się produktów pośrednich, ułatwiając ich wydzielenie i przeprowadzenie kolejnych etapów. Przemiana z użyciem ortoestrów trietylu wymaga użycia zasady i prowadzi do utworzenia aromatycznego pierścienia tetrazynowego w łagodnych warunkach. Oznacza to wyeliminowanie konieczności wprowadzania dodatkowego etapu utleniania, co zdecydowanie wyróżnia omawianą metodologię. Jej szersza użyteczność jest związana z możliwością dwuetapowego wprowadzenia bromu. Zabieg ten pozwala wykorzystać otrzymany produkt do dalszej funkcjonalizacji. Ponadto, niskie wydajności tworzenia pierścienia są rekompensowane poprzez wykorzystanie tanich odczynników i brak konieczności stosowania metalicznych katalizatorów czy silnych utleniaczy.^{47,72}



Schemat 23. Synteza pochodnych s-tetrazyny z tiokarbohydrazdu^{47,72}

3.7 Dimeryzacja diazoocetanu etylu w syntezie pochodnych s-tetrazyny

Utworzenie sześciocłonowego pierścienia s-tetrazynowego może być również wynikiem dimeryzacji diazoocetanu etylu. Reakcja przebiega z użyciem zasady - wodorotlenku sodu i pozwala na uzyskanie dipodstawionej dihydropochodnej w postaci soli (Schemat 24). Podobnie jak w poprzednich przypadkach związek wymaga utlenienia do docelowego pierścienia aromatycznego, a obecność grup karboksylowych umożliwia przeprowadzenie dalszych reakcji i otrzymanie różnorodnych pochodnych. Niewątpliwą zaletą są również łagodne warunki prowadzenia dimeryzacji i jej wysoka wydajność.^{48,73}

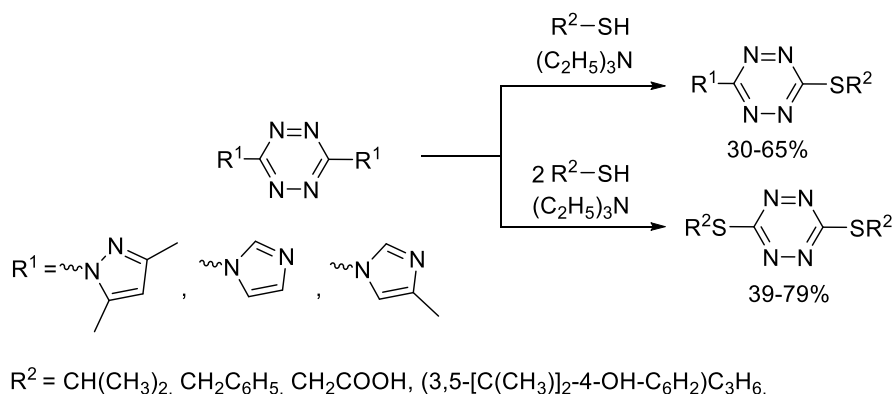


Schemat 24. Otrzymywanie pochodnych s-tetrazyny z diazoocetanu etylu^{48,73}

4. Reaktywność pochodnych 1,2,4,5-tetrazyny

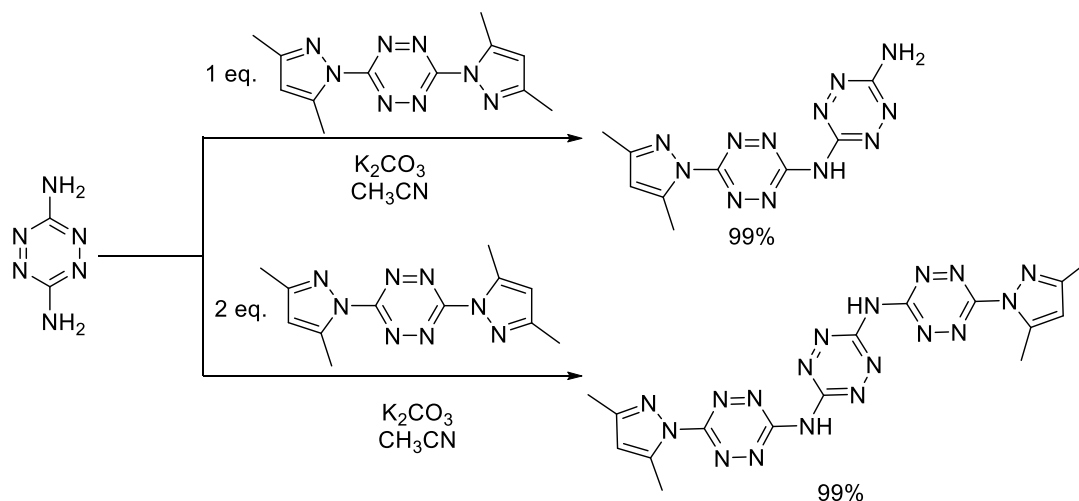
4.1 Reakcje substytucji

Jak już zostało wspomniane bezpośrednia synteza asymetrycznych, alifatycznych pochodnych 1,2,4,5-tetrazyny jest trudna. Jednym z najpopularniejszych rozwiązań tego problemu jest otrzymanie halogeno- lub tiopochodnej, która następnie może zostać zmodyfikowana poprzez reakcje substytucji lub sprzęgania. W reakcjach substytucji mogą również brać udział związki, w których do pierścienia tetrazynowego przyłączone są podstawniki aromatyczne, na przykład grupa pirazolilowa. Tego typu układy znajdują zastosowanie między innymi w syntezie wspomnianych prekursorów tiolowych i halogenowych. W pierwszej z tych grup docelowe związki są otrzymywane bezpośrednio z diazoiolowych pochodnych *s*-tetrazyny (Schemat 25). Dobór odpowiedniego pierścienia heteroaromatycznego w istotny sposób wpływa na reaktywność stosowanego substratu. Z badań wynika, że grupa imidazolilowa chętniej ulega podstawieniu przez tiole niż 3,5-dimetylopirazolilowa. W przypadku pierwszej z nich otrzymuje się wyłącznie dipodstawione układy, natomiast wykorzystanie drugiej prowadzi do utworzenia mieszaniny mono i ditiolowych produktów. W obu przypadkach substytucji towarzyszą reakcje uboczne, prowadzące do powstania dihydropochodnych *s*-tetrazyny czy disiarczków, a ich generowaniu sprzyja podwyższona temperatura.⁷⁴



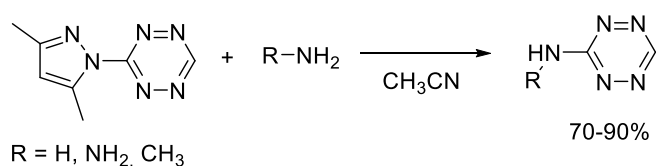
Schemat 25. Reakcja substytucji nukleofilowej w syntezie tiolowych pochodnych *s*-tetrazyny⁷⁴

Spośród wymienionych fragmentów heterocyklicznych, zdecydowanie większą popularnością cieszy się podstawnik 3,5-dimetylopirazolilowy, co ma to związek z wydajną i prostą metodą syntezy tego typu prekursorów. Mogą one ulegać substytucji nie tylko pod wpływem tioli, ale również w obecności związków zawierających grupę aminową. Przykładem tego typu reakcji jest otrzymywanie halogenopochodnych *s*-tetrazyny, które przebiega poprzez utworzenie 3,6-dihydrazynylo-*s*-tetrazyny, co zostało już omówione w punkcie 3.5. Należy jednak zaznaczyć, że podobnie jak w przypadku reakcji z tiolami, substytucja jednej grupy opuszczającej jest stosunkowo prosta, jednak w celu uzyskania produktu dipodstawienia często niezbędne jest zastosowanie bardziej drastycznych warunków, np. wyższej temperatury. Ponadto, aminy o słabym charakterze nukleofilowym mogą być wykorzystane dopiero po deprotonowaniu silną zasadą, na przykład wodorkiem sodu czy węglanem potasu. Tego typu podejście można wykorzystać między innymi w syntezie układów, w których kilka pierścieni *s*-tetrazynowych jest połączonych za pośrednictwem grupy aminowej (Schemat 26).⁷⁵



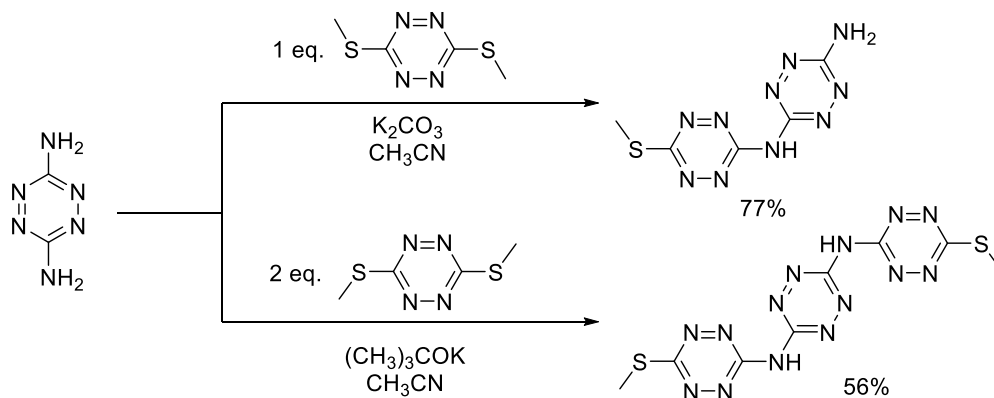
Schemat 26. Reakcja substytucji z udziałem amin o słabym charakterze nukleofilowym⁷⁵

Bardziej zasadowe nukleofile reagują bez konieczności stosowania dodatkowych czynników deprotonujących, a docelowe produkty można często uzyskać nawet w temperaturze pokojowej (Schemat 27). Na uwagę zasługuje także fakt, że w przypadku takich związków jak amoniak, metyloamina czy hydrazyna możliwe jest prowadzenie reakcji z wykorzystaniem ich wodnych roztworów. Zabieg ten nie ma znaczącego wpływu na wydajność badanych przemian.⁷⁶



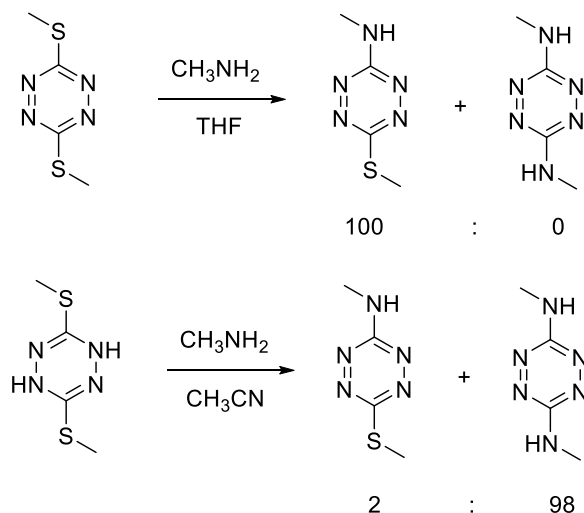
Schemat 27. Reakcja substytucji z udziałem amin o silnym charakterze nukleofilowym⁷⁶

Reakcjom substytucji ulegają także pochodne zawierające ugrupowanie tiolowe.⁷⁷ Tego typu związki zostały przebadane między innymi pod kątem otrzymywania wspomnianych już układów tetrazynyloaminowych (Schemat 28). Również w tym przypadku, w zależności od zastosowanych stosunków molowych, obserwowano tworzenie związków z dwoma lub trzema pierścieniami *s*-tetrazyny w strukturze. Wydajności tych procesów są jednak niższe niż analogiczne przemiany omówione wcześniej, nawet po zastosowaniu silniejszej zasady w postaci *tert*-butanolanu potasu.⁷⁵



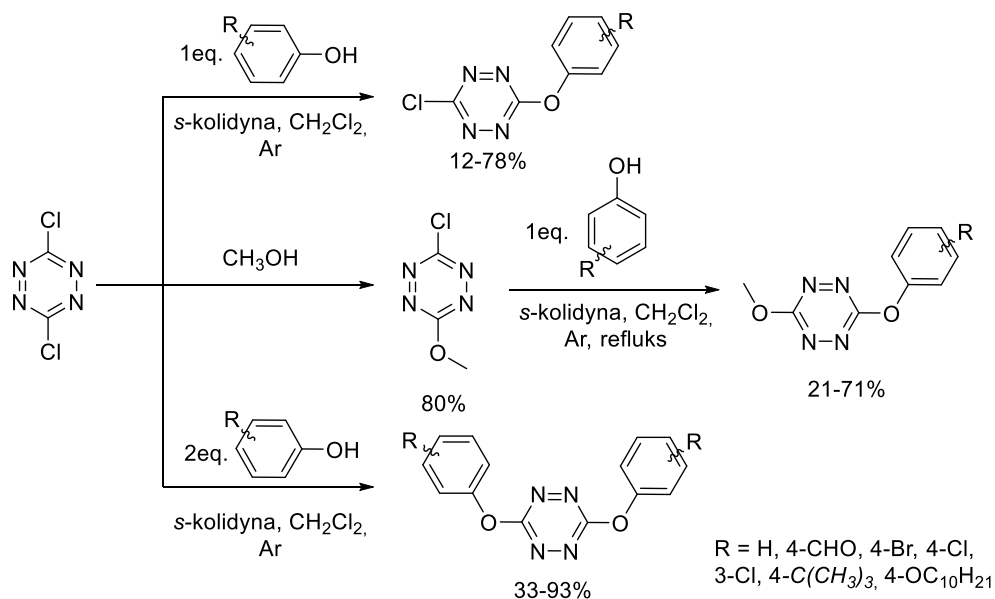
Schemat 28. Wykorzystanie metylotiopochodnych *s*-tetrazyny w syntezie układów tetrazynyloaminowych⁷⁵

W niektórych przypadkach substytucja może przebiegać znacznie wydajniej po zastąpieniu tiolowych pochodnych *s*-tetrazyny ich dihydrotetrazynowymi odpowiednikami. Przykładem może być reakcja 3,6-bis(metylotio)-*s*-tetrazyny oraz nieutlenionej formy tego związku z metyloaminą (Schemat 29). Co ciekawe, niezależnie od zastosowanego prekursora produktem końcowym był układ zawierający utleniony pierścień, mimo braku stosowania dodatkowego czynnika utleniającego. Z badań wynika, że w przypadku 3,6-bis(metylotio)-*s*-tetrazyny dochodzi do podstawienia tylko jednego ugrupowania metylotiolowego, natomiast przy wykorzystaniu dihydropochodnej powstaje niemal wyłącznie produkt dipodstawienia. Podobne rezultaty zaobserwowano także po zastąpieniu ugrupowań metylotiolowych 3,5-dimetylopirazolilowymi.⁷⁸



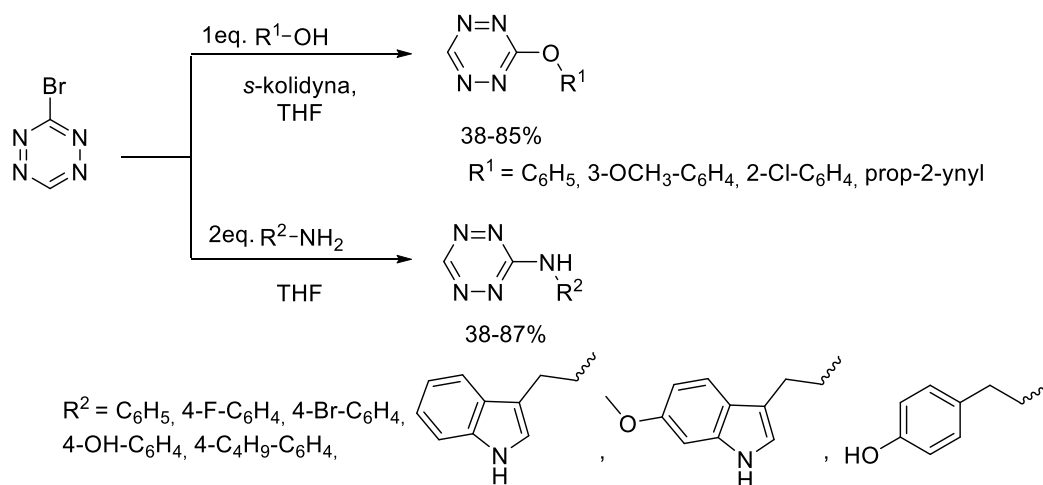
Schemat 29. Porównanie substytucji nukleofilowej w 3,6-bis(metylotio)-*s*-tetrazynie i jej dihydropochodnej⁷⁸

Reakcji substytucji z udziałem amin, ale także alkoholi oraz tioli, ulegają również halogenopochodne *s*-tetrazyny. Przykładem może być 3,6-dichloro-*s*-tetrazyna, która w zależności od zastosowanych warunków może ulegać mono- lub dipodstawieniu, między innymi w reakcjach z alkoholami (Schemat 30). Najczęściej przemiana ta wymaga zastosowania zasady, której rolę pełni między innymi 2,4,6-trimetylopirydyna (*s*-kolidyna).^{37,79} Również w tym przypadku podstawienie jednego atomu chloru zachodzi bardzo szybko, w łagodnych warunkach w obecności argonu. Po wprowadzeniu elektronodonorowego ugrupowania alkoksylowego związek staje się słabszym elektrofilem, w związku z czym substytucja drugiego atomu chloru jest utrudniona. W konsekwencji uzyskanie dipodstawionych produktów często wymaga podniesienia temperatury reakcji i wydłużenia jej czasu, szczególnie w przypadku alkoholi alifatycznych.^{80,81} Otrzymywanie dipodstawionych symetrycznych układów z wykorzystaniem fenoli czasami udaje się przeprowadzić w temperaturze pokojowej, stosując jedynie odpowiedni nadmiar fenolu oraz zasady.⁷⁹ Podejście może być też wykorzystana w syntezie eterów koronowych.⁸²



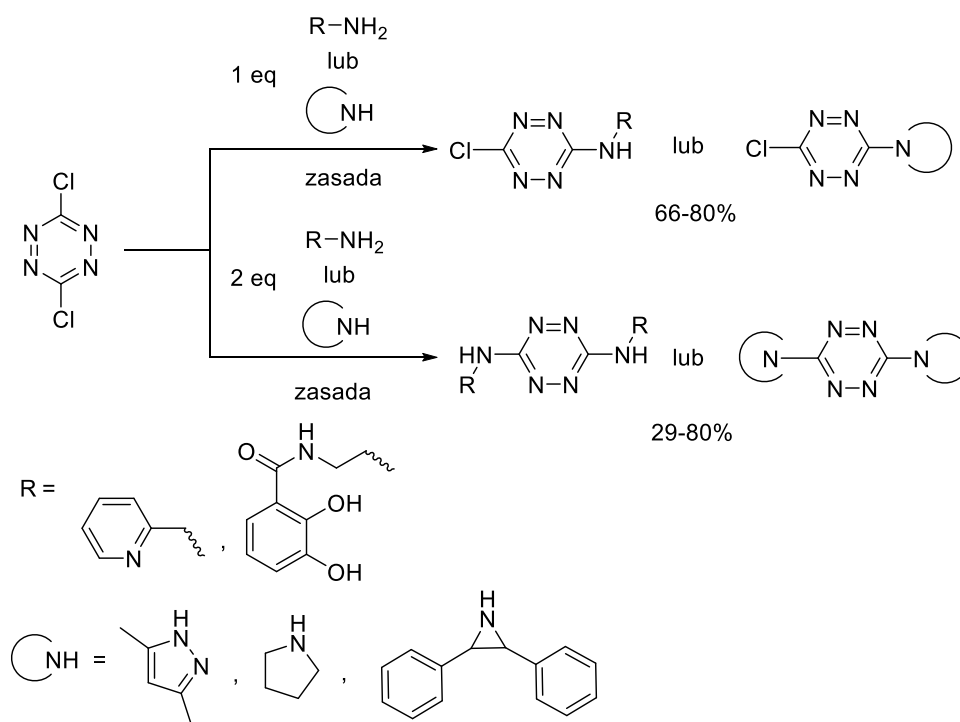
Schemat 30. Reakcje substytucji z wykorzystaniem 3,6-dichloro-*s*-tetrazyny⁷⁹

Interesującym rozwiązaniem jest również wykorzystanie 3-bromo-*s*-tetrazyny w serii reakcji z różnymi nukleofilami. Do niewątpliwych zalet wspomnianego związku należą niska wrażliwość na tarcie, uderzenia czy wyładowania elektrostatyczne, a także mniejsza lotność w porównaniu do 3-chloro-*s*-tetrazyny. Dzięki temu związek może być przechowywany w niskiej temperaturze nawet przez kilka miesięcy, a praca z nim jest bezpieczniejsza. Substytucja bromu prowadzi do szerokiej gamy monopodstawionych pochodnych *s*-tetrazyny, a warunki prowadzenia reakcji są uzależnione od grupy funkcyjnej nukleofila (Schemat 31). W przypadku grup hydroksylowych konieczne jest zastosowanie łagodnej zasady, na przykład *s*-kolidyny. Docelowe produkty można otrzymać przy wykorzystaniu zarówno pierwszorzędowych alkoholi alifatycznych jak i fenoli, jednak przemiany z udziałem pierwszej z tych grup wymagają wydłużenia czasu reakcji. W funkcjonalizacji amin zasadowe warunki mogą być zapewnione poprzez zastosowanie nadmiaru nukleofila. Reakcja wyróżnia się także wysoką selektywnością, czego dowodem są przemiany z udziałem bifunkcyjnych substratów, takich jak tyramina, tryptamina czy 4-aminofenol. We wszystkich przypadkach obserwuje się w zdecydowanej przewadze produkty substytucji grupy aminowej.⁸³



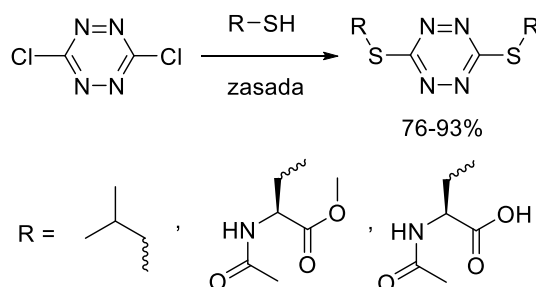
Schemat 31. Reakcje substytucji nukleofilowej z udziałem 3-bromo-*s*-tetrazyny⁸³

Reakcje z udziałem amin mogą być prowadzone także przy wykorzystaniu 3,6-dichloro-*s*-tetrazyny (Schemat 32). Podobnie jak w przypadku 3-bromo-*s*-tetrazyny, dodatek zasady może być wyeliminowany poprzez zastosowanie nadmiaru aminy, ale dobre rezultaty uzyskuje się także przy użyciu trietyloaminy oraz *s*-kolidyny. Analogicznie do wcześniej omówionych przemian, monopodstawienie przebiega już w temperaturze pokojowej, natomiast uzyskanie dipodstawionych pochodnych wymaga kilkugodzinnego ogrzewania mieszaniny reakcyjnej. W przemianach mogą uczestniczyć zarówno aminy pierwszorzędowe jak i azotowe układy heterocykliczne, w tym pochodne pirazolu, piperolidyny czy azyrydyny.^{33,43,84,85}



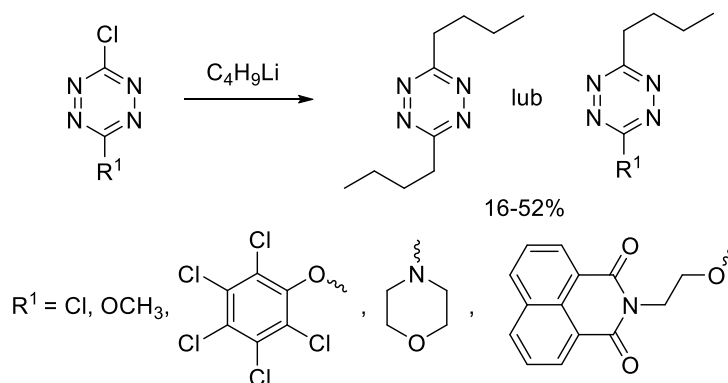
Schemat 32. Reakcje 3,6-dichloro-*s*-tetrazyny z aminami^{33,43,84,85}

Halogenopochodne *s*-tetrazyny są również użyteczne w reakcji z tiolami (Schemat 33). Związki te są bardziej reaktywne niż alkohole czy aminy. W konsekwencji obserwuje się tendencję do tworzenia produktów dipodstawionych, nawet przy zastosowaniu substratów w stosunku molowym 1:1. W roli zasady można zastosować pirydynę czy wodorowęglan amonu.^{86,87} Dzięki temu omawiana reakcja znalazła zastosowanie między innymi w syntezie makrocyclicznych układów koronowych zawierających mostki siarczkowe i sulfonowe.⁸⁸⁻⁹¹



Schemat 33. Reakcje 3,6-dichloro-*s*-tetrazyny z tiolami^{86,87}

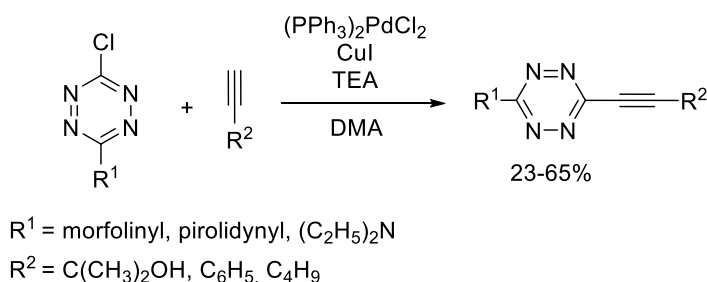
Istnieje również możliwość przeprowadzenia substytucji 3,6-dichloro-*s*-tetrazyny z użyciem alkilolitowych nukleofili (Schemat 34). Przebieg reakcji jest silnie uzależniony od zastosowanych warunków. Z badań wynika, że w bardzo niskich temperaturach (-78°C) dochodzi głównie do addycji azafilowej. Wzrost temperatury do 0°C faworyzuje substytucję, dzięki czemu obserwuje się jedynie produkty zawierające grupy alkilowe przyłączone do atomów węgla. Omawianej reakcji ulegają także pochodne *s*-tetrazyny zawierające ugrupowania o charakterze elektronodonorowym.⁹²



Schemat 34. Reakcja substytucji pochodnych *s*-tetrazyny z użyciem związków alkilolitowych⁹²

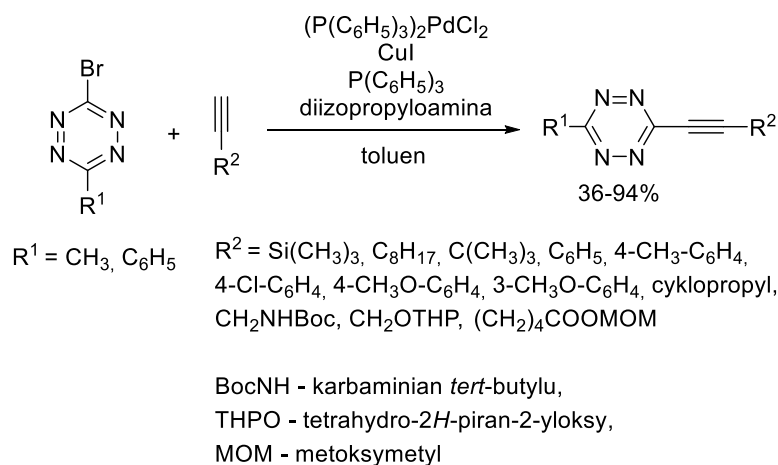
4.2 Reakcje sprzęgania

Halogenopochodne *s*-tetrazyny znajdują zastosowanie również w reakcjach sprzęgania. Jest to znakomita alternatywa dla substytucji, umożliwiającą tworzenie nowych wiązań węgiel – węgiel, która ogranicza się w tym przypadku do wykorzystania amin oraz alkoholi. Pierwszym opisanym przykładem sprzęgania krzyżowego angażującego *s*-tetrazynowy atom węgla jest reakcja Sonogashiry pomiędzy chloropochodnymi tego pierścienia a terminalnymi alkinami (Schemat 35). Spośród testowanych rozpuszczalników najlepiej sprawdził się dimetyloacetamid (DMA), a jako źródło palladu wybrano dichlorek bis(trifenylofosfino)palladu(II). Zastosowano również katalizator miedziowy w postaci chlorku miedzi(I) oraz trietyloaminę (TEA) w roli zasady. Tak dobrane warunki umożliwiły przeprowadzenie reakcji sprzęgania dla szeregu pochodnych *s*-tetrazyny i terminalnych alkinów. W przypadku obecności w alkinie ugrupowania hydroksylowego wykluczono tworzenie się produktu ubocznego w wyniku substytucji, jednak we wszystkich badanych przemianach obserwowano reakcje uboczne w postaci dimeryzacji alkinu oraz rozkładu pochodnych *s*-tetrazyny. Przeprowadzone eksperymenty wykazały również, że reaktywność chlorotetrazyn silnie zależy od charakteru dodatkowego podstawnika w pierścieniu. Obecność pierwszo- lub drugorzędowej aminy praktycznie uniemożliwia przeprowadzenie reakcji, a układy zawierające silne elektronoakceptorowe podstawniki są niezwykle wrażliwe i ostatecznie ulegają jedynie rozkładowi.⁹³



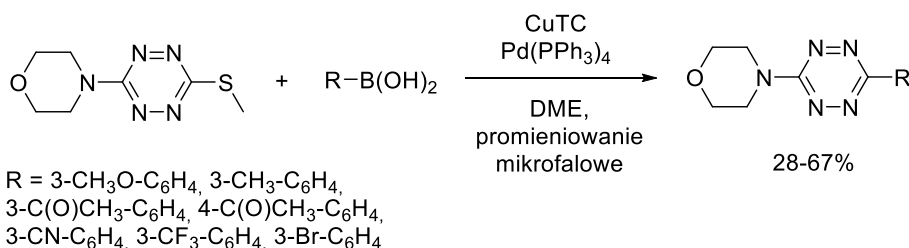
Schemat 35. Reakcja sprzęgania Sonogashiry chloropochodnych *s*-tetrazyny⁹³

Interesującym rozwiązaniem jest także zastąpienie przyłączonego do pierścienia tetrazynowego chloru atomem bromu (Schemat 36). Taki zabieg prowadzi do wzrostu reaktywności wyjściowych związków, a co za tym idzie poszerzenia gamy możliwych do zastosowania alkinów. Badane pochodne *s*-tetrazyny okazały się jednak niestabilne w przypadku stosowania nieorganicznych zasad oraz wysokich temperatur, dlatego konieczne było przeprowadzenie eksperymentów w łagodniejszych warunkach. Również w tym przypadku w roli katalizatora palladowego najlepiej sprawdził się dichlorek bis(trifenylfosfino)palladu(II). Spośród testowanych rozpuszczalników wybrano natomiast toluen. Tak opracowana metodologia sprawdziła się zarówno w przypadku alifatycznych jak i aromatycznych alkinów, jednak przy zastosowaniu substratów zawierających w swojej strukturze grupy hydroksylowe czy aminowe dochodziło do reakcji substytucji i w konsekwencji nie obserwowano produktów sprzęgania. Ponadto, obecność wolnych grup karboksylowych prowadziła do rozkładu pierścienia tetrazynowego. Oba problemy udało się jednak rozwiązać poprzez zastosowanie odpowiednich grup ochronnych. Dla wybranych produktów przetestowano także możliwość uwodornienia wiązania potrójnego. Przemianę udało się przeprowadzić, jednak wiązała się z koniecznością ponownego utlenienia pierścienia *s*-tetrazynowego.⁹⁴



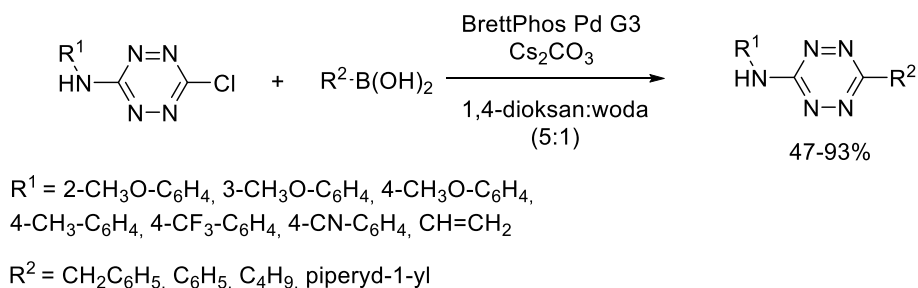
Schemat 36. Reakcja sprzęgania Sonogashiry bromopochodnych *s*-tetrazyny⁹⁴

Jeszcze inną możliwością jest wykorzystanie reakcji sprzęgania Suzukiego. Po raz pierwszy takie podejście było zastosowane przy udziale 3-metylotio-6-morfolino-1,2,4,5-tetrazyny, która została poddana działaniu szeregowi kwasów boronowych (Schemat 37). Przemiana obejmowała również wykorzystanie tefeno-2-karboksylanu miedzi(I) (CuTC) oraz tetrakis(trifenylfosfino)palladu(0). Najlepszym rozpuszczalnikiem okazał się 1,2-dimetoksyetan (DME), a reakcja była prowadzona z użyciem promieniowania mikrofalowego. Najwyższe wydajności uzyskano dla bogatych w elektrony kwasów aryloboronowych.⁹⁵



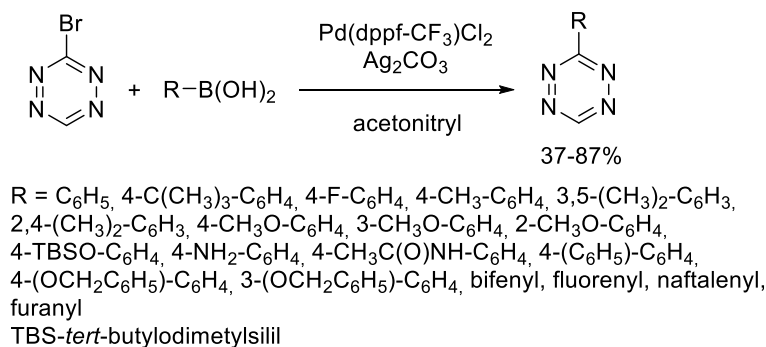
Schemat 37. Reakcja Suzukiego z użyciem 3-metylotio-6-morfolino-1,2,4,5-tetrazyny⁹⁵

Dalsze badania doprowadziły do opracowania metodologii obejmującej łagodniejsze warunki reakcji, przy jednoczesnym poszerzeniu spektrum stosowanych substratów. Podejście obejmuje wykorzystanie chloropochodnych *s*-tetrazyny z udziałem katalizatora palladowego BrettPhos oraz węglańu cezu i umożliwia prowadzenie reakcji bez stosowania wysokich temperatur czy promieniowania mikrofalowego (Schemat 38). Sprawdza się w przypadku szeregu aminowych ugrupowań przyłączonych do pierścienia *s*-tetrazynowego oraz różnorodnych kwasów boronowych.⁹⁶



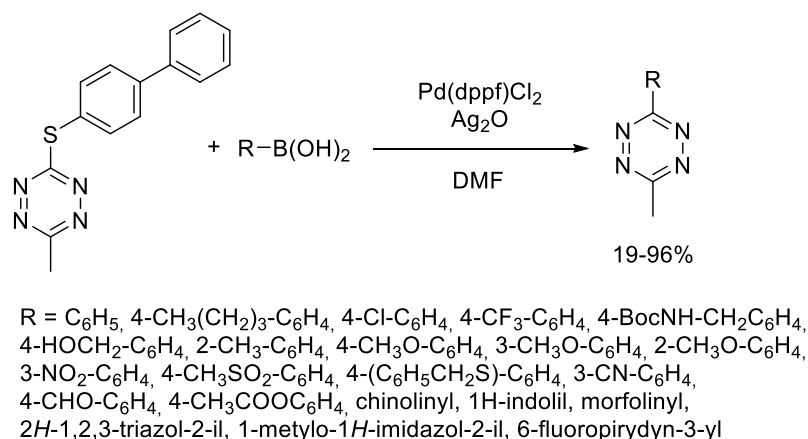
Schemat 38. Reakcja Suzukiego z wykorzystaniem chloropochodnych *s*-tetrazyny⁹⁶

Istnieje również możliwość wykorzystania reakcji sprzęgania krzyżowego w syntezie monopodstawionych układów (Schemat 39). Znakomitym substratem do tego typu przemian okazała się 3-bromo-1,2,4,5-tetrazyna, która reagowała z szeregiem kwasów boronowych. Eksperymenty były prowadzone z użyciem katalizatora palladowego w postaci dichorku bis(trifluorometylofenylofosfino)ferrocenopalladu(II) ($\text{Pd}(\text{dppf-CF}_3)\text{Cl}_2$), a w roli rozpuszczalnika najlepiej sprawdził się acetonitryl. Ponadto, wykorzystanie węglańu srebra(I) umożliwiło przeprowadzenie reakcji bez dodatku silnej zasady czy stosowania wysokich temperatur. Wszystkie założone produkty końcowe udało się otrzymać w krótkim czasie i z wysokimi wydajnościami. Także w tym przypadku substraty zawierające grupy aminowe czy hydroksylowe wymagały zabezpieczenia, aby zapobiec konkurencyjnej substytucji.⁹⁷

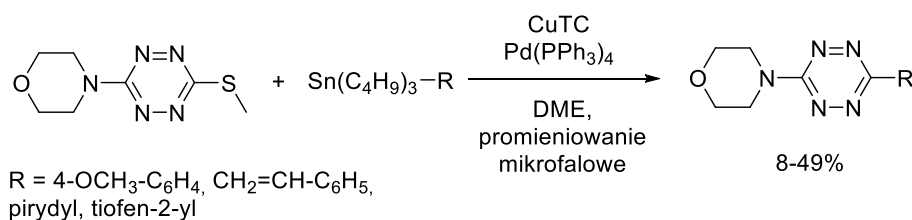


Schemat 39. Reakcja sprzęgania krzyżowego w syntezie monopodstawionych układów⁹⁷

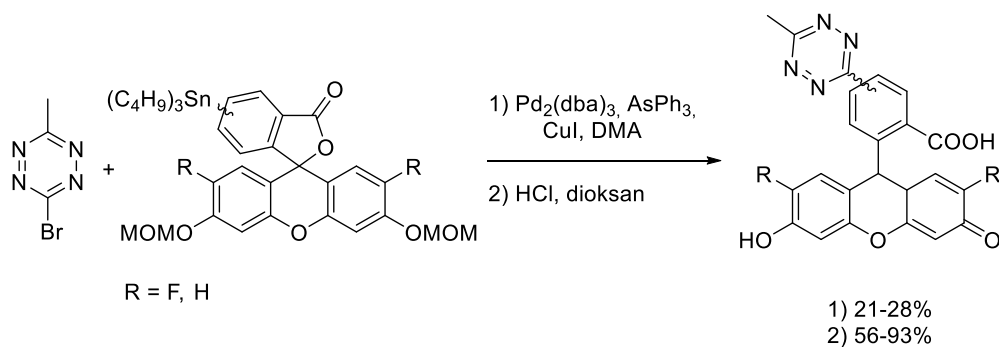
Kwasy boronowe mogą być także wykorzystane w zmodyfikowanej reakcji Liebeskind–Srogl, czyli sprzęganiu związków siarkoorganicznych z metaloorganicznymi (Schemat 40). Standardowa procedura obejmuje wykorzystanie stechiometrycznych ilości wybranego karboksylanu miedzi(I) oraz katalizatora palladowego.⁹⁸ Z uwagi na rozkład tetrazynowego substratu zachodzący w podwyższonej temperaturze pod wpływem często stosowanego tiofeno-2-karboksylanu miedzi(I), zdecydowano o zastąpieniu tego związku tlenkiem srebra(I). Spośród katalizatorów palladowych najlepiej sprawdził się dichlorek bis(difenylofosfino)ferrocenopalladu(II), a jako rozpuszczalnik wybrano dimetyloformamid. Ponadto, reakcja przebiega w łagodnych warunkach i jest efektywna dla szerokiej gamy substratów.⁹⁹

Schemat 40. Reakcja sprzęgania Liebeskind–Srogl⁹⁹

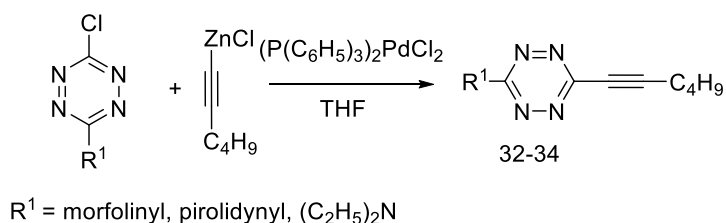
Jeszcze innym podejściem jest wykorzystanie pochodnych *s*-tetrazyny w reakcji sprzęgania Stillego. Przemiana została przetestowana między innymi z udziałem wspomnianej już wcześniej 3-metylotio-6-morfolino-1,2,4,5-tetrazyny. Układ ten reagował z szeregiem związków cynoorganicznych pod wpływem tefeno-2-karboksylanu miedzi(I) oraz tetrakis(trifenylfosfino)palladu(0) (Schemat 41). Metodologia obejmowała zastosowanie promieniowania mikrofalowego i wysokiej temperatury. Niestety wysoka wrażliwość części badanych związków cynoorganicznych w takich warunkach uniemożliwia wyizolowanie produktów z wysokimi wydajnościami.⁹⁵

Schemat 41. Reakcja Stillego z wykorzystaniem 3-metylotio-6-morfolino-1,2,4,5-tetrazyny⁹⁵

Znakomitym substratem w reakcji Stillego okazała się również 3-bromo-6-metylo-*s*-tetrazyna. Reakcja była prowadzona z użyciem tris(dibenzylidenoacetono)dipalladu(0), trifenyloarsyny oraz jodku miedzi(I) i doprowadziła do otrzymania układów, w których pierścień *s*-tetrazynowy jest bezpośrednio połączony z pochodnymi fluoresceiny (Schemat 42). Podobnie jak w poprzednich przypadkach, obecne we fluoresceinowym fragmencie grupy karboksylowe, hydroksylowe czy karbonyłowe wymagały zabezpieczenia na czas prowadzenia reakcji.¹⁰⁰

Schemat 42. Reakcja Stillego z użyciem 3-bromo-6-metylo-*s*-tetrazyny¹⁰⁰

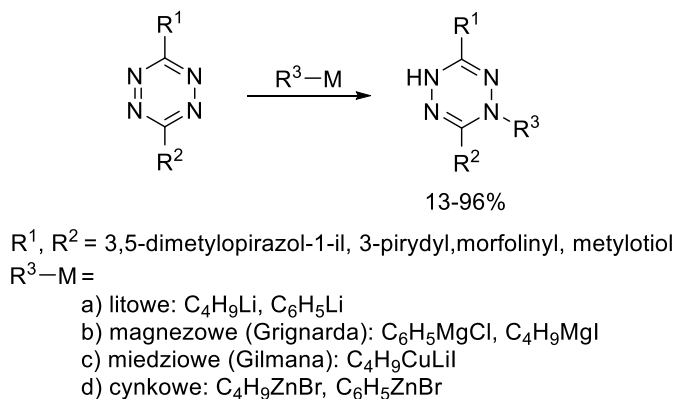
W literaturze znaleźć można również przykład wykorzystania chloropochodnych *s*-tetrazyny w reakcji sprzęgania Negishiego. Przemiana jest katalizowana przez dichlorek bis(trifenylfosfino)palladu(II) i obejmuje wykorzystanie związków cynkoorganicznych (Schemat 43). Gama otrzymywanych w ten sposób produktów jest jednak ograniczona z uwagi na rozkład niektórych pochodnych *s*-tetrazyny w stosowanych warunkach, a wydajności reakcji są stosunkowo niskie.⁹³



Schemat 43. Reakcja Negishiego z udziałem pochodnych *s*-tetrazyny⁹³

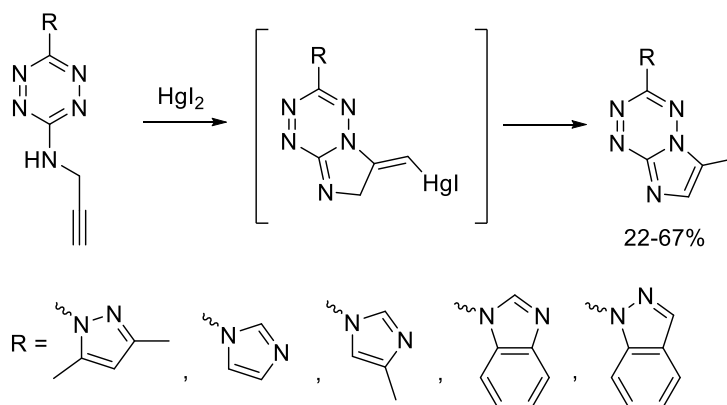
4.3 Reakcje addycji

Jak już zostało wspomniane we wprowadzeniu, pod wpływem działania związków litoorganicznych, pochodne 1,2,4,5-tetrazyny mogą ulegać również addycji azafilowej (Schemat 44). Jest to addycja typu 1,4, w której poszczególne ugrupowania przyłączają się do atomów azotu. Reakcja przebiega w temperaturze -78°C dając głównie produkt zawierający jedną grupę alkilową przyłączoną do azotu, ale obserwuje się również niewielkie ilości pochodnej zawierającej dwie związane z azotami grupy alkilowe czy odpowiednią dihydropochodną *s*-tetrazyny. Analogiczną przemianę można przeprowadzić także przy wykorzystaniu innych związków metaloorganicznych, na przykład odczynników Grignarda, Gilmana czy związków cynkoorganicznych.^{101,102}



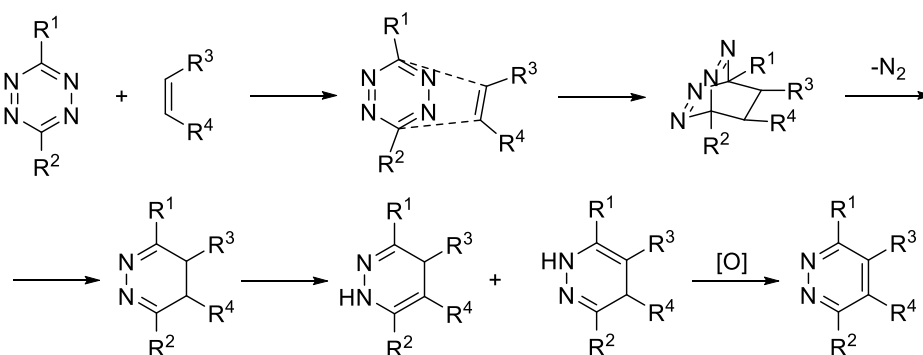
Schemat 44. Addycja azafilowa z wykorzystaniem związków metaloorganicznych¹⁰²

Reaktywność atomu azotu obecnego w pierścieniu *s*-tetrazynowym przejawia się także w różnorodnych reakcjach prowadzących do wielopierścieniowych skondensowanych układów.^{103,104} Przykładem może być elektrofilowa cyklizacja, której wynikiem jest utworzenie bicyklicznych pochodnych (Schemat 45). Tę wewnątrzcząsteczkową przemianę inicjowaną przez jony rtęci(II) zaobserwowano już wcześniej dla innych azyn zawierających nienasycone podstawniki alkenylowe, jednak w przypadku *s*-tetrazyny przeszkodę stanowi silny elektronodeficytowy charakter pierścienia. Mimo to reakcję udało się z powodzeniem przeprowadzić dla pochodnych propargilowych. Zastąpienie wiązania potrójnego obecnego w podstawniku wiązaniem podwójnym również umożliwia otrzymanie pożądaných produktów, jednak ze znacznie niższymi wydajnościami.¹⁰⁵



Schemat 45. Elektrofilowa cyklizacja pochodnych *s*-tetrazyny¹⁰⁵

Znacznie popularniejszą przemianą zachodzącą z udziałem atomów azotu w pierścieniu *s*-tetrazynowym jest cykloaddycja Dielsa-Aldera z odwróconym zapotrzebowaniem elektronowym. Opiera się ona na reakcji dienu, który charakteryzuje się deficytem elektronowym, z bogatym w elektrony dienofilem. Utworzony w ten sposób bicykliczny produkt pośredni ulega następnie reakcji retro-Dielsa-Aldera, której towarzyszy wydzielenie cząsteczki azotu. Głównym produktem tej przemiany jest pochodna dihydropirydazyny, która może również zostać utleniona do pochodnej pirydazyny (Schemat 46). W wielu przypadkach utlenianie zachodzi jednak już pod wpływem tlenu z powietrza, a wydzielenie wspomnianej dihydropirydazyny jest mocno utrudnione. Za sprawą wysokiej zawartości azotu w pierścieniu *s*-tetrazynowym, pochodne tego związku wykazują obniżoną gęstość elektronową, w związku z tym znakomicie sprawdzają się w roli dienów. Z kolei jako dienofile najczęściej stosowane są cykliczne alkeny.¹⁰⁶



Schemat 46. Reakcja Dielsa-Aldera z odwróconym zapotrzebowaniem elektronowym z udziałem pochodnych *s*-tetrazyny¹⁰⁶

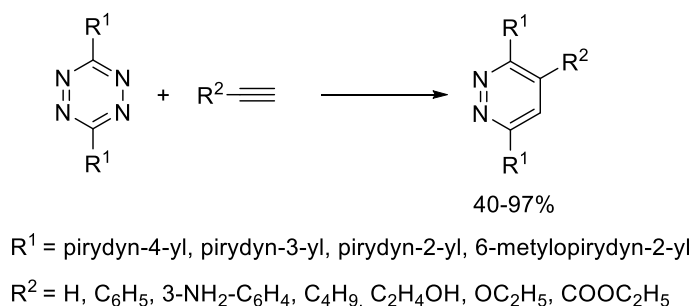
Pogłębienie wspomnianego deficytu elektronowego charakterystycznego dla pochodnych *s*-tetrazyny poprzez wprowadzenie elektronoakceptorowych ugrupowań sprzyja wzrostowi szybkości cykloaddycji. Jest to bezpośrednią konsekwencją obniżenia energii orbitalu LUMO z jednoczesnym zmniejszeniem przerwy energetycznej pomiędzy nim a orbitalem HOMO dienofila. Jednocześnie, obecność elektronoakceptorowych ugrupowań ma niekorzystny wpływ na szybkość eliminacji cząsteczki azotu związanej z utworzeniem pierścienia dihydropirydazynowego. W konsekwencji najlepsze rezultaty otrzymuje się dla niesymetrycznych pochodnych *s*-tetrazyny, które w swojej strukturze zawierają zarówno ugrupowanie elektronoakceptorowe sprzyjające addycji, jak i elektrondonorowe ułatwiające eliminację. Ponadto, z uwagi na możliwość utworzenia

utrudniającej reakcję zawady sterycznej, istotna jest również wielkość wprowadzanych podstawników.⁵⁸

Drugą możliwością wpływu na poprawę reaktywności stosowanych układów jest wykorzystanie dienofili o jak najwyższej energii orbitalu HOMO. Z tej przyczyny alkeny okazały się bardziej użyteczne od alkinów, a szczególnym zainteresowaniem cieszą się naprężone układy cykliczne. Ich szczególna geometria powoduje, że utworzenie odpowiedniego stanu przejściowego wiąże się z niższym zapotrzebowaniem energetycznym.¹⁰⁷

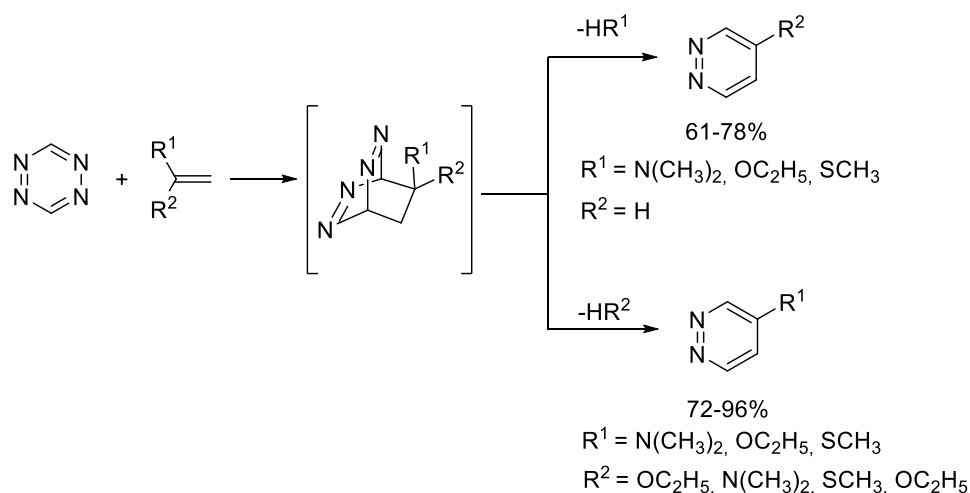
W przypadku reakcji z wykorzystaniem alkinów najczęściej stosuje się podwyższoną temperaturę. Stanowi to poważną przeszkodę w przypadku zastosowania chemii bioortogonalnej, która zostanie szczegółowo omówiona w punkcie 5.4, ale najczęściej nie stanowi problemu, gdy celem jest synteza pochodnych pirydazyny. Dodatkową zaletą tego podejścia jest wyeliminowanie konieczności przeprowadzania dodatkowego etapu jakim jest utlenianie tworzącej się w reakcji z alkenami dihydropirydazyny do pożądanego pierścienia. Dlatego też tego typu podejście jest chętnie stosowane w syntezie. Pierścień *s*-tetrazynowy reaguje z szeregiem pochodnych acetylenu, umożliwiając uzyskanie produktu z zadowalającymi wydajnościami (Schemat 47). Najlepsze rezultaty uzyskuje się w przypadku alkinów zawierających ugrupowania o charakterze elektronodonorowym.^{108–}

¹¹² W przypadku chemii bioortogonalnej stosuje się natomiast alkinu cykliczne, takie jak pochodne cyklooktynu czy bicyklonony.¹¹³



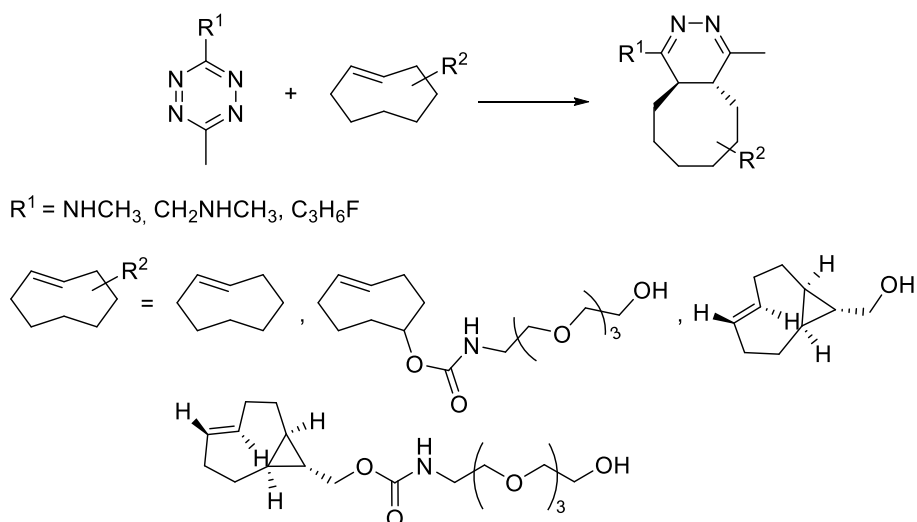
Schemat 47. Reakcja pochodnych *s*-tetrazyny z funkcjonalizowanymi alkinami^{109,111}

Jak już zostało wspomniane, w przypadku reakcji z alkenami pojawia się dodatkowy etap, który polega na utlenianiu pierścienia dihydropirydazynowego do właściwego układu aromatycznego. Wiąże się to z dodatkowymi ograniczeniami, dotyczącymi możliwych do wykorzystania grup funkcyjnych, nie tylko przyłączonych do pierścienia *s*-tetrazynowego, ale również do węgli przy wiązaniu nienasyconym w alkenie. Ten drugi wariant jest szczególnie istotny, ponieważ rodzaj biorącego udział w reakcji alkenu determinuje postać eliminowanego w wyniku utleniania produktu ubocznego. Najlepsze rezultaty uzyskuje się w przypadku wydzielającego się alkoholu, tiolu lub aminy (Schemat 48). Ponadto, cykloaddycja angażująca wiązanie podwójne dienofila ma miejsce również w przypadku użycia aldehydów i ketonów. Związki te ulegają tautomerii keto-enolowej, co czyni je podatnymi na reakcję z pierścieniem *s*-tetrazynowym.^{68,109,112,114}



Schemat 48. Cykloaddycja *s*-tetrazyny oraz pochodnych acyklicznych alkenów⁶⁸

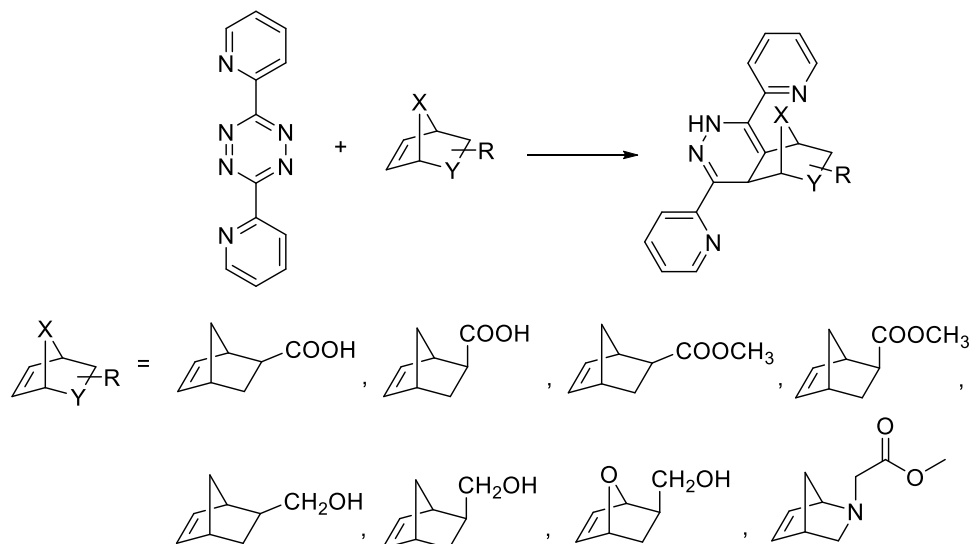
Cykloaddycja Dielsa-Aldera z odwróconym zapotrzebowaniem elektronowym z wykorzystaniem acyklicznych alkenów jest wykorzystywana dosyć rzadko. Znacznie chętniej reakcji tej poddaje się cykliczne układy nienasycone o dużym naprężeniu. Jednym z takich układów jest *trans*-cyklookten. Reakcje z jego udziałem charakteryzują się dużą szybkością, jednak stosowanie tego związku wiąże się z ryzykiem izomeryzacji *trans-cis*. To ograniczenie uwydatnia się szczególnie w przypadku obecności białek, które zawierają grupę tiolową lub miedź.¹¹⁵ Z punktu widzenia chemii bioortogonalnej najkorzystniejszym wyborem są reakcje z udziałem dienofili dobrze rozpuszczalnych w wodzie (Schemat 49).¹¹⁶ Ma to związek z niespecyficznym wiązaniem do substratu oraz utrudnionym wymywaniem obserwowanym w przypadku układów hydrofobowych. Ponadto istotne jest również położenie podstawników. Przykładem mogą być diastereoizomery 5-hydroksy-*trans*-cyklooktenu. Układ z podstawnikiem w pozycji aksjalnej jest w tym przypadku znacznie bardziej reaktywny niż ekwatorialny odpowiednik. Poważnym utrudnieniem jest jednak konieczność przeprowadzenia diastereo-selektywnej syntezy tych związków lub ich rozdział.^{117,118}



Schemat 49. Reakcja Dielsa-Aldera z udziałem pochodnych *s*-tetrazyny i *trans*-cyklooktenu¹¹⁶

W reakcjach Dielsa-Aldera z odwróconym zapotrzebowaniem elektronowym można wykorzystać również cyklopropen czy spiroheksen. W pierwszym przypadku wyższa stabilność jest połączona z niższą szybkością docelowej reakcji. Reakcja z udziałem

spiroheksenu również często przebiega wolniej niż w przypadku *trans*-cyklooktenu, jednak różnice są znacznie mniejsze w porównaniu z cyklopropenem.¹¹⁵ Wysoką stabilnością i zadawalającą szybkością charakteryzują się natomiast reakcje z wykorzystaniem norbornenu (Schemat 50). Dodatkowymi zaletami takiego rozwiązania są wysoka selektywność i łatwość syntezy.^{119,120} Szybkość cykloaddycji można zwiększyć poprzez wprowadzenie ugrupowań o charakterze elektronodonorowym, np. grupy hydroksylowej. Negatywny wpływ na ten parametr ma natomiast obecność heteroatomów w norbornenowym pierścieniu, a także elektronoakceptorowe podstawniki. Ponadto szybkość reakcji jest uzależniona od geometrii cząsteczki. Z badań wynika, że najlepsze rezultaty otrzymuje się przy zastosowaniu izomerów *egzo*.^{121,122}



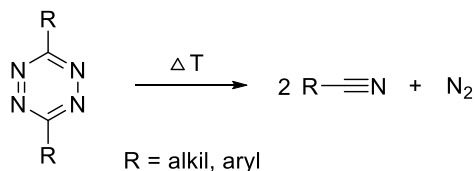
Schemat 50. Reakcje Dielsa-Aldera z udziałem pochodnych *s*-tetrazyny i norbornenu¹²¹

5. Potencjał aplikacyjny pochodnych 1,2,4,5-tetrazyny

5.1 Zastosowanie w materiałach wysokoenergetycznych

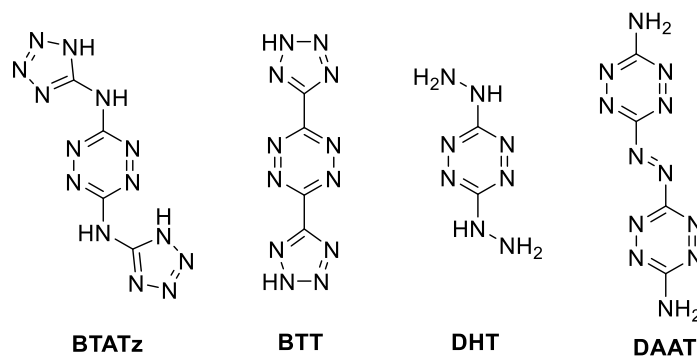
Rozwój nowoczesnych materiałów wysokoenergetycznych jest obecnie ukierunkowany na poprawę parametrów detonacyjnych przy jednoczesnym zachowaniu stabilności. Jedną z najważniejszych cech potencjalnych kandydatów do zastosowań w tej dziedzinie jest wysoka gęstość. Wynika to z faktu, że zarówno ciśnienie jak i prędkość detonacji są od niej silnie uzależnione. W celu jej zwiększenia poszukuje się związków zawierających bogate energetycznie ugrupowania zawierające azot. Tego typu układy często wpisują się w ideę materiałów wysokoenergetycznych o dużej gęstości (HEDM- high-energy density materials), które są szeroko badane zarówno pod kątem zastosowań wojskowych jak i cywilnych. Opracowanie wysokoazotowych materiałów energetycznych jest jednak sporym wyzwaniem, ponieważ najczęściej obecność tego typu fragmentów struktury obniża wrażliwość i stabilność całego związku. Dodatkowo, badania prowadzone w tym obszarze skupiają się na poszukiwaniu układów o możliwie niskiej zawartości węgla. Obecność tego pierwiastka jest niekorzystna z uwagi na tworzenie niepożądanych produktów rozkładu, takich jak tlenek węgla(IV) i (II) oraz inne węglowe pozostałości. Wspomniany trend przekłada się na ogromne zainteresowanie pochodnymi *s*-tetrazyny, która charakteryzuje się maksymalną zawartością azotu jaka jest możliwa w stabilnym pierścieniu sześcioczłonowym. Termiczny rozkład tego typu związków prowadzi do

wydzielenia gazowego azotu (Schemat 51). Na uwagę zasługuje fakt, że energia wiązania potrójnego azot-azot (941 kJ/mol) jest znacznie wyższa niż w przypadku wiązania pojedynczego (167 kJ/mol) czy podwójnego (418 kJ/mol) pomiędzy tymi atomami. W rezultacie wydzieleniu gazowego azotu towarzyszy bardzo duże uwalnianie energii.^{1,38,39,81,85,123,124}



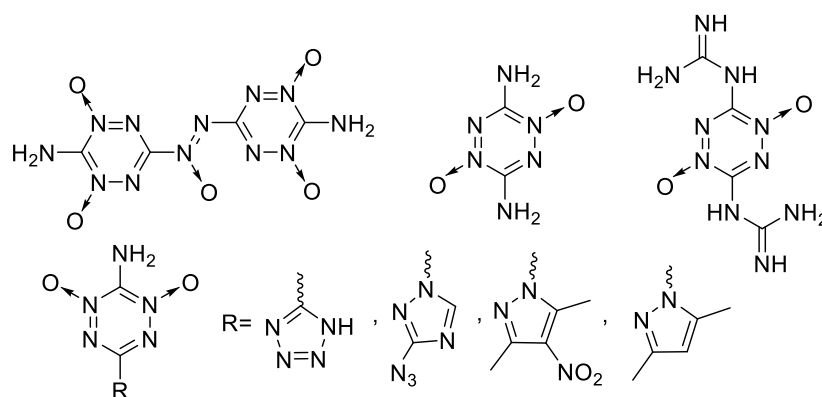
Schemat 51. Termiczny rozkład pochodnych *s*-tetrazyny³⁹

Największą grupę pochodnych *s*-tetrazyny przebadanych pod kątem potencjalnego zastosowania w roli materiałów wysokoenergetycznych stanowią układy 3,6-dipodstawione. Wśród nich wyróżniają się takie związki jak 3,6-bis(*1H*-1,2,3,4-tetrazol-5-iloamino)-1,2,4,5-tetrazyna (BTATz), 3,6-bis(*2H*-tetrazol-5-ilo)-1,2,4,5-tetrazyna (BTT), 3,6-dihydrazyno-1,2,4,5-tetrazyna (DHT) oraz 3,3'-azobis(6-amino-1,2,3,5-tetrazyna) (DAAT, Schemat 52).¹²⁵ Do istotnych zalet tych układów należy najczęściej niska wrażliwość na bodźce mechaniczne oraz brak wybuchu. Wykazują też wysokie dodanie ciepło tworzenia, wysoką gęstość oraz bardzo dobry bilans tlenowy. Dzięki niskiej zawartości węgla szybkie i bezpłomieniowe spalanie tych cząsteczek jest czyste, nie powoduje wytworzenia dymu i pozostawia minimalny osad, a jego głównym produktem jest azot. W rezultacie BTATz została zidentyfikowana jako substancja wysoce odpowiednia do zastosowań przeciwpożarowych. Związki takie jak BTATz oraz BTT mogą być także wykorzystane w propelentach nowej generacji czy w samochodowych poduszkach powietrznych.^{123,125-128} Z kolei DHT charakteryzuje się zarówno wysoką zawartością azotu jak i wodoru, a jego spalanie na powietrzu prowadzi do wydzielenia azotu i wody oraz uwolnienia ogromnej ilości energii. Dzięki temu może być wykorzystywany w materiałach wybuchowych, stałych paliwach raketowych czy ekologicznych fajerwerkach nowej generacji.^{125,129-132} Niestety, w jej przypadku problemem pozostaje wysoka wrażliwość na uderzenia oraz tarcie. Rozwiązaniem tego problemu może być tworzenie dimerów i polimerów o wyższej stabilności.^{130,133} Ostatnia z wymienionych pochodnych (DAAT) posiada w swojej strukturze ugrupowanie azowe, które nie tylko zwiększa gęstość i ciepło tworzenia, ale także w dużym stopniu podnosi temperaturę topnienia związku.¹³⁴ Połączenie tych parametrów z wysoką stabilnością i dużą ilością wytwarzanego gazu implikuje potencjalne zastosowania w gazach pędnych o niskiej charakterystyce sygnałowej, generatorach gazu, bezdymnych materiałach pirotechnicznych oraz niskotemperaturowych środkach gaśniczych.^{131,135}



Schemat 52. Pochodne *s*-tetrazyny jako materiały wysokoenergetyczne^{125,134}

Znakomitym sposobem na poprawę wydajności energetycznej pochodnych *s*-tetrazyny jest wprowadzenie do cząsteczki tlenu. Niestety próby syntezy takich związków często prowadzą do wysoce niestabilnych produktów. Problem ten można rozwiązać poprzez przekształcenie odpowiednich ugrupowań w formę anionową, co prowadzi do utworzenia wysokoenergetycznych soli jonowych. Zabieg ten umożliwia także uzyskanie korzystniejszych wartości prężności par, gęstości czy temperatury topnienia. W tym celu stosuje się nieorganiczne kwasy utleniające, takie jak azotowy(V) czy chlorowy(VII).^{125,136,137} Niezwykle interesujące są także sole metali, które poprawiają wydajność materiałów energetycznych ze względu na odpowiednią strukturę krystaliczną.¹³⁸ Wprowadzenie tlenu można również zrealizować poprzez syntezę innej interesującej grupy wysokoenergetycznych pochodnych *s*-tetrazyny jaką są *N*-tlenki (Schemat 53). Ich otrzymywanie jest stosunkowo nowym rozwiązaniem i ma na celu poprawę stabilności układu. Wiązanie azot-tlen jest w tym przypadku silnym wiązaniem o częściowym charakterze wiązania podwójnego. Jest to konsekwencją występowania efektu wiązania zwrotnego, związanego z obecnością wolnej pary elektronowej na atomie tlenu. Ponadto, utworzenie *N*-tlenku zmienia rozkład ładunku całej cząsteczki zwiększając jej aromatyczność i jednocześnie stabilność. Obecność tlenu w cząsteczce zwiększa również bilans tlenowy i prawdopodobnie zmienia mechanizm rozkładu pierścienia *s*-tetrazynowego, zwłaszcza w wyniku fotowzbudzenia. Takie rozwiązanie umożliwia także lepsze upakowanie kryształów i korzystnie wpływa na wydajność detonacji. Z badań wynika, że tego typu związki mogą wykazywać umiarkowaną stabilność termiczną, wysoką gęstość i ciepło tworzenia, a także wysokie ciśnienie i prędkość detonacji.^{38,81,85,139,140}



Schemat 53. Wysokoenergetyczne *N*-tlenki *s*-tetrazyny³⁸

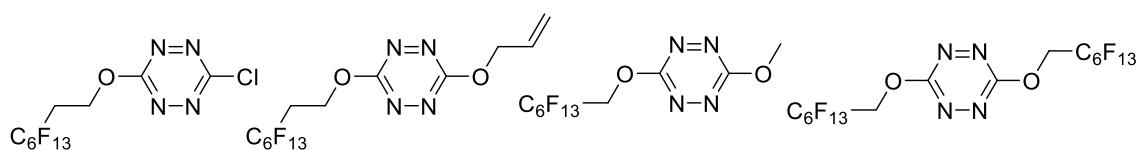
5.2 Właściwości optoelektroniczne

Mimo ogromnego rozwoju i wielu ważnych osiągnięć w dziedzinie optoelektroniki, wciąż poszukiwane są związki o jeszcze lepszych właściwościach optycznych i elektrochemicznych. W odpowiedzi na te potrzeby badane są między innymi pochodne *s*-tetrazyny. Ich fluorescencja jest wynikiem przejść elektronowych pomiędzy najwyższym zajęтым (HOMO) i najniższym niezajętym orbitalem molekularnym (LUMO). Jej występowanie jest uzależnione od wielkości przerwy energetycznej pomiędzy tymi orbitalami, a więc pośrednio również od poziomów energetycznych każdego z nich. Te z kolei można powiązać ze zdolnością do ulegania reakcjom redoks. W przypadku *s*-tetrazyny proces pierwszej redukcji elektrochemicznej, zachodzi w obrębie sześcioczołowego pierścienia, czego dowodem jest w pełni odwracalne zachowanie obserwowane dla większości tego typu układów. Na jego podstawie można

przeanalizować wpływ podstawników przyłączonych do rdzenia, w którym znajduje się elektron na poziom energetyczny LUMO. Obecność silnie elektronoakceptorowych ugrupowań powoduje przesunięcie potencjału standardowego w kierunku wartości dodatnich, natomiast w przypadku podstawników elektronodonorowych obserwuje się przeciwną tendencję. Nie bez znaczenia jest również aromatyczny charakter, który może silnie złagodzić destabilizujący wpływ donorów elektronowych na tworzący się anionorodnik. Wszystkie te zmiany są jednak niewielkie, co tłumaczy się faktem, że rolę orbitalu LUMO pełni we wszystkich badanych przypadkach orbital π^* pierścienia *s*-tetrazynowego, który jest w całości zlokalizowany w obrębie czterech azotów tego układu.^{25,33}

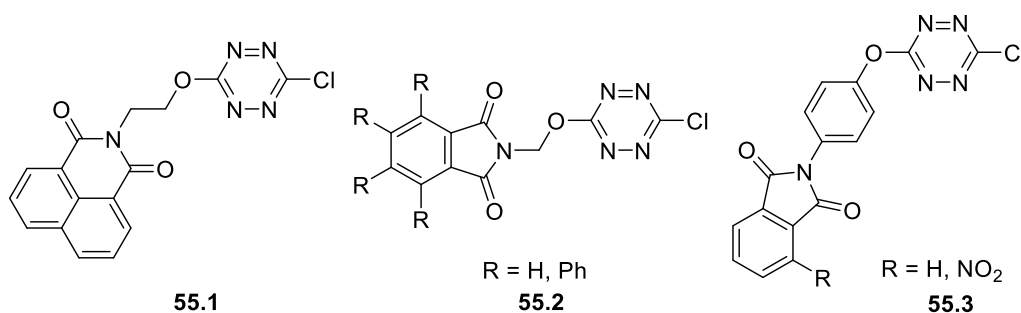
Z tych samych badań wynika jednak, że występowanie fluorescencji oraz jej wydajność kwantowa dla pochodnych *s*-tetrazyny są silnie uzależnione od rodzaju podstawników obecnych w pierścieniu, szczególnie w przypadku ugrupowań elektronodonorowych. Przyczyna tego zjawiska jest ściśle powiązana z orbitalem HOMO, który odgrywa w tym przypadku kluczową rolę. Jak już wspomniano, z uwagi na specyficzną budowę omawianego pierścienia wymieszaniu mogą ulegać zarówno orbitale niewiążące *n* sąsiadujących ze sobą atomów azotu jak i orbitale wiązań π tworzących układ aromatyczny. Przejścia elektronowe mogą zatem zachodzić zarówno z orbitalu *n* jak i π , przy czym fluorescencja ma miejsce jedynie jeśli funkcję orbitalu HOMO pełni niewiążący orbital *n*. W przypadku podstawników o donorowym charakterze indukcyjnym lub słabym mezomerycznym (alkoksyłowych i chlorowych) sprzężenie orbitali π jest niewystarczające i w konsekwencji orbital HOMO ma charakter wymieszanych niewiążących orbitali *n*. Wprowadzenie do układu ugrupowań o silnym donorowym charakterze mezomerycznym (aminowych czy alkilotiolowych) owocuje wzrostem energii orbitalu π i przejściem przez niego roli orbitalu HOMO, a w konsekwencji zazwyczaj zanikiem fluorescencji. Dokładne przyczyny tego zjawiska nie są jednak znane.^{25,33}

W przypadku zdecydowanej większości pochodnych *s*-tetrazyny nie obserwuje się wpływu rozpuszczalnika na właściwości emisyjne. Stąd też dużym zaskoczeniem było obniżenie wydajności kwantowej fluorescencji układów zawierających fluorowany łańcuch alkoksyłowy w wyniku zastąpienia dichlorometanu bardziej polarnym trifluoroetanolem (Schemat 54). Nieoczekiwany był również spory wzrost wydajności kwantowej fluorescencji w stosunku do analogicznych układów podstawionych niefluorowanym łańcuchem. Próby wyjaśnienia tego zjawiska skupiały się wokół teorii dotyczącej wprowadzenia dodatkowego momentu dipolowego oraz wpływu pola elektrycznego na orbitale tetrazynowe, który powinien być uzależniony od momentu dipolowego cząsteczek rozpuszczalnika. Prawdopodobnie na właściwości emisyjne może mieć wpływ także tworzenie wiązań wodorowych pomiędzy parami elektronowymi atomów azotu w pierścieniu tetrazynowym a kwaśnym protonem trifluoroetanolu. Z badań wynika jednak, że rola fluorowanych łańcuchów alkoksyłowych jest bardziej złożona. Zaskakującą cechą jest również wzrost wydajności kwantowej fluorescencji towarzyszący zmniejszeniu odległości pomiędzy fluorowanymi fragmentami i pierścieniem dla pochodnych symetrycznych i odwrotna sytuacja dla układów niesymetrycznych.^{28,80}



Schemat 54. Pochodne *s*-tetrazyny zawierające fluorowany łańcuch alkoksyłowy^{28,80}

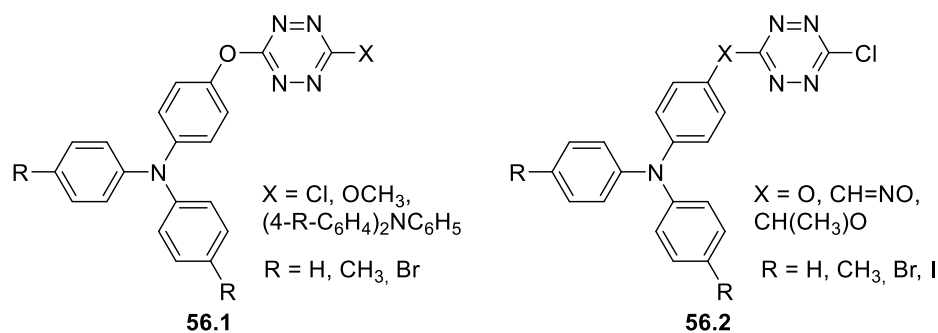
Jak już wspomniano przejście elektronowe $n-\pi^*$ charakteryzuje się niskimi wartościami współczynnika ekstynkcji, czego konsekwencją jest stosunkowo niska jasność otrzymywanych pochodnych. Rozwiązaniem tego problemu może być synteza układów zawierających fragment pełniący funkcję anteny. Idea opiera się na wprowadzeniu do cząsteczki ugrupowania zdolnego do absorpcji promieniowania, a następnie transferu energii do pierścienia *s*-tetrazynowego. Z uwagi na silny deficyt elektronowy tego heterocyklu istnieje jednak ryzyko, że wybrany chromofor doprowadzi nie do wymiany energii, ale ładunku, czego skutkiem będzie wygaszenie fluorescencji. Dlatego też wybrany układ powinien być pozbawiony właściwości redukujących. W przypadku pochodnych *s*-tetrazyny w roli absorbującej światło anteny znakomicie sprawdza się naftalimid. Potencjał utleniania tego związku przekracza wartość 2,0 V, podczas gdy potencjał redukcji *s*-tetrazyny zazwyczaj mieści się w zakresie 1,2-1,4 V, co uniemożliwia niekorzystne przeniesienie elektronu między stanem wzbudzonym tych dwóch cząsteczek. Potwierdzają to badania dotyczące struktury łączącej te dwa układy (**55.1**, Schemat 55). Tak zaprojektowana cząsteczka wykazuje absorpcję zbliżoną do sumy absorpcji pojedynczych fragmentów, z których jest zbudowana, co sugeruje, że zachowują się one jak niezależne chromofory. Jednakże wewnętrzna fluorescencja naftalimidu zanika niemal całkowicie i obserwuje się jedynie emisję charakterystyczną dla chloroalkoksytetrazyn, co potwierdza przeniesienie energii do pierścienia *s*-tetrazynowego. Na uwagę zasługuje także niemal 10-krotnie wyższa jasność w odniesieniu do pochodnych niezawierających dodatkowego chromoforu.^{141,142} Z badań wynika, że istotny wpływ na właściwości syntezowanych układów ma również charakter łącznika pomiędzy fragmentem imidowym a rdzeniem tetrazynowym. Pierwszą konsekwencją zmiany mostka etoksyłowego (**55.2**, Schemat 55) na fenoksyłowy (**55.3**, Schemat 55) jest obniżenie wartości przesunięcia Stokesa, które może wynikać z możliwości lepszej reorganizacji między stanem wzbudzonym i podstawowym w przypadku bardziej elastycznej struktury zapewnionej przez alifatyczny łącznik. Drugim znacznie wyraźniejszym skutkiem tego zabiegu jest duży spadek wydajności kwantowej oraz czasu życia fluorescencji. Prawdopodobnie ma to związek z efektem donorowym ugrupowania fenoksyłowego, za sprawą którego dochodzi do przesunięcia elektronów w kierunku pierścienia *s*-tetrazynowego.¹⁴³



Schemat 55. Pochodne *s*-tetrazyny zawierające dodatkowy chromofor^{141,143}

Połączenie cząsteczek bogatych w elektrony z tymi, które wykazują duży deficyt elektronowy może być wykorzystane także w projektowaniu przełączników fluorescencyjnych. Idea ich działania opiera się na możliwości kontrolowania właściwości emisyjnych za pomocą zewnętrznego bodźca, np. światła, potencjału elektrycznego lub czynników chemicznych (obecność metalu, zmienne pH). Wspomniana kontrola może się opierać na wpływie na stan redoks wybranej cząsteczki. W tym celu należy zaprojektować taki układ, w którym dochodzi do fotoindukowanego przeniesienia elektronu tylko w jednym stanie (np. w podstawowym), a po jego zmianie (np. utlenieniu) przeniesienie to jest blokowane. Ważne jest również, aby właściwości emisyjne związku były powiązane

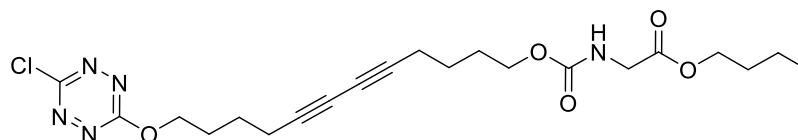
z tym procesem. Możliwość odwracalnego elektrochemicznego włączania i wyłączenia fluorescencji daje między innymi *s*-tetrazyna. Jej pochodne wyróżniają się długimi czasami życia fluorescencji, a także tworzeniem stabilnych anionorodników, które nie mają zdolności emisyjnych.¹⁴⁴ Często stosowanym w tego typu układach donorem elektronów jest trifenyloamina, która charakteryzuje się zdolnością do tworzenia stabilnych kationorodników w wyniku utleniania (**56.1**, Schemat 56). Zdolność ta może być modyfikowana poprzez wprowadzenie dodatkowych podstawników do zewnętrznych pierścieni. Ugrupowania o charakterze elektronoakceptorowym prowadzą do destabilizacji powstałego rodnika, przez co jego tworzenie jest trudniejsze i wymaga użycia wyższego potencjału, a obecność donorów elektronowych umożliwia zajście utleniania przy niższym potencjale. Ponadto, podstawienie tych pierścieni w pozycji *para* zapobiega polimeryzacji, jest więc konieczne w celu zapewnienia odwracalności utleniania. Na zachowanie tej rozbudowanej cząsteczki donora nie wpływają natomiast fragmenty przyłączone po przeciwnej stronie pierścienia *s*-tetrazynowego, które mają kluczowe znaczenie dla modyfikowania właściwości tego akceptora. Jak można się spodziewać, elektronoakceptorowe podstawniki stabilizują anionorodnik, będący produktem redukcji, natomiast elektrondonorowe utrudniają zajście tego procesu. Co ważne, zjawiska utleniania trifenyloaminy i redukcji *s*-tetrazyny są od siebie niezależne. Na stabilność anionorodnika wpływ ma również rodzaj łącznika pomiędzy *s*-tetrazyną a trifenyloaminą (**56.2**, Schemat 56). O ile pomiędzy układami zawierającymi alkoksylowe i fenoksyłowe połączenia nie obserwuje się znaczących różnic, to już wprowadzenie fragmentu oksymowego jest niekorzystne zarówno z punktu widzenia wartości potencjału jak i odwracalności redukcji. Tak skonstruowane układy praktycznie nie wykazują fluorescencji w stanie podstawowym, nawet jeśli takie właściwości są obserwowane dla poszczególnych jednostek przed ich połączeniem. Ma to związek z fotoindukowanym przeniesieniem elektronów trifenyloaminy do pierścienia *s*-tetrazynowego. Utlenienie wspomnianego donora blokuje ten proces, co powoduje przywrócenie zdolności emisyjnych tetrazyny.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷



Schemat 56. Pochodne *s*-tetrazyny jako potencjalne przełączniki fluorescencyjne^{145,147}

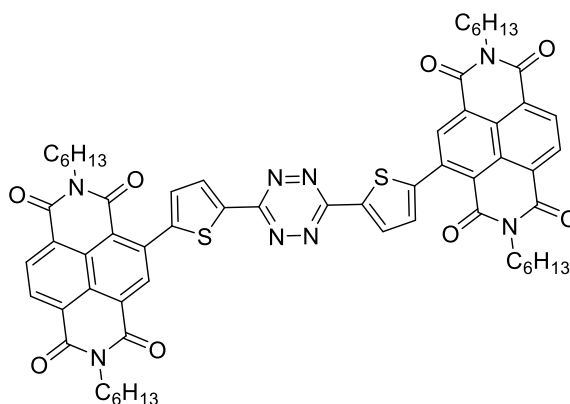
W kontekście opracowywania różnorodnych czujników szczególnie cenne okazuje się wykorzystanie polimerów opartych na polidiacetylenie. W zależności od konformacji łańcucha obserwuje się przesunięcie maksimum absorpcji tych związków: 630 nm dla formy niebieskiej oraz 540 nm dla formy czerwonej, która jest słabo fluorescencyjna. Pierwsza z nich odpowiada ułożeniu naprężonemu (planarnemu), natomiast druga dotyczy ułożenia, w którym łańcuchy są skręcone. Projektowanie wspomnianych czujników opiera się na funkcjonalizacji odpowiednich monomerów grupami chemicznymi, które wykazują powinowactwo do wybranej cząsteczki, jonu czy białka, w zależności od tego co ma być wykrywane, tak aby związanie z pożądanym celem prowadziło do zmiany koloru materiału. Możliwe jest jednak również uzależnienie tych zmian od innych czynników, np.

od temperatury czy naprężenia mechanicznego. Ponadto, oparcie działania na fluorescencji wydaje się być korzystniejsze niż w przypadku absorpcji z uwagi na czułość. Dlatego też podjęto badania nad połączeniem polimeru z *s*-tetrazyną, w wyniku których otrzymano fluorescencyjny monomer (Schemat 57), który ulega polimeryzacji pod wpływem działania promieniowania UV, a proces ten powoduje wygaszenie luminescencji materiału. Następnie w wyniku indukowanej termicznie zmiany konformacji polimeru dochodzi do przywrócenia zdolności emisyjnych. Co ważne, cykl wygaszania i przywracania fluorescencji może być powtórzony, dzięki czemu czujnik opracowany na podstawie tego układu może być wielokrotnego użytku.^{148,149}



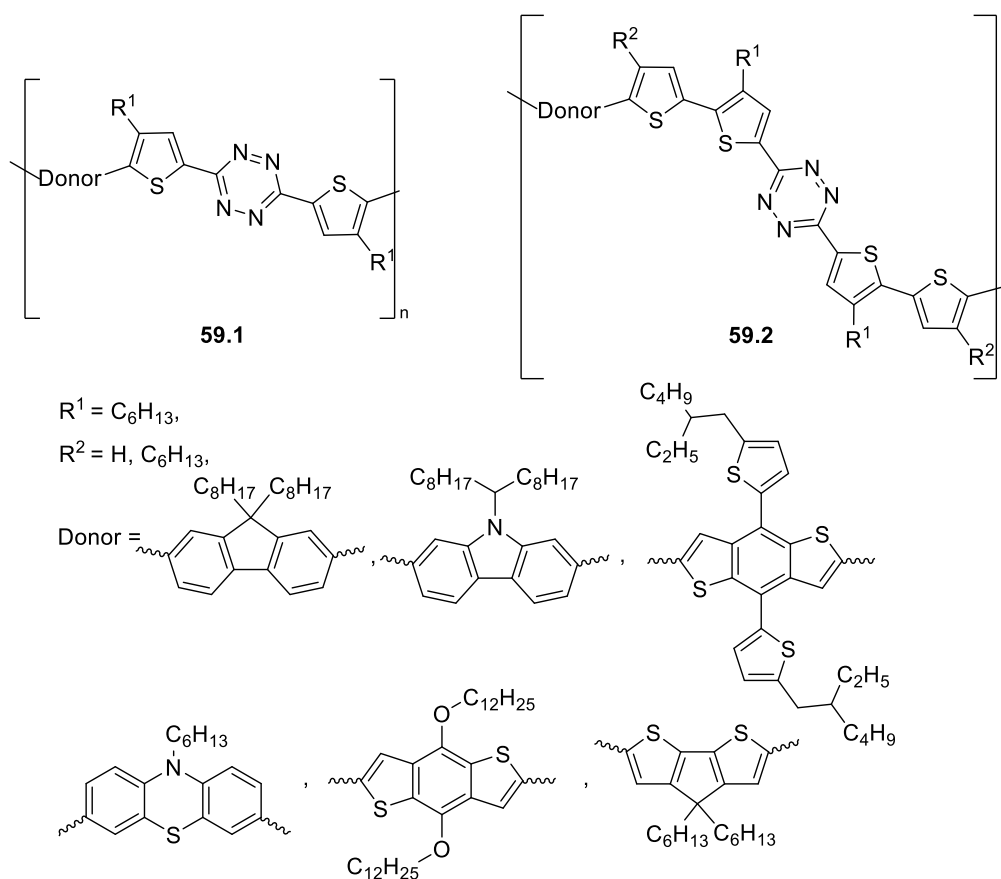
Schemat 57. Fluorescencyjny monomer o potencjalnym zastosowaniu w czujnikach¹⁴⁸

Pochodne *s*-tetrazyny mogą być także użytecznymi materiałami w organicznych tranzystorach polowych (OFETs – organic field-effect transistors). Tego typu urządzenia znakomicie wpisują się w trend elektroniki wielkopowierzchniowej wykorzystywanej w czujnikach czy wyświetlaczach. Szczególnie intensywnie badany zagadnieniem jest ich rozciągliwość, za sprawą której możliwe jest projektowanie ruchomych oraz dowolnie zakrzywionych systemów elektronicznych. Połączenie dobrej wytrzymałości mechanicznej z wysoką wydajnością elektroniczną stanowi jednak duże wyzwanie dlatego naukowcy nieustannie poszukują nowych układów jako potencjalnych kandydatów do zastosowań w *p*- oraz *n*-kanałowych wielkopowierzchniowych obwodach. W przypadku tych ostatnich chętnie badane są materiały do transportu elektronów między innymi na bazie diimidu naftalenu. Ma to związek nie tylko z wysokim powinowactwem elektronowym, ale również z dużymi możliwościami modyfikowania struktury. Połączenie dwóch takich jednostek odpowiednio dobranym mostkiem π prowadzi do bardzo obiecujących rezultatów. W tej roli znakomicie sprawdza się pierścień *s*-tetrazynowy, który zapewnia dobrą odporność na utlenianie zarówno obojętnego związku jak i anionorodnika, a ponadto umożliwia uzyskanie układów o czysto *n*-kanałowej charakterystyce (Schemat 58). Cząsteczka może być naniesiona na elastyczne podłoże z tworzywa sztucznego za pomocą metody druku atramentowego zachowując stabilność oraz ruchliwość elektronów w warunkach niskiego napięcia na zadowalającym poziomie.^{150,151}



Schemat 58. Pochodne *s*-tetrazyny jako potencjalne materiały do zastosowań w organicznych tranzystorach polowych¹⁵¹

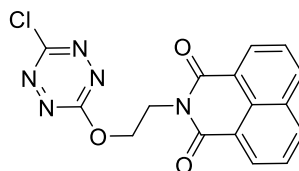
Pierścień *s*-tetrazynowy podstawiony tiofenem może stanowić także fragment akceptorowy w układach o strukturze akceptorowo-donorowej (**59.1**, Schemat 59). Rozwiązanie jest szczególnie interesujące z punktu widzenia zastosowań w organicznej fotowoltaice. Dziedzina ta cieszy się ogromnym zainteresowaniem z uwagi na duży potencjał polimerowych ogniw słonecznych, które są określane jako przyszłe źródło energii. Do ich największych zalet należy niski koszt, lekkość, elastyczność, łatwość przetwarzania oraz możliwość stosowania na dużych powierzchniach. Do wymagań jakim muszą sprostać związki organiczne przeznaczone do takich zastosowań należy absorpcja w obszarze jak najszerszej pokrywającym się z widmem słonecznym oraz wysoka wydajność konwersji energii. Ta ostatnia jest związana z położeniem orbitalu HOMO. Obniżenie jego energii zapewnia obecność silnie elektronoakceptorowego fragmentu, jakim może być właśnie *s*-tetrazyna. Ponadto, jej tiofenowe pochodne absorbują promieniowanie UV-Vis w szerokim zakresie (350-700 nm). W wielu przypadkach korzystne jest także wprowadzenie dodatkowych mostków tiofenowych pomiędzy donorem a akceptorem (**59.2**, Schemat 59). Takie rozwiązanie poprawia rozpuszczalność oraz właściwości optyczne polimeru. Wśród akceptorów natomiast najlepiej sprawdzają się bogate w elektrony układy sprzężone, które korzystnie wpływają na wewnątrzcząsteczkowy transport ładunku oraz stabilność i jednocześnie podobnie jak jednostka akceptorowa, charakteryzują się jak najniższą energią orbitalu HOMO oraz absorpcją w szerokim zakresie.¹⁵²⁻¹⁵⁸



Schemat 59. Akceptorowo-donorowe układy o potencjalnym zastosowaniu w fotowoltaice¹⁵³⁻¹⁵⁸

Odpowiednio zaprojektowane akceptorowo-donorowe pochodne *s*-tetrazyny mogą się sprawdzić również jako warstwa ochronna w perowskitowych ogniwach słonecznych, których wrażliwość na promieniowanie UV prowadzi do poważnego pogorszenia pożądanych właściwości. Ich stabilizacja jest możliwa dzięki połączeniu jednostki zdolnej

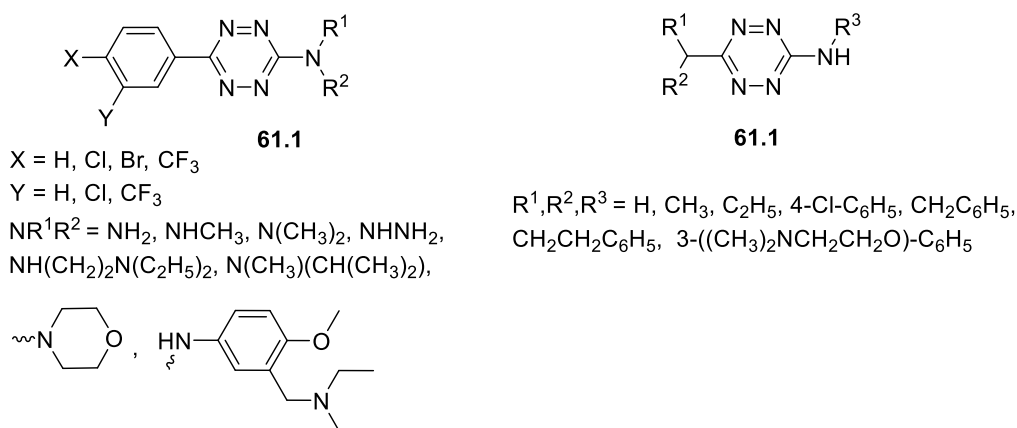
do absorpcji promieniowania w szkodliwym zakresie oraz fragmentu, który charakteryzuje się emisją w obrębie światła widzialnego. Takie rozwiązanie udało się zrealizować dla układu zawierającego naftalimid oraz *s*-tetrazynę (Schemat 60). Pierwszy z wymienionych związków ulega wzbudzeniu między 250 a 375 nm z wysokim współczynnikiem molowym ekstynkcji oraz wykazuje bardzo dobre zdolności do transportu energii zgodnie z mechanizmem transferu Förstera. Z kolei obecność *s*-tetrazyny wiąże się z emisją w zakresie 525-650 nm, który odpowiada absorpcji promieniowania zastosowanego w badaniach perowskitu.¹⁵⁹



Schemat 60. Pochodna *s*-tetrazyny w roli warstwy ochronnej dla perowskitowych ogniw słonecznych¹⁵⁹

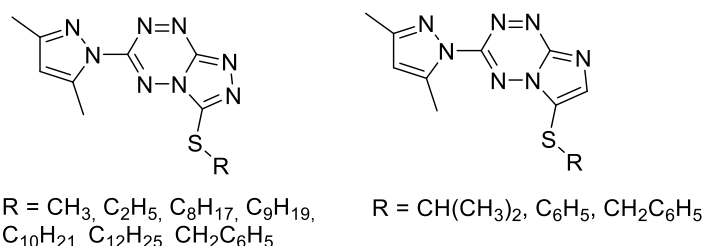
5.3 Aktywność biologiczna

Związki heterocykliczne zawierające azot są jednymi z najpopularniejszych elementów strukturalnych w projektowaniu nowych leków. Obecność azotu zwiększa powinowactwo do celów biologicznych, a duże możliwości modyfikacji chemicznych owocują modulowaniem toksyczności, lipofilowości czy skłonności do kumulowania w organizmie. Ponadto znakomicie sprawdzają się jako fragmenty analogów strukturalnych związków występujących naturalnie w organizmie, dzięki czemu szansa na ich pożądane działanie zdecydowanie wzrasta.^{108,160} Nic więc dziwnego, że również pochodne *s*-tetrazyny są badane pod kątem działania terapeutycznego. Jedne z pierwszych doniesień literaturowych na ten temat dotyczą działania przeciwmalarycznego dipodstawionych układów zawierających grupę aminową. Poszukiwanie tego typu substancji jest dużym wyzwaniem z uwagi na polimorficzny charakter pasożyta, który wywołuje malarię, a także powstającą lekooporność. Pochodne *s*-tetrazyny wykazują pożądaną aktywność przeciwko *Plasmodium berghei*, czyli jednemu z pięciu gatunków pierwotniaka wywołującego omawianą chorobę (**61.1**, Schemat 61). Sprawdzają się zarówno w przypadku wrażliwości jak i oporności na chlorochinę lub pirymetaminę, które należą do grupy dopuszczonych do stosowania leków. Niektóre z nich są również badane pod kątem działania na *Plasmodium falciparum* (**61.2**, Schemat 61). Terapeutyczne działanie łączy się jednak w tym przypadku z toksycznością, dlatego konieczne są dalsze badania w tym obszarze.^{59,69,161}



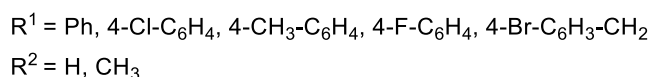
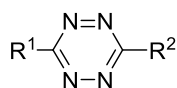
Schemat 61. Pochodne *s*-tetrazyny o działaniu przeciwmalarycznym^{69,161}

Popularnym obszarem badań biologicznych jest również działanie przeciwgruźlicze. Jednym z istotnych celów biologicznych jest w tym przypadku enzym KAS III z grupy syntaz. Odpowiada on za proces wydłużania kwasów mikołowych błony komórkowej prądków gruźlicy. Jego naturalnym substratem jest kwas laurynowy, co skłoniło naukowców do zaprojektowania pochodnych *s*-tetrazyny zawierających długołańcuchowe ugrupowania o charakterze lipofilowym (Schemat 62). Wybór rdzenia cząsteczki w postaci imidazolo- lub triazolotetrazyny był podyktowany podobieństwem strukturalnym do puryny, gdyż tego typu analogi sprawdzają się w roli inhibitorów również innych enzymów. Wśród badanych związków najwyższą aktywność wykazały układy zawierające 12-węglowy łańcuch alifatyczny.^{104,160,162-164}



Schemat 62. Pochodne *s*-tetrazyny badane pod kątem działania przeciwgruźliczego^{104,164}

Na przestrzeni lat naukowcy przetestowali również działanie przeciwzapalne układów opartych na *s*-tetrazynie. W pierwszym przypadku spośród badanych związków najlepsze rezultaty uzyskano dla monopodstawionych układów zawierających halogenowe lub pseudohalogenowe podstawniki w fenyłowym lub benzyłowym ugrupowaniu przyłączonym do pierścienia tetrazynowego (Schemat 63). Niestety wszystkie badane substancje prowadziły do obniżenia liczby czerwonych krwinek wywołując anemię, a zdecydowana większość przyczyniała się także do powstania wrzodów żołądka.^{165,166}



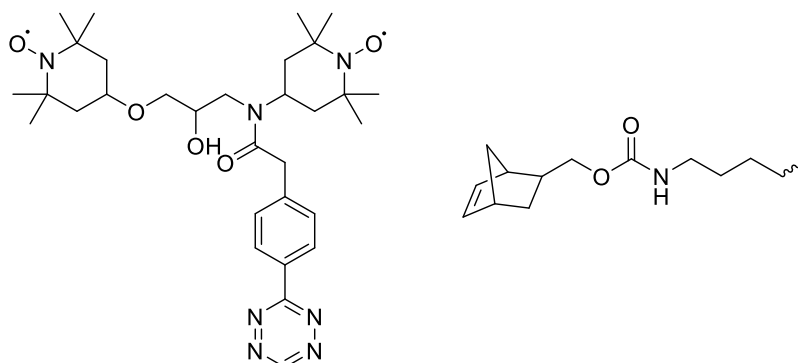
Schemat 63. Pochodne *s*-tetrazyny o działaniu przeciwzapalnym¹⁶⁵

Bez wątpienia najchętniej wybieranym kierunkiem badań związanych z aktywnością biologiczną związków organicznych jest ich potencjalne działanie antynowotworowe. Jest to bezpośrednią konsekwencją faktu, że choroby nowotworowe są jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie, a najskuteczniejsze podejście do ich leczenia opiera się na chemioterapii. Wspomniana skuteczność idzie niestety w parze z szeregiem działań niepożądanych, a także ograniczonym zakresem aktywności i pojawiającą się w niektórych przypadkach lekoopornością. W związku z tym stale poszukuje się substancji wykazujących działanie cytotoksyczne względem komórek nowotworowych bez jednoczesnej ingerencji w funkcjonowanie komórek prawidłowych.¹⁶⁷⁻¹⁷⁰ Jednym z celów biologicznych istotnych w walce z nowotworami jest protoonkogen c-MET, należący do receptorowych kinaz tyrozynowych (RTK). W normalnych warunkach fizjologicznych jego działanie jest niezbędne do utrzymania embriogenezy czy homeostazy tkanek. Jednak jego nadekspresja jest charakterystyczna dla niektórych nowotworów złośliwych i często przekłada się na gorsze wyniki kliniczne. W związku z tym inhibicja kinazy tyrozynowej jest niezwykle obiecującą możliwością terapii. Jej realizacja wymaga otrzymania układów o odpowiedniej strukturze, której rdzeń może stanowić fragment triazolotetrazynowy

5.4 Zastosowanie pochodnych *s*-tetrazyny w chemii bioortogonalnej

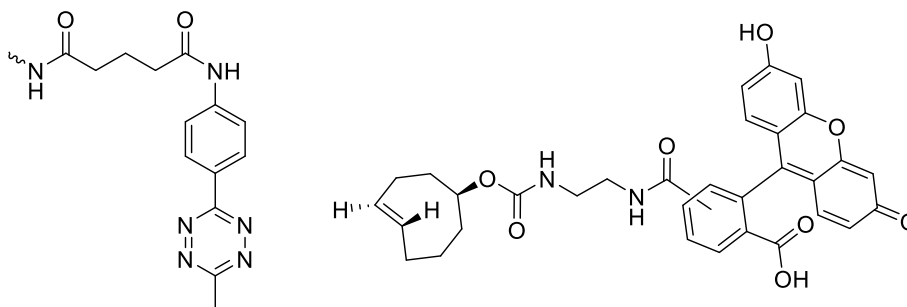
Chemia bioortogonalna obejmuje szybkie, selektywne, bezkatalityczne reakcje które umożliwiają monitorowanie i lepsze zrozumienie procesów biologicznych bez ingerencji w same procesy. Może również stanowić doskonałe narzędzie w terapii celowanej. Opiera się na modyfikowaniu biocząsteczek poprzez przyłączenie fragmentu, który następnie będzie reagował z sondą lub prekursorem leku. Reakcje bioortogonalne muszą zachodzić w warunkach fizjologicznych, czyli w określonym pH oraz temperaturze. Nie mogą być również zakłócane przez obecność wody oraz naturalnie występujących w organizmie utleniaczy, reduktorów, nukleofili i elektrofilii. Przemiana musi więc obejmować ugrupowania, które nie są obecne w systemach biologicznych. Powinna też zachodzić w niskich stężeniach i prowadzić do stabilnego produktu.^{117,180} Wykorzystanie pochodnych *s*-tetrazyny koncentruje się głównie na wspomnianej już cykloaddycji Dielsa-Aldera z odwróconym zapotrzebowaniem elektronowym. Ma to związek przede wszystkim z wysoką biokompatybilnością oraz korzystną kinetyką tego typu reakcji.¹⁸¹

Jednym z kierunków wykorzystania chemii bioortogonalnej jest obrazowanie z wykorzystaniem odpowiednio zaprojektowanych sond fluorescencyjnych. W tym przypadku istotne znaczenie mają również właściwości emisyjne poszczególnych reagentów oraz produktu. Poszukuje się szczególnie układów, których fluorescencja jest początkowo wygaszona i zostaje przywrócona po zajściu reakcji bioortogonalnej. Ponadto, ze względu na konieczność ograniczenia cytotoksyczności promieniowania jego emisja powinna mieścić się w zakresie niskoenergetycznym.^{182,183} W celu zobrazowania występowania lub działania danego celu biologicznego wykorzystuje się między innymi odpowiednie przeciwciała. Pierwszym etapem jest ich modyfikacja poprzez przyłączenie wybranego cykloalkenu, a następnie dochodzi do wprowadzenia pochodnej *s*-tetrazyny i w konsekwencji również do zajścia reakcji bioortogonalnej. W przypadku obrazowania złożonych systemów biologicznych za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego takie rozwiązanie umożliwia selektywne wzmocnienie wybranej makrocząsteczki, np. białka bez konieczności wywoływania jego nadekspresji. Jedną z możliwości jest modyfikacja lizyny do niewystępującego naturalnie aminokwasu zawierającego w swojej strukturze norbornen, a następnie włączenie tak przygotowanego fragmentu do wybranego białka. Dzięki dostępnym technikom biologii molekularnej takie rozwiązanie można zastosować dla szerokiej gamy biomolekuł, co przekłada się na dużą użyteczność tej metodologii. Następnie dochodzi do wprowadzenia pochodnej *s*-tetrazyny będącej modyfikacją stabilnego nitroksydowego środka kontrastowego (Schemat 67). Prowadzi to do zajścia szybkiej reakcji bioortogonalnej, która owocuje selektywnym wzmocnieniem sygnału w obrębie wybranego białka.¹⁸⁴



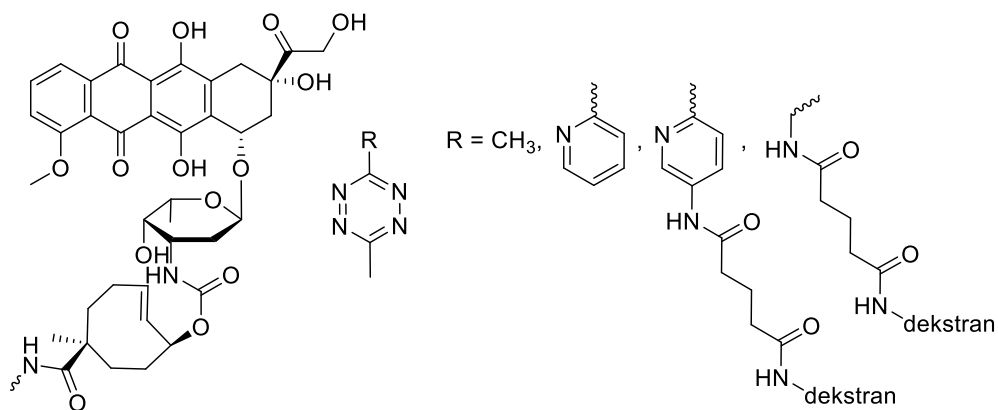
Schemat 67. Zestaw pochodnych *s*-tetrazyny i norbornenu użytecznych w obrazowaniu złożonych systemów biologicznych¹⁸⁴

Jak już wspomniano standardowe podejście do obrazowania opiera się na modyfikowaniu przeciwciał naprężonymi cykloalkenami. Nie zawsze jest ono jednak korzystne. Z badań wynika, że w przypadku pochodnych *trans*-cyklooktenu może dochodzić do zaniku ich aktywności w reakcji cykloaddycji Dielsa-Aldera po przyłączeniu do przeciwciała. Ma to związek z ograniczoną stabilnością tego izomeru, która jest silnie uzależniona od organelli komórkowych.^{118,185} Dlatego też odwrócenie funkcjonalności poprzez znakowanie przeciwciał za pomocą *s*-tetrazyny może się okazać bardzo cenną alternatywą. W myśl tego założenia przebadano szereg pochodnych tego heterocyklu zarówno pod kątem stabilności w warunkach fizjologicznych jak i reaktywności w pożądanej przemianie. Zadowalający kompromis pozwalający na zachowanie obu właściwości na wysokim poziomie osiągnięto dla związku przedstawionego na Schemacie 68. Jego połączenie z sondą fluorescencyjną opartą na *trans*-cyklooktenie umożliwi obrazowanie żywych komórek, co potwierdzają badania na liniach komórkowych gruczolakoraka piersi, oraz gruczolakoraka jajnika.¹⁸⁶ Analogiczna strategia może być wykorzystana do śledzenia interakcji pomiędzy lekiem a wybranym celem biologicznym. Badania w tym zakresie przyczyniają się nie tylko do poprawy skuteczności projektowanych substancji terapeutycznych, ale również do zmniejszenia ilości i nasilenia działań niepożądanych związanych z ich stosowaniem.¹⁸⁷



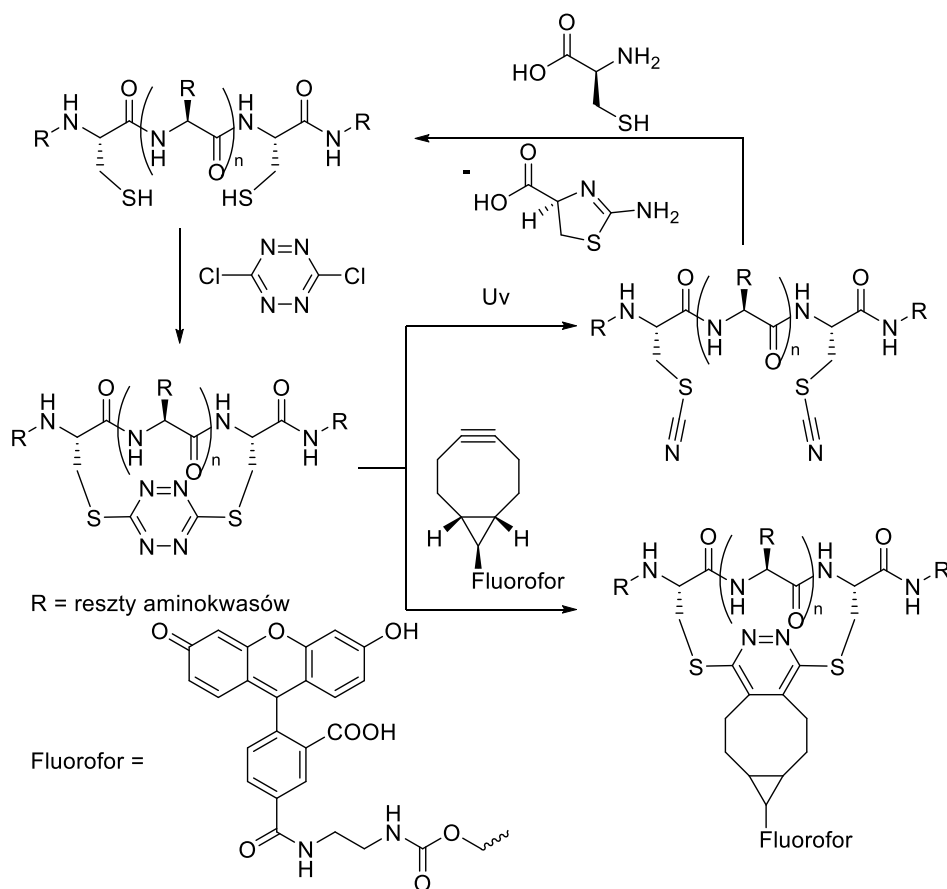
Schemat 68. Zestaw pochodnych *s*-tetrazyny i *trans*-cyklooktenu użytecznych w obrazowaniu z zastosowaniem odwróconej funkcjonalności¹⁸⁶

Chemia bioortogonalna wykorzystująca przeciwciała może być użyteczna także w selektywnym dostarczaniu leków, szczególnie w przypadku substancji o działaniu przeciwnowotworowym, które charakteryzują się wysoką toksycznością. Tradycyjne podejście opiera się na związaniu zmodyfikowanego przeciwciała z receptorem błonowym specyficznym dla komórki nowotworowej, a następnie internalizacji, czyli wprowadzeniu do wnętrza komórki, któremu towarzyszy uwolnienie substancji terapeutycznej. Wiąże się to jednak z licznymi utrudnieniami, szczególnie w przypadku guzów litych, u których liczba receptorów umożliwiających zajście takiego procesu jest ograniczona. Dlatego też poszukuje się możliwości pozakomórkowej aktywacji leków, do której dochodzi w wyniku reakcji chemicznej. Wykorzystanie w tym celu chemii bioortogonalnej opiera się na zmodyfikowaniu przeciwciał w taki sposób, aby były połączone z substancją terapeutyczną za pomocą odpowiedniego łącznika, takiego jak naprężony cykloalken (Schemat 69). Tak przygotowana makrocząstka wiąże się pozakomórkowo z wybranym celem biologicznym. Po usunięciu z krwi niezwiązanych przeciwciał podawana jest sonda, której reakcja z łącznikiem powoduje uwolnienie leku. Strategia ta poszerza zakres nowotworów, w przypadku których można zastosować tego typu terapię, a także zapewnia lepszą kontrolę nad uwalnianiem leku, które nie jest już uzależnione od zmiennej natury nowotworu.¹⁸⁸



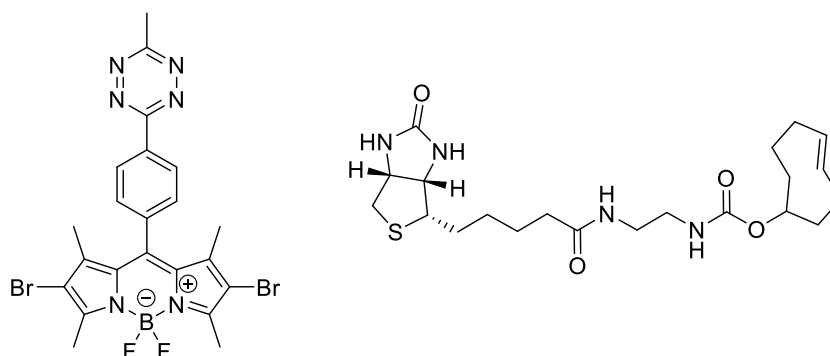
Schemat 69. Zestaw pochodnych *s*-tetrazyny i cyklooktenu badanych pod kątem uwalniania leku¹⁸⁸

Ciekawym zagadnieniem jest również możliwość modulowania konformacji białek, a co za tym idzie również ich aktywności. Dichloropochodna *s*-tetrazyny może reagować z ugrupowaniem tiolowym obecnym w cysteinie, tworząc w ten sposób mostki ograniczające konformację peptydu. Powstała w ten sposób struktura cechuje się wysoką stabilnością, co ułatwia jej transport do miejsca docelowego. Jednocześnie wprowadzenie omawianego heterocyklu daje możliwość przeprowadzenia reakcji Dielsa-Aldera z odwróconym zapotrzebowaniem elektronowym z wykorzystaniem sond fluorescencyjnych na bazie naprężonych cykloalkenów lub cykloalkinów. Przywrócenie natywnej konformacji białka jest możliwe w wyniku działania promieniowania o odpowiedniej długości fali. W rezultacie *s*-tetrazyna rozpada się do ugrupowań tiocyjanianowych, które mogą zostać usunięte za pomocą cysteiny (Schemat 70).¹⁸⁹



Schemat 70. Pierścień *s*-tetrazynowy jako mostek ograniczający konformację białek¹⁸⁹

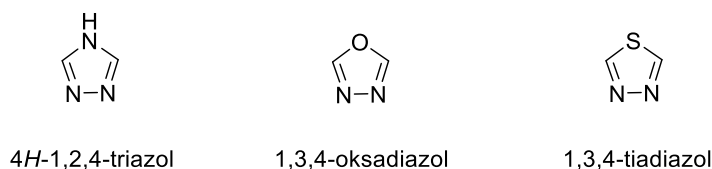
Strategia oparta na wyłączaniu i włączaniu pewnych właściwości może być również wykorzystana w w terapii fotodynamicznej, która opiera się na aktywacji fotouczulaczy za pomocą światła. W jej wyniku dochodzi do wytworzenia reaktywnych form tlenu cytotoksycznych względem komórek, również tych nowotworowych. Niezwykle istotną rolę odgrywa tu selektywność, dlatego poszukuje się fotouczulaczy wrażliwych na bodźce specyficzne dla nowotworów (np. warunki panujące w ich mikrośrodowisku) lub takich, które mogą być przyłączone do odpowiednich przeciwciał. Problem dokładnego zlokalizowania zmian w organizmie skłonił naukowców do wykorzystania w tym celu chemii bioortogonalnej. Interesującym zagadnieniem okazała się możliwość modyfikacji popularnego fotosensybilizatora opartego na borze (BODIPY) za pomocą pierścienia *s*-tetrazynowego (Schemat 71). Wprowadzenie tego heterocyklu tłumi zarówno właściwości emisyjne wyjściowej cząsteczki jak i jej zdolność do generowania tlenu singletowego. Obie cechy zostają przywrócone w wyniku reakcji z *trans*-cyklooktenem. W celu umiejscowienia tego procesu w obrębie nowotworu naprężony alken został połączony z biotyną, będącą promotorem wzrostu komórek. Nadekspresja receptora tego związku jest charakterystyczna dla zmienionych komórek, dzięki czemu dienofil kumuluje się w pożądanym obszarze, a następnie wychwytuje i aktywuje zmodyfikowaną cząsteczkę fotouczulacza.¹⁹⁰



Schemat 71. Zestaw pochodnych *s*-tetrazyny i cyklooktenu do zastosowań w terapii fotodynamicznej¹⁹⁰

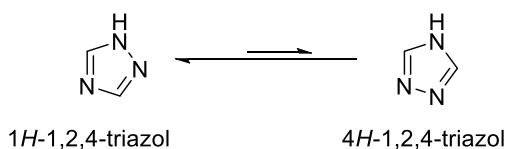
6. Wybrane pięcioczłonowe układy heterocykliczne

W przypadku pięcioczłonowych układów cyklicznych również wiele uwagi poświęca się pierścieniom bogatym w azot. Jak już zostało opisane, obecność tego heteroatomu w istotny sposób wpływa między innymi na powinowactwo do celów biologicznych czy rozkład gęstości elektronowej. W rezultacie szczególnym zainteresowaniem cieszą się pochodne trzech analogów strukturalnych: 4*H*-1,2,4-triazolu, 1,3,4-oksadiazolu oraz 1,3,4-tiadiazolu (Schemat 72). Wykazują one zróżnicowaną aktywność biologiczną oraz znakomite właściwości optoelektroniczne.



Schemat 72. Wybrane pięcioczłonowe związki heterocykliczne bogate w azot

Wszystkie wymienione układy pięcioczłonowe mają charakter aromatyczny, będący konsekwencją obecności sześciu zdelokalizowanych elektronów, spośród których cztery pochodzą z wiązań π pomiędzy węglem a azotem, a dwa z wolnej pary elektronowej azotu, tlenu lub siarki. Reaktywność tego typu związków jest silnie uzależniona od charakteru dodatkowych podstawników. Gęstość elektronowa w obrębie pierścienia jest jednak zawsze zróżnicowana z uwagi na wysoką elektroujemność heteroatomów. W konsekwencji atomy węgla są stosunkowo odporne na atak czynników elektrofilowych, a w niektórych przypadkach mogą być podatne na działanie nukleofili. Podstawienie elektrofilowe jest natomiast możliwe dla atomów azotu. Konsekwencją elektronoakceptorowego efektu indukcyjnego jest również słaby zasadowy charakter tych heterocykli.¹⁹¹⁻¹⁹³ W przypadku 1,2,4-triazolu poza dwoma atomami azotu typu pirydynowego wyróżnić można także jeden związany z kwasowym protonem. W rezultacie obserwuje się dwie formy tautomeryczne: 1*H*-1,2,4-triazol oraz 4*H*-1,2,4-triazol (Schemat 73). Wysoka szybkość wzajemnej konwersji utrudnia ich rozdział, jednak zarówno metody teoretyczne jak i analityczne wskazują na przesunięcie równowagi w kierunku pierwszego z wymienionych tautomerów.^{191,194}

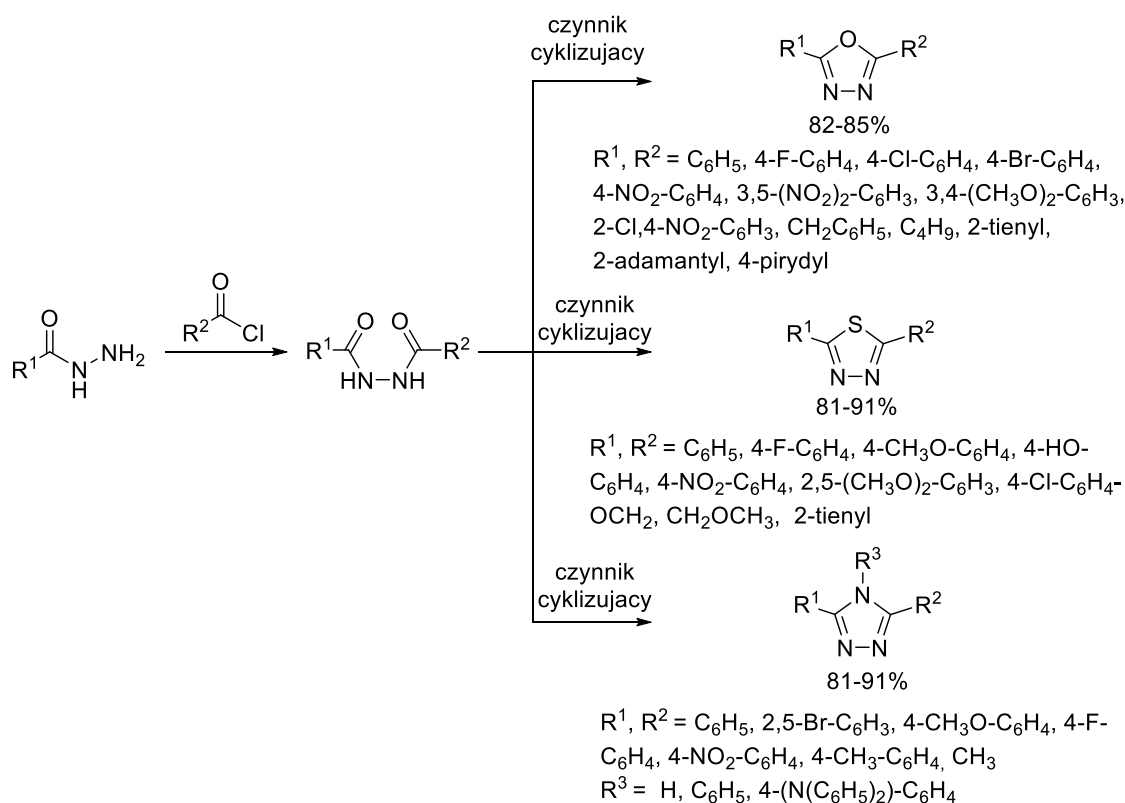


Schemat 73. Struktury tautomeryczne 1,2,4-triazolu¹⁹⁴

6.1 Synteza wybranych pięcioczłonowych heterocykli z wykorzystaniem hydrazydów

Ogromne zainteresowanie tego typu produktami przekłada się na szerokie możliwości wyboru metodologii ich syntezy. Z uwagi na duże podobieństwo strukturalne wiele z nich wykorzystuje te same lub bardzo podobne substraty zmieniając jedynie środek cyklizujący stosowany w ostatnim etapie. Takie rozwiązanie jest szczególnie wygodne w przypadku badań nad otrzymywaniem analogicznych pochodnych wszystkich trzech pierścieni. Niewątpliwie najchętniej wykorzystywanym substratem są w tym przypadku hydrazydy. Najczęściej wykorzystuje się je w reakcji dwuetapowej, przebiegającej przez utworzenie bardziej rozbudowanej pochodnej, której struktura jest uzależniona od doboru reagenta. Przykładem mogą być diacylowe układy powstające w wyniku działania chlorków kwasów karboksylowych. Za pomocą tak otrzymanych produktów można uzyskać wszystkie omawiane w niniejszym rozdziale pierścienie (Schemat 74). W przypadku cyklodehydratacji, której wynikiem jest 1,3,4-oksadiazol, wykorzystuje się najczęściej tlenochlorek fosforu,¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ chlorek tionylu¹⁹⁸⁻²⁰⁰ oraz pentatlenek fosforu.²⁰¹ Czynniki te są jednak silnie toksyczne, a ponadto zwykle są stosowane w nadmiarze i wymagają prowadzenia reakcji w wysokich temperaturach. Dlatego też naukowcy stale poszukują alternatywnych rozwiązań, szczególnie z uwagi na wrażliwość wielu substratów na tak agresywne środowisko. Pracę z takimi substancjami umożliwia często zastosowanie odczynnika Burgessa²⁰², chlorku kwasu 4-metylobenenoulfonowego (chlorku tosyłu)²⁰³ lub trifenylofosfiny w obecności tetrachloro- lub tetrabromometanu.²⁰⁴ Za pomocą tej samej ścieżki reakcyjnej można również otrzymać 1,3,4-tiadiazol, najczęściej w wyniku działania odczynnika Lawessona^{200,205} lub pentasiarczku fosforu.²⁰¹ W celu utworzenia 4*H*-1,2,4-triazolu niepodstawionego na atomie azotu można wykorzystać sole amoniowe (chlorek, węglan lub wodorowęglan), będące źródłem wytwarzanego *in situ* amoniaku. Rozwiązanie sprawdza się w przypadku bezrozpuszczalnikowego procesu prowadzonego

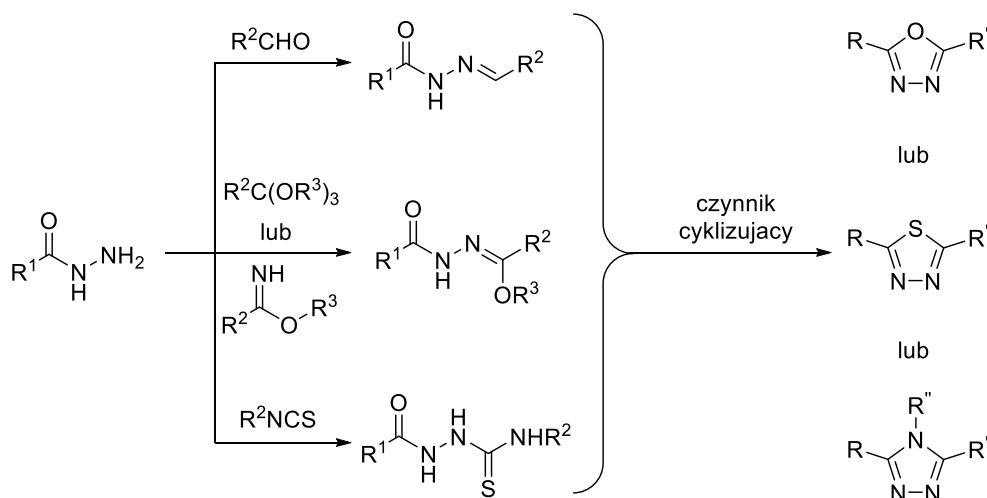
w autoklawie.²⁰¹ Bezpośrednio z diacylohydrazyny można również otrzymać produkt poprzez zastosowanie difenylofosfazoanilidu. Owocuje to przyłączeniem do triazolowego azotu pierścienia benzenowego.²⁰⁶ Zwykle jednak synteza omawianego heterocyklu przebiega przez etap pośredni, polegający na wytworzeniu chlorków imidoilowych w wyniku działania pentachlorku fosforu. Reagują one z szeregiem amin, prowadząc do zróżnicowanej gamy docelowych produktów.^{207,208}



Schemat 74.. Synteza pięcioczłonowych układów z wykorzystaniem diacylohydrazyn^{195,196,201–207,209}

Nieco mniej popularnym podejściem jest poddanie hydrazynu reakcji z aldehydami, ortoestrami trietylu lub izotiocyjanianami. W zależności od doboru warunków tak utworzone produkty pośrednie można następnie poddać cyklizacji do 1,3,4-oksadiazolu, 1,3,4-tiadiazolu lub 4*H*-1,2,4-triazolu (Schemat 75). W pierwszym przypadku produktem pośrednim są semikarbazony, których utleniająca cyklizacja może prowadzić do pochodnych 1,3,4-oksadiazolu, jeśli jest prowadzona z użyciem azotanu cerowo amonowego (CAN),²¹⁰ kwasu trichloroizocyjanurowego (TCCA),²¹¹ wodorosiarczynu(IV) sodu,²¹² chloraminy T,²¹³ lub diacetoksyjodobenzenu (PhI(OAc)₂).²¹⁴ Synteza 1,3,4-tiadiazolu wymaga natomiast wprowadzenia siarki za pomocą odczynnika Lawesson,²¹⁵ pentasiarczku fosforu²¹⁶ lub siarki elementarnej,²¹⁷ co skutkuje zamknięciem pierścienia bez konieczności stosowania dodatkowego utleniacza. Tworzące się produkty pośrednie mogą także reagować z aminami, co prowadzi do utworzenia pierścienia 4*H*-1,2,4-triazolowego.²¹⁸ W wyniku reakcji hydrazynów z ortoestrami z dodatkiem kwasu octowego dochodzi do cyklizacji do 1,3,4-oksadiazolu bez wydzielania produktu pośredniego.²¹⁹ Proces może również odbywać się z wyizolowaniem produktu pośredniego, co wiąże się z koniecznością zamknięcia pierścienia w dodatkowym etapie, w którym wykorzystuje się pirydynę.²²⁰ Poddanie hydrazynu działaniu ortoestrów może również prowadzić do syntezy pochodnych 1,3,4-tiadiazolu. W tym przypadku konieczny jest dodatek odczynnika będącego źródłem siarki, np. pentasiarczku difosforu osadzonym na nośniku. Wspomagana mikrofalowo przemiana również nie wymaga wydzielania

produktu pośredniego.²²¹ Sam produkt pośredni można wygenerować także w reakcji z iminoestrami, a w wyniku jego ogrzewania z aminami tworzą się pochodne 4*H*-1,2,4-triazolu.^{218,222} W ostatnim z przedstawionych na Schemacie 75. rozwiązaniach powstają *N*-acylotiosemikarbazydy. W celu utworzenia 1,3,4-oksadiazolu konieczne jest przeprowadzenie cyklodesulfuryzacji w wyniku działania jodu w środowisku zasadowym,²²³ octanu rtęci(II)²²⁴ lub bromooctanu etylu z dodatkiem octanu sodu.²²⁵ Możliwe jest również wykorzystanie 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimidu (EDCI), jednak to podejście wymaga przeprowadzenia dodatkowego etapu jakim jest hydroliza, do której dochodzi w obecności wodorotlenku litu. Pierwszy etap można zrealizować także poprzez zastąpienie EDCI chlorkiem *p*-toluenosulfonylu w obecności trietyloaminy, wynikiem czego jest cyklizacja do 1,3,4-tiadiazolu.²²⁶ Ponadto *N*-acylotiosemikarbazydy w obecności zasady (np. wodorotlenku sodu) mogą ulegać cyklizacji do 4*H*-1,2,4-triazolu. W takim przypadku otrzymane układy zawierają w swojej strukturze grupę tiolową.^{227,228}



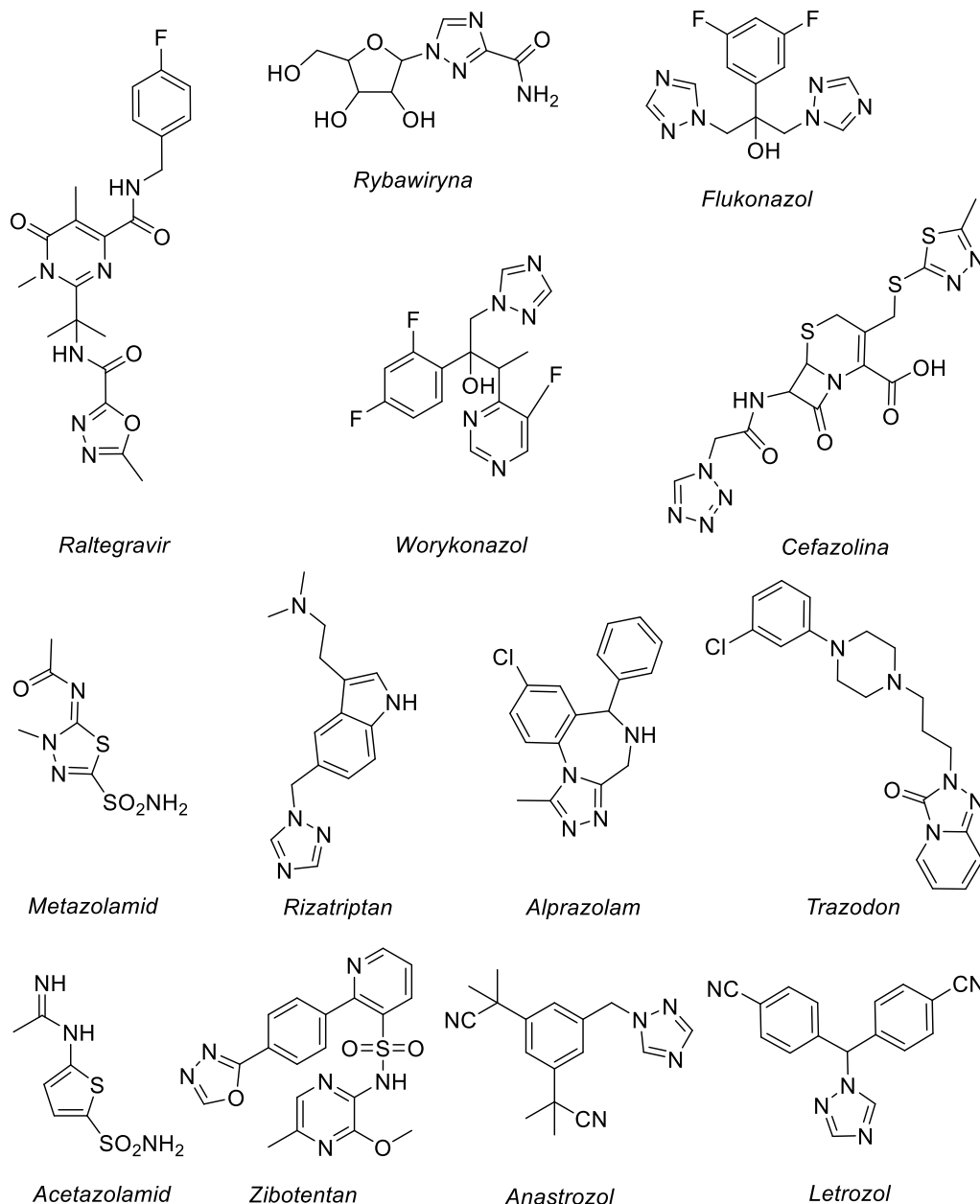
Schemat 75. Alternatywne ścieżki syntetyczne z wykorzystaniem hydrazydów^{210,217,219,221,222,226}

6.2 Potencjał aplikacyjny wybranych układów pięciocłonowych

6.2.1 Zastosowanie wybranych układów pięciocłonowych w medycynie

Pochodne wszystkich trzech omawianych pierścieni pięciocłonowych są szeroko badane pod kątem aktywności biologicznej. Za sprawą specyficznej budowy mogą pełnić różnorodne funkcje. W wielu przypadkach odpowiadają za utworzenie wiązań z wybranym ligandem. Jest to wynikiem obecności wolnych par elektronowych na poszczególnych heteroatomach, które warunkują możliwość powstawania wiązań wodorowych. Ten rodzaj oddziaływań pomiędzy lekiem a celem biologicznym jest najczęściej podstawą do osiągnięcia skutecznego efektu terapeutycznego. Za sprawą aromatycznego charakteru i związanej z nim płaskiej struktury, omawiane heterocykle mogą również stanowić łącznik odpowiadający za odpowiednie rozmieszczenie w przestrzeni innych fragmentów bardziej rozbudowanego układu. W niektórych przypadkach są także narzędziem do dostrajania właściwości cząsteczek, szczególnie jeśli są rozmieszczone na jej obrzeżach.²²⁹ Poszczególne pierścienie pięciocłonowe są również bioizosterami hydrazydów, amidów czy estrów, co przekłada się na większe prawdopodobieństwo oddziaływania z różnorodnymi receptorami.²³⁰ Najlepszym dowodem na niebagatelne znaczenie omawianych związków w medycynie są dostępne na rynku leki, które swoje działanie zawdzięczają tym unikalnym heterocyklom (Schemat 76). Można do nich zaliczyć

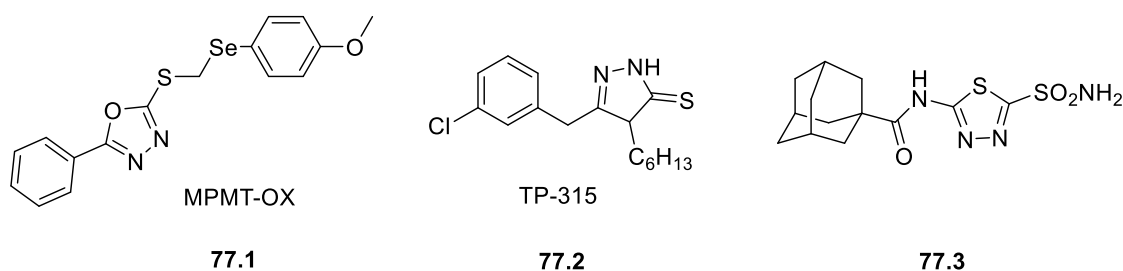
substancje o działaniu przeciwwirusowym (*Raltegravir*, *Rybawiryna*), przeciwgrzybicznym (*Flukonazol*, *Worykonazol*), bakteriobójczym (*Cefazolina*), obniżającym ciśnienie (*Metazolamid*), przeciwmigrenowym (*Rizatriptan*), psychotropowym (*Alprazolam*, *Trazodon*), diuretycznym (*Acetazolamid*) oraz przeciwnowotworowym (*Zibotentan*, *Anastrozol*, *Letrozol*).²³¹⁻²³⁴



Schemat 76. Dostępne na rynku leki zawierające pięciocłonowe związki heterocykliczne²³¹⁻²³⁴

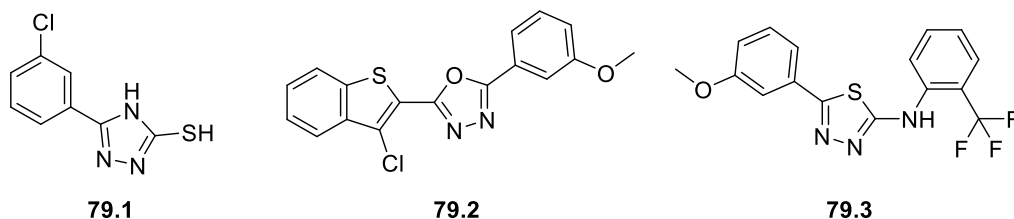
Tak duża skuteczność i różnorodność stosowanych rozwiązań potęguje zainteresowanie nowymi biologicznie aktywnymi związkami z omawianej grupy. Jednym z niezwykle ważnych kierunków badań jest poszukiwanie związków o działaniu przeciwdrgawkowym. Zapobieganie drgawkom jest ściśle powiązane z utrzymaniem prawidłowego stężenia poszczególnych jonów w obrębie komórki. Realizacja takiego rozwiązania jest możliwa poprzez wpływ na niektóre neuroprzekaźniki, których zadaniem jest generowanie pobudzających lub hamujących sygnałów w wyniku oddziaływania na kanały jonowe. Do pierwszej grupy wspomnianych neuroprzekaźników należy między

innymi acetylocholina, natomiast do drugiej kwas γ -aminomasłowy (GABA). Z badań wynika, że niektóre pochodne 1,3,4-oksadiazolu wykazują zdolność do wywołania wzrostu sygnału hamującego związanego ze szlakiem GABA-ergicznym. W ten sposób działa między innymi 2-[(4-metoksyfenyloselenylo)metylotio]-5-fenyl-1,3,4-oksadiazol (MPMT-OX), który dodatkowo cechuje się niską toksycznością (77.1, Schemat 77).²³⁵ Otwieranie i zamykanie kanałów jonowych może być również zależne od potencjału błonowego. W takim przypadku mówi się o kanałach bramkowanych napięciem. Na tego typu kanał sodowy oddziaływać mogą pochodne 1,2,4-triazolu, czego znakomitym przykładem jest 5-(3-chlorofenyl)-4-heksyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazolo-3-tion (TP-315, 77.2, Schemat 77), który pełni funkcję blokera. Zaburzenie przewodzenia jonów sodowych znajduje swoje odzwierciedlenie nie tylko w działaniu przeciwdrgawkowym, ale również znieczulającym, przeciwarytmicznym oraz neuroprotekcynym, co w połączeniu z niską toksycznością zdecydowanie zwiększa potencjał aplikacyjny omawianego układu.²³⁶ W wielu przypadkach mechanizm działania leków ma charakter mieszany, a projektowanie substancji aktywnych opiera się na poszukiwaniu analogów strukturalnych już przebadanych środków terapeutycznych. W myśl tej strategii naukowcy skupiają się między innymi na modyfikacji wspomnianego już acetazolamidu (77.3, Schemat 77). Związek ten może wchodzić w interakcję z anhidrazą węglanową odpowiedzialną za konwersję dwutlenku węgla do jonów wodorowęglanowych, a co za tym idzie wpływa na zmiany stężeń kationów sodu oraz potasu czy anionów chlorkowych. Ingerencja w budowę wyjściowej cząsteczki ma na celu zwiększenie lipofilowości, a w konsekwencji ułatwienie przenikania do mózgu. Osiągnięcie tego celu zapewnia wprowadzenie podstawnika adamantyloвого. Dodatkową zaletą takiego rozwiązania jest poprawa skuteczności oddziaływania z miejscem aktywnym enzymu.²³⁷



Schemat 77. Pochodne pięcioczłonowych heterocykly o działaniu przeciwdrgawkowym²³⁵⁻²³⁷

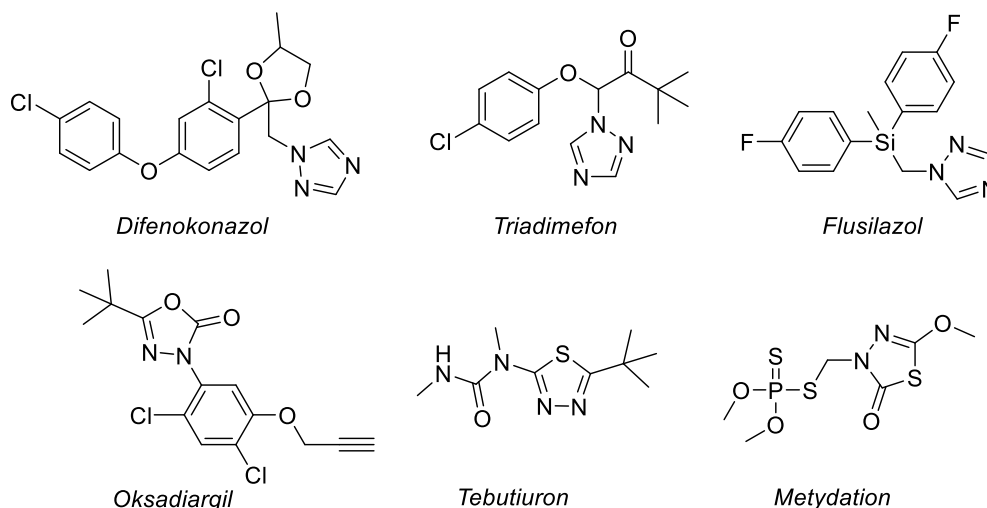
Pięcioczłonowe pierścienie bogate w azot są przydatne również w przypadku opracowywania antybiotyków β -laktamowych. Uodparnianie się bakterii na stosowane terapeutyki może polegać między innymi na degradacji substancji czynnej poprzez β -laktamazy dlatego też jednym z badanych rozwiązań jest ich inhibicja. Enzymy ze wspomnianej grupy wykazują zdolność do hydrolizy takich antybiotyków jak penicyliny, cefalosporyny oraz karbapenemy. Tak szerokie spektrum działania przekłada się na pilną potrzebę opracowania związków, które mogłyby zapobiegać temu procesowi. W tej roli znakomicie sprawdzają się pochodne 1,2,4-triazolu. Ich mieszany mechanizm działania może opierać się zarówno na konkurowaniu o miejsce aktywne ze wspomnianymi antybiotykami (inhibicja kompetycyjna) jak i tworzeniu trójskładnikowego kompleksu enzym-substrat-inhibitor (inhibicja niekompetycyjna). Warunkiem aktywności jest przede wszystkim obecność grupy merkaptanowej (78.1, Schemat 78).²³⁸ Oddziaływanie z enzymami może być wykorzystane nie tylko w celu zwalczania lekooporności, ale również jako narzędzie do hamowania namnażania drobnoustrojów. W literaturze znaleźć można między innymi badania dotyczące zastosowania pochodnych 1,3,4-oksadiazolu w charakterze inhibitorów enzymu odpowiedzialnego za biosyntezę kwasów tłuszczowych



Schemat 79. Pochodne układów pięcioczłonowym badane pod kątem aktywności przeciwnowotworowej^{228,247,248}

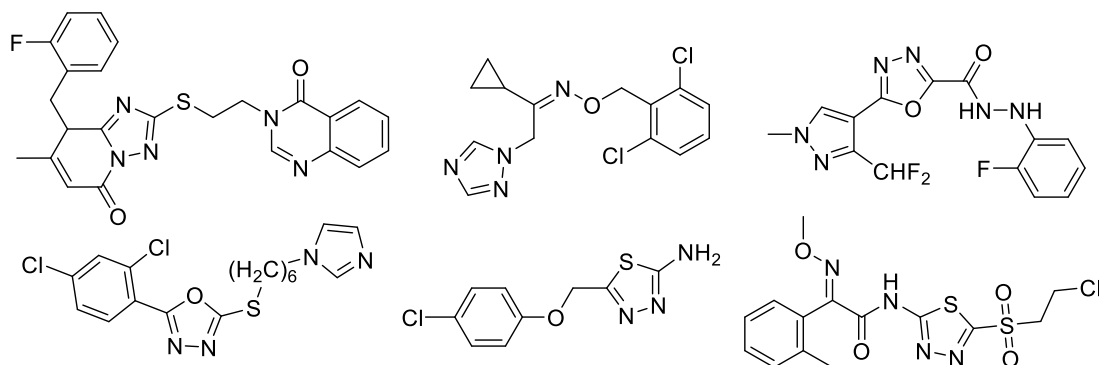
6.2.2 Aktywność biologiczna pięcioczłonowych heterocykli w rolnictwie

Aktywność biologiczna stanowi również podstawę do wykorzystania pięcioczłonowych heterocykli w rolnictwie. Badania prowadzone w tym obszarze koncentrują się wokół środków ochrony roślin. W związku z tym poszukiwane są substancje o działaniu antybakteryjnym (bakteriocydy), grzybobójczym (fungicydy), owadobójczym (insektycydy), chwastobójczym (herbicydy) oraz regulującym wzrost. Wiele pochodnych omawianych układów pięcioczłonowych wykazuje te pożądane właściwości, co zaowocowało wprowadzeniem na rynek takich preparatów jak *Difenokonazol*, *Triadimefon*, *Flusilazol*, *Oksadiargil*, *Tebutiuron* czy *Metydation* (Schemat 80).^{193,251,252}



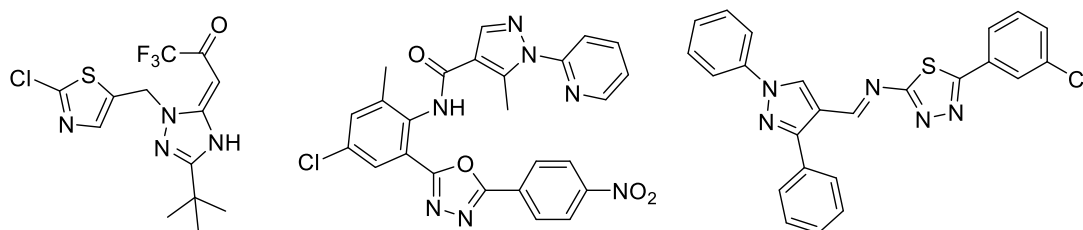
Schemat 80. Przykłady dostępnych na rynku pochodnych omawianych heterocykli stosowanych w rolnictwie^{193,251,252}

Jak już wspomniano jednym z ważniejszych zagadnień jest działanie przeciwdrobnoustrojowe. Chorobotwórcze bakterie i grzyby są przyczyną poważnych problemów, które mogą się pojawiać na wszystkich etapach wzrostu roślin. W konsekwencji prowadzą nie tylko do obniżenia plonów, ale również pogorszenia ich jakości. Poważnymi utrudnieniami w walce ze szkodami wyrządzanymi przez te mikroorganizmy są również wysoka fitotoksyczność, niekorzystny wpływ na środowisko i niska skuteczność stosowanych preparatów oraz rosnąca oporność na te środki. Dlatego tak ważne są dalsze badania w tym obszarze. Dużą popularnością cieszą się pochodne 1,2,4-triazolu, 1,3,4-oksadiazolu oraz 1,3,4-tiadiazolu (Schemat 81), których unikalna budowa gwarantuje możliwość tworzenia wiązań wodorowych z aminokwasami budującymi białka bakteryjne. Często są też inhibitorami demetylacji hamując syntezę składników błony komórkowej grzybów.^{253–259}



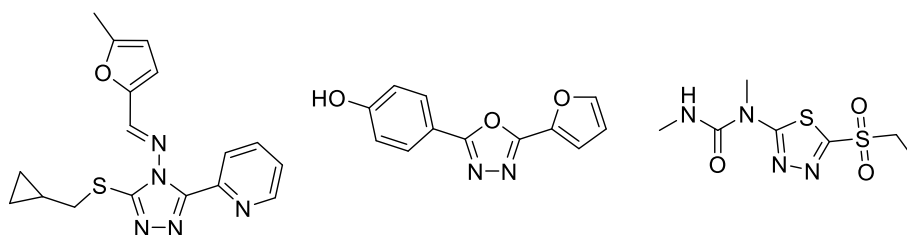
Schemat 81. Związki o działaniu przeciwdrobnoustrojowym jako kandydaci do zastosowań w rolnictwie^{253,255–259}

Negatywny wpływ na wielkość i jakość plonów mają także różnorodne szkodniki. W walce z nimi znakomicie sprawdza się strategia oparta na nieodwracalnej inaktywacji acetylocholinoesterazy. Enzym ten jest odpowiedzialny za prawidłowe funkcjonowanie nerwów u owadów. Skutecznym podejściem jest również aktywacja receptora rianodynowego, co prowadzi do zaburzeń w uwalnianiu wapnia, a w konsekwencji do paraliżu i śmierci szkodników. Te i wiele innych mechanizmów działania mogą być zrealizowane przy wykorzystaniu pochodnych omawianych pięcioczłonowych heterocykli (Schemat 82).^{193,260–262}



Schemat 82. Związki o działaniu owadobójczym jako kandydaci do zastosowań w rolnictwie^{260–262}

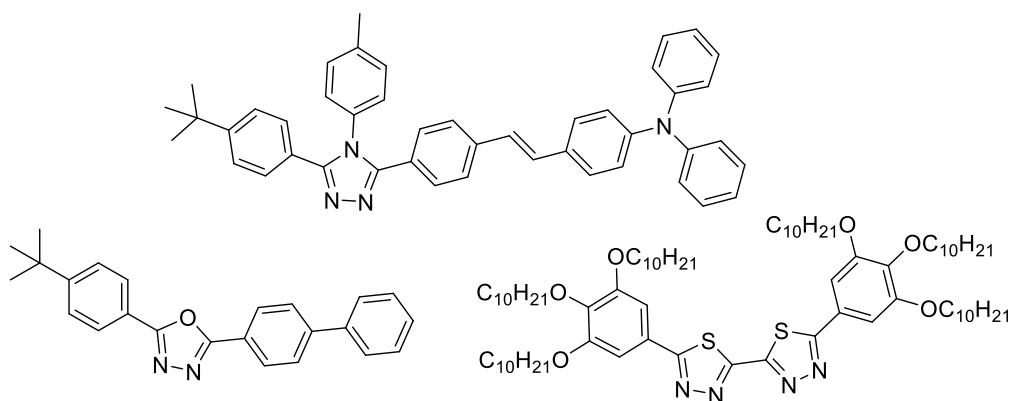
Pożądaną cechą jest także działanie chwastobójcze. Problem związany z obecnością chwastów to przede wszystkim konkurowanie o składniki odżywcze, światło oraz wodę. Kluczowym celem biologicznym dla herbicydów jest transketolaza, której spadek aktywności wyraźnie wpływa na fotosyntezę i wzrost roślin. Środki stosowane do wyeliminowania chwastów z upraw powinny również wykazywać wysoką selektywność względem niepożądanych roślin i jak najniższą toksyczność względem tych, których wzrost jest zakłócany. Związki o nieselektywnym działaniu również znajdują swoje zastosowanie, między innymi w przypadku usuwania roślinności z chodników czy linii kolejowych, a także w celu zmniejszenia zagęszczenia krzewów w zarośniętych przez nie obszarach. Układy oparte na pięcioczłonowych pierścieniach bogatych w azot o działaniu chwastobójczym przedstawiono na Schemacie 83.^{193,263,264}



Schemat 83. Związki o działaniu chwastobójczym jako kandydaci do zastosowań w rolnictwie^{193,263,264}

6.2.3 Zastosowanie pięcioczłonowych heterocykli w organicznej elektronice

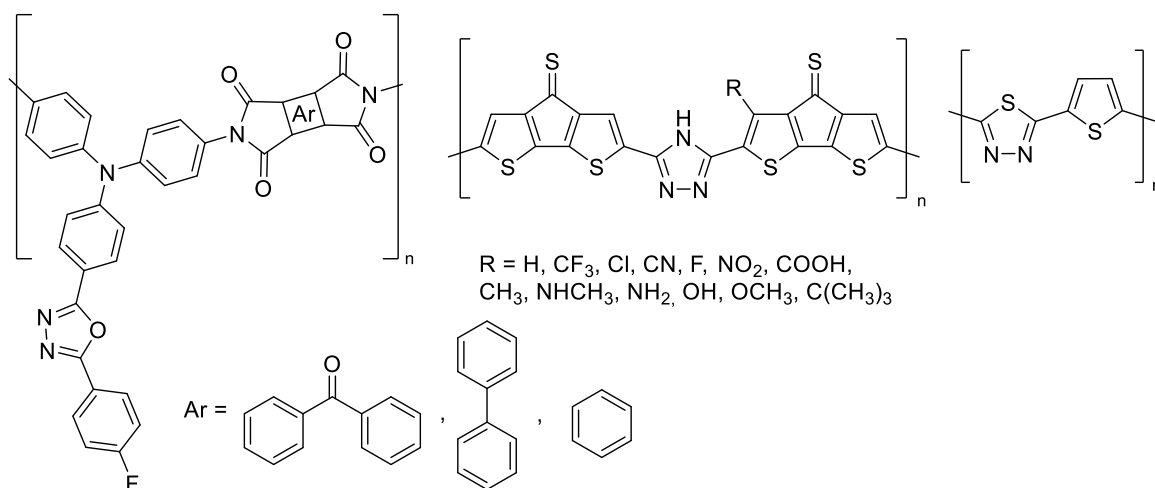
Ogromna część badań dotyczących pochodnych 1,2,4-triazolu, 1,3,4-oksadiazolu oraz 1,3,4-tiadiazolu koncentruje się wokół ich właściwości absorpcyjno-emisyjnych oraz elektrochemicznych (Schemat 84). Przyczyną tak dużego zainteresowania tymi cechami jest dynamiczny rozwój organicznej elektroniki oparty na konstruowaniu diod elektroluminescencyjnych (OLEDs – organic light-emitting diodes), organicznych tranzystorów polowych (OFETs – organic field-effect transistors) czy organicznych ogniw fotowoltaicznych (OPVs – organic photovoltaics) o coraz lepszych parametrach. Połączenie właściwości mechanicznych charakterystycznych dla tworzyw sztucznych oraz optoelektronicznych cechujących organiczne półprzewodniki otwiera drogę do produkcji stosunkowo tanich wielkopowierzchniowych urządzeń. Utrzymującym się w ostatnim czasie trendem jest wykorzystywanie zespołów charakteryzujących się szybkim czasem reakcji, emisją w pełnym kolorze, elastycznością, lekkością oraz niskim zużyciem energii. Warunkuje to poszukiwanie układów o jeszcze wyższej wydajności świetlnej, stabilności oraz żywotności. Jak już wyjaśniono na przykładzie *s*-tetrazyny, zdolność do emisji promieniowania w określonym zakresie jest warunkowana przez wielkość przerwy energetycznej pomiędzy orbitalami HOMO i LUMO. W przypadku omawianych pięcioczłonowych heterocykli za sprawą szerokiej luki energetycznej obserwuje się najczęściej emisję światła niebieskiego, a także wysoką stabilność redoks. Emisja we wspomnianym zakresie jest jednak często powiązana z występowaniem dodatkowej niepożądanego zielonej fluorescencji. Zjawisku można jednak zapobiec poprzez wprowadzenie podstawników o dużej objętości lub mocno rozgałęzionych łańcuchów bocznych. Taki zabieg ogranicza zdolność do agregacji poprzez zminimalizowanie interakcji międzycząsteczkowych odpowiedzialnych za niepożądaną emisję. Ponadto pierścienie te cechuje zdolność do przenoszenia elektronów i blokowania dziur, co znakomicie sprawdza się w półprzewodnikach. Wśród nich najniższa przerwa energetyczna jest charakterystyczna dla 1,3,4-tiadiazolu, co przypisuje się silnym właściwościom akceptorowym oraz najwyższej aromatyczności. Jednocześnie pochodne tego związku cechuje najniższa wydajność kwantowa fluorescencji. Najwyższe wartości obserwuje się natomiast dla pochodnych 1,2,4-triazolu. Do ważnych aspektów z punktu widzenia potencjalnego wykorzystania w organicznej elektronice należą także dobre zdolności filmotwórcze, a także wysoka termostabilność.^{265–269}



Schemat 84. Pochodne pięcioczłonowych układów do zastosowań w organicznej elektronice^{268–270}

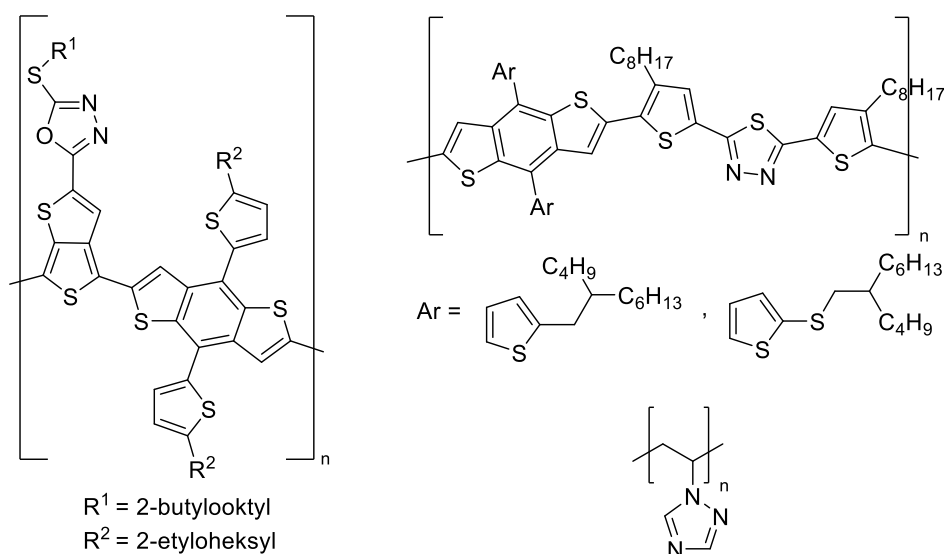
Jedną z interesujących strategii wykorzystywanych w organicznej optoelektronice jest łączenie jednostek charakteryzujących się deficytem elektronowym (akceptorów) z bogatymi w elektrony donorami. Prowadzi to do powstania zjawiska przeniesienia ładunku lub dziury oraz zrównoważenia gęstości ładunku w obrębie półprzewodnika,

a tego typu sprzężone układy często wykazują silną absorpcję oraz znakomite zdolności emisyjne. Opisane rozwiązanie najczęściej zapewnia poprawę wydajności diod OLEDs i uproszczenie struktury całego urządzenia. Utworzenie akceptorowo-donorowych polimerów prowadzi do zmniejszenia przerwy energetycznej pomiędzy orbitalami HOMO i LUMO. Ponadto, właściwy dobór odpowiednich jednostek umożliwia dostrojenie tych poziomów, tak aby zapewnić emisję w pożądanym zakresie. Obecność takich heterocykli jak 1,2,4-triazol, 1,3,4-oksadiazol czy 1,3,4-tiadiazol wpływa na obniżenie energii orbitali HOMO, ale również na poprawę wiele innych parametrów takich jak organizacja molekularna, upakowanie czy łatwość krystalizacji (Schemat 85).^{200,271-275}



Schemat 85. Akceptorowo-donorowe polimery do zastosowań w optoelektronice²⁷³⁻²⁷⁵

Dostrajanie poziomów energetycznych orbitali HOMO w materiałach dwubiegunowych jest istotne również z punktu widzenia polimerowych ogniw słonecznych (Schemat 86). Obniżenie energii zapewniane przez elektronoakceptorowy charakter omawianych pięcioczłonowych heterocykli ma korzystny wpływ na wydajność konwersji tych urządzeń. Dodatkową przewagą tych układów nad prostszymi podstawnikami wyciągającymi elektrony jest możliwość wydłużenia układu sprzężonego.²⁷⁶⁻²⁷⁹



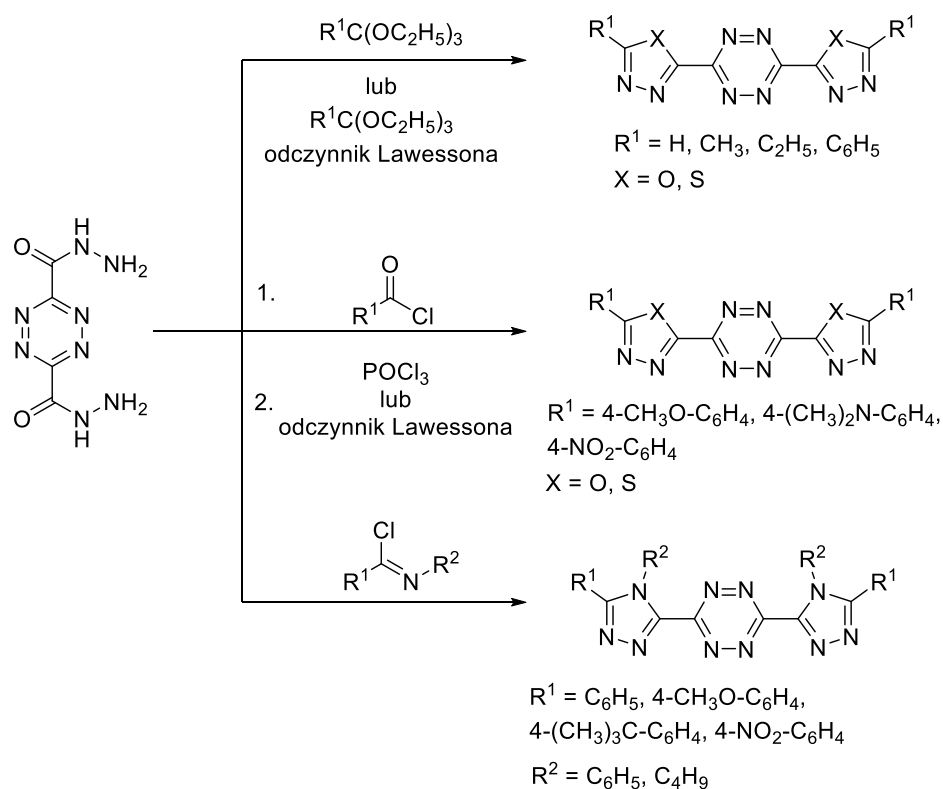
Schemat 86. Polimery oparte na pięcioczłonowych heterocyklach do zastosowań w ogniwach słonecznych^{276,277,279}

CZEŚĆ BADAWCZA

1. Omówienie wyników

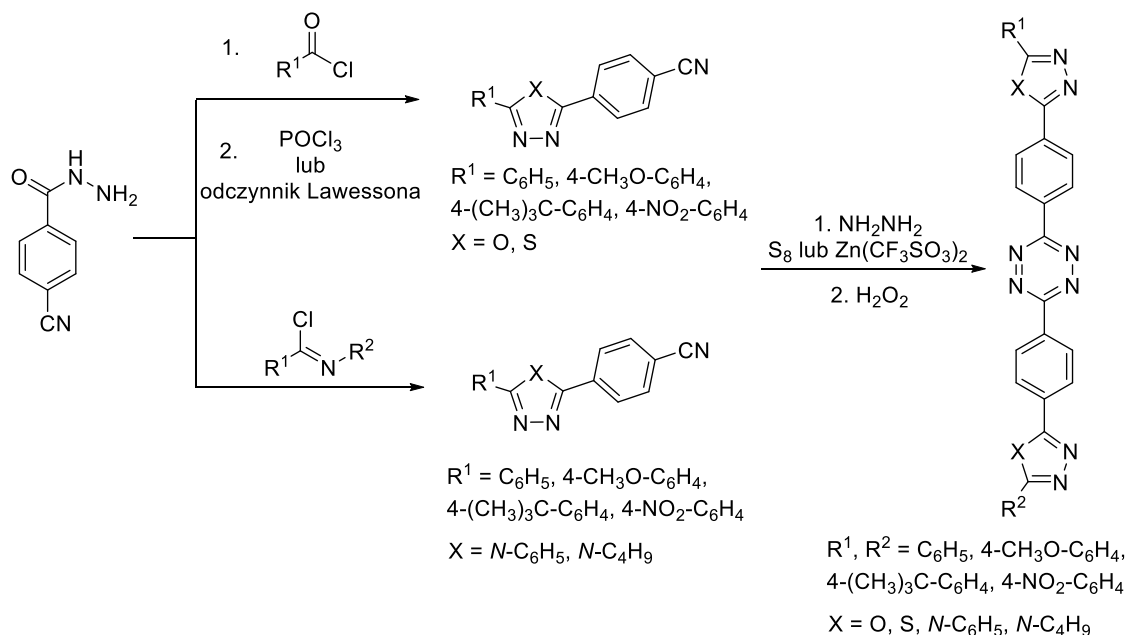
Cenne użyteczne właściwości pochodnych takich związków heterocyklicznych jak 1,2,4,5-tetrazyna, 1,3,4-oksadiazol, 1,3,4-tiadiazol oraz 4*H*-1,2,4-triazol, były inspiracją badań prowadzonych w ramach niniejszej pracy doktorskiej. Pierwszy z wymienionych pierścieni: sześcioczłonowa *s*-tetrazyna, stanowił centralny element wszystkich zaplanowanych produktów końcowych. Koncepcja pracy zakładała syntezę dwóch głównych grup sprzężonych związków organicznych, zróżnicowanych pod względem sposobu połączenia wybranych jednostek heterocyklicznych. Obejmowały one pochodne, w których wspomniana jednostka *s*-tetrazynowa była związana z jednostkami pięcioczłonowymi w sposób bezpośredni (grupa A) oraz pośrednio poprzez łącznik 1,4-fenylenowy (grupa B). Obie grupy zostały dodatkowo podzielone na trzy podgrupy w zależności od rodzaju fragmentu pięcioczłonowego. W każdym przypadku istotnym elementem struktury były także dodatkowe ugrupowania o charakterze elektronodonorowym lub elektronoakceptorowym. Podjęcie syntezy tak zaprojektowanych sprzężonych układów π -elektronowych było podyktowane nadzieją na otrzymanie jednostek wykazujących zdolność do absorpcji oraz efektywnej emisji promieniowania elektromagnetycznego.

Zaplanowane ścieżki syntetyczne opierały się na wykorzystaniu odpowiednio dobranych hydrazydów kwasowych. Tego typu prekursorzy charakteryzują się zróżnicowaną reaktywnością. W rezultacie stanowią chętnie wybierany surowiec wyjściowy umożliwiający otrzymanie wszystkich trzech założonych pierścieni pięcioczłonowych: 1,3,4-oksadiazolowego, 1,3,4-tiadiazolowego oraz 1,2,4-triazolowego. W pierwszej części badań skoncentrowano się na otrzymaniu dihydrazidu opartego na *s*-tetrazynie. Następnie wykorzystano podatność tego substratu na działanie ortoestrów trietylu, chlorków kwasowych oraz chlorków imidoilowych uzyskując w ten sposób trzy podgrupy bezpośrednio sprzężonych pochodnych *s*-tetrazynowych (Schemat 87).



Schemat 87. Wykorzystanie dihydrazidu w syntezie układów sprzężonych bezpośrednio (grupa A)

W przypadku otrzymywania drugiej grupy produktów końcowych hydrazyd kwasowy był niezbędny na etapie przygotowania prekursorów do reakcji Pinnera. Tym razem podstawowym reagentem był hydrazyd kwasu *p*-cyjanobenzoesowego. Podobnie jak poprzednio wykorzystano przemiany z udziałem chlorków kwasowych oraz chlorków imidoilowych (Schemat 88).



Schemat 88. Wykorzystanie monohydrazydu w syntezie układów zawierających łącznik 1,4-fenylenowy (grupa B)

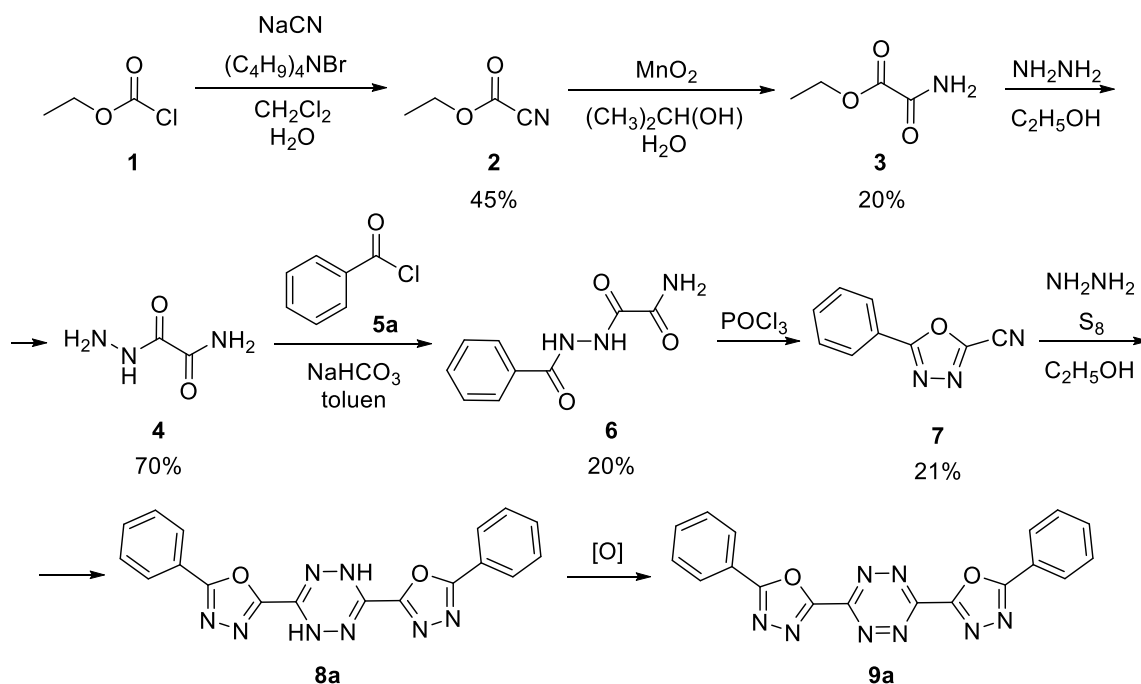
Nieodłącznym elementem prowadzonych badań była również analiza budowy otrzymanych związków. Głównymi narzędziami wykorzystywanym w tym celu były: spektroskopia ^1H i ^{13}C NMR, IR, UV-Vis, spektrometria MS oraz analiza elementarna. Ponadto cennym uzupełnieniem było zbadanie właściwości luminescencyjnych oraz ocena ich zależności od wprowadzanych modyfikacji strukturalnych.

W związku z powyższym, realizacja założeń planu badawczego będącego podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej obejmowała:

- opracowanie metodologii otrzymywania trzech serii symetrycznych układów, w których 1,2,4,5-tetrazyna jest bezpośrednio połączona z pierścieniem 1,3,4-oksadiazolowym, 1,3,4-tiadiazolowym lub 4*H*-1,2,4-triazolowym,
- opracowanie metodologii otrzymywania trzech serii symetrycznych i niesymetrycznych układów, w których 1,2,4,5-tetrazyna jest połączona poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z pierścieniem 1,3,4-oksadiazolowym, 1,3,4-tiadiazolowym lub 4*H*-1,2,4-triazolowym
- potwierdzenie struktury nieopisanych dotąd produktów końcowych i pośrednich za pomocą typowych metod spektroskopowych,
- zbadanie właściwości absorpcyjno-emisyjnych docelowych układów oraz analiza wpływu poszczególnych fragmentów struktury na właściwości luminescencyjne.

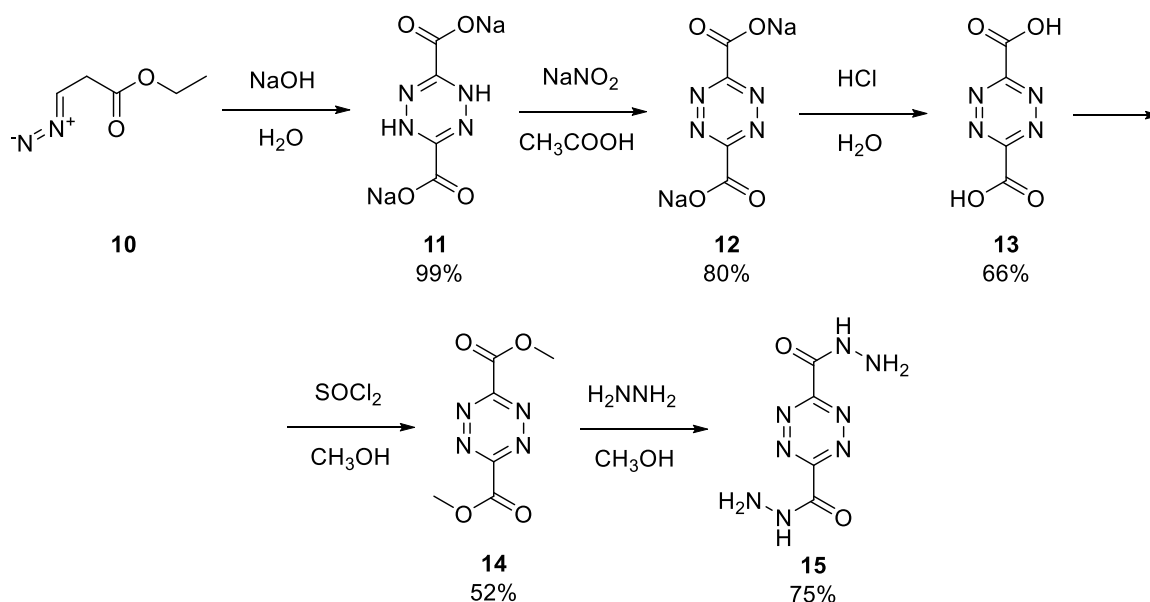
2. Układy zawierające pierścień *s*-tetrazynowy połączony bezpośrednio z 1,3,4-oksadiazolem

Badania rozpoczęto od syntezy pochodnych zawierających *s*-tetrazynę połączoną bezpośrednio z pierścieniem 1,3,4-oksadiazolowym. Wśród metod syntezy tego sześcioczłonowego heterocyklu wyróżnia się reakcja Pinnera. W związku z tym podjęto próbę otrzymania układów zawierających ugrupowanie karbonylowe przyłączone do oksadiazolowego atomu węgla. Podejście wymagało przeprowadzenia kilkietapowej sekwencji przemian rozpoczynającej się od reakcji chloromrówczanu etylu (**1**) z cyjankiem sodu (Schemat 87). Z uwagi na obecność dwóch niemieszających się ze sobą rozpuszczalników (dichlorometanu oraz wody) konieczne było zastosowanie bromku tetra-*n*-butyloamoniowego jako katalizatora przeniesienia międzyfazowego. Z uwagi na silny egzotermiczny charakter procesu konieczne było utrzymywanie temperatury w okolicach 0°C. Docelowy produkt (**2**) wydzielono z warstwy organicznej za pomocą destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem z wydajnością 45%. Kolejnym krokiem była hydroliza przyłączonej grupy do amidu (**3**). Reakcję prowadzono w łagodnych warunkach z wykorzystaniem tlenku manganu(IV), a docelowy związek wydzielono z wydajnością na poziomie zaledwie 20%. W dalszym etapie wielogodzinne ogrzewanie z wodzianem hydrazyny w etanolu doprowadziło do utworzenia hydrazydu (**4**) z wydajnością 70%, który został następnie poddany działaniu chlorku benzoilu **5a**, również w podwyższonej temperaturze. Wydzielony z wydajnością 20% związek **6** ogrzewano w tlenochlorku fosforu w celu utworzenia pierścienia 1,3,4-oksadiazolowego oraz odtworzenia ugrupowania karbonylowego w wyniku dehydratacji. Docelowy produkt **7** oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej uzyskując wydajność 21%. Ostatnim etapem było przeprowadzenie reakcji Pinnera z wykorzystaniem wodzianu hydrazyny oraz siarki w etanolu. Niestety reakcja nie doprowadziła do utworzenia dihydropochodnej *s*-tetrazyny **8**, która miała być następnie utleniona do docelowego produktu **9a**.



Schemat 87. Otrzymywanie modelowego układu sprzężonego bezpośrednio (**9a**) w reakcji Pinnera

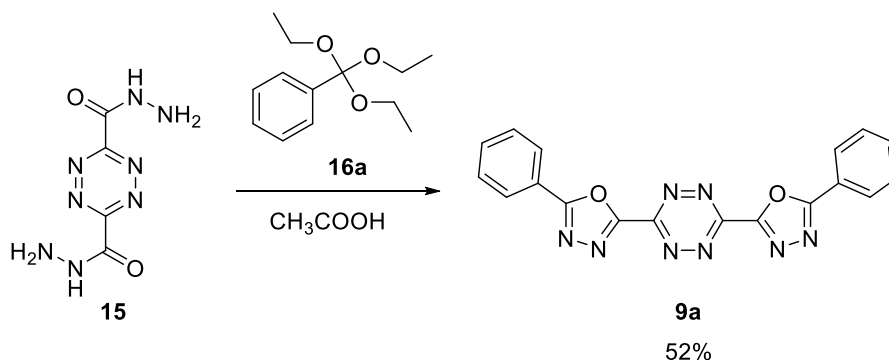
Niepowodzenie na końcowym etapie założonej ścieżki syntetycznej oraz niskie wydajności większości przemian stały się bodźcem do opracowania innego podejścia. Opierało się ono na syntezie pochodnej *s*-tetrazyny, która zawierałaby ugrupowania umożliwiające utworzenie 1,3,4-oksadiazolu. Dobór odpowiedniej ścieżki reakcyjnej był podyktowany założeniami dotyczącymi otrzymania również analogicznych układów zawierających inne pięcioczłonowe heterocykle. Dlatego też skoncentrowano się na metodach wykorzystujących hydrazydy będące najchętniej stosowanymi i najbardziej uniwersalnymi surowcami od tego typu przemian. W związku z tym spośród metodologii syntezy pochodnych *s*-tetrazyny wybrano dimeryzację diazoocetanu etylu (**10**), która w obecności zasady zachodzi z bardzo wysoką wydajnością i prowadzi do otrzymania związku posiadającego dwie grupy karboksylowe, przyłączone bezpośrednio do pożądanego pierścienia (**11**, Schemat 88).^{48,73} W jej wyniku tworzy się jednak dihydropochodna, która wymaga utlenienia i za sprawą zastosowanego wodorotlenku sodu występuje w postaci soli. Wspomniane utlenianie może być przeprowadzone na tym lub na późniejszym etapie (np. po otrzymaniu estru, jak było to opisane w literaturze). W ramach badań sprawdzono oba podejścia, jednak przesunięcie utleniania na początek ścieżki reakcyjnej doprowadziło do wzrostu sumarycznej wydajności tego kilkietapowego procesu. Jako czynnik utleniający zastosowano azotan(III) sodu w obecności kwasu octowego uzyskując produkt (**12**) z wydajnością 80%. Sprawdzono także możliwość zastąpienia tego utleniacza nadtlenkiem wodoru, nadtlenkiem mocznika oraz 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinonem (DDQ). Niestety żaden z tych zabiegów nie poprawił wydajności przemiany. Kolejne kroki obejmowały przekształcenie soli w kwas dikarboksylowy (**13**) za pomocą kwasu solnego oraz utworzenie bardziej reaktywnej pochodnej (**14**) w wyniku estryfikacji. Ostatnim etapem było otrzymanie założonego dihydrazidu (**15**) poprzez poddanie estru działaniu wodzianu hydrazyny.



Schemat 88. Otrzymywanie 1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarbonydrazidu (**15**)

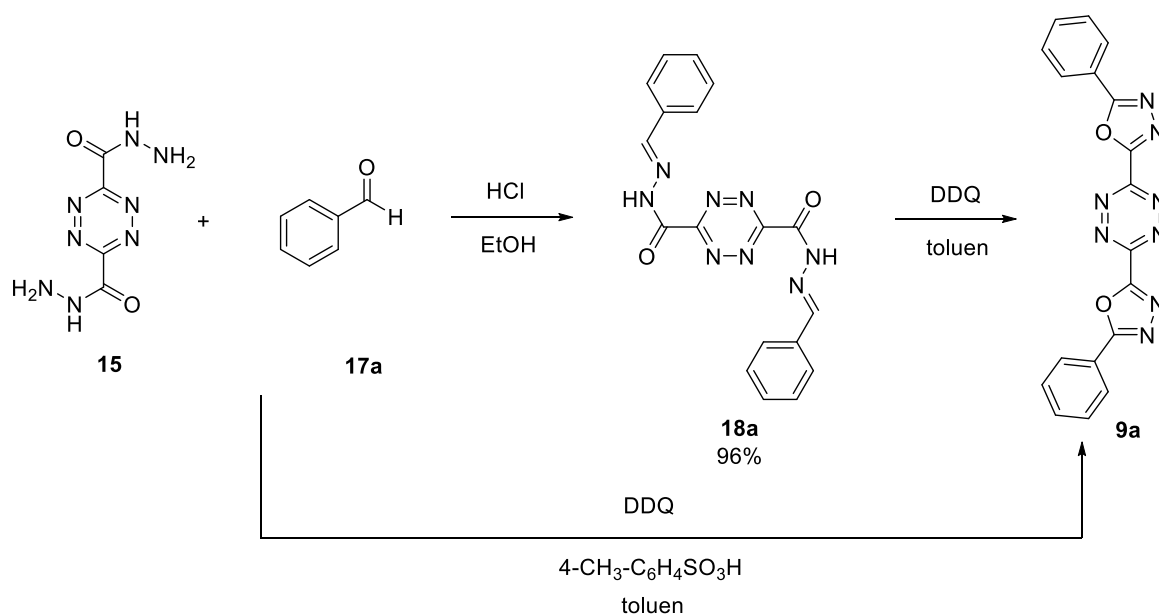
Pierwszym założonym produktem docelowym, w którym *s*-tetrazyna jest bezpośrednio sprzężona z pierścieniem 1,3,4-oksadiazolowym była 3,6-di(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-1,2,4,5-tetrazyna (**9a**). W celu doboru najlepszej metody otrzymywania tego związku przygotowany wcześniej prekursor wykorzystano w trzech przemianach. Jedną z nich była reakcja z ortobenzoesanem trietylu (**16a**)

w kwasie octowym prowadzona w temperaturze wrzenia mieszaniny (Schemat 89). Przebieg cyklizacji monitorowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC - thin layer chromatography) stosując jako układ rozwijający chloroform:octan etylu 5:1 (v/v). Ogrzewanie kontynuowano przez 4 godziny, a produkt wydzielono za pomocą chromatografii kolumnowej w tym samym układzie.



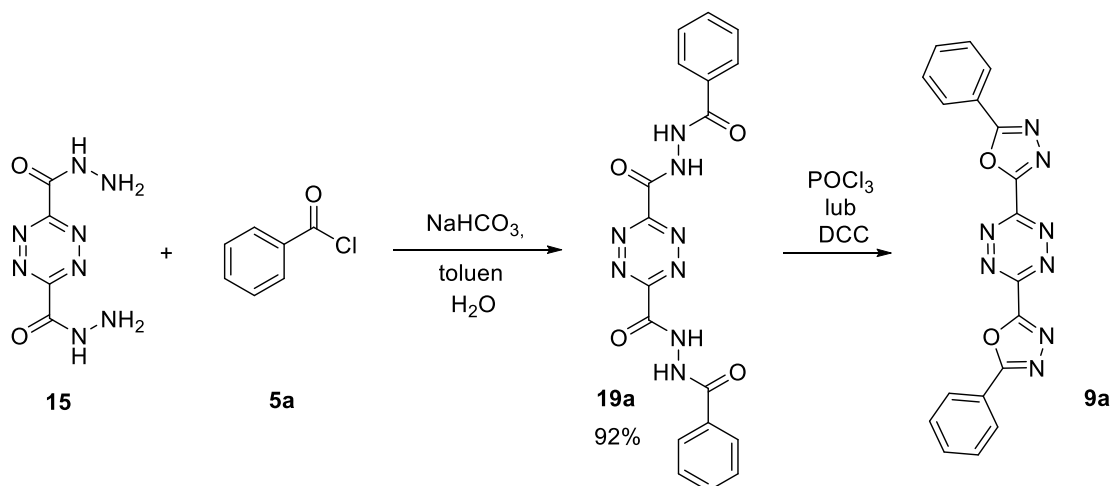
Schemat 89. Otrzymywanie 3,6-di(5-fenylo-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyny (**9a**) w reakcji z ortobenzoesanem trietylu

Kolejnym badanym podejściem była reakcja dihydrazidu **15** z benzaldehydem (**17a**), przeprowadzona w dwóch wariantach: z wydzieleniem produktu pośredniego (**18a**) oraz *one pot* (Schemat 90). W pierwszym przypadku w wyniku ogrzewania substratów w obecności kwasu solnego doszło do założonej addycji nukleofilowej z następczą eliminacją wody, której produkt (**18a**) wydzielono z bardzo wysoką wydajnością 96%. Następnie podjęto próbę cyklizacji tego układu z wykorzystaniem DDQ. Po wielogodzinnym ogrzewaniu zanotowano utworzenie jedynie śladowych ilości pożądanego produktu **9a**. Ponadto, wydzielenie tego związku z mieszaniny reakcyjnej okazało się wysoce problematyczne. Drugi wariant obejmował procedurę *one pot* z użyciem kwasu *p*-toluenosulfonowego i tego samego czynnika cyklizującego, co w metodzie pośredniej. Niestety metoda okazała się nieskuteczna i za jej pomocą nie udało się otrzymać założonej pochodnej **9a**.



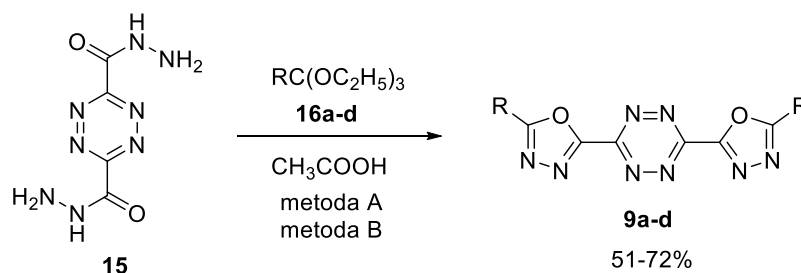
Schemat 90. Otrzymywanie 3,6-di(5-fenylo-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyny (**9a**) w reakcji z benzaldehydem

Ostatnia zastosowana metodologia obejmowała również tworzenie produktu pośredniego (**19a**), tym razem w wyniku reakcji dihydrazydu z chlorem kwasowym **5a** (Schemat 91). Proces przebiegał z wysoką wydajnością już w temperaturze pokojowej, a do neutralizacji wydzielającego się chlorowodoru wykorzystano wodorowęglan sodu. W celu utworzenia pierścienia 1,3,4-okadiazolowego otrzymany związek **19a** poddano działaniu tlenochlorku fosforu. Reakcja była prowadzona z nadmiarem czynnika cyklizującego w toluenie oraz bez użycia rozpuszczalnika. W obu przypadkach mimo wielogodzinnego ogrzewania monitorowanego za pomocą TLC nie zaobserwowano utworzenia docelowego produktu **9a**. Niepowodzeniem zakończyła się również próba z użyciem *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidu (DCC) prowadzona w tetrahydrofuranie w temperaturze wrzenia mieszaniny.



Schemat 91. Otrzymywanie 3,6-di(5-fenylo-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyny (**9a**) w reakcji z chlorem kwasowym

Z uwagi na fakt, że najkorzystniejsze rezultaty uzyskano w przypadku reakcji z udziałem ortobenzoesanu trietylu (**16a**), podjęto próbę przeprowadzenia analogicznych przemian dla innych ortoestrów trietylu: ortomrówczanu (**16b**), ortoocetanu (**16c**) oraz ortopropionianu (**16d**, Schemat 92). Jednakże, mimo wydłużenia ogrzewania mieszaniny z 4 do 72 godzin (metoda A), nie udało się otrzymać docelowych produktów. W ramach poszukiwania dogodnego rozwiązania tego problemu reakcje te powtórzono w reaktorze mikrofalowym (metoda B). Proces obejmował 5 cykli opartych na działaniu promieniowania mikrofalowego o mocy 150 W przy jednoczesnym wzroście temperatury do 100°C (90 s). Następnie miał miejsce interwał, w trakcie którego temperatura obniżała się do 50°C (120 s). Zastosowane podejście doprowadziło do utworzenia wszystkich założonych produktów końcowych (**9a-d**) z zadowalającymi wydajnościami (51-72%, Tabela 2), a dla dwóch pochodnych (**9b** i **9c**) uzyskano lepsze wyniki niż dla otrzymanego wcześniej związku **9a**. W przypadku tego ostatniego zastosowanie promieniowania mikrofalowego nie doprowadziło do zauważalnego wzrostu wydajności. Na uwagę zasługuje jednak znaczące skrócenie czasu syntezy.



R = C₆H₅, H, CH₃, C₂H₅

metoda A: tradycyjne ogrzewanie

metoda B: ogrzewanie w reaktorze mikrofalowym (150 W, 5 cykli po 90 s z 120 s interwałem, 50-100°C)

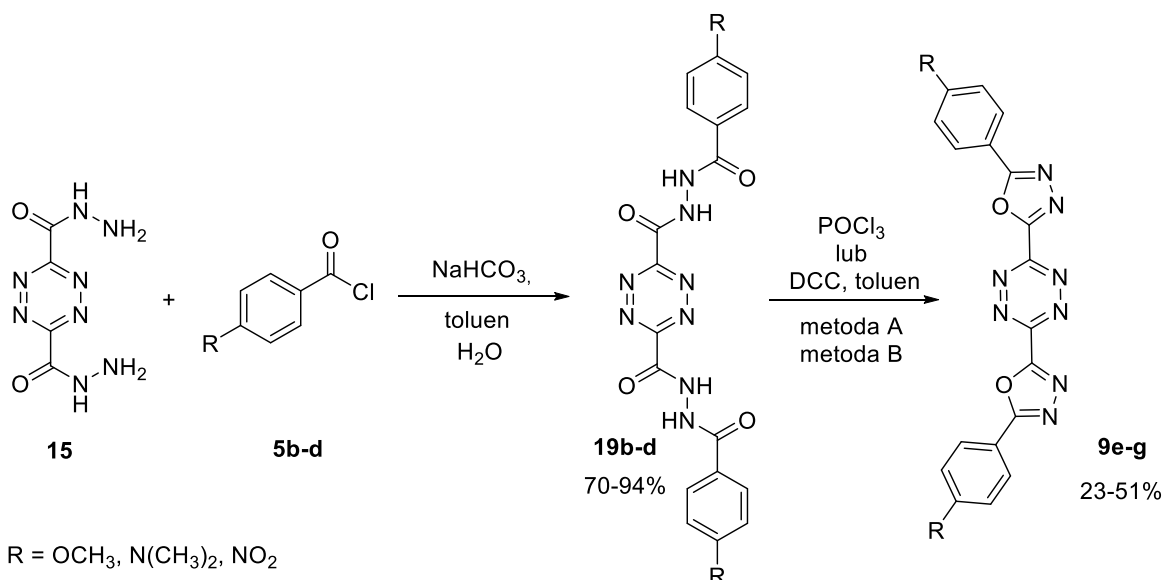
Schemat 92. Synteza pochodnych s-tetrazyny bezpośrednio sprzężonych z 1,3,4-oksadiazolem z wykorzystaniem ortoestrów trietylu

Tabela 2. Synteza pochodnych s-tetrazyny bezpośrednio sprzężonych z 1,3,4-oksadiazolem z wykorzystaniem ortoestrów trietylu

Lp.	Produkt	R	Tradycyjne ogrzewanie (metoda A)		Promieniowanie mikrofalowe (metoda B)	
			Wydajność [%]	Czas [h]	Wydajność [%]	Czas [min]
1	9a	C ₆ H ₅	52	4	52	7.5
2	9b	H	-	72	72	7.5
3	9c	CH ₃	-	72	64	7.5
4	9d	C ₂ H ₅	-	72	51	7.5

Mimo pozytywnych rezultatów uzyskanych przy wykorzystaniu promieniowania mikrofalowego użyteczność opracowanej metodologii nie jest zbyt duża. Ma to związek z ograniczoną ilością dostępnych handlowo ortoestrów trietylu, a co za tym idzie stosunkowo wąskim spektrum otrzymanych produktów. Dlatego też postanowiono sprawdzić możliwość wdrożenia analogicznego podejścia w jednej z wcześniej badanych procedur syntetycznych. Ze względu na sumaryczną wydajność badanych sekwencji reakcji skoncentrowano się wokół metod wykorzystujących dihydrazyd **15**. W przypadku reakcji z aldehydami co prawda zaobserwowano śladowe ilości docelowego produktu, jednak jego wydzielenie z mieszaniny było bardzo kłopotliwe. Dlatego też do dalszych badań wybrano przemianę wykorzystującą chlorki kwasowe. Pierwszym krokiem była synteza dodatkowych produktów pośrednich **19b-d** (Schemat 93). W tym celu dihydrazyd **15** poddano działaniu świeżo przygotowanych chlorków kwasowych otrzymanych poprzez ogrzewanie odpowiednich kwasów karboksylowych (**5b-d**) z pentachlorkiem fosforu. W ten sposób wprowadzono do układu dodatkowe ugrupowania różniące się efektem elektronowym: elektronodonorową grupę metoksyłową (**19b**) oraz *N,N*-dimetyloaminową (**19c**), a także elektronoakceptorową grupę nitrową (**19d**). Kolejnym etapem była cyklizacja półproduktów (**19b-d**) zarówno przy użyciu tlenochlorku fosforu jak i DCC. We wszystkich przypadkach przeprowadzono próby z wykorzystaniem tradycyjnego ogrzewania (metoda A) oraz z użyciem promieniowania mikrofalowego (metoda B). Po serii prób obejmujących dobór najkorzystniejszych parametrów procesu mikrofalowego

stwierdzono, że przemiany przebiegały najlepiej przy mocy 180 W oraz w zakresie temperatur 80-150 °C. W ten sposób przy wykorzystaniu tlenochlorku fosforu otrzymano wszystkie założone produkty **9e-g** z zadowalającymi wydajnościami (Tabela 3). Najlepsze wyniki uzyskano dla pochodnej zawierającej grupę metoksyową (**9e**), a najslabsze były związane z obecnością podstawnika *N,N*-dimetyloaminowego (**9f**). W przypadku reakcji prowadzonej z użyciem DCC w toluenie udało się uzyskać dwa z trzech związków (**9e** oraz **9g**), jednak wydajności tych syntez były każdorazowo niższe niż dla tlenochlorku fosforu.



metoda A: tradycyjne ogrzewanie

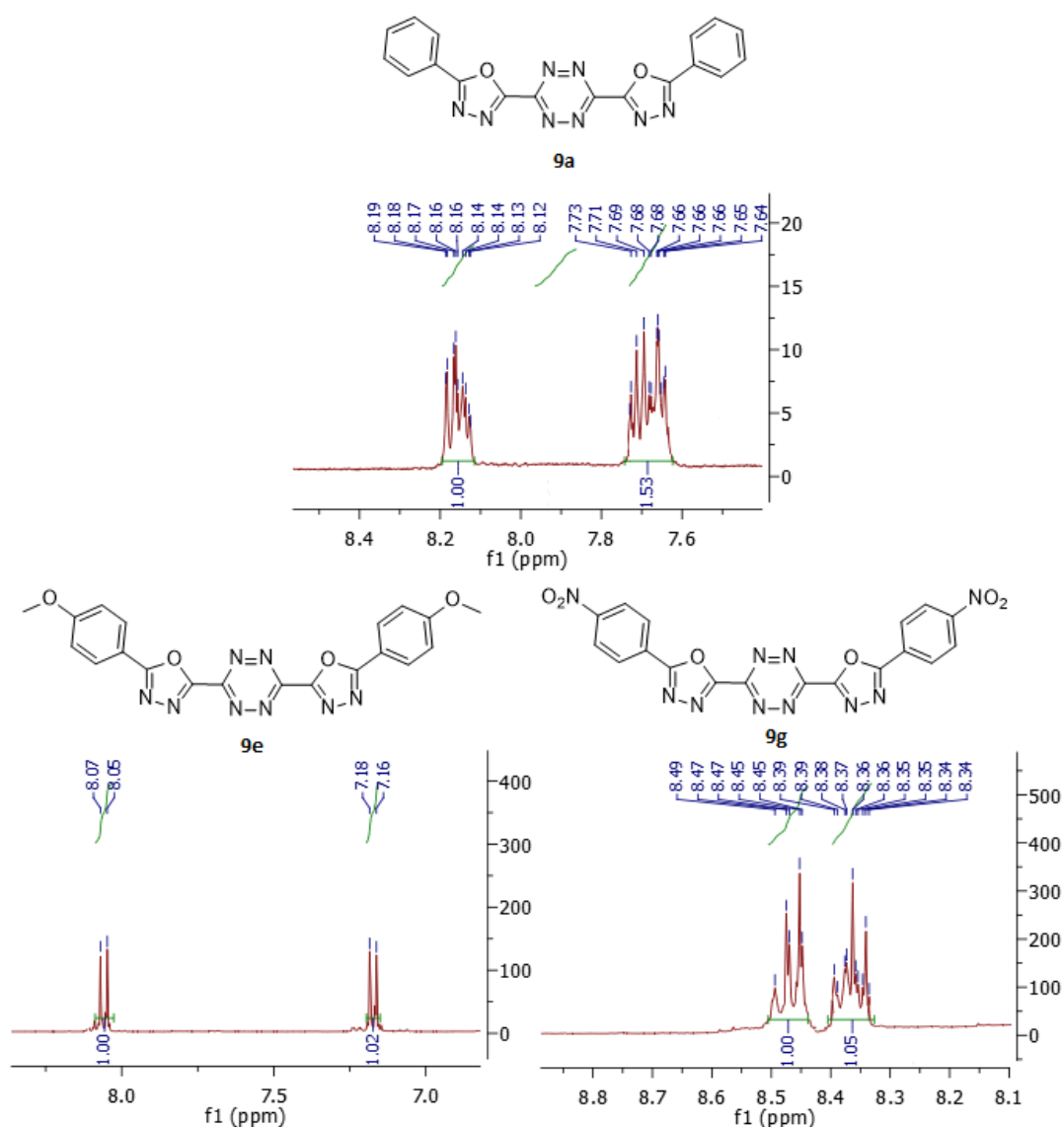
metoda B: ogrzewanie w reaktorze mikrofalowym (180 W, 5 cykli po 90 s z 120 s interwałem, 80-150°C)

Schemat 93. Synteza pochodnych *s*-tetrazyny bezpośrednio sprzężonych z 1,3,4-oksadiazolem z wykorzystaniem chlorków kwasowych

Tabela 3. Synteza pochodnych *s*-tetrazyny bezpośrednio sprzężonych z 1,3,4-oksadiazolem z wykorzystaniem chlorków kwasowych

Lp.	Produkt	R	Czynnik cyklizujący	Tradycyjne ogrzewanie (metoda A)		Promieniowanie mikrofalowe (metoda B)	
				Wydajność [%]	Czas [h]	Wydajność [%]	Czas [min]
1	9e	OCH ₃	POCl ₃	-	72	51	7.5
			DCC	-	72	39	7.5
2	9f	N(CH ₃) ₂	POCl ₃	-	72	23	7.5
			DCC	-	72	-	7.5
3	9g	NO ₂	POCl ₃	-	72	48	7.5
			DCC	-	72	35	7.5

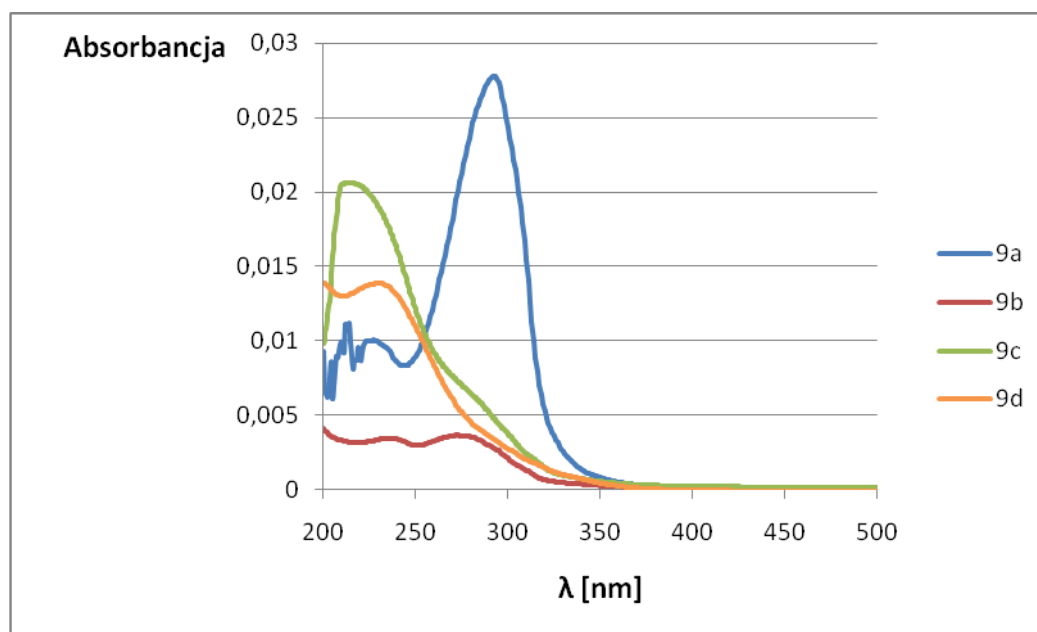
Struktura wszystkich otrzymanych produktów końcowych została potwierdzona za pomocą typowych metod spektroskopowych. Z uwagi na symetryczną budowę syntezowanych związków liczba obserwowanych sygnałów na widmach ^1H i ^{13}C NMR była zredukowana o połowę. Z uwagi na wysoką elektroujemność atomów azotu oraz tlenu na widmach protonowych widoczny był efekt odsłaniania. Dla układów zawierających pierścienie benzenowy (**9a**, **9e-g**) każdorazowo obserwowano wysunięty w kierunku niższego pola sygnał (około 8 ppm). Ten multiplet lub dublet reprezentuje protony w bezpośrednim sąsiedztwie 1,3,4-oksadiazolu. Przesunięcia chemiczne odpowiadające pozostałym protonom są silnie uzależnione od rodzaju podstawnika w pierścieniu benzenowym (Rysunek 1). Dla niepodstawionej dodatkowo pochodnej **9a** był to multiplet w zakresie 7.64-7.73 ppm. Obecność ugrupowań o charakterze elektronodonorowym warunkowała pojawienie się efektu przesłaniania i w konsekwencji przesunięcie sygnału w kierunku niższych wartości, odpowiednio 7.17 ppm dla grupy metoksyłowej (**9e**) oraz 6.69-6.90 ppm dla grupy *N,N*-dimetyloaminowej (**9f**). Z kolei w przypadku obecności elektroakceptorowego podstawnika nitrowego (**9g**) sygnały wszystkich protonów w pierścieniu pojawiły się powyżej 8.30 ppm.



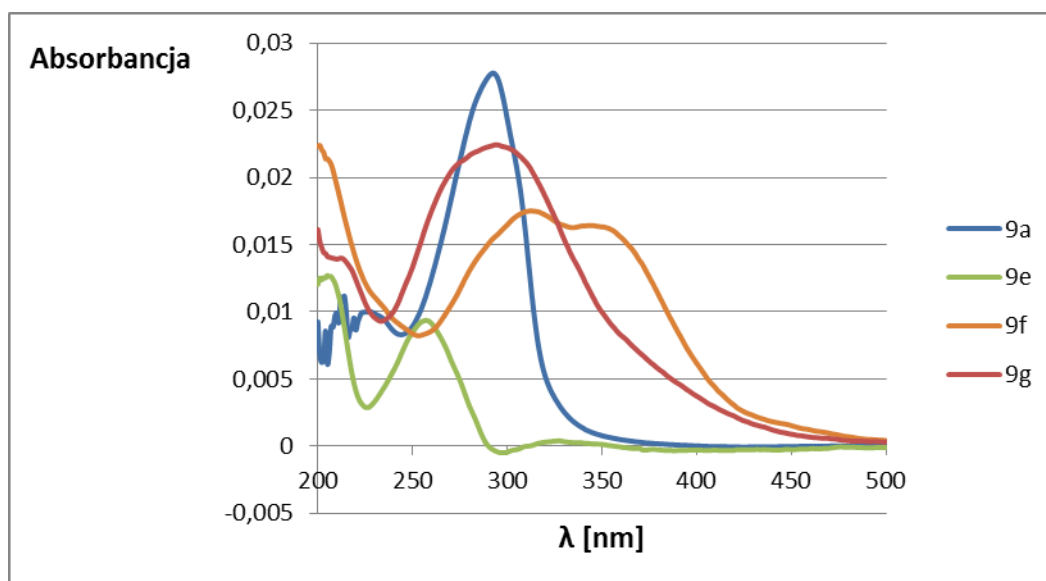
Rysunek 1. Fragmety widm ^1H NMR wybranych produktów obrazujące rozmieszczenie sygnałów w obszarze aromatyki

W przypadku widm ^{13}C NMR najbardziej charakterystyczne sygnały odpowiadały atomom węgla w pierścieniach zawierających heteroatomy. Dla niepodstawionego związku **9a** obserwowano dwa sygnały powyżej 155 ppm oraz jeden powyżej 137 ppm. Ten ostatni odpowiada najprawdopodobniej atomowi związanemu z wodorem. Pojawienie się grupy metylowej (**9b**) lub etylowej (**9c**) warunkuje przesunięcie tego sygnału w kierunku wyższych wartości (odpowiednio 144.1 ppm i 152.6 ppm), jednocześnie wywierając niewielki wpływ na położenie pozostałych dwóch sygnałów. Dla układów zawierających pierścień benzenowy (**9d-g**) wspomniane sygnały diagnostyczne obserwowano powyżej 155 ppm. Sygnały o charakterystycznych przesunięciach odpowiadały również atomom węgla związanym z dodatkowymi podstawnikami w pierścieniu benzenowym: grupą metoksyową (~160 ppm), *N,N*-dimetyloaminową (~150 ppm) oraz nitrową (~150 ppm). W obszarze wysokiego pola obserwowano z kolei sygnały potwierdzające obecność węgla alkilowych grupy: metylowej (~18 ppm), etylowej (~11 i ~17 ppm), metoksyowej (~55 ppm) oraz *N,N*-dimetyloaminowej (~35 ppm).

Wszystkie produkty końcowe zostały również przebadane pod kątem właściwości absorpcyjno-emisyjnych. Dla każdej ze struktur głównym źródłem fluorescencji są przejścia elektronowe $n \rightarrow \pi^*$. Położenie odpowiadającego im pasma absorpcji jak również jego natężenie jest uzależnione od budowy związku. Wydłużenie układu sprzężonego o dodatkowy pierścień benzenowy (**9a**) wywołuje najczęściej przesunięcie wspomnianego pasma w kierunku dłuższych fal (efekt batochromowy, Rysunek 2). Analogiczny efekt obserwowano po wprowadzeniu grupy *N,N*-dimetyloaminowej (**9f**, Rysunek 3).

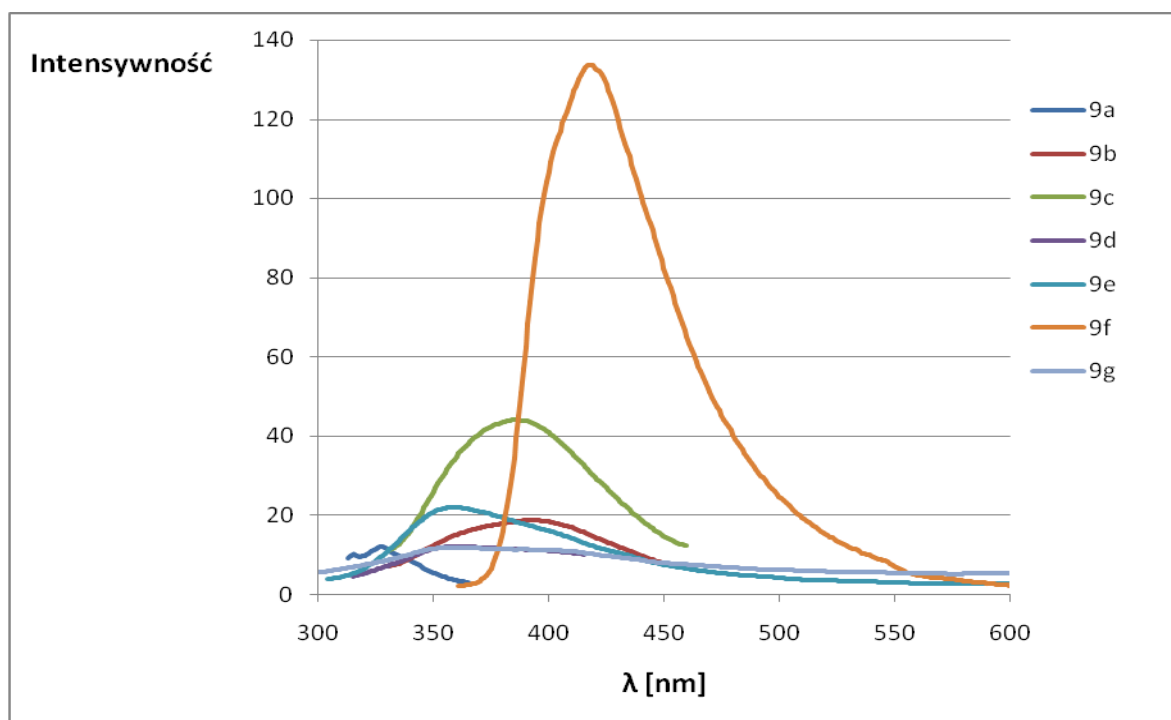


Rysunek 2. Widma absorpcyjne związków **9a-d** (rozpuszczalnik: metanol, $c = 10^{-6}M$)



Rysunek 3. Widma absorpcyjne związków **9a** oraz **9e-g** (rozpuszczalnik: metanol (**9a**) lub dichlorometan (**9e-g**), $c = 10^{-6}M$)

We wszystkich przypadkach długość fali wzbudzenia odpowiadająca globalnemu maksimum emisji ma wyższą wartość niż długość fali odpowiadająca bezpośrednio poprzedzającemu je maksimum absorpcji (Tabela 4). Tego typu prawidłowość świadczy o występowaniu niefluorescencyjnych przejść elektronowych. Położenie maksimum wzbudzenia jest w niewielkim stopniu uzależnione od rodzaju ugrupowania przyłączonego do pierścienia oksadiazolowego. Zauważalny wzrost odpowiadającej mu długości fali obserwowano jedynie w przypadku obecności grupy *N,N*-dimetyloaminowej w terminalnym pierścieniu benzenowym. Z kolei długość fali emisji dla związków **9a-d** rośnie wraz ze zmniejszeniem objętości ugrupowania połączonego z pięcioczłonowym heterocyklem. Wpływ charakteru podstawnika w pierścieniu benzenowym jest znacznie mniej zauważalny, a istotną zmianę powoduje jedynie wprowadzenie grupy *N,N*-dimetyloaminowej (Rysunek 4). Większość badanych związków charakteryzuje się wysoką wydajnością kwantową emitowanych fotonów. Wśród pochodnych zawierających pierścień benzenowy (**9a**, **9e-g**) widoczny jest wyraźny wpływ charakteru dodatkowego podstawnika na ten parametr. Obecność grup elektronodonorowych (**9e-f**) prowadzi do zwiększenia fluorescencji. Jest to konsekwencją oddziaływania wolnych par elektronowych tlenu grupy metoksyłowej lub azotu grupy *N,N*-dimetyloaminowej z orbitalami π układu aromatycznego. Odwrotny efekt obserwowano po wprowadzeniu grupy nitrowej (**9g**). Zabieg ten prowadzi do zmniejszenia gęstości elektronowej w układzie aromatycznym, a także zmiany energii zdelokalizowanych orbitali, czego konsekwencją jest zmniejszenie populacji przejść fluorescencyjnych.



Rysunek 4. Widma emisyjne związków **9a-g** (rozpuszczalnik: metanol (**9a-d**) lub dichlorometan (**9e-g**), $c = 10^{-6}M$)

Tabela 4. Właściwości absorpcyjno-emisyjne pochodnych *s*-tetrazyny (**9a-g**) sprzężonych bezpośrednio z 1,3,4-oksadiazolem

Lp.	Produkt	R	λ_{abs} [nm]	λ_{ex} [nm]	λ_{em} [nm]	Przesunięcie Stokesa Δ [nm]	Φ
1	9a	C ₆ H ₅	293	308	327	34	0.11
2	9b	H	272	292	392	120	>0.98
3	9c	CH ₃	273	293	388	115	>0.98
4	9d	C ₂ H ₅	288	294	360	72	0.62
5	9e	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	257	297	358	101	>0.98
6	9f	4-N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	347	353	418	71	>0.98
7	9g	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	292	294	365	71	0.09

Widma absorpcyjne i emisyjne prowadzono z użyciem roztworów o stężeniu $10^{-6}M$, stosując metanol (**9a-d**) lub dichlorometan (**9e-g**) w roli rozpuszczalnika

λ_{abs} – długość fali dla maksimum absorpcji bezpośrednio poprzedzająca λ_{em}

λ_{ex} – długość fali wzbudzenia w globalnym maksimum emisji

λ_{em} – długość fali emisji w globalnym maksimum emisji

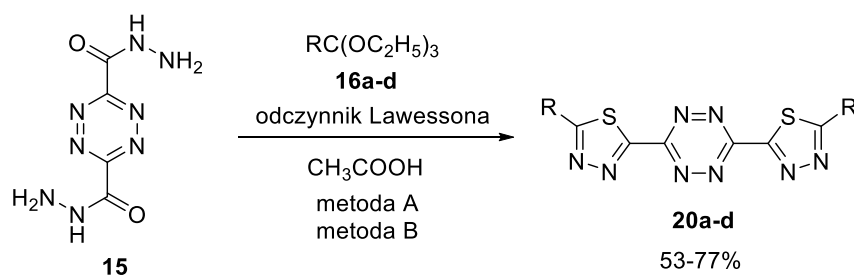
$\Delta = \lambda_{em} - \lambda_{abs}$

Φ – wydajność kwantowa fluorescencji wyznaczona zgodnie z metodą opisaną w literaturze.²⁸⁰

Wartość średnia na podstawie pomiarów z użyciem dwóch wzorców: siarczanu chininy²⁸¹ oraz *trans,trans*-1,4-difenylobuta-1,3-dieniu²⁸²

3. Układy zawierające pierścień *s*-tetrazynowy połączony bezpośrednio z 1,3,4-tiadiazolem

Opracowane metodologie syntezy układów zawierających pierścień *s*-tetrazynowy połączony bezpośrednio z 1,3,4-oksadiazolem, wykorzystano również do otrzymywania analogicznych pochodnych posiadających w swojej strukturze 1,3,4-tiadiazol (**20a-g**). Rozpoczęto od sprawdzenia możliwości przeprowadzenia odpowiednio zmodyfikowanej reakcji z udziałem ortoestrów trietylu (Schemat 94). W celu wprowadzenia atomu siarki zastosowano dodatek popularnego w tego typu przemianach odczynnika Lawessona. Podobnie jak poprzednio ostatni etap był prowadzony w dwóch wariantach: z wykorzystaniem tradycyjnego ogrzewania (metoda A) oraz z użyciem promieniowania mikrofalowego (metoda B) w warunkach analogicznych do opisanej już syntezy układów zawierających 1,3,4-oksadiazol. Tym razem wszystkie docelowe produkty (**20a-d**) otrzymano już w wyniku tradycyjnego ogrzewania (Tabela 5). Reakcja z ortobenzoesanem trietylu zakończyła się już po 4 godzinach. W przypadku pozostałych ortoestrów konieczne było wydłużenie procesu do 72 godzin. Nie zaobserwowano wyraźnego wzrostu wydajności w żadnej z metod, jednak na korzyść procedury z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego przemawia znaczące skrócenie czasu cyklizacji. Podobnie jak poprzednio, najwyższe wydajności uzyskano dla układów zawierających niepodstawiony pierścień pięcioczłonowy (**20b**) oraz podstawiony grupą metylową (**20c**).



R = C₆H₅, H, CH₃, C₂H₅

metoda A: tradycyjne ogrzewanie

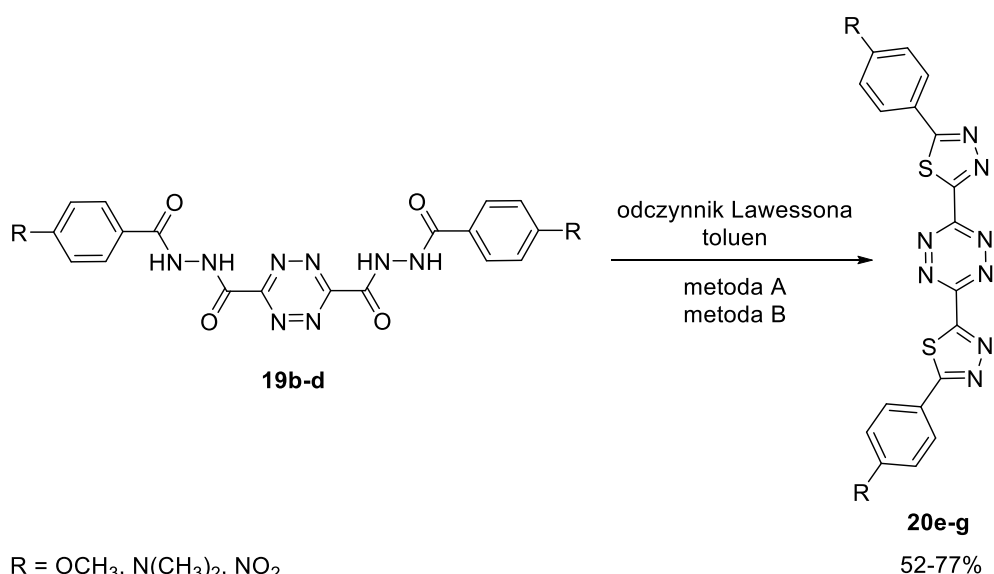
metoda B: ogrzewanie w reaktorze mikrofalowym (150 W, 5 cykli po 90 s z 120 s interwałem, 50-100°C)

Schemat 9.4 Synteza pochodnych *s*-tetrazyny sprzężonych bezpośrednio z 1,3,4-tiadiazolem z wykorzystaniem ortoestrów trietylu

Tabela 5. Synteza pochodnych *s*-tetrazyny sprzężonych bezpośrednio z 1,3,4-tiadiazolem z wykorzystaniem ortoestrów trietylu

Lp.	Produkt	R	Tradycyjne ogrzewanie (metoda A)		Promieniowanie mikrofalowe (metoda B)	
			Wydajność [%]	Czas [h]	Wydajność [%]	Czas [min]
1	20a	C ₆ H ₅	53	4	58	7.5
2	20b	H	70	72	75	7.5
3	20c	CH ₃	71	72	77	7.5
4	20d	C ₂ H ₅	55	72	61	7.5

Przebadano również możliwość modyfikacji metodologii z użyciem pochodnych **19b-d** otrzymanych w reakcji z chlorkami kwasowymi (Schemat 95). Także w tym przypadku jako źródło siarki wykorzystano odczynnik Lawessona, jednocześnie eliminując konieczność stosowania poprzednio używanych czynników cyklizujących. Reakcję prowadzono w toluenie w takich warunkach jak dla układów zawierających 1,3,4-oksadiazol, także w dwóch wariantach (metoda A oraz metoda B). Również w tej serii przemian docelowe produkty **20e-g** otrzymano zarówno w wyniku tradycyjnego ogrzewania jak i przy wykorzystaniu reaktora mikrofalowego. Różnice w wydajnościach dla poszczególnych metod były stosunkowo niewielkie, ale ponownie czas reakcji uległ znaczącej zmianie (Tabela 6). W obydwu podejściach najwyższe wydajności uzyskano dla związku zawierającego elektronodonorowy podstawnik metoksyowy (**20e**), a jego otrzymywanie za pomocą metody A było związane z najkrótszym czasem ogrzewania. Obniżenie wydajności zaobserwowano natomiast dla syntezy pochodnej z grupą *N,N*-dimetyloaminową (**20f**) o tym samym charakterze.

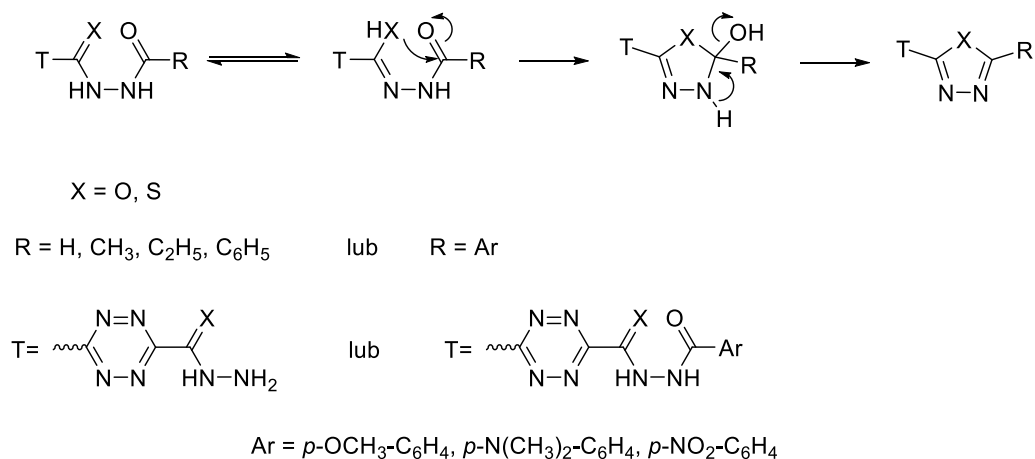


Schemat 95. Synteza pochodnych *s*-tetrazyny sprzężonych bezpośrednio z 1,3,4-tiadiazolem z wykorzystaniem pochodnych **20b-d**

Tabela 6. Synteza pochodnych *s*-tetrazyny sprzężonych bezpośrednio z 1,3,4-tiadiazolem z wykorzystaniem pochodnych **20b-d**

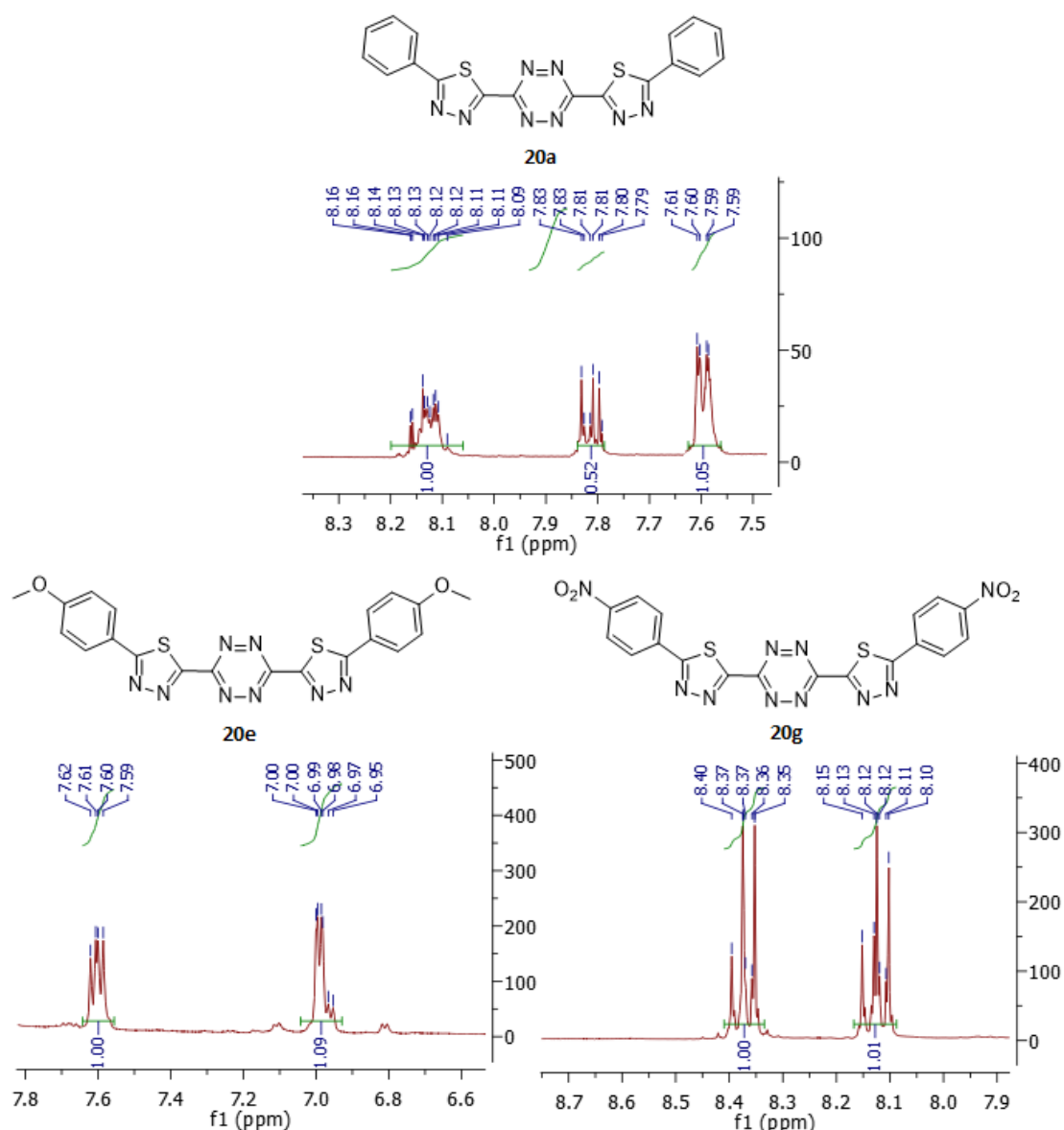
Lp.	Produkt	R	Tradycyjne ogrzewanie (metoda A)		Promieniowanie mikrofalowe (metoda B)	
			Wydajność [%]	Czas [h]	Wydajność [%]	Czas [min]
1	20e	OCH ₃	73	10	77	7.5
2	20f	N(CH ₃) ₂	44	12	52	7.5
3	20g	NO ₂	58	16	61	7.5

Warunki otrzymania pochodnych *s*-tetrazyny sprzężonych bezpośrednio z 1,3,4-oksadiazolem lub 1,3,4-tiadiazolem różnią się jedynie obecnością czynnika siarkującego. Ta niewielka zmiana zaowocowała jednak wyeliminowaniem problemów z cyklizacją w wyniku tradycyjnego ogrzewania, które miały miejsce w przypadku większości układów zawierających 1,3,4-oksadiazol. Wyjaśnieniem tego zjawiska mogą być różnice w elektroujemności pomiędzy tlenem i siarką. Zamknięcie pięcioczłonowego pierścienia jest prawdopodobnie wynikiem ataku wolnej pary elektronowej grupy hydroksylowej lub merkaptanowej na karbonylowy atom węgla (Schemat 96). Ugrupowanie merkaptanowe jest silniejszym nukleofilem, co ułatwia zajście cyklizacji.²⁸³



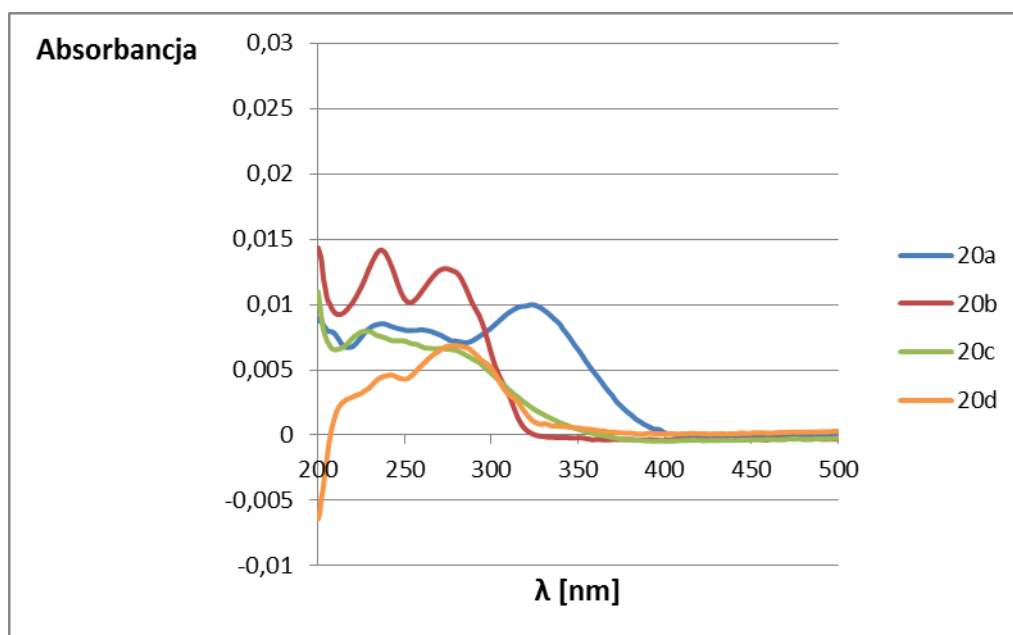
Schemat 96. Prawdopodobny mechanizm tworzenia pierścienia 1,3,4-oksadiazolowego oraz 1,3,4-tiadiazolowego w omówionych reakcjach²⁸³

Podobnie jak w przypadku poprzedniej serii na widmach ¹H NMR obserwowano charakterystyczne zmiany w przesunięciach chemicznych dla układów zawierających dodatkowe ugrupowania o charakterze elektronodonorowym (**20e-f**) lub elektroakceptorowym (**20g**, Rysunek 5). Zastąpienie tlenu siarką w pięcioczłonowych heterocyklach nie wpłynęło znacząco na położenie poszczególnych sygnałów. Niewielki wpływ widoczny był jedynie w przypadku związków posiadających w swojej strukturze podstawniki zwiększające gęstość elektronową (**20e-f**). Z uwagi na niższą elektroujemność siarki, dublet lub multiplet odpowiadający protonom w pobliżu pierścienia tiadiazolowego pojawiał się w obszarze nieco wyższego pola. Na widmach ¹³C NMR również nie obserwowano znaczącego wpływu zmiany heteroatomu na przesunięcia chemiczne poszczególnych sygnałów.

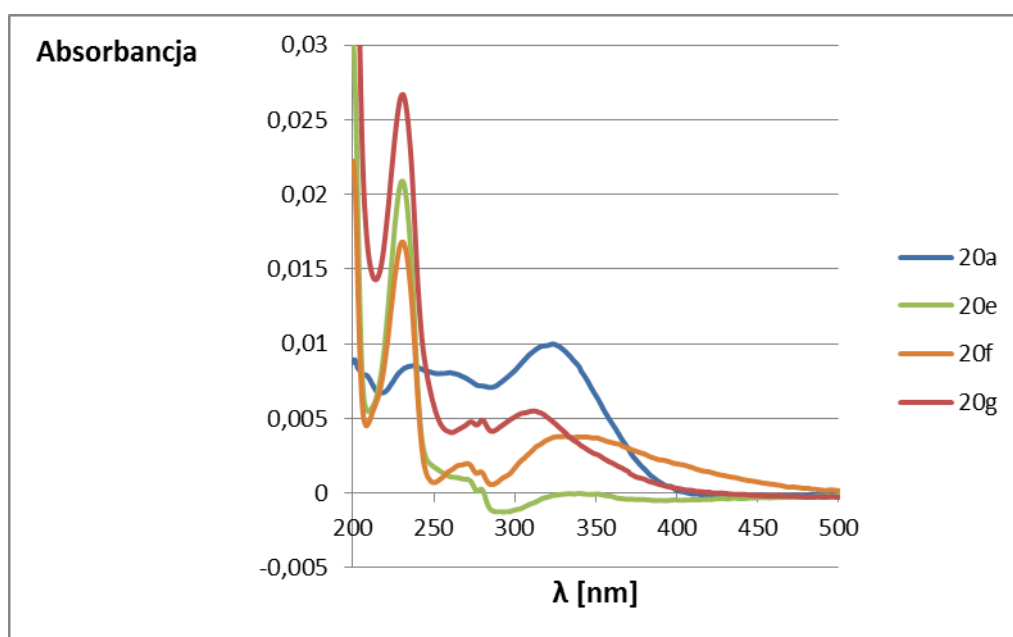


Rysunek 5. Fragmenty widm $^1\text{H NMR}$ wybranych produktów obrazujące rozmieszczenie sygnałów w obszarze aromatyki

Wszystkie produkty końcowe (**20a-g**) przebadano także pod kątem właściwości absorpcyjno-emisyjnych. Również w tym przypadku obserwowano wpływ wydłużenia układu sprzężonego (Rysunek 6) oraz charakteru poszczególnych ugrupowań (Rysunek 7) na położenie oraz natężenie poszczególnych pasm absorpcji. Długości fal odpowiadające maksimum absorpcji analizowanych pochodnych są często zbliżone do wartości uzyskanych dla oksadiazolowych analogów. Wpływ zmiany heteroatomu z tlenu na siarkę na absorbancję był widoczny przede wszystkim w przypadku związków zawierających pierścienie benzenowe (**20a**, **20e-g**), gdzie wprowadzenie siarki owocowało najczęściej zmniejszonym natężeniem pasm przy najwyższych długościach fal.



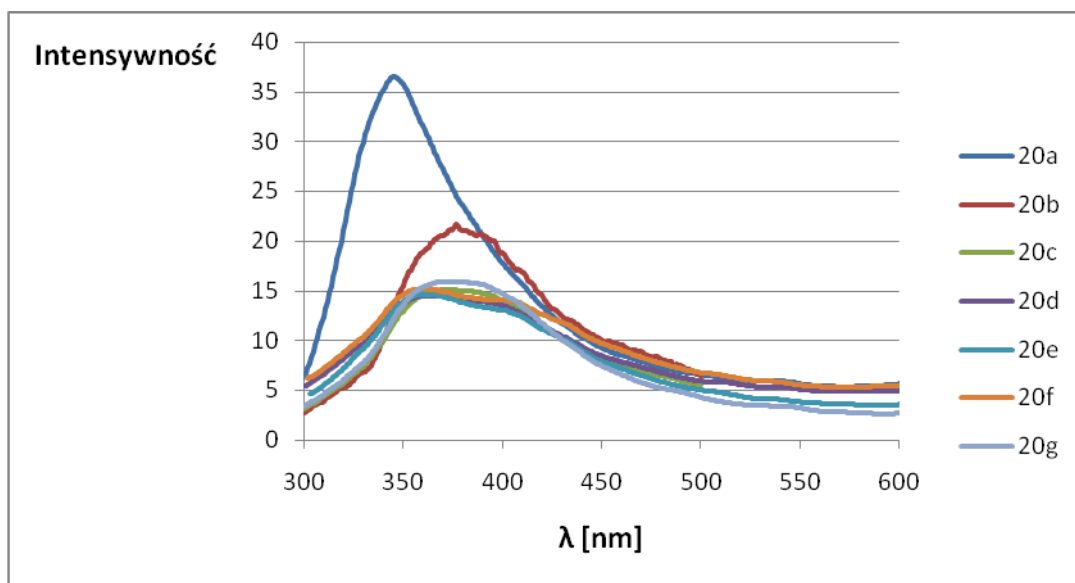
Rysunek 6. Widma absorpcyjne związków **20a-d** (rozpuszczalnik: dichlorometan, $c = 10^{-6}M$)



Rysunek 7. Widma absorpcyjne związków **20a** i **20e-g** (rozpuszczalnik: dichlorometan, $c = 10^{-6}M$)

Również dla tej serii związków głównym źródłem fluorescencji są przejścia elektronowe $n \rightarrow \pi^*$, a konsekwencją niefluorescencyjnych przejść $\pi \rightarrow \pi^*$ oraz $n \rightarrow \pi^*$ jest wzrost długości fal odpowiadających maksimum wzbudzenia w stosunku do maksimum absorpcji (Tabela 7). W większości przypadków nie obserwowano jednak istotnego wpływu budowy związku na długość fali wzbudzenia oraz emisji (Rysunek 8). Wydajność kwantowa fluorescencji wzrasta dla produktów zawierających ugrupowania aromatyczne w terminalnych pozycjach: grupę fenyłową (**20a**, Tabela 7, pozycja 1) i *p*-podstawione grupy fenyłowe (**20e-g**, Tabela 7, pozycje 5-7) i osiąga wartości wyższe lub porównywalne do podobnych układów zawierających 1,3,4-oksadiazol. Także tym razem obecność

elektronoakceptorowej grupy nitrowej ma negatywny wpływ na ten parametr, w przeciwieństwie do podstawników elektronodonorowych.



Rysunek 8. Widma emisyjne związków **20a-g** (rozpuszczalnik: dichlorometan, $c = 10^{-6}M$)

Tabela 7. Właściwości absorpcyjno – emisyjne pochodnych *s*-tetrazyny sprzężonych bezpośrednio z 1,3,4-tiadiazolem

Lp.	Produkt	R	λ_{abs} [nm]	λ_{ex} [nm]	λ_{em} [nm]	Przesunięcie Stokesa Δ [nm]	Φ
1	20a	C ₆ H ₅	265	294	345	85	0.78
2	20b	H	274	289	377	103	0.35
3	20c	CH ₃	271	291	376	105	0.43
4	20d	C ₂ H ₅	280	293	363	83	0.39
5	20e	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	273	295	363	90	>0.98
6	20f	4-N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	271	296	363	92	>0.98
7	20g	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	274	292	365	91	0.53

Widma absorpcyjne i emisyjne prowadzono z użyciem roztworów o stężeniu $10^{-6}M$, stosując dichlorometan w roli rozpuszczalnika

λ_{abs} – długość fali dla maksimum absorpcji bezpośrednio poprzedzająca λ_{em}

λ_{ex} – długość fali wzbudzenia w globalnym maksimum emisji

λ_{em} – długość fali emisji w globalnym maksimum emisji

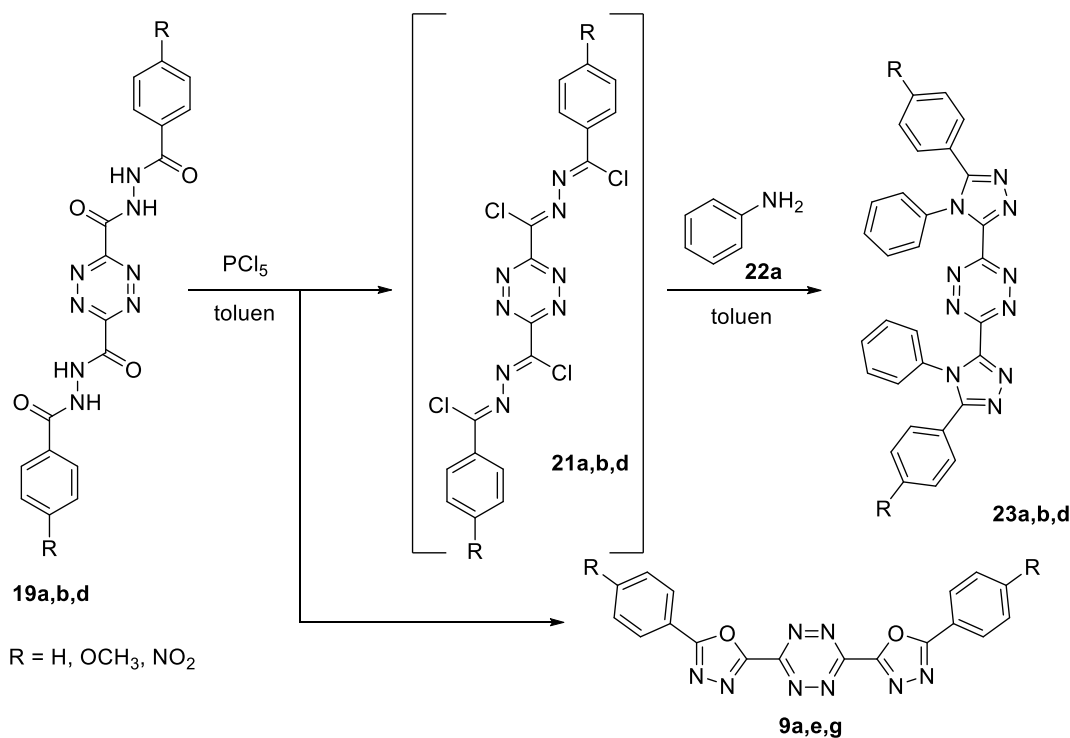
$\Delta = \lambda_{\text{em}} - \lambda_{\text{abs}}$

Φ – wydajność kwantowa fluorescencji wyznaczona zgodnie z metodą opisaną w literaturze.²⁸⁰

Wartość średnia na podstawie pomiarów z użyciem dwóch wzorców: siarczanu chininy²⁸¹ oraz *trans,trans*-1,4-difenylobuta-1,3-dienu²⁸²

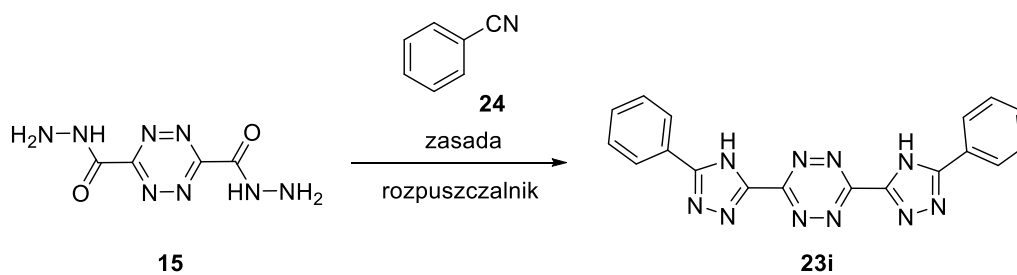
4. Układy zawierające pierścień *s*-tetrazynowy połączony bezpośrednio z 4*H*-1,2,4-triazolem

Badania nad syntezą układów zawierających 1,2,4-triazol rozpoczęto od sprawdzenia możliwości wykorzystania otrzymanych wcześniej produktów pośrednich **19a-d** zawierających ugrupowanie diacylohydrazynowe. W pierwszym kroku sprawdzono wybrane podejście dla pochodnej **19a** (Schemat 97). Wykorzystywana metodologia wymagała wprowadzenia dodatkowego etapu poprzedzającego cyklizację – utworzenia chlorku imidoilowego **21a**. Związek ten miał następnie reagować z aminą, której budowa determinuje rodzaj ugrupowania przyłączonego do triazolowego atomu azotu w docelowym produkcie (**23a**). Jednakże w wyniku reakcji związku **19a** z pentachlorkiem fosforu już po kilku minutach ogrzewania doszło niemal wyłącznie do utworzenia oksadiazolowego odpowiednika **9a**. Próby wydzielenia chlorku imidoilowego **21a** za pomocą chromatografii kolumnowej doprowadziły do uzyskania jedynie śladowych ilości tego związku. Poddanie surowego produktu pośredniego działaniu aniliny (**22a**) zaowocowało co prawda utworzeniem docelowego pierścienia triazolowego, jednak jego oddzielenie od niepożądanego pochodnej oksadiazolowej było niemożliwe. Proces przebadano także dla układu zawierającego grupę metoksyłową (**19b**) oraz nitrową (**19d**) otrzymując analogiczne rezultaty.



Schemat 97. Próba syntezy pochodnych *s*-tetrazyny sprzężonych bezpośrednio z 4*H*-1,2,4-triazolem w reakcji z pochodnymi **19a,b,d**

Poszukując dogodnej procedury syntezy założonych związków, skoncentrowano się na wykorzystaniu otrzymanego wcześniej dihydrazynu **15**. Związek ten poddano reakcji z benzonitrylem (**24**) z nadzieją na utworzenie niepodstawionego na atomie azotu pierścienia (**23i**, Schemat 98). Sprawdzono szereg opisywanych w literaturze rozpuszczalników (etanol, butan-1-ol oraz heksan-1-ol) oraz zasad (węglan potasu, węglan sodu oraz węglan cezu). Jednakże, mimo wielogodzinnego ogrzewania w żadnym z przypadków nie doszło do utworzenia pożądanego produktu końcowego.

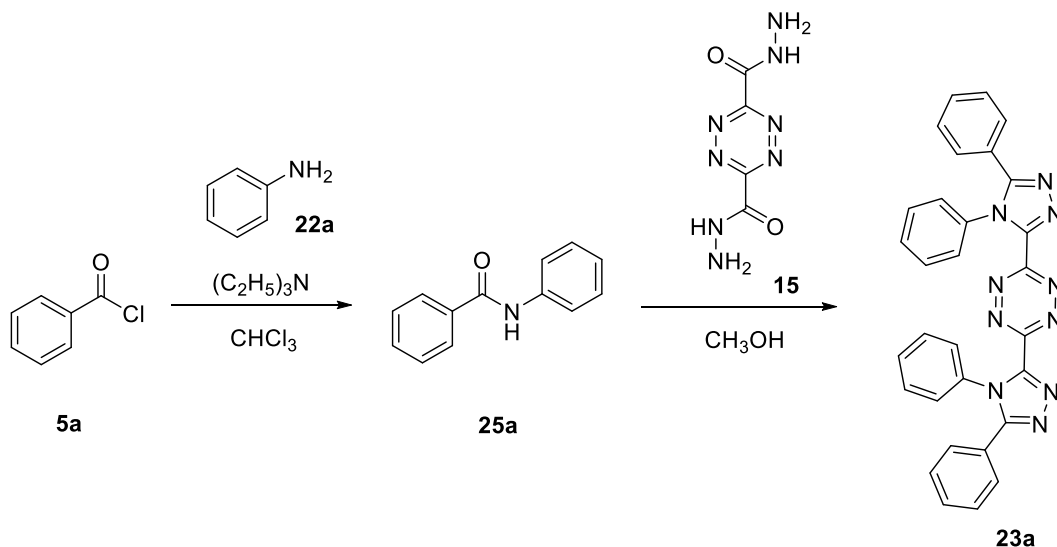


zasada = K_2CO_3 , Na_2CO_3 , CsCO_3

rozpuszczalnik = $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OH}$

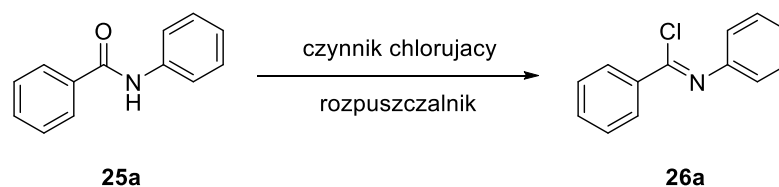
Schemat 98. Próba syntezy pochodnych *s*-tetrazyny sprzężonych bezpośrednio z 4*H*-1,2,4-triazolem w reakcji z benzonitrylem

Dihydrazyd **15** poddano także działaniu *N*-fenylobenzamidu **25a** w metanolu (Schemat 99). Wspomniany amid otrzymano w wyniku reakcji chlorku benzoilu (**5a**) z aniliną (**22a**) w obecności trietyloaminy z wysoką wydajnością (99%). Docelową przemianę z użyciem dihydrazydu **15** prowadzono w temperaturze wrzenia mieszaniny. Proces miał na celu utworzenie produktu zawierającego pierścień aromatyczny przyłączony do triazolowego atomu azotu (**23a**). Niestety również ta reakcja zakończyła się niepowodzeniem.



Schemat 99. Próba syntezy pochodnych *s*-tetrazyny sprzężonych bezpośrednio z 4*H*-1,2,4-triazolem w reakcji z *N*-fenylobenzamidem

W związku z tym postanowiono zmodyfikować badaną metodologię poprzez przeprowadzenie amidu w bardziej reaktywny chlorek imidoilowy (**26a**, Schemat 100). W tym celu wyjściowy *N*-fenylobenzamid **25a** poddano działaniu różnych czynników chlorujących: chlorku tionylu, tlenochlorku fosforu oraz pentachlorku fosforu. Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia mieszaniny przez 24 godziny. Sprawdzone również możliwość syntezy w łagodniejszych warunkach, przy użyciu chlorku oksalilu w obecności 2,6-lutydyny w temperaturze pokojowej. Docelowy chlorek utworzył się w prawie wszystkich przypadkach, jednak najlepsze rezultaty zapewniło ogrzewanie z chlorkiem tionylu prowadzone w toluenie (Tabela 8).



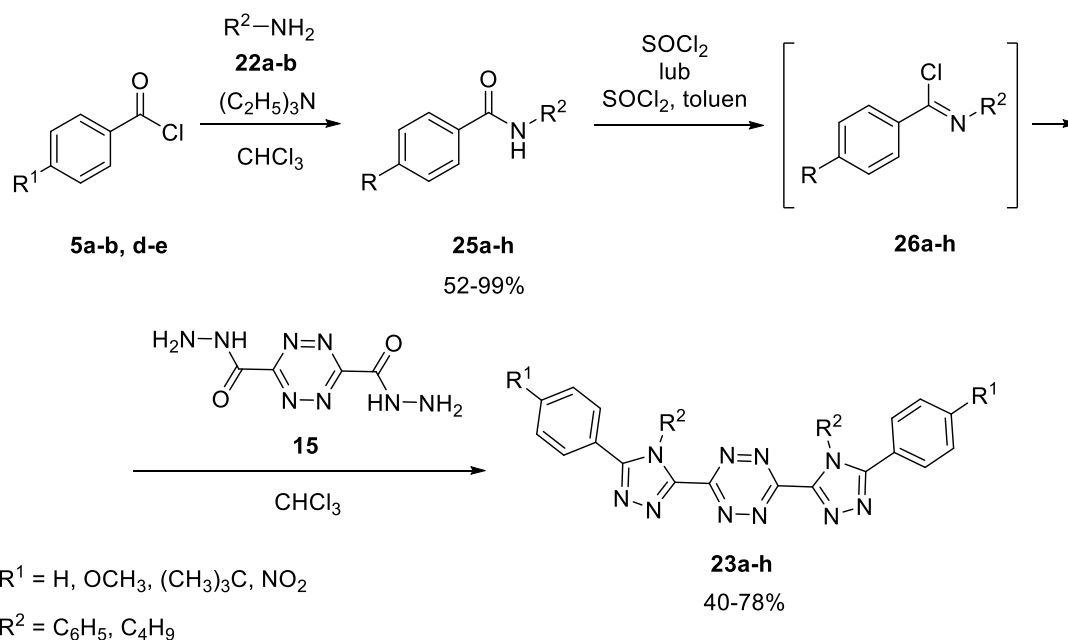
Schemat 100. Dobór warunków syntezy chlorków imidoilowych z amidów

Tabela 8. Dobór warunków syntezy chlorków imidoilowych z amidów

Lp.	Czynnik chlorujący	Rozpuszczalnik	Wydajność [%]
1	SOCl ₂	-	75
2	SOCl ₂	Toluen	99
3	POCl ₃	-	30
4	PCl ₅	Toluen	5
5	Chlorek oksalilu*	Chloroform	-

*reakcja prowadzona z dodatkiem 2,6-lutydyny w temperaturze pokojowej

Tak otrzymany chlorek imidoilowy (**26a**) poddano następnie reakcji z dihydrazidem (**15**) w chloroformie (Schemat 101). Proces prowadzono w temperaturze wrzenia mieszaniny przez 24 godziny. Doprowadziło to do utworzenia docelowego produktu **23a** z wydajnością 45%. Kolejnym krokiem było zbadanie możliwości wykorzystania opracowanej metodologii do otrzymania pozostałych założonych pochodnych (**23b-h**). W tym celu przygotowano serię amidów, których struktura warunkowała również wprowadzenie poszczególnych ugrupowań do produktów końcowych. Wykorzystanie różnorodnych chlorków kwasowych umożliwiło wzbogacenie docelowych związków o ugrupowania o charakterze elektronodonorowym oraz elektroakceptorowym. Z kolei dobór aminy (**22a-b**) determinował rodzaj podstawnika na triazolowym atomie azotu: grupy fenylovej (**23a-d**) lub butylowej (**23e-h**). Otrzymane amidy (**25b-h**) przeprowadzono w chlorki imidoilowe (**26b-h**), przy czym w przypadku związków zawierających grupę butylową lepsze rezultaty uzyskano dla reakcji bez dodatku toluenu, a czas procesu skrócił się do zaledwie 2 godzin. Z uwagi na stosunkowo niską stabilność większości otrzymanych produktów pośrednich, poddano je reakcji z udziałem dihydrazidu (**15**) natychmiast po zakończeniu syntezy, bez oczyszczania. W ten sposób uzyskano wszystkie założone produkty końcowe (**23a-h**) z zadowalającymi wydajnościami (Tabela 9). Najlepsze rezultaty były związane z obecnością grup elektronodonorowych: metoksylovej (68-78%, Tabela 9, pozycje 2 i 6) oraz *tert*-butylowej (59-73%, Tabela 9, pozycje 3 i 7), natomiast w przypadku elektroakceptorowej grupy nitrowej zaobserwowano nieznaczny spadek wydajności (40-42%, Tabela 9, pozycje 4 i 8). Ponadto, nieco lepsze wyniki były charakterystyczne dla układów zawierających łańcuch alifatyczny przyłączony do triazolowego atomu azotu (**23e-h**).



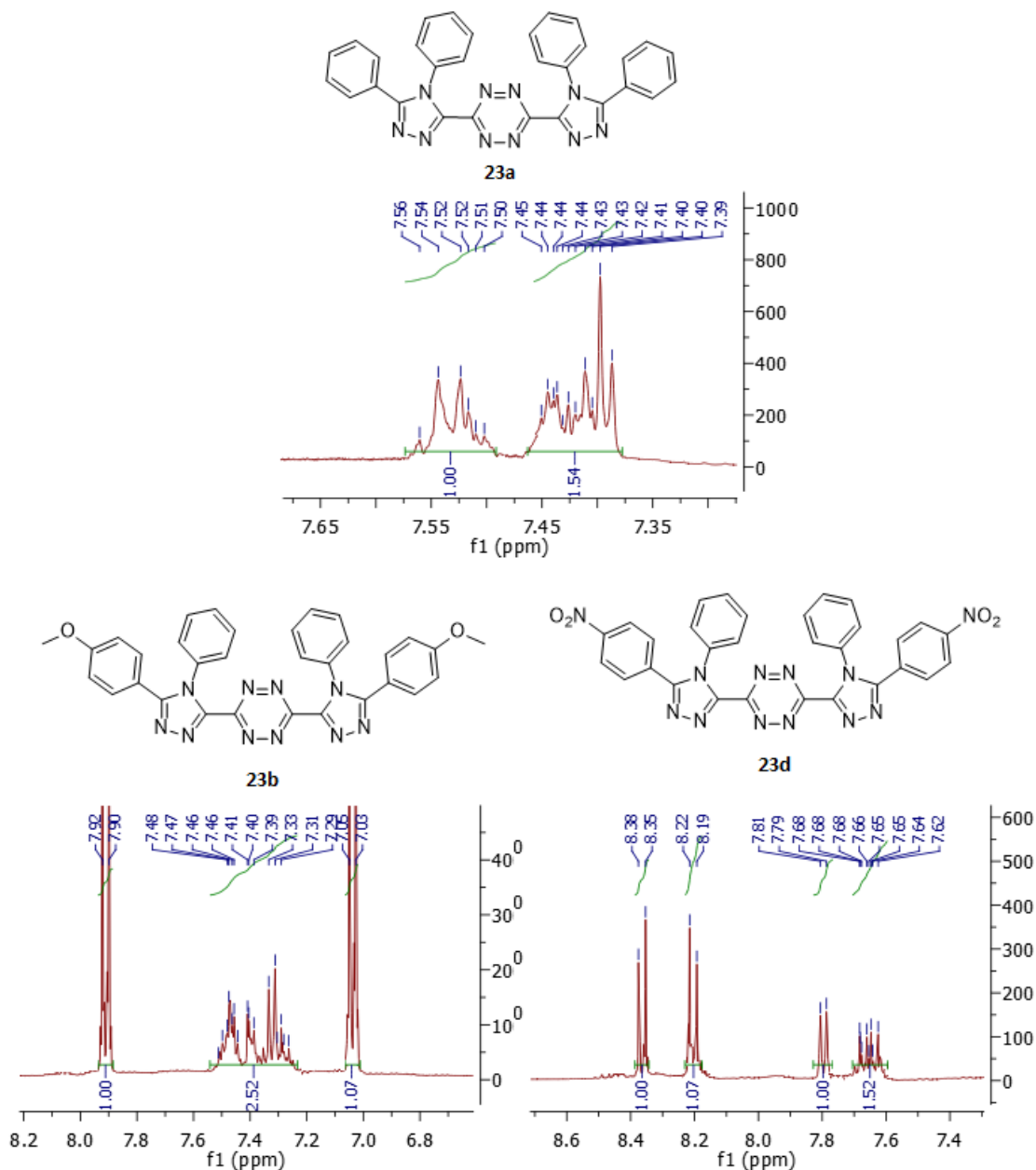
Schemat 101. Synteza pochodnych s-tetrazyny sprzężonych bezpośrednio z 4H-1,2,4-triazolem z wykorzystaniem amidów

Tabela 9. Synteza pochodnych s-tetrazyny sprzężonych bezpośrednio z 4H-1,2,4-triazolem z wykorzystaniem amidów

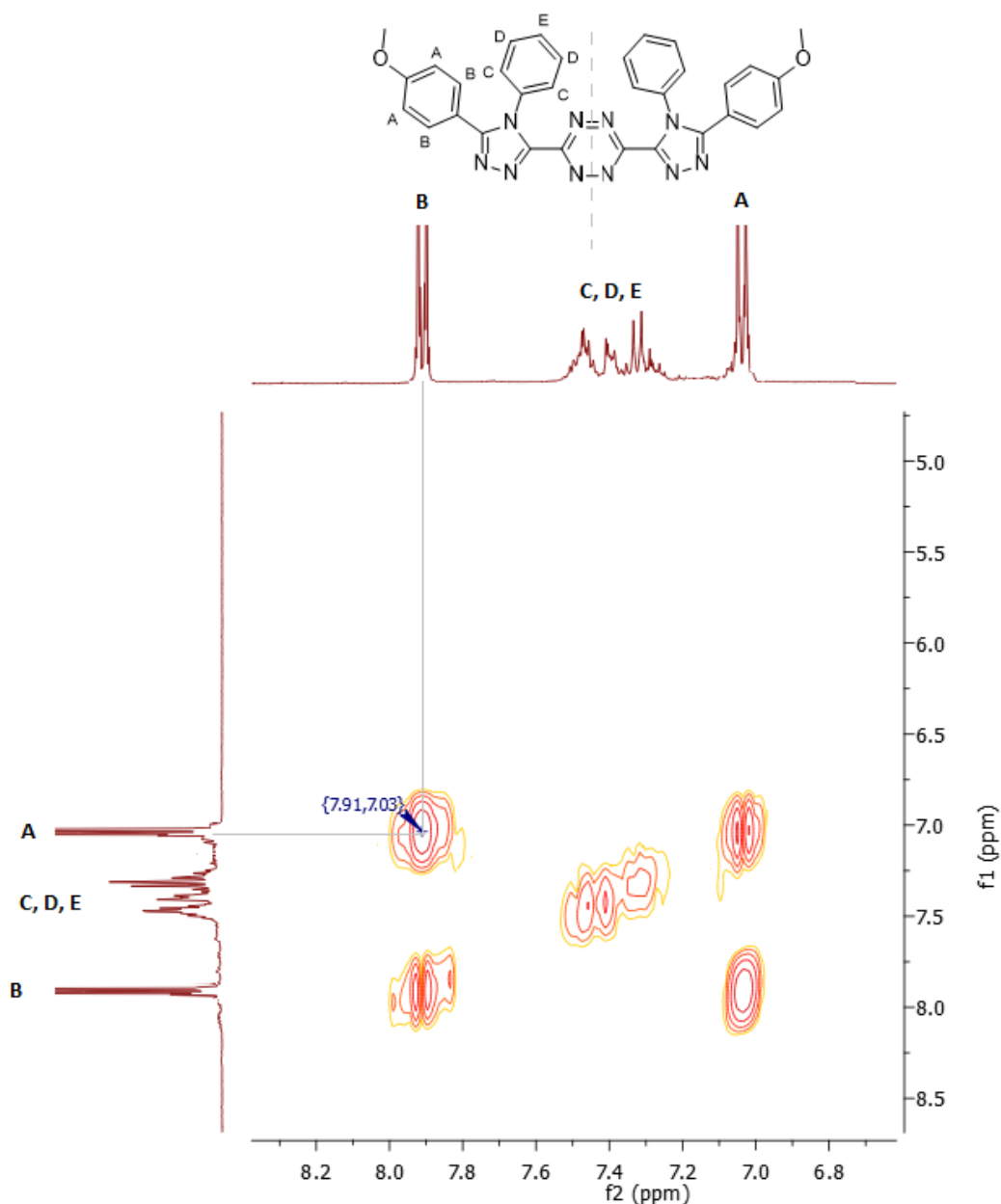
Lp.	R ¹	R ²	Produkt 25	Wydajność [%]	Produkt 23	Wydajność [%]
1	H	C ₆ H ₅	25a	99	23a	45
2	OCH ₃	C ₆ H ₅	25b	82	23b	68
3	C(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅	25c	52	23c	59
4	NO ₂	C ₆ H ₅	25d	53	23d	40
5	H	C ₄ H ₉	25e	86	23e	56
6	OCH ₃	C ₄ H ₉	25f	99	23f	78
7	C(CH ₃) ₃	C ₄ H ₉	25g	96	23g	73
8	NO ₂	C ₄ H ₉	25h	96	23h	42

Struktura produktów końcowych została potwierdzona w oparciu o typowe metody spektroskopowe. W przypadku pochodnych zawierających dodatkowy pierścień benzenowy przyłączony do triazolowego atomu azotu (**23a-d**) na widmach ¹H NMR obserwowano dodatkowe sygnały w obszarze protonów aromatycznych (Rysunek 9). Najczęściej był to szeroki multiplet, którego położenie w większości przypadków było niewrażliwe na obecność dodatkowych ugrupowań. Potwierdza to widmo COSY wykonane dla produktu **25b** (Rysunek 10). Widoczny na nim dublet o najniższym przesunięciu chemicznym (A, 7.04 ppm) odpowiada protonom znajdującym się w pobliżu

grupy metoksyłowej. Dla reprezentowanych przez ten sygnał atomów obserwowano sprzężenie z grupą, której odpowiada drugi z dubletów (B, 7.91 ppm). W związku z tym umiejscowiony pomiędzy nimi multiplet to nałożone na siebie sygnały pochodzące od protonów z pierścienia związanego z azotem. Niewielką zmianę jego przesunięcia chemicznego dla zaobserwowano jedynie po wprowadzeniu elektronoakceptorowego podstawnika nitrowego (**23d**). Wpływ charakteru ugrupowania na przesunięcie chemiczne sygnałów odpowiadających protonom podstawionego pierścienia był analogiczny do zmian obserwowanych dla poprzednich serii związków końcowych.

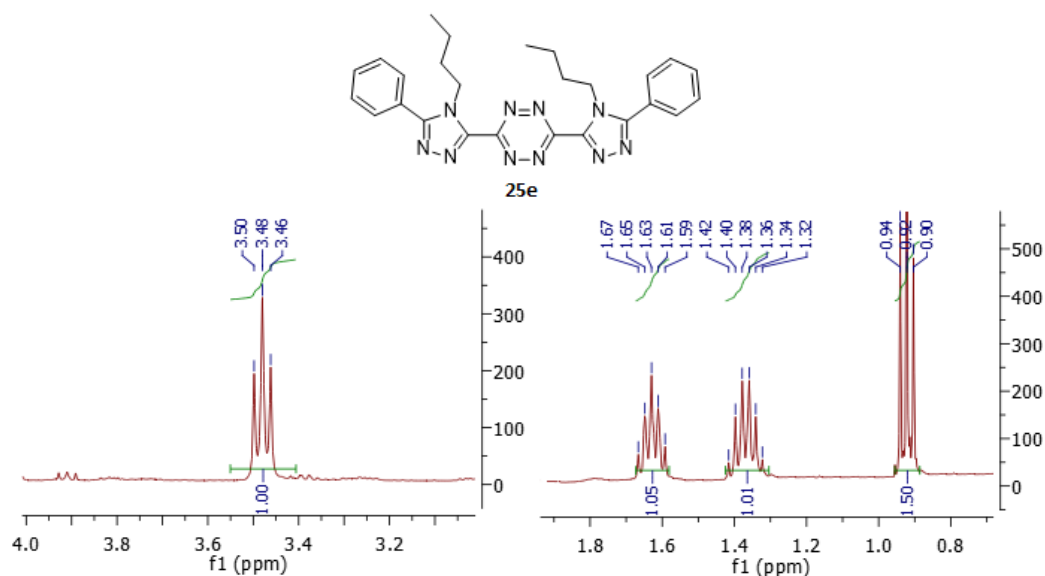


Rysunek 9. Fragmenty widm ^1H NMR wybranych produktów obrazujące rozmieszczenie sygnałów w obszarze aromatyki



Rysunek 10. Fragment widma COSY związku **23b**

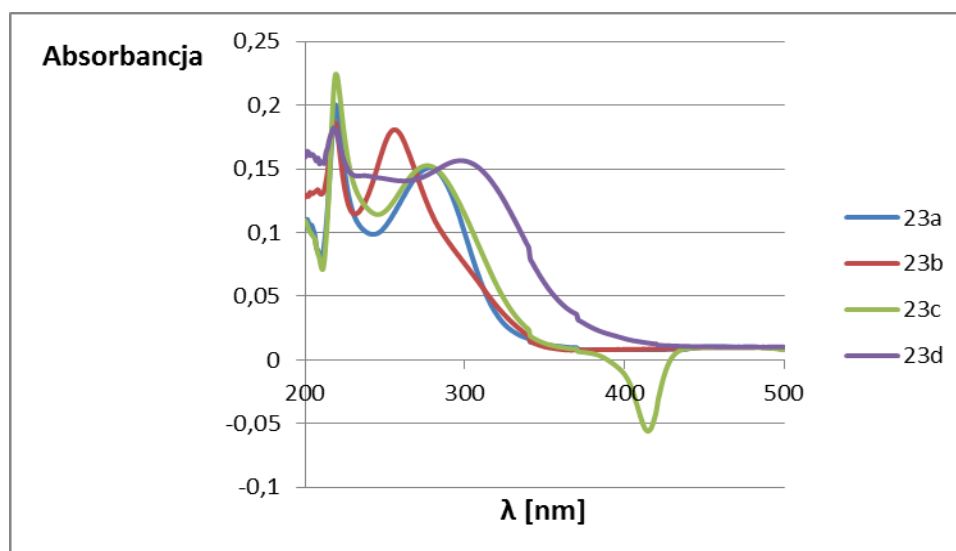
Również na widmach związków posiadających w strukturze łańcuch alifatyczny (**23e-h**) w obszarze protonów aromatycznych widoczne były omówione już zmiany w przesunięciach chemicznych. Protony grupy *n*-butylowej obserwowano w postaci dwóch trypletów (~0.95 ppm, CH₃ oraz ~3.50 ppm, CH₂), sekstetu (~1.40 ppm, CH₂) i pentetu (~1.60 ppm, CH₂, Rysunek 11). Wpływ rodzaju ugrupowania przyłączonego do triazolowego atomu azotu na położenie poszczególnych sygnałów jest trudny do określenia z uwagi na zmianę rozpuszczalnika wykorzystywanego w trakcie analiz.



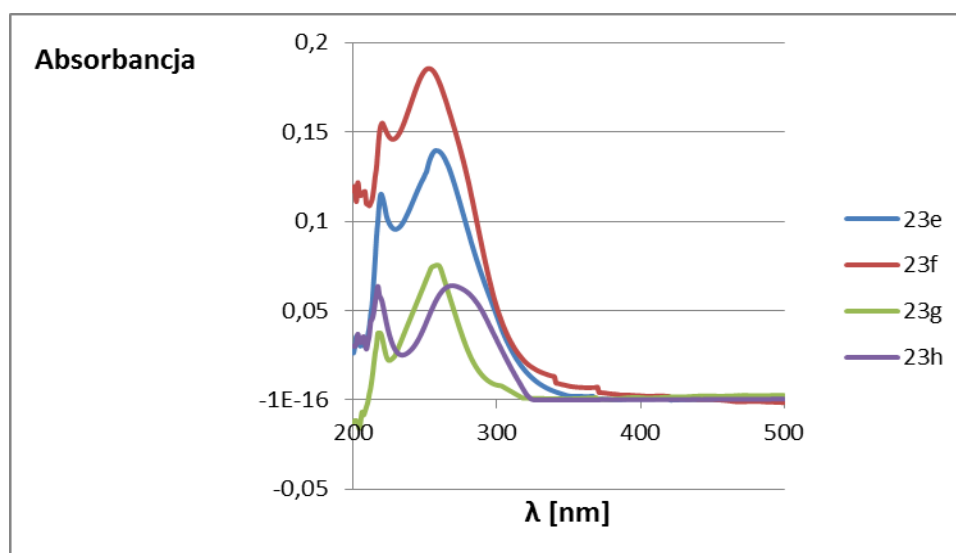
Rysunek 11. Fragment widma ^1H NMR obrazujący rozmieszczenie sygnałów w obszarze alifatyki

Na widmach ^{13}C NMR także nie obserwowano znaczących odstępstw od opisanego wcześniej rozmieszczenia sygnałów. Istotne różnice obejmowały jedynie przesunięcia chemiczne odpowiadające atomom węgla z pierścieni triazolowych (powyżej 140 ppm). W przypadku pochodnych zawierających grupę *n*-butylową pojawiły się dodatkowo sygnały reprezentujące atomy węgla budujące ten podstawnik (~13.9 ppm, ~20.3 ppm, ~31.9 ppm oraz ~40.0 ppm).

Właściwości absorpcyjno-emisyjne są uzależnione zarówno od charakteru ugrupowania przyłączonego do terminalnego pierścienia benzenowego jak i rodzaju podstawnika na triazolowym atomie azotu. W przypadku związków zawierających podstawnik fenyłowy na pierścieniowym atomie azotu (**23a-d**) dla pasma położonego w obszarze dłuższych fal obserwowano przesunięcie batochromowe wynikające z obecności grupy nitrowej, oraz hipsokromowe wywołane przez grupę metoksyłową (Rysunek 12). Dla serii zawierającej łańcuch alifatyczny na pierścieniowym atomie azotu (**23e-h**) położenie poszczególnych pasm absorpcji jest stosunkowo niewrażliwe na wprowadzanie różnorodnych podstawników. Obserwowano natomiast efekt hiperchromowy, za który odpowiada grupa metoksyłowa oraz hipochromowy dla grupy nitrowej i *tert*-butylowej (Rysunek 13).

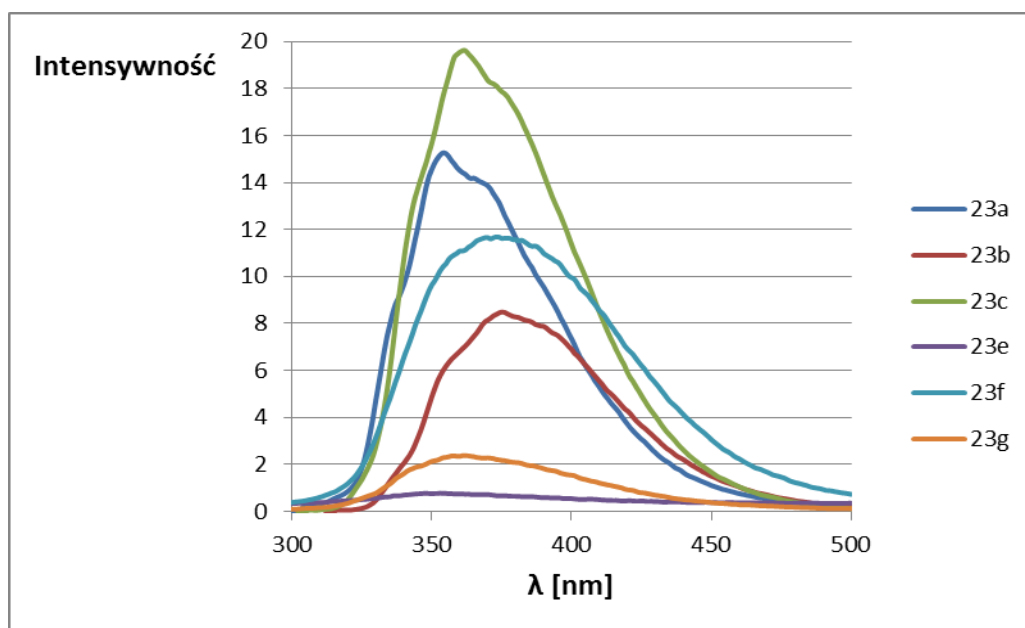


Rysunek 12. Widma absorpcyjne związków zawierających podstawnik fenylowy przyłączony do pierścieniowego atomu azotu (rozpuszczalnik: dichlorometan, $c = 5 \times 10^{-6} M$)



Rysunek 13. Widma absorpcyjne związków zawierających łańcuch alifatyczny przyłączony do pierścieniowego atomu azotu (rozpuszczalnik: dichlorometan, $c = 5 \times 10^{-6} M$)

Niezależnie od ugrupowania przyłączonego do triazolowego atomu azotu obserwowano całkowite wygaszenie fluorescencji w przypadku obecności elektroakceptorowej grupy nitrowej (Tabela 10, pozycje 4 i 8). Dla pozostałych związków utrzymuje się trend wzrostu długości fali odpowiadającej globalnemu maksimum emisji wraz ze wzrostem elektrodonorowego charakteru podstawnika w terminalnym pierścieniu benzenowym ($H < C(CH_3)_3 < OCH_3$, Rysunek 14). W przypadku maksimum wzbudzenia większy wpływ na jego położenie ma rodzaj ugrupowania przyłączonego do azotu. Zmiana tego elementu struktury znajduje swoje odzwierciedlenie także w wartościach wydajności kwantowej fluorescencji. Wprowadzenie łańcucha alifatycznego owocowało pogorszeniem wspomnianego parametru. Wyjątek stanowił związek **23f** zawierający grupę metoksyową (Tabela 10, pozycja 6). Niezależnie od poszczególnych podstawników, w prawie wszystkich przypadkach otrzymano jednak nieco niższe wartości wydajności kwantowej fluorescencji aniżeli dla oksadiazolowych oraz tiadiazolowych analogów.



Rysunek 14. Widma emisyjne związków **23a-c** oraz **23e-g** (rozpuszczalnik: dichlorometan, $c = 5 \times 10^{-6} M$)

Tabela 10. Właściwości absorpcyjno-emisyjne pochodnych s-tetrazyny sprzężonych bezpośrednio z 4H-1,2,4-triazolem

Lp.	Produkt	R ¹	R ²	λ_{abs} [nm]	λ_{ex} [nm]	λ_{em} [nm]	Przesunięcie Stokesa Δ [nm]	Φ
1	23a	H	C ₆ H ₅	278	297	354	76	0.26
2	23b	OCH ₃	C ₆ H ₅	256	309	375	119	0.26
3	23c	C(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅	276	298	362	86	0.30
4	23d	NO ₂	C ₆ H ₅	298	-	-	-	-
5	23e	H	C ₄ H ₉	257	270	353	96	0.07
6	23f	OCH ₃	C ₄ H ₉	253	284	373	120	0.21
7	23g	C(CH ₃) ₃	C ₄ H ₉	259	283	361	102	0.11
8	23h	NO ₂	C ₄ H ₉	269	-	-	-	-

Widma absorpcyjne i emisyjne prowadzono z użyciem roztworów o stężeniu $5 \times 10^{-6} M$, stosując dichlorometan w roli rozpuszczalnika

λ_{abs} – długość fali dla maksimum absorpcji bezpośrednio poprzedzająca λ_{em}

λ_{ex} – długość fali wzbudzenia w globalnym maksimum emisji

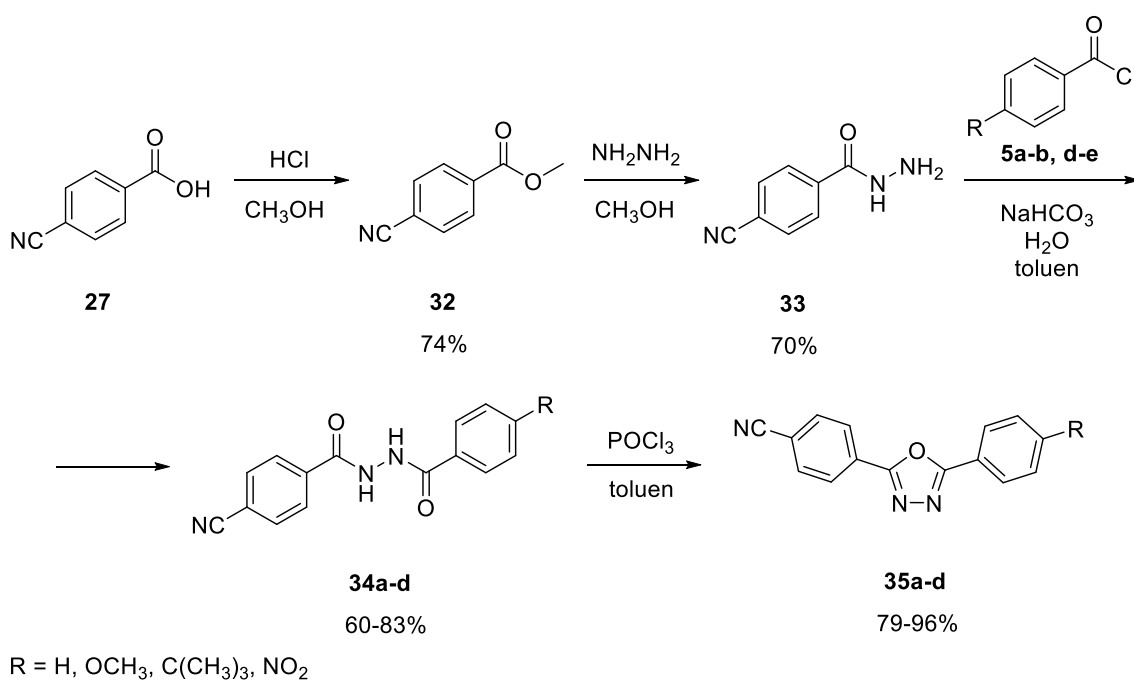
λ_{em} – długość fali emisji w globalnym maksimum emisji

$\Delta = \lambda_{\text{em}} - \lambda_{\text{abs}}$

Φ – wydajność kwantowa fluorescencji wyznaczona zgodnie z metodą opisaną w literaturze.²⁸⁰

Wartość średnia na podstawie pomiarów z użyciem dwóch wzorców: siarczanu chininy²⁸¹ oraz *trans,trans*-1,4-difenylobuta-1,3-dienu²⁸²

Wobec powyższego zdecydowano się zbadać alternatywne podejście, które zakładało utworzenie w pierwszej kolejności pięcioczłonowego pierścienia oksadiazolowego, a dopiero później poddania otrzymanego prekursora reakcji Pinnera. W realizacji tego założenia wzorowano się na syntezie bezpośrednio połączonych układów (**9a-g**), w której znakomicie sprawdziła się metoda z wykorzystaniem hydrazynu i chlorków kwasowych. W związku z tym wyjściowy kwas *p*-cyjanobenzoowy (**27**) poddano estryfikacji metanolem. Przemiana katalizowana kwasem solnym doprowadziła do utworzenia produktu **32** w łagodnych warunkach i z wysoką wydajnością (Schemat 103). Następnie w wyniku ogrzewania z wodzianem hydrazyny w metanolu otrzymano hydrazyd **33**, który poddano reakcji z chlorkami kwasowymi (**5a-b, d-e**). Proces prowadzony był w temperaturze pokojowej, a wydzielający się chlorowódz był neutralizowany bezpośrednio w mieszaninie reakcyjnej dzięki obecności wodorowęglanu sodu. Uzyskane w ten sposób produkty pośrednie **34a-d** poddano cyklizacji do pierścienia 1,3,4-oksadiazolowego pod wpływem działania tlenochlorku fosforu. Zarówno czas ogrzewania jak i wydajność syntezy docelowych prekursorów (**35a-d**) były uzależnione od rodzaju ugrupowania wprowadzonego na etapie reakcji z chlorkami kwasowymi (Tabela 11). Najwyższe wydajności uzyskano w przypadku obecności podstawnika fenyloвого oraz jego pochodnych z grupami o charakterze elektronodonorowym (**35a-c**, 87-96%, Tabela 11, pozycje 1-3), dla których zanotowano również relatywnie krótsze czasy reakcji.

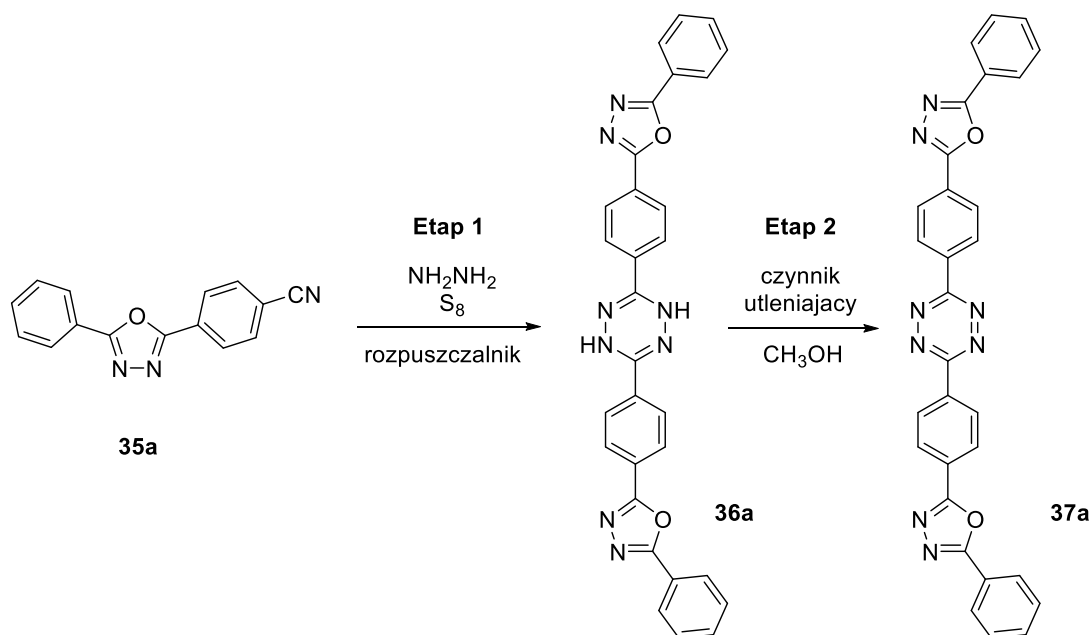


Schemat 103. Synteza prekursorów do reakcji Pinnera zawierających pierścienie 1,3,4-oksadiazolowe

Tabela 11. Synteza produktów pośrednich **34a-d** oraz docelowych prekursorów **35a-d**

Lp.	R	Produkt 34	Wydajność [%]	Produkt 35	Czas ogrzewania [h]	Wydajność [%]
1	H	34a	75	35a	6	96
2	OCH ₃	34b	83	35b	4	98
3	C(CH ₃) ₃	34c	80	35c	5.5	87
4	NO ₂	34d	60	35d	9	79

Otrzymane prekursory 1,3,4-oksadiazolowe, zawierające grupę CN **35a-d** poddano następnie reakcji Pinnera. Dla układu niepodstawionego **35a** (R = H) sprawdzono możliwość przeprowadzenia wspomnianej przemiany zarówno w najczęściej stosowanym etanolu jak i w toluenie (Schemat 104). Taki zabieg miał na celu poprawę rozpuszczalności substratu w mieszaninie reakcyjnej oraz podniesienie temperatury prowadzenia procesu. Utworzoną dihydropochodną (**36a**) otrzymano w obydwu przypadkach, jednak wariant z wykorzystaniem toluenu zaowocował nieco wyższą wydajnością (63%, Tabela 12, pozycja 2). Ostatnim etapem było utlenienie dihydropochodnej do docelowego produktu końcowego **37a**. W celu doboru najlepszego czynnika utleniającego przebadano reakcję z udziałem wodnego roztworu azotanu(III) sodu w środowisku kwasowym, nadtlenek wodoru oraz nadtlenku mocznika, który jest dostępny handlowo w postaci pastylek. W dwóch pierwszych przypadkach udało się uzyskać założoną pochodną, odpowiednio z wydajnością 20% (Tabela 12, pozycja 1) i 65% (Tabela 12, pozycja 2). Niepowodzeniem zakończyły się próby wykorzystania w tego typu reakcji utleniania nadtlenku mocznika (Tabela 12, pozycja 3).

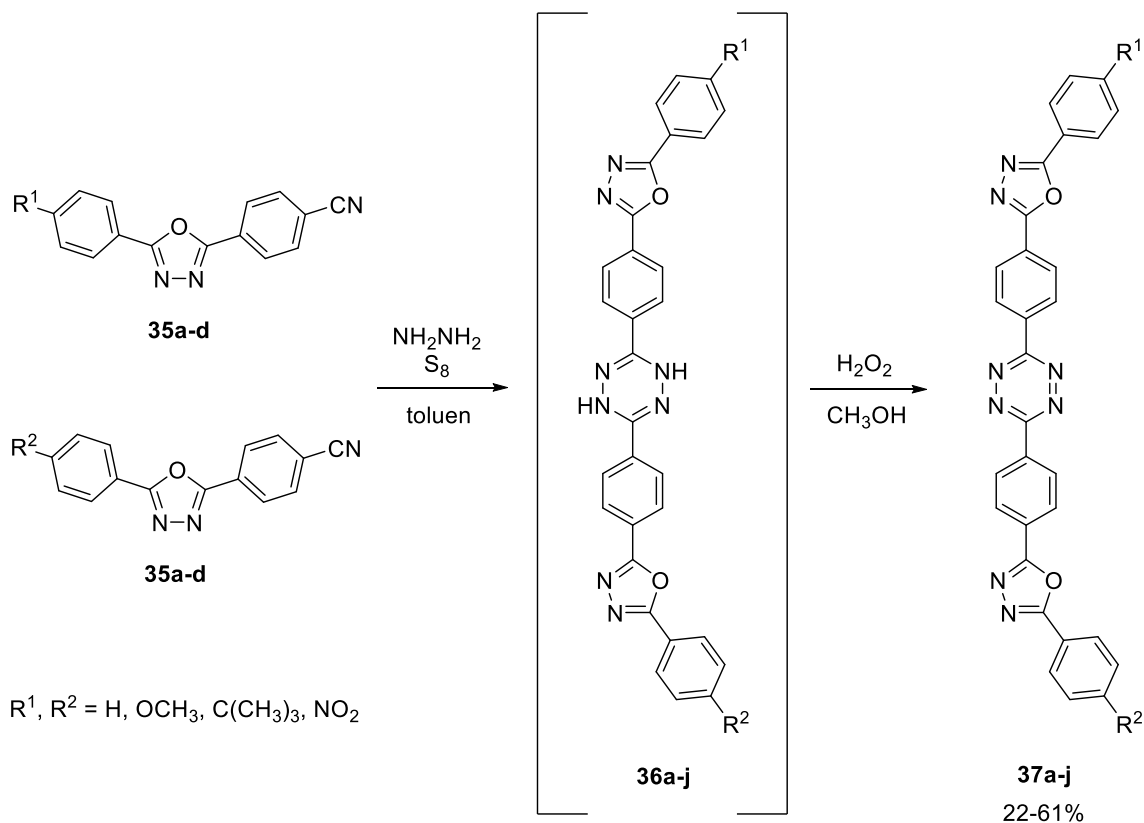


Schemat 104. Dobór warunków prowadzenia reakcji Pinnera oraz następczego utleniania

Tabela 12. Dobór warunków prowadzenia reakcji Pinnera oraz następczego utleniania

Lp.	Etap 1		Etap 2	
	Rozpuszczalnik	36a Wydajność [%]	Czynnik utleniający	37a Wydajność [%]
1	C ₂ H ₅ OH	56	NaNO _{2(aq)} , CH ₃ COOH	20
2	toluen	63	H ₂ O ₂	65
3	-	-	nadtlenek mocznika	-

W związku z otrzymanymi rezultatami pierwszy etap procesu postanowiono realizować z użyciem toluenu, a drugi z zastosowaniem nadtlenku wodoru. Następnie zbadano możliwość przeprowadzenia analogicznych przemian z wykorzystaniem pozostałych prekursorów **35b-d** (Schemat 105). Z uwagi na ograniczoną stabilność pośrednich dihydropochodnych poddano je utlenianiu bez wydzielania. W ten sposób otrzymano kolejne trzy symetryczne produkty docelowe (**37b-d**) z zadowalającymi wydajnościami (22-61%, Tabela 13, pozycje 2-4). Opracowaną metodologię wykorzystano także do syntezy układów niesymetrycznych stosując prekursory **35a-d** w stosunku molowym 1:1. Również w tym przypadku z powodzeniem otrzymano wszystkie założone produkty końcowe (**37e-j**) z wydajnościami 29-57% (Tabela 13, pozycje 5-10). Najniższe wydajności były charakterystyczne dla związków zawierających elektronoakceptorowe ugrupowanie nitrowe (29-33%, Tabela 13, pozycje 7, 9, 10). Zmniejszenie gęstości elektronowej na karbonitrylowym atomie węgla powinno być korzystne z uwagi na wzrost podatności na atak wolnej pary elektronowej pochodzącej z atomu azotu cząsteczki hydrazyny. Jednak konsekwencją zbyt drastycznego wyciągania elektronów może być również destabilizacja otrzymanywanego układu, co najprawdopodobniej jest przyczyną obserwowanego pogorszenia wydajności.^{181,284,285} Warto również zauważyć, że zarówno w stosowanym prekursorze **35d** jak i produktach transformacji z jego użyciem (**37d, g, i, j**) za spadek gęstości elektronowej odpowiada nie tylko grupa nitrowa, ale również elektronoakceptorowy pierścień 1,3,4-oksadiazolowy. Takie połączenie wywołuje najwyraźniej zbyt silny efekt destabilizacyjny.



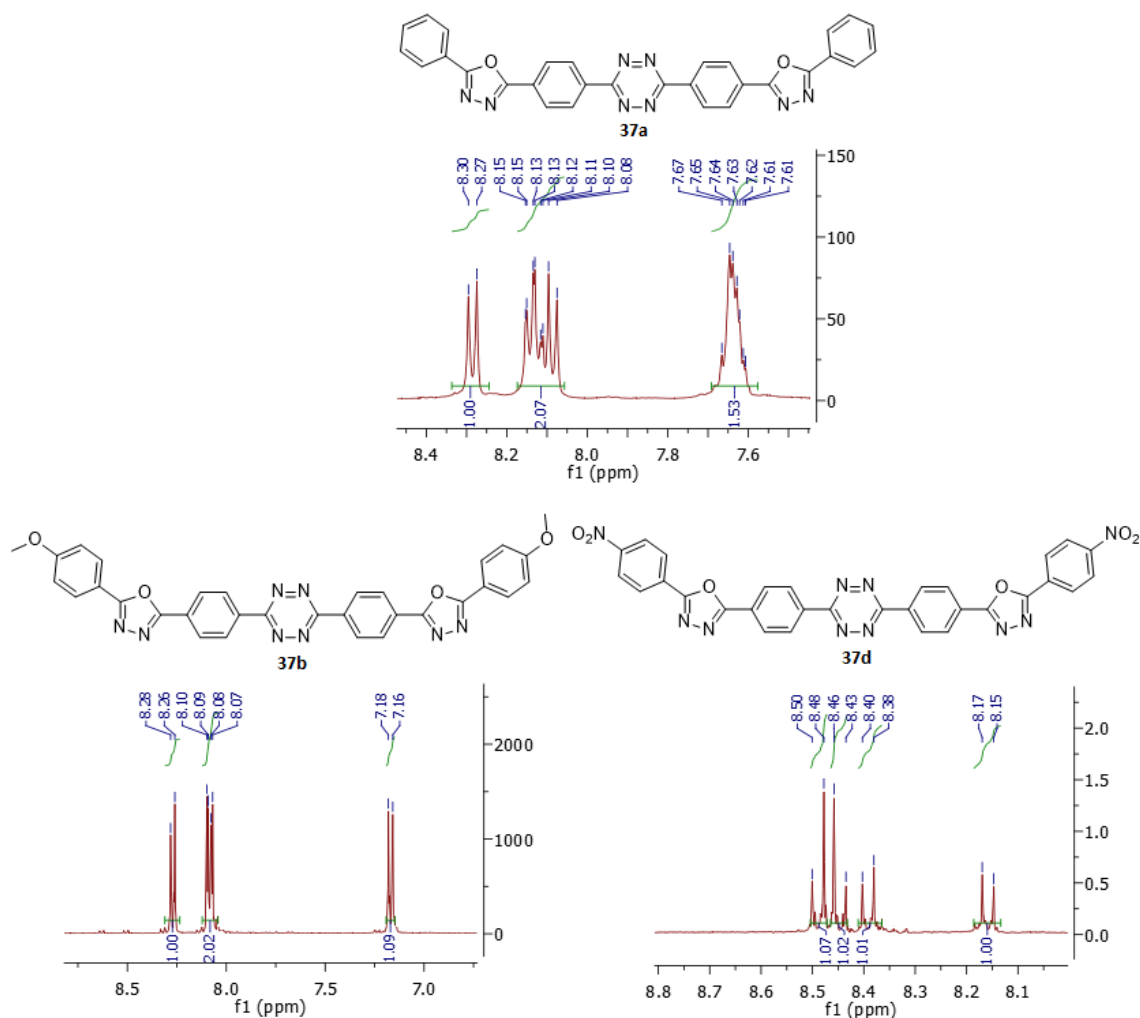
Schemat 105. Synteza pochodnych s-tetrazyny połączonych poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z 1,3,4-oksadiazolem

Tabela 13. Synteza pochodnych s-tetrazyny połączonych poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z 1,3,4-oksadiazolem

Lp.	R ¹	R ²	Produkt	Wydajność* [%]
1	H	H	37a	41
2	OCH ₃	OCH ₃	37b	61
3	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	37c	47
4	NO ₂	NO ₂	37d	22
5	H	OCH ₃	37e	42
6	H	C(CH ₃) ₃	37f	38
7	H	NO ₂	37g	33
8	OCH ₃	C(CH ₃) ₃	37h	57
9	OCH ₃	NO ₂	37i	31
10	C(CH ₃) ₃	NO ₂	37j	29

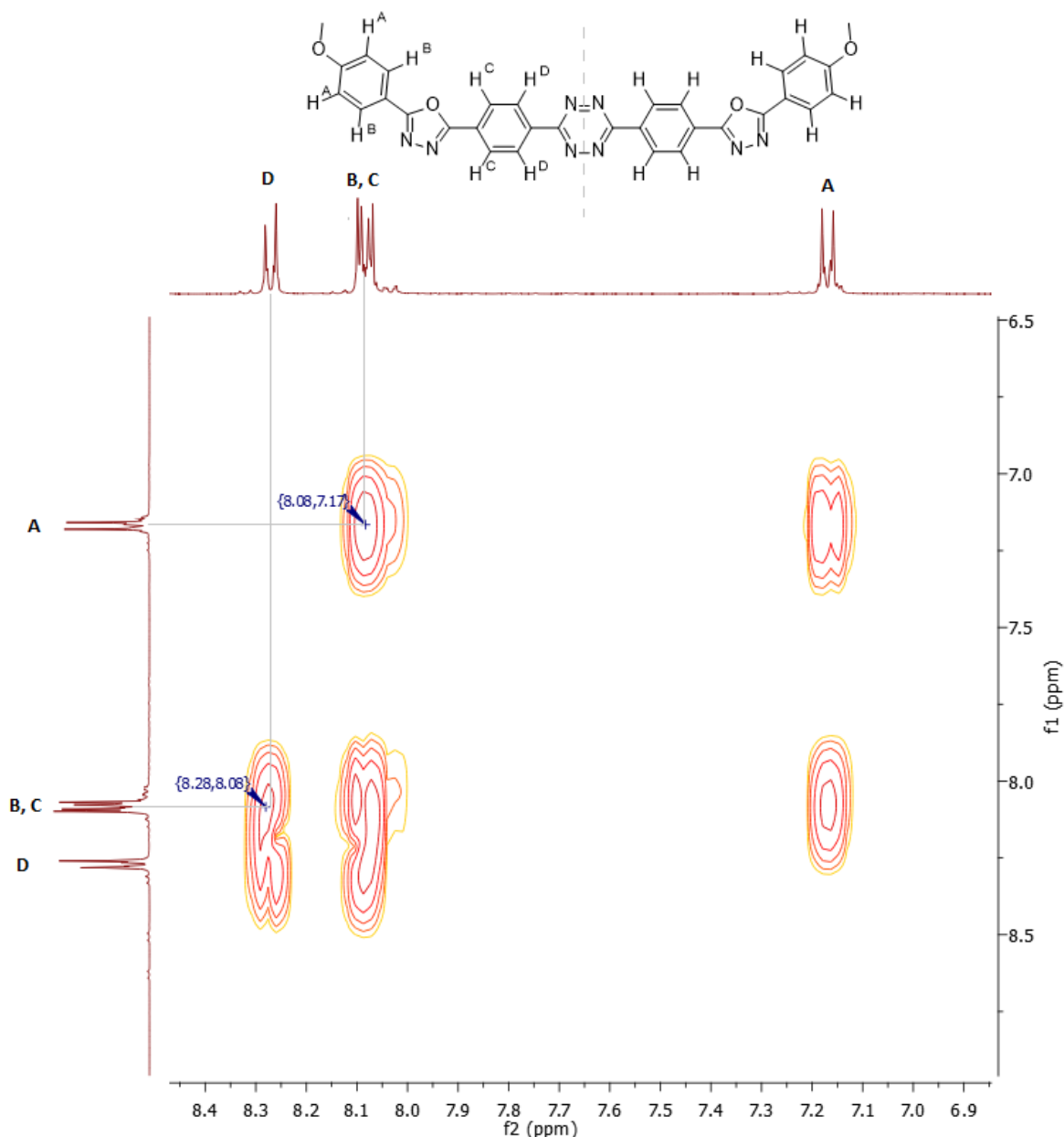
*Sumaryczna wydajność po dwóch etapach

Podobnie jak w przypadku serii z bezpośrednio połączonymi heterocyklami najważniejszą częścią widm ^1H NMR produktów końcowych (**37a-j**) jest zakres charakterystyczny dla protonów aromatycznych. Również tym razem obserwowano wpływ efektów elektronowych podstawników i pierścieni heterocyklicznych na poszczególne przesunięcia chemiczne (Rysunek 15). Dla symetrycznych układów obserwowano zredukowaną o połowę liczbę sygnałów. Dla modelowego związku **37a** najniższe przesunięcie (7.61-7.67 ppm) obserwowano dla multipletu reprezentującego najprawdopodobniej 6 protonów (po 3 z każdego z dwóch terminalnych pierścieni benzenowych). Pozostałe dwa sygnały (multiplet i dublet) były położone w obszarze niższego pola (odpowiednio przy 8.08-8.15 ppm i 8.29 ppm), co jest rezultatem bliskiego sąsiedztwa silnie elektroujemnych atomów azotu oraz tlenu. Ich występowanie jest charakterystyczne również w terminalnie podstawionych układach **37a** ($\text{R} = \text{OCH}_3$) oraz **37d** ($\text{R} = \text{NO}_2$), w których sygnały reprezentujące analogiczne protony znajdują się powyżej 8 ppm. Porównując widma związków **37a** i **37b** widoczny jest wpływ elektronodonorowej grupy metoksyłowej, którego konsekwencją jest pojawienie się dubletu przy około 7.2 ppm. Z kolei w przypadku wprowadzenia elektronoakceptorowej grupy nitrowej (**37d**) wszystkie sygnały pojawiają się powyżej 8 ppm. Widma związków niesymetrycznych również ukazują wpływ poszczególnych efektów elektronowych, jednak z uwagi na częste nakładanie się sygnałów (głównie tych odpowiadających protonom w sąsiedztwie heterocykli) ich dokładna analiza jest utrudniona. W obszarze protonów alifatycznych występują jedynie singlety pochodzące od ugrupowań przyłączonych do terminalnych pierścieni benzenowych, a ich położenie jest analogiczne do opisywanych wcześniej serii pochodnych (około 1.3 ppm dla grupy *tert*-butylowej oraz około 3.9 ppm dla grupy metoksyłowej).



Rysunek 15. Fragmenty widm związków **37a**, **37b** oraz **37d**

W celu dokładniejszego przyporządkowania sygnałów do poszczególnych grup protonów wykonano również widmo COSY dla związku **37b** (Rysunek 16). Na jego podstawie można wnioskować, że multiplet pojawiający się w zakresie 8.07-8.10 ppm najprawdopodobniej odpowiada protonom sąsiadującym z pierścieniem 1,3,4-oksadiazolowym (**B** oraz **C**). Na widmie widoczne są sprzężenia wspomnianych atomów zarówno z protonami reprezentowanymi przez sygnał o najwyższym przesunięciu (**D**) jak i najniższym spośród występujących w zakresie aromatyki (**A**). Dublet pojawiający się w obszarze najniższego pola (**D**) odpowiada zatem protonom sąsiadującym z pierścieniem *s*-tetrazynowym.

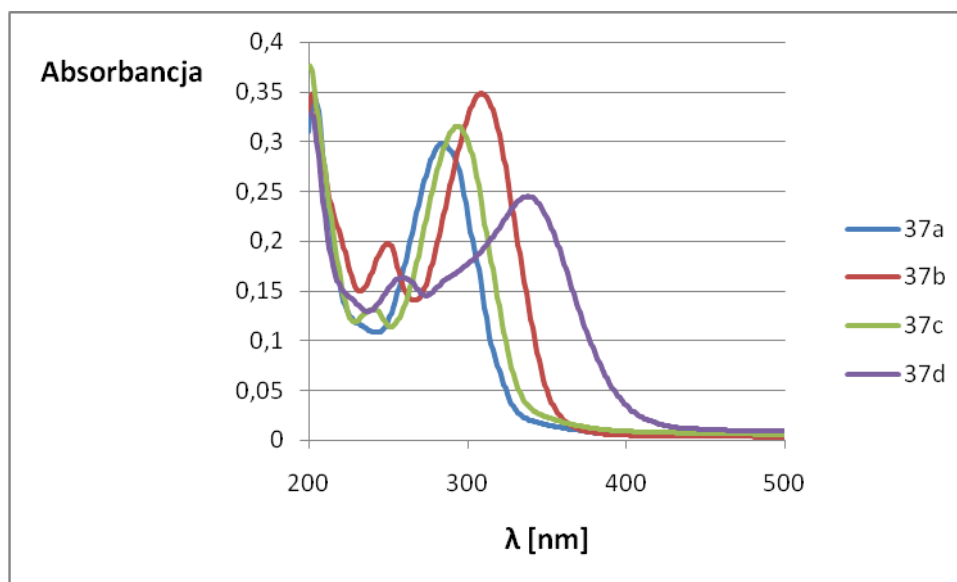


Rysunek 16. Fragment widma COSY związku **37b**

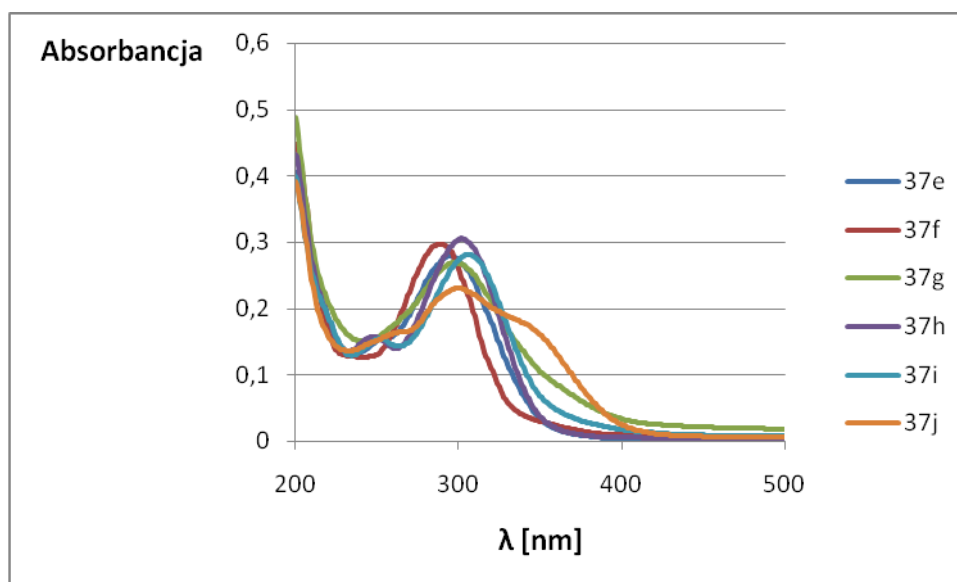
Widma ^{13}C NMR są podobne do uzyskiwanych dla serii z bezpośrednio połączonymi heterocyklami **9a-g**, przy czym pojawiają się dodatkowe sygnały w obszarze protonów aromatycznych. Najbardziej diagnostyczne sygnały w widmach związków **37a-j** odpowiadają atomom węgla z pierścieni oksadiazolowych oraz tetrazynowego (powyżej 160 ppm). Charakterystyczne przesunięcia chemiczne pojawiające się po wprowadzeniu poszczególnych podstawników (zarówno w obszarze wysokiego jak i niskiego pola) także przyjmowały wartości analogiczne do poprzednio opisanych (około 162 i 55 ppm w przypadku obecności grupy metoksyłowej, 155, 35 i 31 ppm dla grupy *tert*-butylowej oraz 149 ppm dla grupy nitrowej). Również w tym przypadku dla układów symetrycznych obserwowano zredukowaną liczbę sygnałów.

Wszystkie produkty końcowe przebadano pod kątem właściwości absorpcyjno-emisyjnych. Na widmach absorcyjnych symetrycznych produktów obserwowano efekt batochromowy, będący rezultatem obecności dodatkowych ugrupowań przyłączonych do terminalnych pierścieni benzenowych (Rysunek 17). Najsilniejszy

wpływ na położenie maksimum absorpcji miała grupa nitrowa (**37d**), a najsłabszy *tert*-butylowa (**37c**). W przypadku układów niesymetrycznych występowały również różnice w położeniu poszczególnych pasm, jednak były one stosunkowo niewielkie (Rysunek 18).



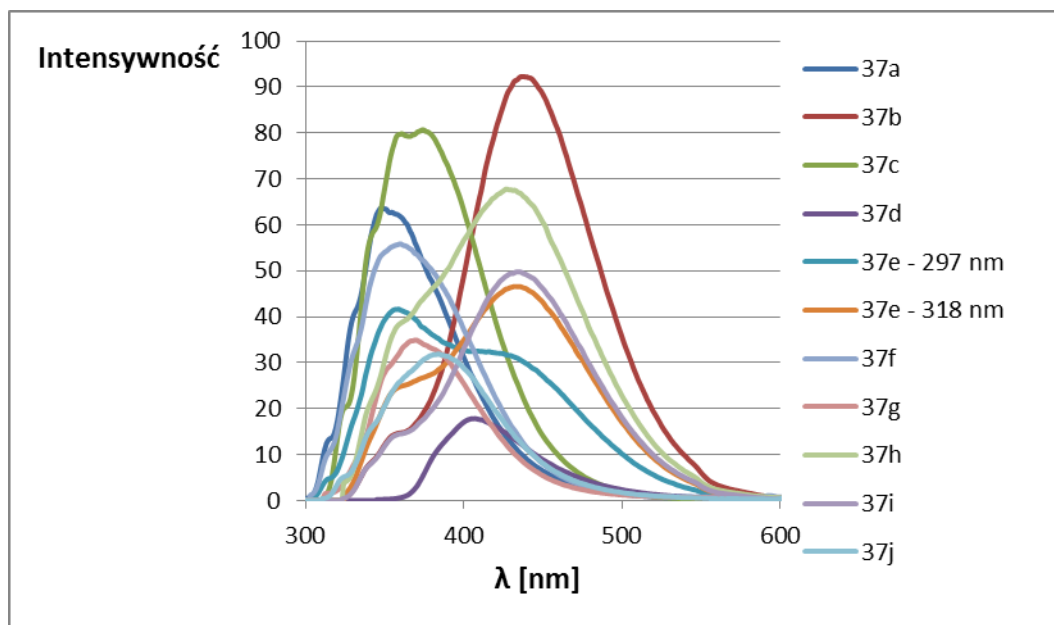
Rysunek 17. Widma absorpcyjne symetrycznych układów **37a-d** (rozpuszczalnik: metanol, $c = 5 \times 10^{-6} M$)



Rysunek 18. Widma absorpcyjne niesymetrycznych układów **37e-j** (rozpuszczalnik: metanol, $c = 5 \times 10^{-6} M$)

Na widmach fluorescencji związków **37a**, **37c**, **37f** oraz **37g** obserwowano jedno maksimum fluorescencji, natomiast dla produktu **37e** pojawiły się dwa maksima. W przypadku pochodnych **37b**, **37d**, **37h**, **37i** oraz **37j** obecne było drugie, słabsze maksimum lokalne, jednak zostało ono częściowo pokryte przez maksimum globalne. Niestety jednoznaczne wyznaczenie długości fali wzbudzenia i emisji dla poszczególnych maksimów lokalnych nie było możliwe. Powodem były duże różnice w natężeniu

maksimów globalnych i lokalnych, a także ich znaczne nakładanie się. Produkty końcowe zawierające grupę metoksyową (**37b**, **37e**, **37h** oraz **37i**) emitują światło widzialne, natomiast pozostałe światło ultrafioletowe (Rysunek 19). Podobnie jak w przypadku układów zawierających bezpośrednio połączone heterocykle, najwyższe wartości wydajności kwantowej fluorescencji obserwowano dla związków zawierających jedynie ugrupowania elektronodonorowe (Tabela 14, pozycje 2, 3, 5, 6 i 8). Obecność elektronoakceptorowej grupy nitrowej zmniejsza gęstość elektronową w układzie sprzężonym, a co za tym idzie również populację wzbudzanych elektronów. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia nie tylko absorpcji, ale również emisji (Tabela 14, pozycje 4, 7, 9, 10).



Rysunek 19. Widma emisyjne związków **37a-j** (rozpuszczalnik: metanol, $c = 5 \times 10^{-6} M$)

Tabela 14. Właściwości absorpcyjno-emisyjne pochodnych *s*-tetrazyny sprzężonych poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z 1,3,4-oksadiazolem

Lp.	Produkt	R ¹	R ²	λ_{abs} [nm]	λ_{ex} [nm]	λ_{em} [nm]	Przesunięcie Stokesa Δ [nm]	Φ
1	37a	H	H	284	294	348	64	0.46
2	37b	OCH ₃	OCH ₃	309	318	438	129	0.60
3	37c	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	294	304	374	80	0.58
4	37d	NO ₂	NO ₂	338	338	407	69	0.14
5	37e	H	OCH ₃	295	297 318	359 432	64 137	0.30 0.44
6	37f	H	C(CH ₃) ₃	289	296	359	70	0.40

Lp.	Produkt	R ¹	R ²	λ_{abs} [nm]	λ_{ex} [nm]	λ_{em} [nm]	Przesunięcie Stokesa Δ [nm]	Φ
7	37g	H	NO ₂	298	305	370	72	0.26
8	37h	OCH ₃	C(CH ₃) ₃	302	317	427	125	0.53
9	37i	OCH ₃	NO ₂	306	316	435	129	0.38
10	37j	C(CH ₃) ₃	NO ₂	300	303	384	84	0.26

Widma absorpcyjne i emisyjne prowadzono z użyciem roztworów o stężeniu $5 \times 10^{-6} \text{M}$, stosując metanol w roli rozpuszczalnika

λ_{abs} – długość fali dla maksimum absorpcji bezpośrednio poprzedzająca λ_{em}

λ_{ex} – długość fali wzbudzenia w globalnym maksimum emisji

λ_{em} – długość fali emisji w globalnym maksimum emisji

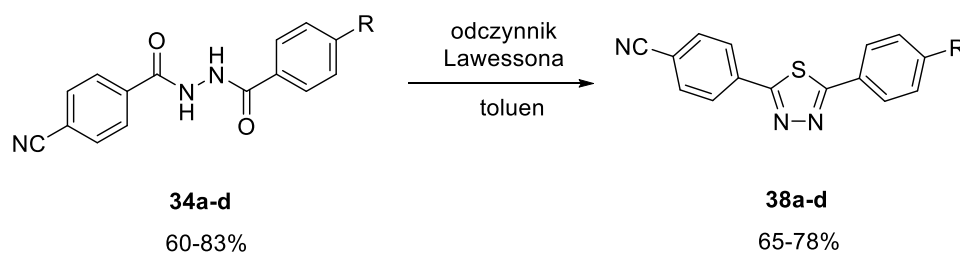
$\Delta = \lambda_{\text{em}} - \lambda_{\text{abs}}$

Φ – wydajność kwantowa fluorescencji wyznaczona zgodnie z metodą opisaną w literaturze.²⁸⁰

Wartość średnia na podstawie pomiarów z użyciem dwóch wzorców: siarczanu chininy²⁸¹ oraz *trans,trans*-1,4-difenylobuta-1,3-dienu²⁸²

6. Pochodne zawierające pierścień *s*-tetrazynowy połączony poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z 1,3,4-tiadiazolem

Użyteczność opracowanej ścieżki syntetycznej zbadano także dla układów zawierających pierścień 1,3,4-tiadiazolowy. W tym celu otrzymane wcześniej produkty pośrednie **34a-d** poddano reakcji cyklizacji zastępując tlenochlorek fosforu odczynnikiem Lawessonna (Schemat 106). W wyniku kilkugodzinnego ogrzewania w toluenie otrzymano szereg założonych prekursorów **38a-d** z wysokimi wydajnościami, chociaż wartości te były nieco niższe niż dla oksadiazolowych analogów. Ponadto, przemiana wymagała dłuższego prowadzenia procesu, przy czym utrzymała się zależność, zgodnie z którą najdłuższy czas reakcji oraz najniższa wydajność jest konsekwencją obecności elektronoakceptorowej grupy nitrowej (Tabela 15, pozycja 4).



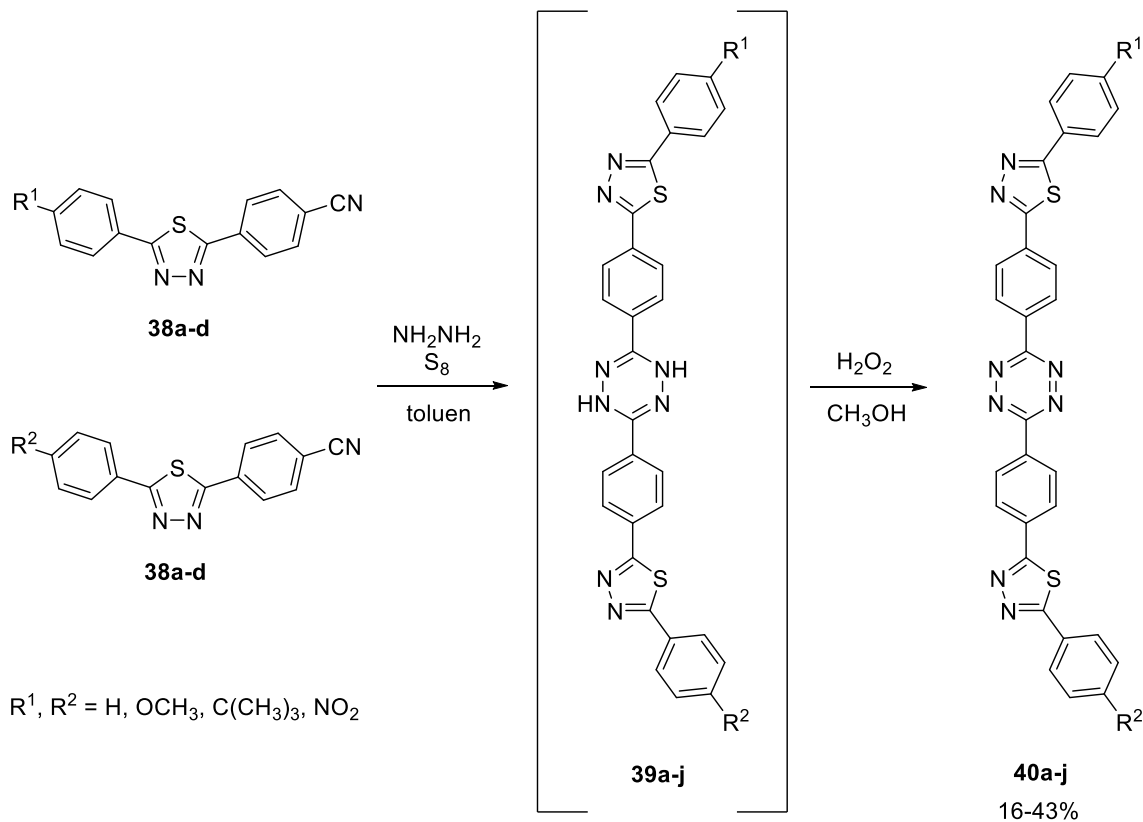
R = H, OCH₃, C(CH₃)₃, NO₂

Schemat 106. Synteza prekursorów do reakcji Pinnera zawierających pierścień 1,3,4-tiadiazolowy

Tabela 15. Synteza tiadiazolowych prekursorów **38a-d**

Lp.	R	Produkt 38	Czas ogrzewania [h]	Wydajność [%]
1	H	38a	10	70
2	OCH ₃	38b	7	78
3	C(CH ₃) ₃	38c	9.5	74
4	NO ₂	38d	12	65

Kolejnym etapem było wykorzystanie tak przygotowanych prekursorów **38a-d** w reakcji Pinnera (Schemat 107). Podobnie jak poprzednio jako czynnik aktywujący zastosowano siarkę. Również analogicznie do wcześniejszej przemiany lepsze rezultaty przyniosło ogrzewanie mieszaniny w toluenie (36%) niż w etanolu (21%). Utworzone w ten sposób dihydropochodne (**39a-j**) poddano utlenianiu bez wydzielania. W rezultacie otrzymano szereg symetrycznych (**40a-d**) i niesymetrycznych (**40e-j**) produktów końcowych zawierających przyłączone do terminalnego pierścienia ugrupowania o charakterze elektronodonorowym oraz elektronoakceptorowym. Również w tym przypadku wydajności były nieco niższe niż dla analogicznych pochodnych zawierających 1,3,4-oksadiazol, a najlepsze rezultaty uzyskano w przypadku obecności podstawników zwiększających gęstość elektronową (Tabela 16).



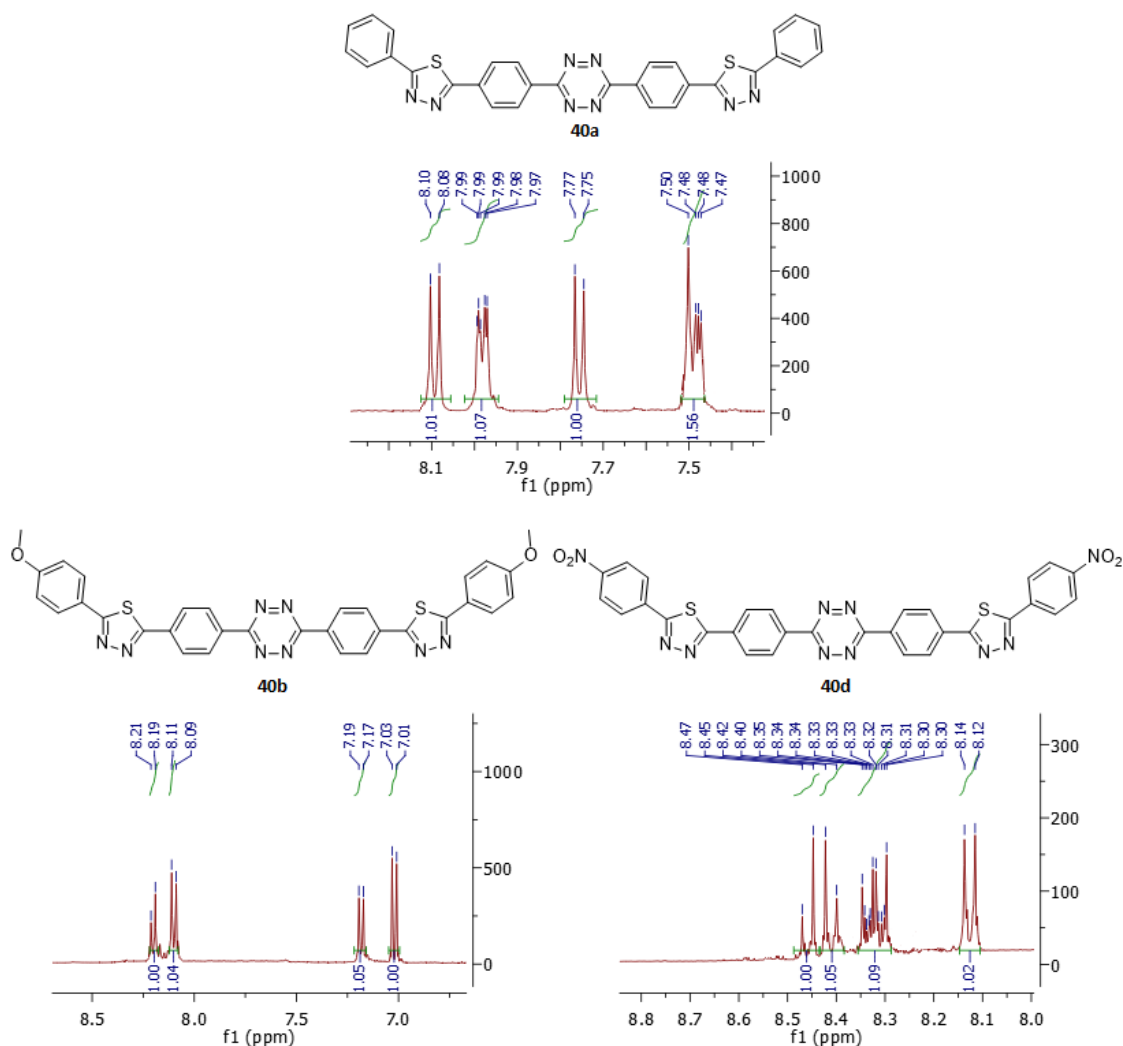
Schemat 107. Synteza pochodnych s-tetrazyny połączonych poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z 1,3,4-tiadiazolem

Tabela 16. Synteza pochodnych *s*-tetrazyny połączonych poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z 1,3,4-tiadiazolem

Lp.	R ¹	R ²	Produkt 40	Wydajność* [%]
1	H	H	40a	36
2	OCH ₃	OCH ₃	40b	43
3	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	40c	34
4	NO ₂	NO ₂	40d	16
5	H	OCH ₃	40e	29
6	H	C(CH ₃) ₃	40f	18
7	H	NO ₂	40g	18
8	OCH ₃	C(CH ₃) ₃	40h	39
9	OCH ₃	NO ₂	40i	20
10	C(CH ₃) ₃	NO ₂	40j	19

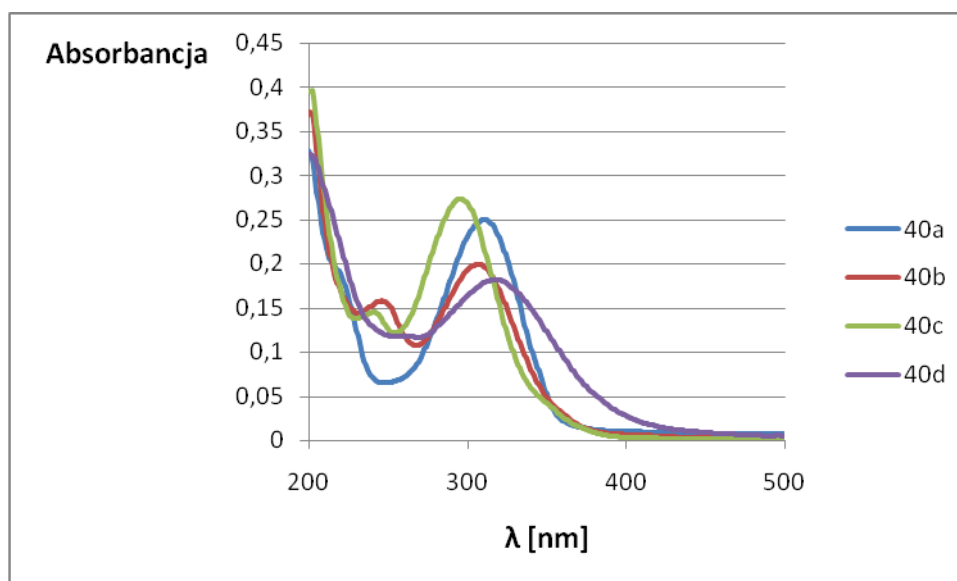
*Sumaryczna wydajność po dwóch etapach

Zarówno widma ¹H jak i ¹³C NMR otrzymanych produktów **40a-j** były mocno zbliżone do uzyskanych wcześniej odpowiedników 1,3,4-oksadiazolowych **37a-j**, a ich analiza koncentruje się w obrębie obszaru protonów aromatycznych (Rysunek 20). Subtelne różnice w położeniu niektórych sygnałów wynikają prawdopodobnie z niższej elektroujemności siarki względem tlenu. W konsekwencji obserwowano nie tylko nieznaczne zmiany w przesunięciach chemicznych odpowiadających protonom sąsiadującym z heterocyklami, ale również silniejszy wpływ elektronodonorowej grupy metoksylowej. W przypadku modelowego układu **40a** najniższe przesunięcie na widmie wodorowym (7.47-7.50 ppm) było charakterystyczne dla multipletu reprezentującego 6 protonów z dwóch terminalnych podstawników fenylowych. Wyższe przesunięcia (7.76, 7.97-7.99 i 8.09 ppm) odpowiadały natomiast protonom sąsiadującym z heterocyklami. Obecność grupy metoksylowej (**40b**) ponownie wiązała się z występowaniem sygnałów w obrębie wyższego pola (7.02 i 7.18 ppm), a podstawnik nitrowy (**40d**) wywołał przeciwny efekt, w wyniku którego wszystkie sygnały znajdowały się powyżej 8 ppm. Na widmach węglowych najbardziej diagnostyczne sygnały obserwowano powyżej 160 ppm, które odpowiadają atomom węgla obecnym w pierścieniach heterocyklicznych. Charakterystyczne przesunięcia towarzyszyły także wprowadzeniu dodatkowych podstawników (około 162 i 55 ppm dla grupy metoksylowej, 155, 35 i 31 ppm dla grupy *tert*-butylowej oraz 152 ppm dla grupy nitrowej).



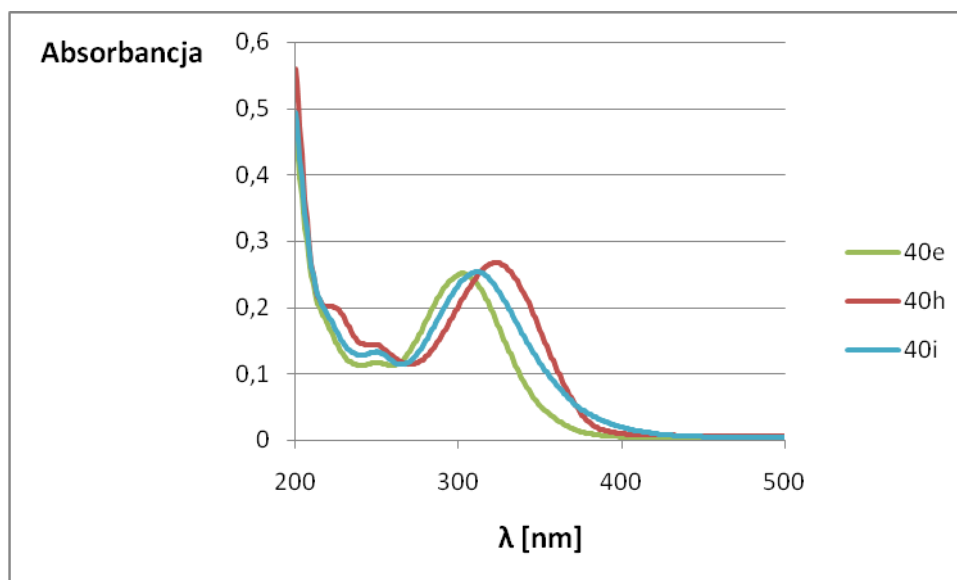
Rysunek 20. Fragmenty widm związków **40a**, **40b** oraz **40d**

Otrzymana seria sprzężonych pośrednio pochodnych *s*-tetrazyno-1,3,4-tiadiazolowych (**40a-j**) została przebadana pod kątem zdolności do absorpcji oraz emisji promieniowania. Obecność grupy nitrowej w symetrycznym układzie (**40d**) powodowała niewielki efekt batochromowy oraz hipochromowy (Rysunek 21). Przeciwnie zależności obserwowano w przypadku grupy *tert*-butylowej (**40c**). Wpływ grupy metoksylowej na położenie pasma absorpcji wysuniętego w kierunku najwyższych długości fal był bardzo niewielki. Widoczny jest natomiast efekt hipochromowy.

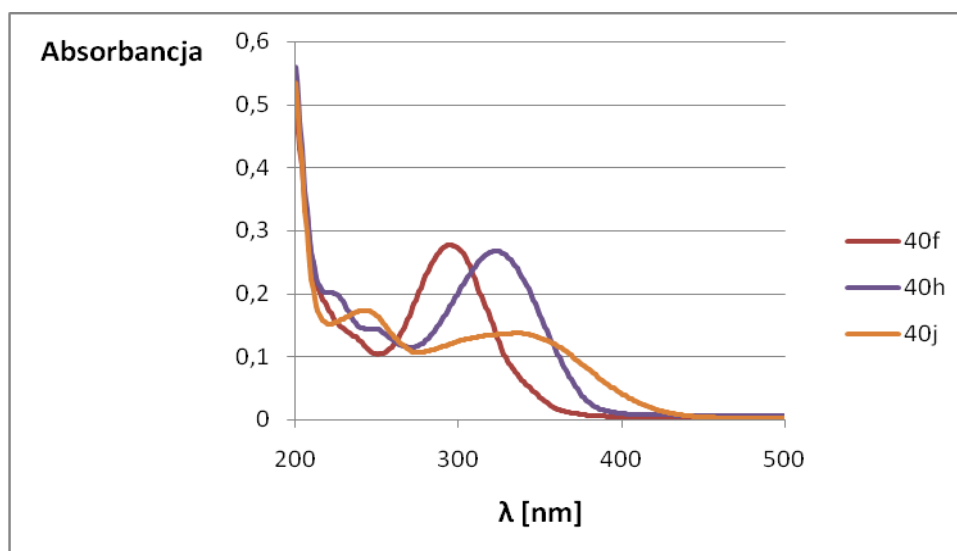


Rysunek 21. Widma absorpcyjne symetrycznych produktów końcowych (rozpuszczalnik: metanol, $c = 5 \times 10^{-6} M$)

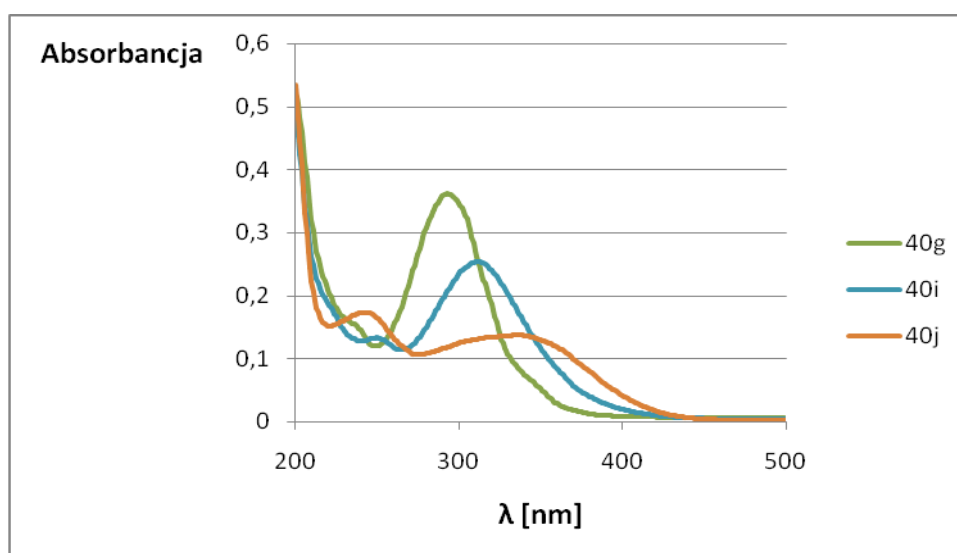
Na widmach absorpcyjnych niesymetrycznych produktów (**40e-j**) także widoczny jest wpływ poszczególnych ugrupowań na położenie pasm, a różnice są najczęściej bardziej zauważalne niż dla oksadiazolowych analogów (**37e-j**). Wyjątek stanowią związki zawierające grupę metoksyłową (**40e**, **40h**, **40i**, Rysunek 22), których pasma absorpcji są praktycznie niewrażliwe na obecność innych podstawników. Zarówno w przypadku pochodnych zawierających grupę *tert*-butyłową (**40f**, **40h**, **40j**, Rysunek 23) jak i tych z podstawnikiem nitrowym (**40g**, **40i**, **40j**, Rysunek 24) wprowadzenie dodatkowego ugrupowania każdorazowo wywołuje efekt batochromowy względem układu niepodstawionego.



Rysunek 22. Widma absorpcyjne niesymetrycznych układów zawierających grupę metoksyłową (rozpuszczalnik: metanol, $c = 5 \times 10^{-6} M$)

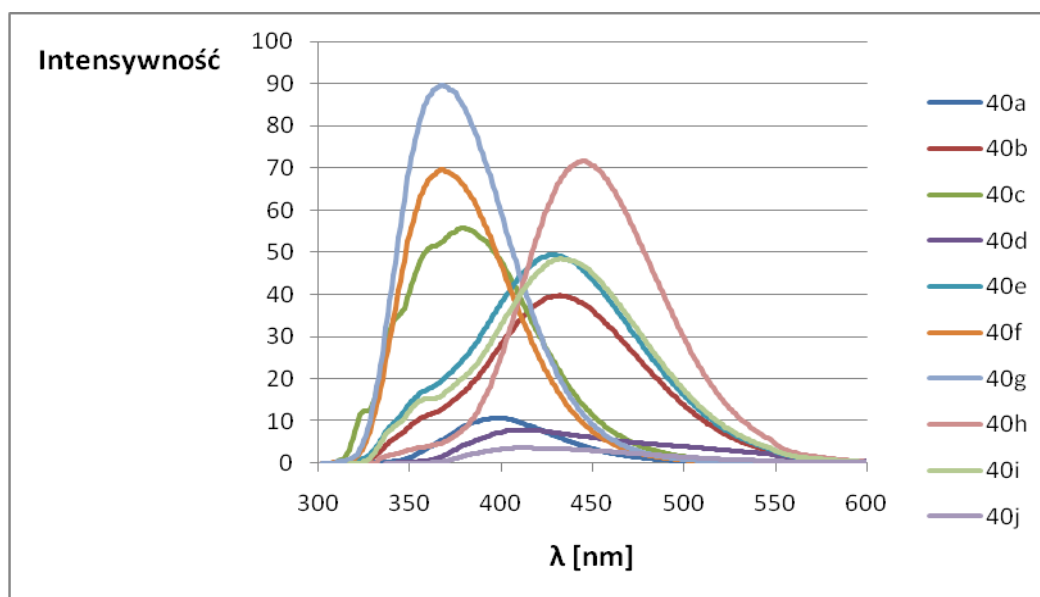


Rysunek 23. Widma absorpcyjne niesymetrycznych układów zawierających grupę tert-butyłową (rozpuszczalnik: metanol, $c = 5 \times 10^{-6} M$)



Rysunek 24. Widma absorpcyjne niesymetrycznych układów zawierających grupę nitrową (rozpuszczalnik: metanol, $c = 5 \times 10^{-6} M$)

Związki **40a**, **40c**, **40f** oraz **40g** posiadają jedno maksimum fluorescencji. W przypadku układów **40b**, **40d**, **40e** oraz **40h-j**, podobnie jak w przypadku oksadiazolowych odpowiedników (**37b, d, h-j**) globalne maksimum emisji pokrywa się ze słabszym maksimum lokalnym. Ich określenie uniemożliwiają duże różnice w natężeniu maksimów globalnych i lokalnych oraz nakładanie się długości fal wzbudzenia i emisji odpowiadających poszczególnym maksimom lokalnym. Wśród otrzymanych pochodnych wyróżnić można grupę pochodnych emitującą w zakresie UV (**40a**, **40c**, **40f**, **40g**) oraz widzialnym (**40b**, **40d**, **40e**, **40h-j**, Rysunek 25). Również w obrębie tej serii związków wydajność kwantowa fluorescencji jest uzależniona od charakteru podstawników przyłączonych do terminalnych pierścieni benzenowych. Pogorszenie wydajności kwantowej fluorescencji jest związane z obecnością grupy nitrowej (Tabela 17, pozycje 4, 7, 9 i 10). Taki sam efekt powoduje również zastąpienie tlenu obecnego w pięciocłonowym pierścieniu siarką. Obserwowano również nieco gorsze rezultaty niż dla analogicznych układów posiadających bezpośrednio połączone heterocykle (**20a-g**).



Rysunek 25 Widma emisyjne związków **40a-j** (rozpuszczalnik: metanol, $c = 5 \times 10^{-6} M$)

Tabela 17. Właściwości absorpcyjno-emisyjne pochodnych *s*-tetryzyny sprzężonych poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z 1,3,4-tiadiazolem

Lp.	Produkt	R ¹	R ²	λ_{abs} [nm]	λ_{ex} [nm]	λ_{em} [nm]	Przesunięcie Stokesa Δ [nm]	Φ
1	40a	H	H	311	322	399	88	0.09
2	40b	OCH ₃	OCH ₃	306	316	432	126	0.39
3	40c	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	296	304	379	83	0.43
4	40d	NO ₂	NO ₂	319	336	410	91	0.09
5	40e	H	OCH ₃	303	313	429	126	0.41
6	40f	H	C(CH ₃) ₃	295	300	367	72	0.51
7	40g	H	NO ₂	293	303	367	74	0.57
8	40h	OCH ₃	C(CH ₃) ₃	323	326	445	122	0.54
9	40i	OCH ₃	NO ₂	312	318	433	121	0.39
10	40j	C(CH ₃) ₃	NO ₂	337	338	411	74	0.05

Widma absorpcyjne i emisyjne prowadzono z użyciem roztworów o stężeniu $5 \times 10^{-6} M$, stosując metanol w roli rozpuszczalnika

λ_{abs} – długość fali dla maksimum absorpcji bezpośrednio poprzedzająca λ_{em}

λ_{ex} – długość fali wzbudzenia w globalnym maksimum emisji

λ_{em} – długość fali emisji w globalnym maksimum emisji

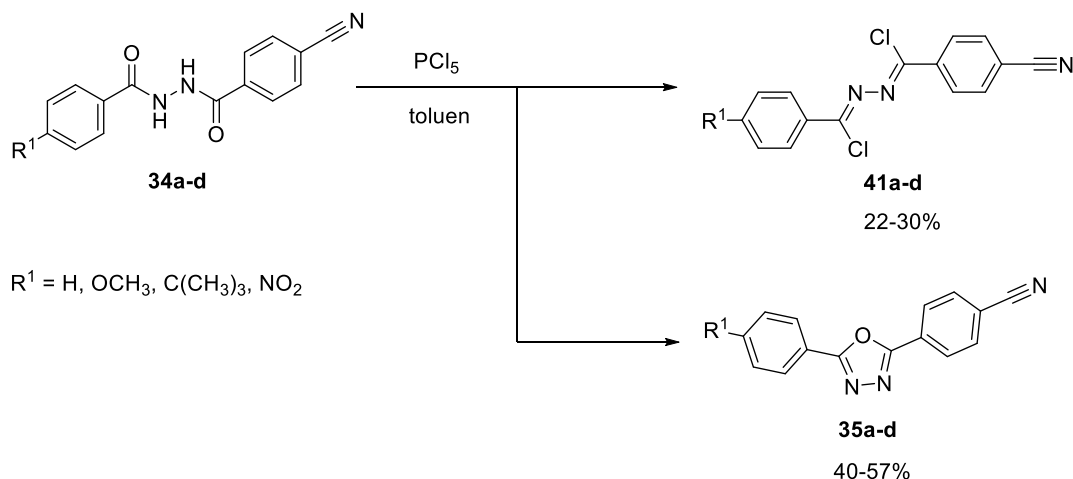
$\Delta = \lambda_{\text{em}} - \lambda_{\text{abs}}$

Φ – wydajność kwantowa fluorescencji wyznaczona zgodnie z metodą opisaną w literaturze.²⁸⁰

Wartość średnia na podstawie pomiarów z użyciem dwóch wzorców: siarczanu chininy²⁸¹ oraz *trans,trans*-1,4-difenylobuta-1,3-dieniu²⁸²

7. Pochodne zawierające pierścień *s*-tetrazynowy połączony poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z 4*H*-1,2,4-triazolem

Ostatnim etapem badań prowadzonych w ramach niniejszej pracy była synteza związków zawierających pierścień *s*-tetrazynowy połączony z 4*H*-1,2,4-triazolem poprzez łącznik 1,4-fenylenowy. Założenie realizowano w dwóch wariantach. Pierwszy z nich opierał się na metodologii zastosowanej dla otrzymanych wcześniej pochodnych zawierających wspomniany łącznik (**35a-d** oraz **38a-d**). Zgodnie z przyjętą procedurą uzyskane wcześniej produkty pośrednie **34a-d** należało poddać działaniu pentachloru fosforu w celu utworzenia chlorków imidoilowych (**41a-d**, Schemat 108). Podobnie jak w przypadku badań nad syntezą triazolowych analogów bezpośrednio połączonych z tetrazyną (**23a-h**), reakcja obarczona była tworzeniem się pochodnej 1,3,4-oksadiazolowej (**35a-d**). Tym razem jednak w wyniku maksymalnego skrócenia czasu ogrzewania udało się w niewielkim stopniu ograniczyć ten niepożądany proces i w konsekwencji wydzielono trzy z czterech zaplanowanych chlorków z wydajnością 22-30% (Tabela 18). Mało satysfakcjonujące wyniki badań doprowadziły do sprawdzenia możliwości poprawy rezultatów w wyniku modyfikacji warunków reakcji. Próby obniżenia temperatury przemiany do 0°C lub do temperatury pokojowej nie dały oczekiwanych rezultatów – z mieszaniny poreakcyjnej wydzielono jedynie nieprzereagowany substrat. W kolejnym podejściu mieszaninę reakcyjną w umieszczono w łaźni ultradźwiękowej i badano możliwość przeprowadzenia reakcji zarówno w temperaturze pokojowej jak i podwyższonej. W pierwszym przypadku nie zaobserwowano tworzenia się produktu. Wzrost temperatury doprowadził co prawda do powstania chlorku imidoilowego, jednak niższa niż w przypadku tradycyjnego ogrzewania temperatura rozpuszczalnika wydłużyła proces jego usuwania i w konsekwencji otrzymano jedynie produkt uboczny. W celu skrócenia etapu usuwania rozpuszczalnika podjęto również próbę zmiany toluenu na niższej wrzący chloroform. Niestety również w tym przypadku reakcja zakończyła się niepowodzeniem.



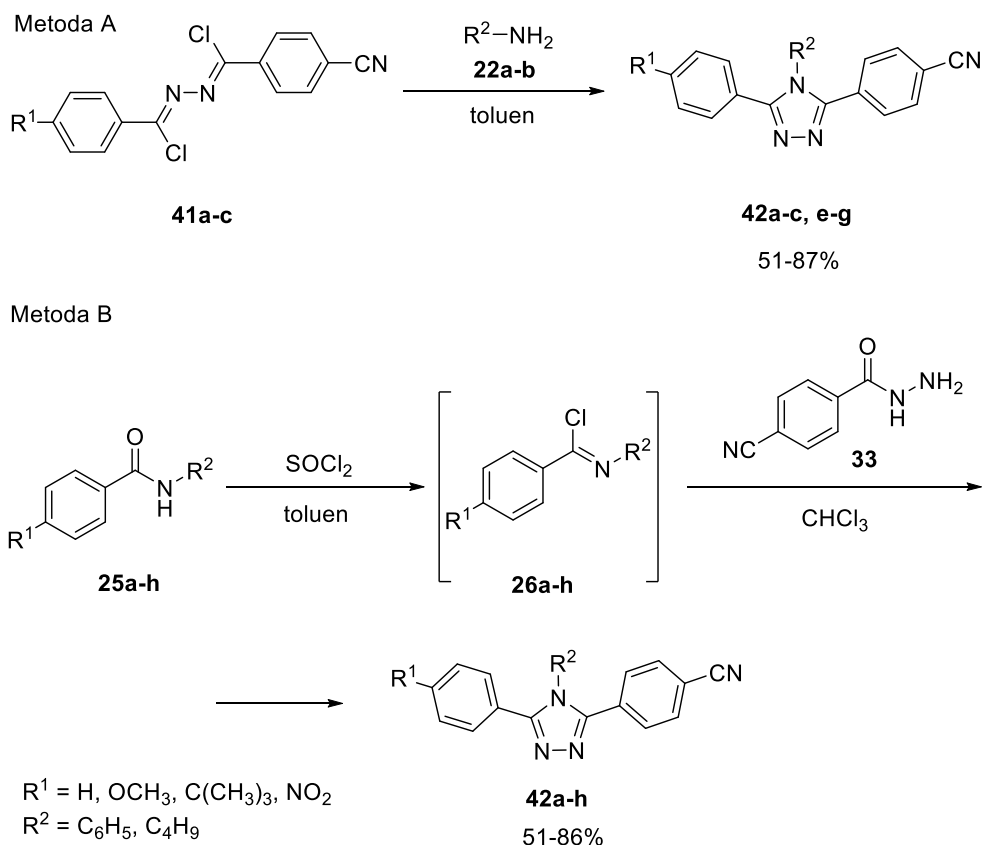
Schemat 108. Otrzymywanie chlorków imidoilowych zawierających ugrupowanie karbonitrylowe

Tabela 18. Otrzymywanie chlorków imidoilowych **41a-d**

Lp.	R ¹	Produkt 41	Wydajność [%]	Produkt 35	Wydajność [%]
1	H	41a	30	35a	40
2	OCH ₃	41b	22	35b	49
3	C(CH ₃) ₃	41c	26	35c	46
4	NO ₂	41d	-	35d	57

Otrzymane chlorki imidoilowe **41a-c** poddano następnie reakcji z aminami: aniliną (**22a**) oraz *n*-butyloaminą (**22b**, metoda A, Schemat 109). Proces był prowadzony w toluenie w temperaturze wrzenia mieszaniny. W rezultacie doszło do utworzenia szeregu docelowych prekursorów (**42a-c, e-g**) z wysokimi wydajnościami (Tabela 19).

Jednakże, w związku z niezadowalającymi rezultatami związanymi syntezą chlorków imidoilowych **41a-d** postanowiono sprawdzić możliwość wykorzystania alternatywnej metodologii otrzymywania pożądanych pochodnych 1,2,4-triazolu (**42a-h**, metoda B, Schemat 109). Rozwiązanie oparte było na ścieżce syntetycznej opracowanej dla pochodnych, w których pierścień 4*H*-1,2,4-triazolowy był bezpośrednio połączony z *s*-tetrazyną (**23a-h**). Zgodnie z przyjętą metodologią otrzymane wcześniej amidy (**25a-h**) poddano działaniu chlorku tionylu. Wygenerowane w ten sposób produkty pośrednie (**26a-h**) reagowały następnie z hydrazidem **33**, tworząc pożądane prekursory heterocykliczne (**42a-h**). Wydajności samej cyklizacji były zbliżone w przypadku obydwu metod (metoda A: 51-87%, metoda B: 51-86%, Tabela 19), jednak biorąc pod uwagę wydajności wszystkich etapów realizowanych ścieżek syntetycznych, metoda B okazała się znacznie bardziej korzystna. Ponadto, w jej wyniku otrzymano także prekursory zawierające grupę nitrową, których nie udało się uzyskać za pomocą wcześniejszej procedury A. W przypadku obydwu metodologii dla układów zawierających pierścień aromatyczny przyłączony do triazolowego atomu azotu (**42a-d**), najwyższe wydajności uzyskano dla pochodnych zawierających grupę metoksyłową lub niezawierających dodatkowych podstawników (metoda A: 75-78%, metoda B: 77-81%, Tabela 19, pozycje 1-2). Dla związków z przyłączonym do azotu łańcuchem alifatycznym (**42e-h**) najlepsze rezultaty zapewniła obecność grupy metoksyłowej oraz *tert*-butylowej (metoda A: 76-87%, metoda B: 75-86%, Tabela 19, pozycje 6-7).

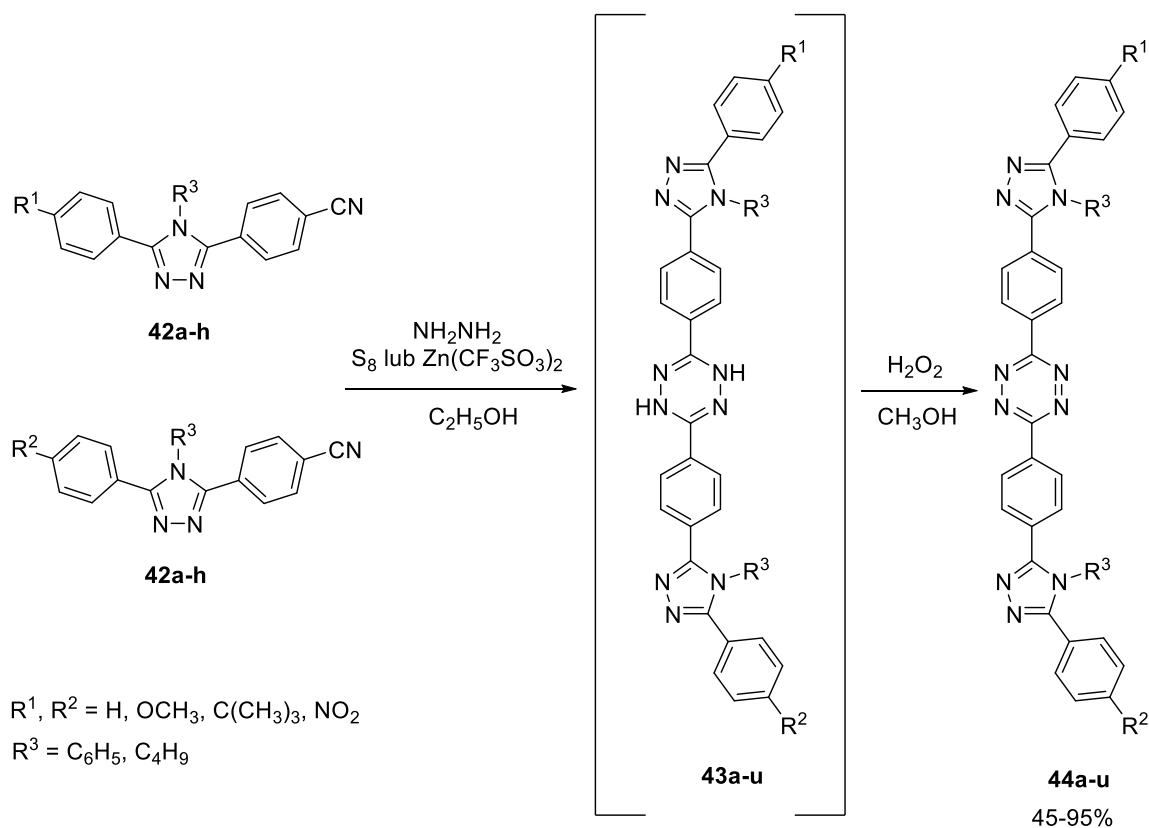


Schemat 109. Otrzymywanie prekursorów do reakcji Pinnera zawierających pierścieni 4H-1,2,4-triazolowy

Tabela 19. Otrzymywanie prekursorów do reakcji Pinnera zawierających pierścieni 4H-1,2,4-triazolowy

Lp.	R ¹	R ²	Produkt 42	Metoda A Wydajność [%]	Metoda B Wydajność [%]
1	H	C ₆ H ₅	42a	78	81
2	OCH ₃	C ₆ H ₅	42b	75	77
3	C(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅	42c	51	58
4	NO ₂	C ₆ H ₅	42d	-	53
5	H	C ₄ H ₉	42e	53	55
6	OCH ₃	C ₄ H ₉	42f	76	75
7	C(CH ₃) ₃	C ₄ H ₉	42g	87	86
8	NO ₂	C ₄ H ₉	42h	-	51

Prekursory triazolowe **42a-h** wykorzystano następnie w reakcji Pinnera (Schemat 110). W tym celu poddano je działaniu wodzianu hydrazyny w obecności siarki. Tym razem w roli rozpuszczalnika lepiej sprawdził się etanol, a jego użycie przyniosło poprawę wydajności w syntezie związku **44a** z 43% do 63%. Wdrożone postępowanie doprowadziło do otrzymania wszystkich symetrycznych produktów końcowych z wysokimi wydajnościami (**44a-h**, Tabela 20, pozycje 1-8). Jednakże próbie utworzenia związków niesymetrycznych towarzyszył znaczny spadek wydajności. W związku z tym podjęto próbę sprawdzenia zmiany czynnika aktywującego ze stosowanej wcześniej siarki na triflan cynku(II).⁵⁸ Związek ten jest również często opisywany w literaturze, szczególnie w kontekście tworzenia układów niesymetrycznych. Rzeczywiście, wprowadzenie wspomnianej soli do mieszaniny reakcyjnej zaowocowało wzrostem wydajności z 42% do 56% dla zawierającego przyłączony do triazolowego atomu azotu pierścień aromatyczny związku **44i**, oraz z 35% do 50% dla pochodnej **44o**, która charakteryzuje się obecnością łańcucha alifatycznego przyłączonego do azotu. W związku z tym analogiczne warunki zastosowano także dla pozostałych układów, co doprowadziło do otrzymania pozostałych założonych produktów końcowych (**44i-u**, Tabela 20, pozycje 9-20). Również w przypadku tej serii związków obserwowano wyższe wydajności dla układów zawierających ugrupowania elektronodonorowe. Rodzaj ugrupowania dołączonego do triazolowego atomu azotu nie miał natomiast znaczącego wpływu na wydajność reakcji.



Schemat 110. Synteza pochodnych *s*-tetrazyny połączonych poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z 1,3,4-tiadiazolem

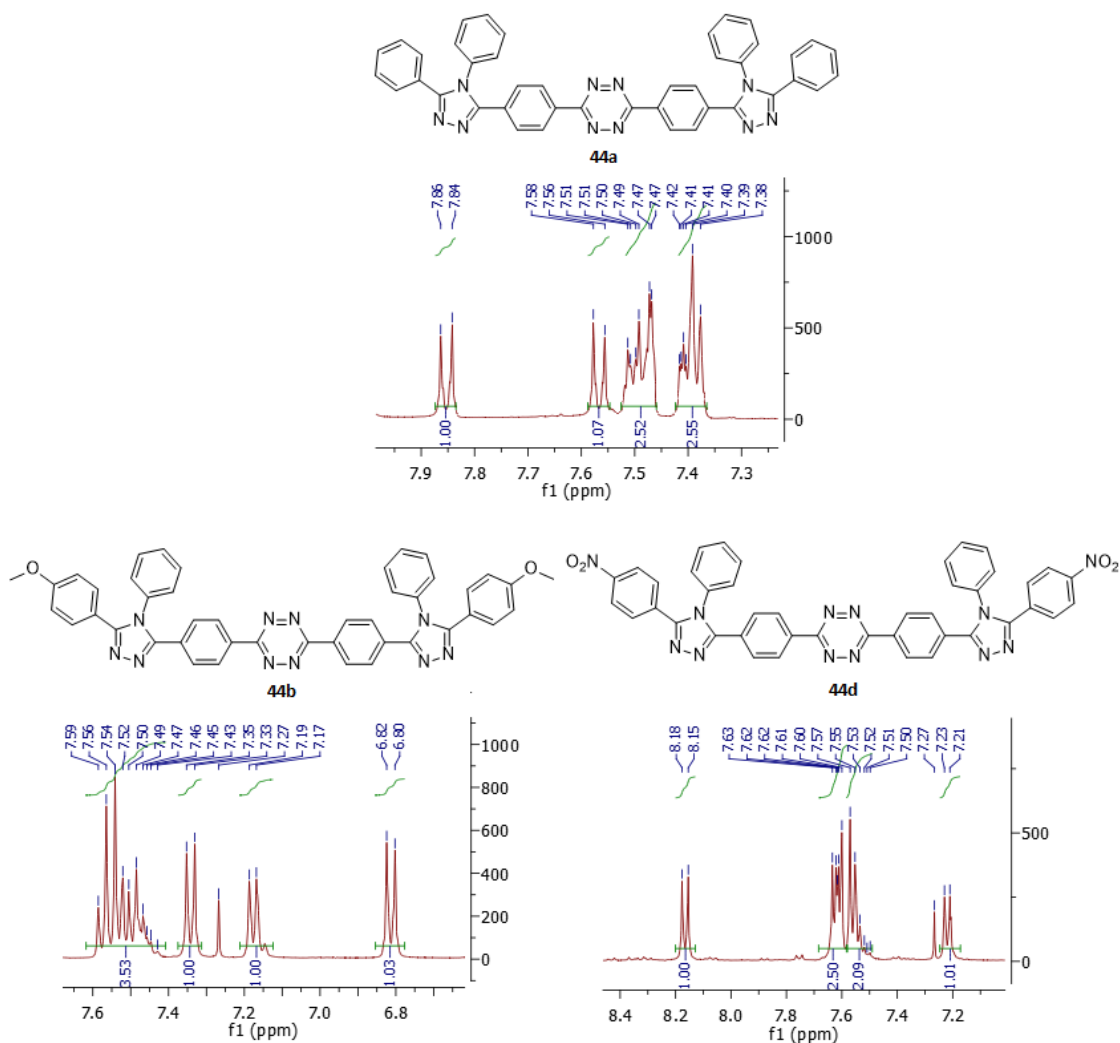
Tabela 20. Synteza pochodnych *s*-tetrazyny połączonych poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z 1,3,4-tiadiazolem

Lp.	R ¹	R ²	R ³	Produkt 44	Wydajność* [%]
1	H	H	C ₆ H ₅	44a	63
2	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	44b	95
3	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅	44c	73
4	NO ₂	NO ₂	C ₆ H ₅	44d	55
5	H	H	C ₄ H ₉	44e	64
6	OCH ₃	OCH ₃	C ₄ H ₉	44f	80
7	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	C ₄ H ₉	44g	67
8	NO ₂	NO ₂	C ₄ H ₉	44h	51
9	H	OCH ₃	C ₆ H ₅	44i	56
10	H	C(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅	44j	52
11	H	NO ₂	C ₆ H ₅	44k	49
12	OCH ₃	C(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅	44l	56
13	OCH ₃	NO ₂	C ₆ H ₅	44m	54
14	C(CH ₃) ₃	NO ₂	C ₆ H ₅	44n	52
15	H	OCH ₃	C ₄ H ₉	44o	50
16	H	C(CH ₃) ₃	C ₄ H ₉	44p	47
17	H	NO ₂	C ₄ H ₉	44r	45
18	OCH ₃	C(CH ₃) ₃	C ₄ H ₉	44s	51
19	OCH ₃	NO ₂	C ₄ H ₉	44t	48
20	C(CH ₃) ₃	NO ₂	C ₄ H ₉	44u	47

*Sumaryczna wydajność po dwóch etapach

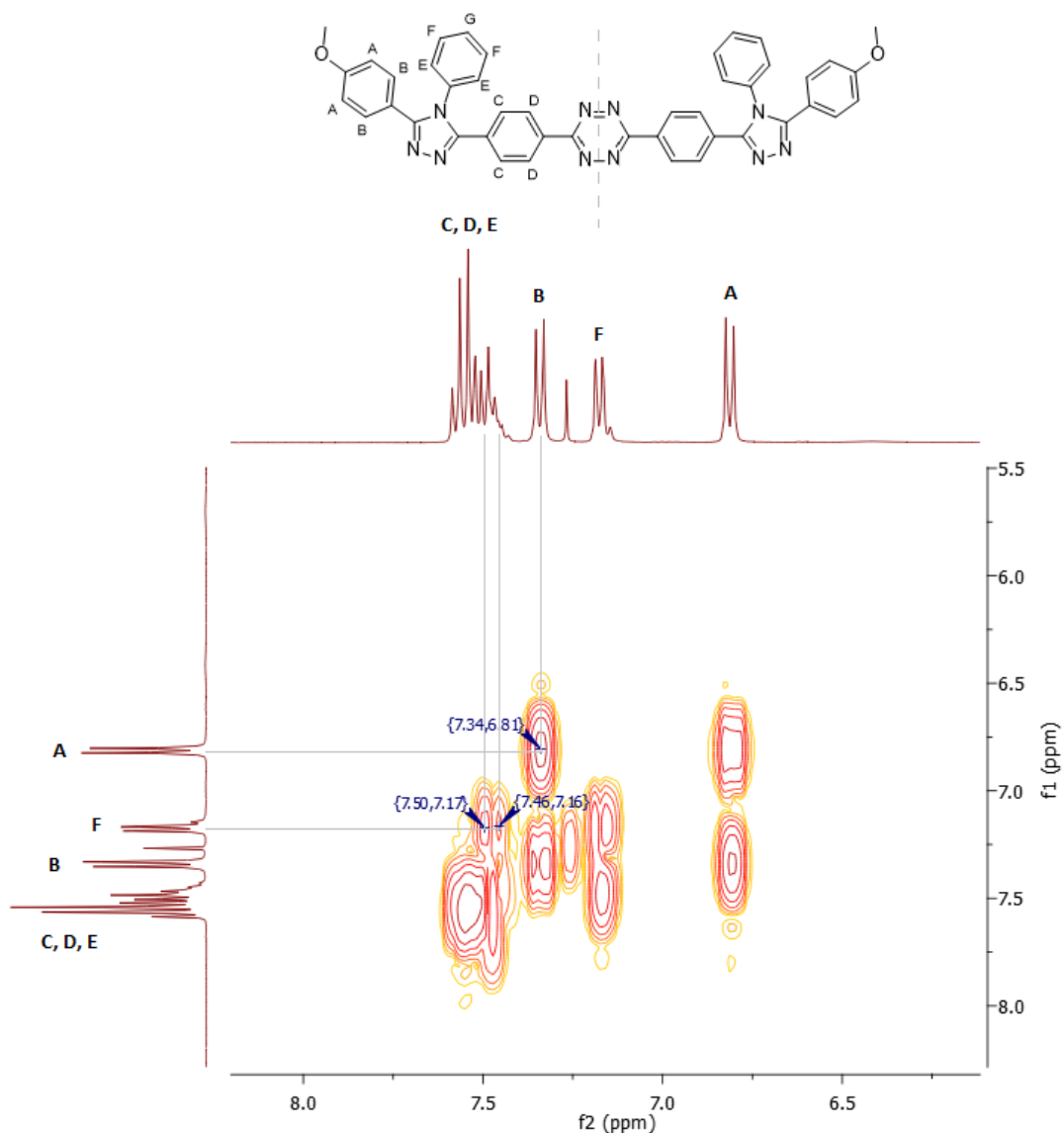
Potwierdzanie struktury otrzymanych związków w oparciu o widma ¹H NMR sprowadza się głównie do analizy obszaru występowania protonów aromatycznych (Rysunek 26). W przypadku układów posiadających pierścień benzenowy przyłączony do triazolowego azotu (**44a-d** oraz **44i-n**) we wspomnianym zakresie pojawiają się dodatkowe sygnały. W wielu przypadkach sygnały te nakładają się na sygnały protonów pochodzących z pozostałych fragmentów układu aromatycznego. Mimo to, również tym razem, obserwowano dublety lub multiplety o niższym przesunięciu w przypadku obecności podstawników elektronodonorowych i o wyższym po wprowadzeniu grupy nitrowej. Obszar protonów alifatycznych w przypadku serii **44e-h** oraz **44o-u** prezentował

się analogicznie jak dla serii z bezpośrednio połączonymi heterocyklami. W przypadku niesymetrycznych pochodnych zawierających łańcuch butylowy przyłączony do azotu obserwowano jednak najczęściej multiplety z uwagi na nakładanie się poszczególnych sygnałów pochodzących ze zróżnicowanych fragmentów cząsteczki. Również widma ^{13}C NMR pochodnych **44a-u** nie różniły się znacząco od wcześniej opisywanych, przy czym ilość sygnałów była oczywiście odpowiednio większa.



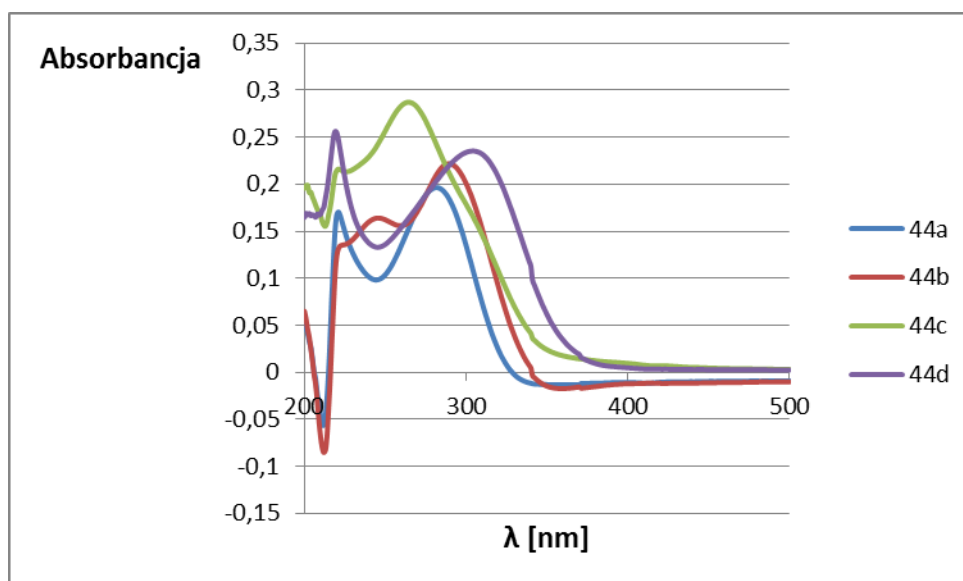
Rysunek 26. Fragmenty widm związków **44a**, **44b** oraz **44d**

W celu dokładniejszego przypisania sygnałów do poszczególnych grup protonów wykonano również widmo COSY dla związku **44b** (Rysunek 27). Na jego podstawie określić można przede wszystkim dublety pochodzące od podstawionego grupą metoksyową pierścienia benzenowego. Protony w pobliżu tego podstawnika (**A**) są reprezentowane przez dublet o najniższym przesunięciu chemicznym (6.81 ppm). Widoczne na widmie sprzężenie pomiędzy nimi a sąsiednimi protonami (**B**) umożliwia przypisanie drugiego z dubletów (7.34 ppm). W przypadku ostatniego z dubletów widoczne są dwa sprzężenia z protonami reprezentowanymi przez nakładające się w multipiecie sygnały. Pozwala to przypuszczać, że odpowiada on protonom z pierścienia przyłączonego do azotu (**F**), które sąsiadują z dwoma grupami protonów z tego samego fragmentu struktury.

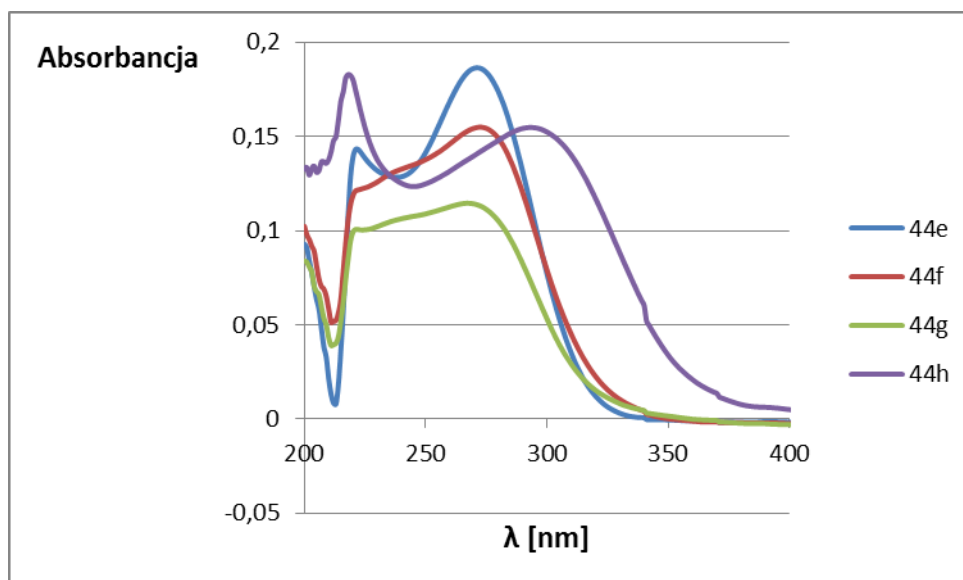


Rysunek 27. Widmo COSY związku **44b**

Podobnie jak w przypadku bezpośrednio sprzężonych pochodnych *s*-tetrazyno-1,2,4-triazolowych (**23a-h**), właściwości absorpcyjno-emisyjne otrzymanych związków są zależne zarówno od rodzaju podstawnika na triazolowym atomie azotu, jak i w terminalnym pierścieniu benzenowym. Zależności te są najlepiej widoczne dla symetrycznych produktów (**44a-h**). Wpływ grup przy terminalnym pierścieniu na położenie maksimów absorpcji jest silniejszy dla serii zawierającej fragment aromatyczny, połączony z azotem (**44a-d**, Rysunek 28). W tym przypadku obserwowano efekt batochromowy dla grupy metoksyowej oraz nitrowej, a także hipsochromowy dla grupy *tert*-butylowej. Ponadto, zastąpienie wodoru dowolnym z wymienionych ugrupowań prowadzi do wzrostu intensywności poszczególnych pasm. Ten sam zabieg wywołał przeciwny efekt w związkach zawierających łańcuch alifatyczny (**44e-h**, Rysunek 29). Dla tej serii związków przesunięcie batochromowe było charakterystyczne głównie dla podstawnika nitrowego (**44h**).

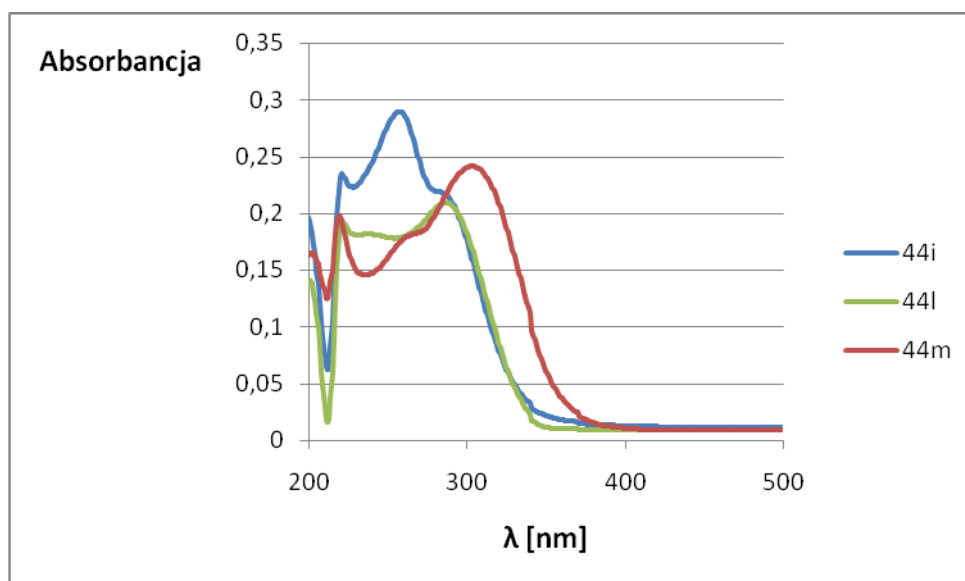


Rysunek 28. Widma absorpcyjne symetrycznie podstawionych związków z pierścieniem benzenowym przyłączonym do azotu (rozpuszczalnik: dichlorometan, $c = 5 \times 10^{-6} M$)

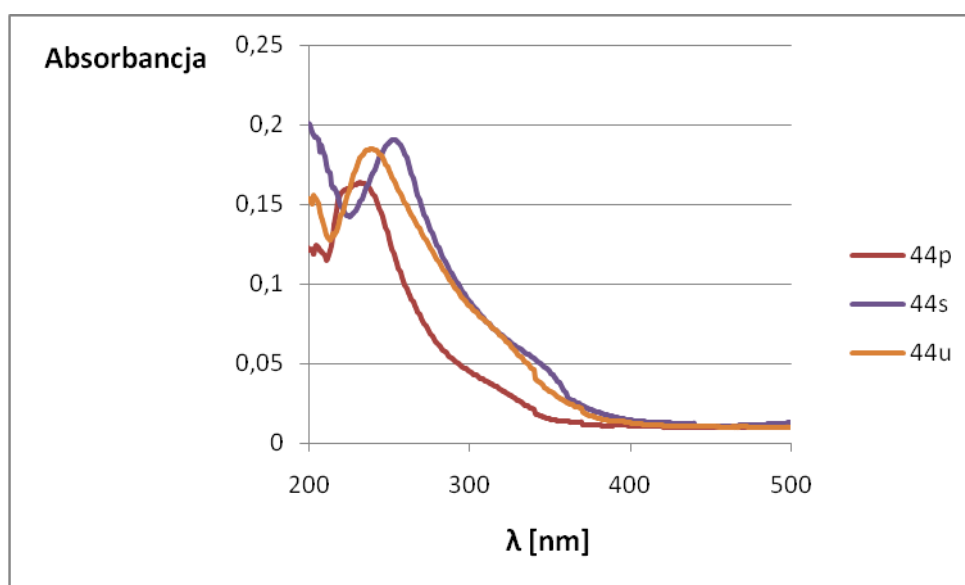


Rysunek 29. Widma absorpcyjne symetrycznie podstawionych związków z łańcuchem butylowym przyłączonym do azotu (rozpuszczalnik: dichlorometan, $c = 5 \times 10^{-6} M$)

Zarówno położenie jak i intensywność pasm absorpcyjnych układów niesymetrycznych zawierających pierścień benzenowy przyłączony do triazolowego azotu (**44i-n**) było w niewielkim stopniu wrażliwe na zmianę poszczególnych podstawników. Wyraźny efekt batochromowy oraz hipochromowy względem układu niepodstawionego obserwowano jedynie dla związków zawierających grupę metoksyową (**44i**, **44l**, **44m**, Rysunek 30). W przypadku produktów z łańcuchem alifatycznym przyłączonym do triazolowego azotu (**44o-u**) zastąpienie wodoru jednym z badanych podstawników prowadziło najczęściej do wzrostu intensywności pasma, a także jego batochromowego przesunięcia. Przykładem są pochodne podstawione grupą *tert*-butylową (**44p**, **44s**, **44u**, Rysunek 31).



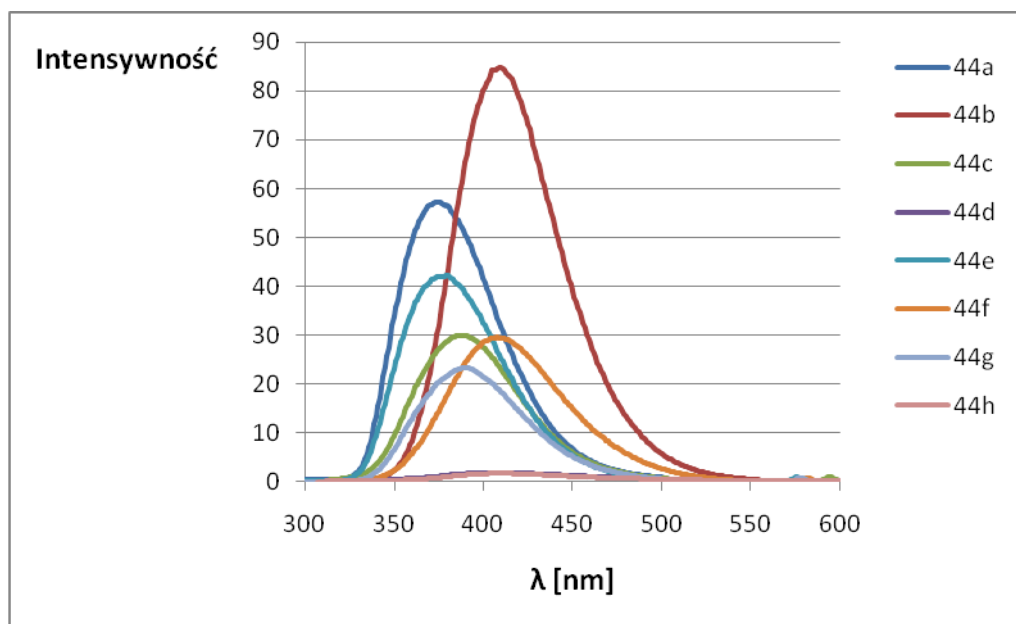
Rysunek 30. Widma absorpcyjne niesymetrycznych związków z pierścieniem benzenowym przyłączonym do azotu oraz grupą metoksyłową w terminalnym pierścieniu aromatycznym (rozpuszczalnik: dichlorometan, $c = 5 \times 10^{-6} M$)



Rysunek 31. Widma absorpcyjne niesymetrycznych związków z łańcuchem butylowym przyłączonym do azotu oraz grupą tert-butylową w terminalnym pierścieniu aromatycznym (rozpuszczalnik: dichlorometan, $c = 5 \times 10^{-6} M$)

Badania dowiodły, iż wszystkie produkty końcowe (**44a-u**) wykazują jedno maksimum emisji. Dla symetrycznych układów (**44a-c**, **44e-g**), za wyjątkiem związków posiadających w strukturze grupę nitrową, obserwowano zależność długości fal wzbudzenia i emisji zarówno od podstawników w terminalnych pierścieniach, jak i od ugrupowań połączonych z azotem. Pozwala to przypuszczać, że wzbudzenie zachodzi z orbitali, które obejmują zarówno pierścień tetrazynowy, jak i triazolowy. Ugrupowanie przyłączone do triazolowego azotu wpływa na położenie maksimum wzbudzenia. Obecność łańcucha alifatycznego odpowiada za przesunięcie hipsochromowe, któremu towarzyszy wzrost przesunięcia Stokesa. Trend ten utrzymuje się także w przypadku układów niesymetrycznych (**44i-u**). Podstawniki w terminalnym pierścieniu benzenowym

warunkują natomiast zmiany długości fali emisji (Rysunek 32). Zaobserwowano, iż bez względu na charakter podstawnika połączonego z triazolowym azotem, im silniejszy charakter donorowy ugrupowania, tym większe przesunięcie batochromowe. Wśród niesymetrycznych produktów jedynie porównując związki zawierające grupę nitrową obserwowano analogiczną zależność. Dowodzi to, że przewidywanie właściwości absorpcyjno-emisyjnych jedynie na podstawie struktury może prowadzić do błędnych przypuszczeń.



Rysunek 32 Widma emisyjne symetrycznych produktów **44a-h** (rozpuszczalnik: dichlorometan, $c = 5 \times 10^{-6} M$)

Dla symetrycznych układów, zawierających pierścień benzenowy połączony z triazolowym azotem (**44a-c**), obserwowano także silny wpływ rodzaju podstawnika w terminalnym pierścieniu na wydajność kwantową fluorescencji (Tabela 21). Sytuacji takiej nie obserwowano w przypadku układów z grupą butylową na triazolowym atomie azotu; wydajność kwantowa fluorescencji jest zbliżona dla wszystkich analizowanych pochodnych **44e-g**. W obydwu przypadkach obecność grupy nitrowej (**44d** i **44h**) prowadziła do niemal całkowitego wygaszenia fluorescencji. Również dla układów niesymetrycznych w większości przypadków obserwowano wyraźny spadek wydajności kwantowej fluorescencji po wprowadzeniu tego elektronoakceptorowego podstawnika. Generalnie porównując dwie serie pochodnych *s*-tetrazyno-1,2,4-triazolowych, podstawionych grupą fenyłową (**44a-d**, **i-n**) oraz *n*-butylową (**44e-h**, **o-u**) na triazolowym atomie azotu można zauważyć, iż bardziej sprzężone układy (**44a-d**, **i-n**) z grupą fenyłową cechują niższe wydajności kwantowe fluorescencji.

Tabela 21. Właściwości absorpcyjno – emisyjne pochodnych *s*-tetrazyny sprzężonych poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z 4*H*-1,2,4-triazolem

Lp.	Produkt	R ¹	R ²	R ³	λ_{abs} [nm]	λ_{ex} [nm]	λ_{em} [nm]	Przesunięcie Stokesa Δ [nm]	Φ
1	44a	H	H	C ₆ H ₅	282	293	374	92	0.68
2	44b	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	289	308	409	120	>0.98
3	44c	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅	264	297	387	123	0.33
4	44d	NO ₂	NO ₂	C ₆ H ₅	304	305	405	101	0.02
5	44e	H	H	C ₄ H ₉	271	288	380	109	0.59
6	44f	OCH ₃	OCH ₃	C ₄ H ₉	273	291	408	135	0.49
7	44g	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	C ₄ H ₉	267	289	391	124	0.51
8	44h	NO ₂	NO ₂	C ₄ H ₉	293	305	408	115	0.02
9	44i	H	OCH ₃	C ₆ H ₅	283	295	386	103	0.50
10	44j	H	C(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅	284	300	382	98	0.70
11	44k	H	NO ₂	C ₆ H ₅	293	294	375	82	0.24
12	44l	OCH ₃	C(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅	287	302	391	104	0.67
13	44m	OCH ₃	NO ₂	C ₆ H ₅	303	303	409	106	0.14
14	44n	C(CH ₃) ₃	NO ₂	C ₆ H ₅	292	299	384	92	0.29
15	44o	H	OCH ₃	C ₄ H ₉	242	288	399	157	0.19
16	44p	H	C(CH ₃) ₃	C ₄ H ₉	232	291	378	146	0.20
17	44r	H	NO ₂	C ₄ H ₉	236	291	375	139	0.04
18	44s	OCH ₃	C(CH ₃) ₃	C ₄ H ₉	253	288	396	143	0.05
19	44t	OCH ₃	NO ₂	C ₄ H ₉	257	304	412	155	0.03
20	44u	C(CH ₃) ₃	NO ₂	C ₄ H ₉	239	296	386	147	0.22

Widma absorpcyjne i emisyjne prowadzono z użyciem roztworów o stężeniu $5 \times 10^{-6} \text{M}$, stosując dichlorometan w roli rozpuszczalnika

λ_{abs} – długość fali dla maksimum absorpcji bezpośrednio poprzedzająca λ_{em}

λ_{ex} – długość fali wzbudzenia w globalnym maksimum emisji

λ_{em} – długość fali emisji w globalnym maksimum emisji

$\Delta = \lambda_{\text{em}} - \lambda_{\text{abs}}$

Φ – wydajność kwantowa fluorescencji wyznaczona zgodnie z metodą opisaną w literaturze.²⁸⁰

Wartość średnia na podstawie pomiarów z użyciem dwóch wzorców: siarczanu chininy²⁸¹ oraz *trans,trans*-1,4-difenylobuta-1,3-dienu²⁸²

PODSUMOWANIE

Heterocykle bogate w azot stanowią ważną grupę związków organicznych. W gronie układów heteroaromatycznych znajduje się między innymi 1,2,4,5-tetrazyna zawierająca w pierścieniu cztery atomy azotu. Ta specyficzna jednostka strukturalna skupiła uwagę naukowców poszukujących potencjalnych materiałów wysokoenergetycznych, jako że termiczny rozkład tego typu związków prowadzi do otwarcia pierścienia i wydzielenia azotu. Wiele pochodnych zawierających fragment tetrazynowy cechuje również wysoka i różnokierunkowa aktywność biologiczna, która sprawia, że mogą one być wykorzystywane jako środki o działaniu przeciwrzucliczym, przeciwnowotworowym i przeciwmalarycznym. Wysoka reaktywność *s*-tetrazyn w reakcjach Dielsa-Aldera z odwróconym zapotrzebowaniem elektronowym leży u podstaw ich zastosowania w chemii bioortogonalnej. Ważną cechą symetrycznego sześciocząłowego pierścienia tetrazynowego są również niskoenergetyczne przejścia elektronowe typu $n \rightarrow \pi$, które są szczególnie cenne z punktu widzenia optoelektroniki. Za ich sprawą pochodne *s*-tetrazyny są popularnymi kandydatami do zastosowań w produkcji organicznych diod elektroluminescencyjnych (OLEDs), organicznych tranzystorów polowych (OFETs) czy ogniw słonecznych. Interesującymi właściwościami absorpcyjno-emisyjnymi charakteryzują się również inne związki heterocykliczne takie jak: 1,3,4-oksadiazol, 1,3,4-tiadiazol oraz 4*H*-1,2,4-triazol. Wymienione heterocykle są często spotykanym motywem strukturalnym w badaniach ukierunkowanych na zastosowanie w organicznej optoelektronice. Z punktu widzenia potencjału aplikacyjnego w tym obszarze ważnym aspektem jest zdolność do transportowania elektronów, a w związku z dynamicznym rozwojem tej dziedziny stale poszukiwane są nowe sprzężone układy zawierające jednostki o charakterze elektronoakceptorowym. W przypadku *s*-tetrazyny oraz wskazanych pięciocząłowych heterocykli źródłem wymaganego deficytu elektronowego jest wysoka elektroujemność atomów azotu. Dla 1,3,4-oksadiazolu oraz 1,3,4-tiadiazolu duże znaczenie ma również obecność silnie elektroujemnych atomów tlenu lub siarki. Pochodne wskazanych pięciocząłowych układów heterocyklicznych wykazują także zróżnicowaną aktywność biologiczną. W rezultacie wiele z nich pełni rolę substancji aktywnych w dostępnych na rynku lekach. Konsekwencją oddziaływań tych związków na wybrane cele biologiczne jest także możliwość wykorzystania w rolnictwie.

Z uwagi na potencjalne właściwości luminescencyjne układy zawierające w swojej strukturze zarówno *s*-tetrazynę jak i wskazane pięciocząłowe heterocykle stanowią bardzo interesujące obiekty badań. Dlatego też synteza tego typu związków stała się podstawą niniejszej pracy. Opracowanie skutecznych i uniwersalnych metodologii otrzymywania założonych produktów było bez wątpienia największym wyzwaniem i głównym celem prowadzonych eksperymentów, ale cennym ich aspektem było również sprawdzenie zdolności do absorpcji i emisji promieniowania uzyskanych produktów. Synteza i analiza budowy oraz właściwości dwóch rodzajów połączeń: bezpośrednio sprzężonych pochodnych *s*-tetrazyny i wybranych pięciocząłowych układów heterocyklicznych (grupa A) oraz ich odpowiedników połączonych pośrednio poprzez łącznik 1,4-fenylenowy (grupa B), pozwoliły ocenić wpływ wydłużenia układu π -elektronowego na właściwości luminescencyjne. Dzięki skojarzeniu w badanych ugrupowaniach trzech pięciocząłowych pierścieni o zbliżonej budowie możliwa była także analiza efektów związanych z obecnością różnych heteroatomów takich jak: tlen, azot oraz siarka, a w przypadku pochodnych 4*H*-1,2,4-triazolu również z rodzajem ugrupowania przyłączonego do azotu. Ponadto w docelowych sprzężonych pochodnych *s*-tetrazynowych znalazły się też podstawniki o charakterze elektrondonorowym lub elektrondonorowym.

Obecność dwóch różnych pierścieni heterocyklicznych w strukturach finalnych implikowała konieczność rozpatrzenia dwóch głównych wariantów syntezy. W pierwszym

z nich syntezę układów sprzężonych rozpoczęto od utworzenia *s*-tetrazyny, natomiast w drugim podejściu w pierwszej kolejności budowano pięcioczłonowy związek heterocykliczny, a dopiero później tworzono fragment *s*-tetrazynowy. Zarówno dla pochodnych, w których wymienione motywy strukturalne były połączone bezpośrednio jak i dla tych, zawierających łącznik 1,4-fenylenowy sprawdzono obydwie podejścia. Badania dowiodły, iż w przypadku bezpośrednio skojarzonych heterocykli korzystniejsze było rozpoczęcie sekwencji przemian od otrzymania sześcioczłonowego fragmentu. Dzięki wykorzystaniu reakcji dimeryzacji dostępnego handlowo diazooctanu etylu w kilku krokach otrzymano *s*-tetrazynę, bezpośrednio związaną z dwiema grupami karboksylowymi. Ich obecność jest kluczowym punktem wyjścia do budowania 1,3,4-oksadiazolu oraz jego analogów strukturalnych. Celem ich syntezy wspomniany prekursor *s*-tetrazynowy przekształcono w odpowiedni *s*-tetrazyno-3,6-dikarbohidrazyd, który stał się głównym związkiem wykorzystywanym w dalszych przemianach.

Badania rozpoczęto od syntezy związków zawierających 1,3,4-oksadiazol. Wyjściowy dihidrazyd poddano działaniu ortobenzoesanu trietylu, benzaldehydu oraz chlorku benzoilu. Dwa ostatnie przypadki wymagały dodatkowego etapu cyklizacji utworzonych produktów pośrednich. Był on realizowany przy użyciu DDQ, DCC oraz POCl₃. W warunkach konwencjonalnego ogrzewania docelowy produkt otrzymano wyłącznie w wyniku reakcji z ortoestrem. Jednak również w tym przypadku metodologia okazała się nieskuteczna dla innych reagentów z tej grupy. Dopiero zastosowanie promieniowania mikrofalowego zapewniło pożądane rezultaty i drastycznie skróciło czas reakcji. W konsekwencji otrzymano pochodne zawierające *s*-tetrazynę bezpośrednio połączoną z niepodstawionym 1,3,4-oksadiazolem, a także ugrupowania podstawione grupą metylową, etylową i fenyłową. Z uwagi na ograniczoną gamę dostępnych handlowo ortoestrów konieczne było jednak rozszerzenie badań. W związku z tym zbadano także reakcję *s*-tetrazyno-3,6-dikarbohidrazynu z chlorkiem benzoilu w warunkach promieniowania mikrofalowego. Również w tym przypadku zaowocowało to zajęciem reakcji, która wcześniej zakończyła się niepowodzeniem. Dzięki temu możliwe było wprowadzenie dodatkowych podstawników do terminalnego pierścienia benzenowego poprzez wykorzystanie wybranych chlorków aromatycznych kwasów karboksylowych. We wszystkich przypadkach otrzymano produkt nie tylko z zadowalającą wydajnością, ale także w bardzo krótkim czasie.

W celu otrzymania analogicznych związków zawierających 1,3,4-tiadiazol opracowane procedury zmodyfikowano poprzez dodatek odczynnika Lawessonna. Założone produkty utworzyły się zarówno w wyniku tradycyjnego ogrzewania jak i przy zastosowaniu promieniowania mikrofalowego, znacznie skracającego czas przemiany. Wydajności poszczególnych reakcji były każdorazowo nieco wyższe niż w przypadku poprzedniej serii związków zawierających 1,3,4-oksadiazol. Zarówno w tych, jak i poprzednich reakcjach, nie obserwowano natomiast wyraźnego wpływu charakteru podstawnika na przebieg cyklizacji.

Ostatnią grupą pochodnych zawierających bezpośrednio skojarzone jednostki heterocykliczne były związki posiadające w strukturze 1,2,4-triazol. Pierwsza próba ich syntezy opierała się na wykorzystaniu prekursorów o strukturze *N,N'*-diacylohydrazynowej, otrzymanych wcześniej w reakcji z chlorkami aromatycznych kwasów karboksylowych. Docelowo związki te miały zostać przekształcone w pośrednie chlorki imidoilowe w wyniku działania PCl₅. Wydzielenie założonych produktów pośrednich okazało się jednak praktycznie niemożliwe z uwagi na towarzyszącą reakcji następczą cyklizację diacylohydrazyn do 1,3,4-oksadiazolu. Było to dość zaskakujące, ponieważ większość prób otrzymania tych produktów w warunkach konwencjonalnego ogrzewania prowadzonych w ramach badań nad otrzymywaniem pierwszej z omawianych

grup zakończyła się niepowodzeniem. W związku z powyższym konieczne było opracowanie alternatywnego podejścia. W tym celu wspomniany już wcześniej dihydrazyd poddano reakcji z benzonitrylem, *N*-fenylobenzamidem, a także z otrzymanym z tego amidu chlorkiem imidoilowym. Jedynie ostatnia reakcja zakończyła się powodzeniem, w związku z czym podjęto badania nad wykorzystaniem również innych chlorków imidoilowych. Podejście wymagało otrzymania w pierwszej kolejności serii amidów, których struktura decydowała nie tylko o rodzaju wprowadzonego do terminalnego pierścienia benzenowego podstawnika, ale także o fragmencie połączonym z triazolowym atomem azotu. Jak się okazało obydwa fragmenty miały niewielki wpływ na wydajność ostatniego etapu. Nieco wyższe wydajności obserwowano dla pochodnych *s*-tetrazynowo-1,2,4-triazolowych zawierających łańcuch butylowy połączony z triazolowym atomem azotu niż w przypadku pierścienia benzenowego. Z kolei spadek wydajności był każdorazowo związany z obecnością elektronoakceptorowej grupy nitrowej.

W przypadku układów zawierających łącznik 1,4-fenylenowy badania rozpoczęto również od syntezy związków zawierających 1,3,4-oksadiazol. Tym razem korzystniejsze z punktu widzenia wydajności okazało się podejście polegające na utworzeniu w pierwszej kolejności pięcioczłonowego pierścienia heterocyklicznego. Jako produkt wyjściowy wykorzystano dostępny handlowo kwas *p*-cyjanobenzoowy. Związek ten posiada zarówno grupę karboksylową, którą z powodzeniem wykorzystano już do tworzenia pięcioczłonowych heterocykli, jak i grupę karbonitrylową, biorącą udział w reakcji Pinnera, która prowadzi do otrzymania *s*-tetrazyny. Zawarty w strukturze tego substratu podstawiony w pozycjach 1 i 4 pierścień benzenowy stanowił natomiast późniejszy łącznik fenylenowy. Podobnie jak poprzednio grupę karboksylową przekształcono w hydrazyd, który został następnie poddany działaniu chlorków aromatycznych kwasów karboksylowych. Otrzymane w ten sposób pochodne o strukturze *N,N'*-diacylohydrazyny poddano cyklizacji pod wpływem tlenochlorku fosforu otrzymując cztery prekursorzy do reakcji Pinnera. Potraktowanie uzyskanych związków wodzianem hydrazyny w obecności siarki, i następcze utlenianie za pomocą nadtlenu wodoru doprowadziło do powstania serii symetrycznych i niesymetrycznych produktów końcowych z zadowalającymi wydajnościami. We wszystkich przypadkach obserwowano nieznaczny spadek wydajności dla związków zawierających elektronoakceptorową grupę nitrową.

Analogiczną procedurę wykorzystującą pochodne o strukturze *N,N'*-diacylohydrazyny zastosowano dla związków posiadających w strukturze 1,3,4-tiadiazol. Jedną z modyfikacji było wprowadzenie źródła siarki na etapie tworzenia prekursorów do reakcji Pinnera. Podobnie jak poprzednio w tej roli zastosowano odczynnik Lawesson. W ostatnim etapie otrzymano zarówno symetryczne jak i niesymetryczne pochodne *s*-tetrazynowo-1,3,4-tiadiazolowe z łącznikiem 1,4-fenylenowym kojarzącym wskazane jednostki, przy czym wydajności były nieco niższe niż dla oksadiazolowych analogów. Wpływ podstawników na przebieg reakcji był natomiast podobny.

Ostatnią serią założonych produktów były sprzężone pochodne *s*-tetrazynowo-1,2,4-triazolowe. W syntezie prekursorów do reakcji Pinnera sprawdzono dwa podejścia. Pierwsze z nich bazowało na wykorzystaniu tych samych substratów, co w przypadku 1,3,4-oksadiazolu oraz 1,3,4-tiadiazolu, jakimi były związki o strukturze *N,N'*-diacylohydrazyny. Podobnie jak wcześniej próba ich przekształcenia w odpowiednie chlorki imidoilowe okazała się mało efektywna przez tworzące się oksadiazolowe pochodne. Tym razem jednak udało się częściowo ograniczyć ten proces poprzez skrócenie czasu przemiany. W rezultacie wydzielono trzy z czterech założonych produktów. Związki te poddano następnie reakcji z wybranymi aminami alifatycznymi i aromatycznymi w celu

utworzenia pierścienia triazolowego. Docelowego chlorku nie udało się wydzielić jedynie dla pochodnej zawierającej grupę nitrową. W tym przypadku zatrzymanie lub ograniczenie cyklizacji do oksadiazolu okazało się niemożliwe. Znacznie lepsze rezultaty uzyskano w przypadku wykorzystania chlorków imidoilowych utworzonych z *N*-fenylo- oraz *N*-butylobenzamidów. Podobnie jak poprzednio związki te reagowały z *p*-cyjanobenzhydrazidem dając produkty z zadowalającymi wydajnościami. W celu otrzymania założonych sprzężonych pochodnych *s*-tetrazyny przeprowadzono następnie reakcję Pinnera. Dla symetrycznych produktów warunki były analogiczne jak w poprzednich dwóch seriach. W przypadku układów niesymetrycznych w celu zwiększenia wydajności siarkę zastąpiono trifluorometanosulfonianem cynku. Bez względu na rodzaj czynnika aktywującego nieco wyższe wydajności obserwowano dla związków zawierających przyłączony do triazolowego atomu azotu pierścień benzenowy, niż w przypadku łańcucha butylowego znajdującego się w tej samej pozycji. Generalnie pochodne zawierające podstawniki elektronodonorowe uzyskiwano z wydajnościami wyższymi aniżeli modelowy układ niepodstawiony. Przyczyną może być obniżenie ryzyka destabilizacji produktów końcowych, wynikającej ze zbyt silnego wyciągania elektronów. Podobnie jak w poprzednich seriach zaobserwowano niekorzystny wpływ elektroakceptorowego podstawnika nitrowego na wydajność. Ponadto dla związków o budowie symetrycznej uzyskano wyższe wydajności niż w analogicznych reakcjach z wykorzystaniem oksadiazolowych oraz tiadiazolowych prekursorów.

Strukturę wszystkich otrzymanych produktów potwierdzono w oparciu o typowe metody spektroskopowe i analizę elementarną. Związki finalne zostały również przebadane pod kątem właściwości luminescencyjnych. Położenie oraz intensywność pasm absorpcji i emisji było najczęściej wrażliwe na charakter podstawników przyłączonych do pięciocłonowych pierścieni heterocyklicznych. W przypadku pochodnych zawierających 1,2,4-triazol znaczenie miał również rodzaj podstawnika związanego z pierścieniowym atomem azotu. Analizując wydajności kwantowe fluorescencji Φ docelowych sprzężonych pochodnych *s*-tetrazynowo-1,3,4-oksadiazolowych, *s*-tetrazynowo-1,3,4-tiadiazolowych oraz *s*-tetrazynowo-1,2,4-triazolowych można te związki określić jako średnio wydajne materiały fluorescencyjne, chociaż w kilku przypadkach odnotowano bardzo wysokie wartości tego parametru (bliskie 1). W obrębie serii z bezpośrednio skojarzonymi heterocyklami najwyższe wartości były charakterystyczne dla związków zawierających 1,3,4-oksadiazol. Zastąpienie tlenu siarką w trzech przypadkach było związane z pogorszeniem wydajności kwantowej fluorescencji, w dwóch z jej wzrostem, natomiast w pozostałych dwóch z utrzymaniem tego samego, bardzo wysokiego poziomu. Zdecydowane obniżenie wydajności kwantowej fluorescencji Φ towarzyszyło serii związków zawierających 1,2,4-triazol. Szczególnie widoczne było to dla układów z łańcuchem butylowym przyłączonym do triazolowego atomu azotu. Duży wpływ na wydajność kwantową fluorescencji miał również charakter ugrupowań przyłączonych do terminalnych pierścieni benzenowych. We wszystkich przypadkach obserwowano drastyczny spadek wartości Φ po wprowadzeniu elektroakceptorowej grupy nitrowej. Dla produktów zawierających 1,2,4-triazol obecność wspomnianego podstawnika spowodowała wręcz całkowity zanik fluorescencji. Najlepsze rezultaty zanotowano natomiast dla ugrupowań o charakterze elektronodonorowym, których obecność prowadziła w niektórych przypadkach do uzyskania wydajności kwantowych fluorescencji Φ bliskich 1. Wydłużenie układu sprzężonego za pomocą łącznika 1,4-fenylenowego przyczyniło się do zdecydowanego wzrostu wydajności kwantowej fluorescencji dla związków zawierających 1,2,4-triazol. Ten sam zabieg spowodował z kolei pogorszenie omawianego parametru dla oksadiazolowych i tiadiazolowych analogów. W konsekwencji w obrębie grupy zawierającej dodatkowy łącznik najlepsze rezultaty uzyskano dla serii

triazolowej z pierścieniem benzenowym przyłączonym do triazolowego atomu azotu. Nieco gorsze wyniki, ale wciąż na zadowalającym poziomie, zanotowano dla serii oksadiazolowej. Najniższe wartości wydajności kwantowej fluorescencji cechowały natomiast serię triazolową z podstawnikiem butylowym związanym z azotem. Również w tym przypadku obserwowano najczęściej pogorszenie wspomnianego parametru Φ po wprowadzeniu grupy nitrowej. Ma to miejsce zarówno dla produktów symetrycznych jak i niesymetrycznych.

W ramach badań opracowano skuteczne procedury syntezy szeregu pochodnych *s*-tetrazyny, skojarzonych pośrednio lub bezpośrednio z wybranymi pięcioczłonowymi heterocyklami, otrzymując w ten sposób produkty o cennych właściwościach absorpcyjno-emisyjnych. W przemianach realizowanych według kilkietapowych sekwencji reakcyjnych wydzielono w sumie 62 finalne produkty, w których jednostka *s*-tetrazynowa związana była bezpośrednio lub pośrednio poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z takimi pięcioczłonowymi heterocyklami jak 1,3,4-oksadiazol, 1,3,4-tiadiazol czy 1,2,4-triazol. Struktura wszystkich nieopisanych dotąd produktów końcowych oraz pośrednich została potwierdzona w oparciu o typowe metody spektroskopowe. Zdecydowana większość związków wykazywała właściwości luminescencyjne, a dla kilku z nich osiągnięto wydajność kwantową fluorescencji bliską 1. Uzyskane wyniki mogą być zatem podstawą do prowadzenia dalszych badań nad możliwością wykorzystania tytułowych związków w organicznej optoelektronice. Wykazano również złożony wpływ rodzaju pięcioczłonowego pierścienia, długości układu sprzężonego oraz charakteru podstawników na poszczególne parametry, takie jak położenie oraz natężenie pasm absorpcji oraz emisji, a także wydajność kwantową fluorescencji Φ .

Otrzymane rezultaty stały się przedmiotem 5 publikacji naukowych w renomowanych czasopismach. Były również prezentowane na konferencjach krajowych i międzynarodowych, zarówno w formie posterów jak i komunikatów.

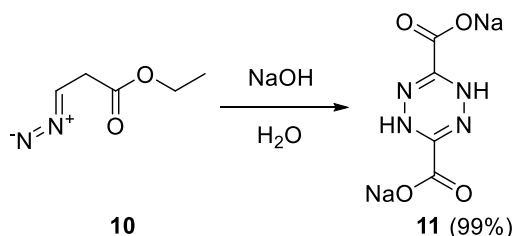
CZEŚĆ EKSPERYMENTALNA

1. Ogólne informacje

- Wszystkie reagenty dostępne handlowo stosowano bez dodatkowego oczyszczania
- Temperatury topnienia wyznaczano na aparacie Stuart SMP3.
- Widma COSY oraz ^1H i ^{13}C NMR rejestrowano na aparacie Agilent 400-NMR, stosując deuterowane rozpuszczalniki ($\text{DMSO-}d_6$ lub CDCl_3) zawierające wzorec wewnętrzny (TMS). Częstotliwość podstawowa aparatu: 400 MHz w przypadku widm ^1H oraz 100 MHz w przypadku widm ^{13}C NMR; temperatura pomiaru 25 °C.
- Widma IR rejestrowano na aparacie FT-IR Nicolet 6700 z przystawką Smart iTR.
- Widma UV-Vis rejestrowano na aparacie Jasco V-650, używając metanolu lub dichlorometanu w roli rozpuszczalnika.
- Widma emisyjne rejestrowano na aparacie Jasco F-630, używając metanolu lub dichlorometanu w roli rozpuszczalnika.
- Widma HRMS rejestrowano na aparacie Waters ACQUITY UPLC/Xevo G2QT.
- Analizę elementarną wykonano na aparacie VarioEL.
- Ogrzewanie mikrofalowe prowadzono w reaktorze CEM Discover.
- Chromatografię cienkowarstwową prowadzono z użyciem aluminiowych płytek pokrytych żelazem krzemionkowym (60 F₂₅₄, Merck) oraz takich eluentów jak: chloroform, chloroform : octan etylu (5:1, v/v), chloroform : octan etylu (1:1, v/v) oraz metanol : chloroform (1:4, v/v).

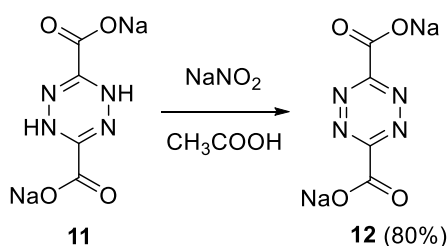
2. Otrzymywanie pochodnych z bezpośrednio skojarzonymi heterocyklami

2.1 Synteza 1,4-dihydro-1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarboksylanu sodu



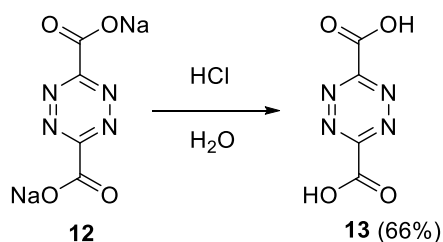
Wodorotlenek sodu (12.80 g, 0.320 mola) rozpuszczono w wodzie (20 ml) i podgrzano roztwór do 60 °C. Następnie przy ciągłym mieszaniu wkroplono dostępny handlowo 87% roztwór diazoocetanu etylu w dichlorometanie (**10**, 8.4 ml, 0.070 mola), utrzymując temperaturę pomiędzy 60 °C a 80 °C. Mieszanie kontynuowano przez 90 minut, po czym oziębiono do temperatury pokojowej. Otrzymaną zawiesinę przelano do zlewki zawierającej etanol (80 ml), wymieszano, a po odstaniu zdekantowano. Procedurę powtórzono pięciokrotnie stosując każdorazowo 60 ml świeżego rozpuszczalnika. Uzyskany w ten sposób żółtobrazowy osad przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem i przemyto etanolem (40 ml) oraz eterem dietylowym (40 ml). Wysuszono na powietrzu otrzymując produkt (**11**, 7.49 g) z wydajnością 99%.

2.2 Synteza 1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarboksylanu sodu



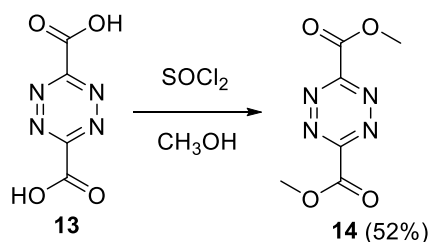
Sól sodową kwasu 1,4-dihydro-1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarboksylowego (**11**, 5.00 g, 0.023 mola) oraz azotan(III) sodu (5.6 g, 0.081 mola) rozpuszczono w wodzie (20 ml), a otrzymany roztwór oziębiono do 0 °C. Następnie przy ciągłym mieszaniu wkroplono lodowaty kwas octowy (4.8 ml, 0.081 mola) utrzymując temperaturę poniżej 5 °C. Mieszanie kontynuowano przez 45 minut, po czym dodano metanol (100 ml), wymieszano, a wytrącony czerwony osad przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem. Przemyto zimnym metanolem (30 ml) i wysuszono na powietrzu, otrzymując produkt (**12**, 3.94 g) z wydajnością 80%.

2.3 Synteza kwasu 1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarboksylowego



Sól sodową kwasu 1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarboksylowego (**12**, 3.00 g, 0.014 mola) rozpuszczono w wodzie (3.5 ml) z pokruszonym lodem (3.5 g) i oziębiono do temperatury 0 °C. Następnie przy ciągłym mieszaniu wkroplono stężony kwas solny (2.7 ml, 0.033 mola) utrzymując temperaturę poniżej 5 °C. Mieszanie kontynuowano przez 45 minut, a następnie zadano roztwór eterem dietylowym (10 ml), wymieszano, a po odstaniu zdekantowano. Proces powtórzono dwukrotnie stosując każdorazowo 5 ml eteru. Uzyskany w ten sposób czerwony osad przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem i przemyto eterem dietylowym (5 ml). Wysuszono na powietrzu otrzymując produkt (**13**, 1.57 g) z wydajnością 66%.

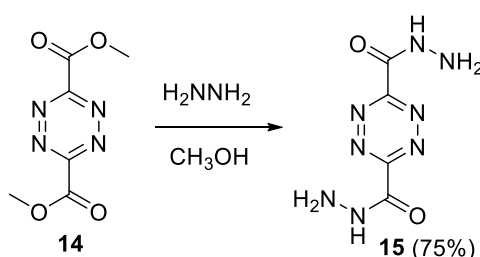
2.4 Synteza 1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarboksylanu dimetylu



Metanol (15 ml) umieszczono w kolbie i oziębiono do 0 °C. Następnie przy ciągłym mieszaniu wkroplono chlorek tionylu (0.9 ml, 0.012 mola) utrzymując temperaturę poniżej

5 °C. Mieszanie kontynuowano przez 30 minut, a następnie dodano porcjami stały kwas 1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarboksylowy (**13**, 1.00 g, 0.006 mola) i mieszano przez kolejne 30 minut. Pozostawiono do osiągnięcia temperatury pokojowej, po czym podgrzano do 35-40 °C i w tej temperaturze mieszano przez 2 godziny. Po oziębieniu do temperatury pokojowej otrzymany osad odsączono na sączku karbowanym i przemyto niewielką porcją eteru dietylowego (2 ml). Przesącz zateżono na wyparce rotacyjnej, a otrzymaną w ten sposób oleistą pozostałość zadano wodą (15 ml) i czterokrotnie ekstrahowano chloroformem stosując każdorazowo 10 ml rozpuszczalnika. Fazę organiczną wysuszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu i zateżono na wyparce rotacyjnej. W ten sposób otrzymano produkt w postaci czerwonego ciała stałego (**14**, 0.62 g) z wydajnością 52% ($T_{\text{top}} = 172\text{-}173\text{ }^{\circ}\text{C}$, lit. $173\text{-}175\text{ }^{\circ}\text{C}^{73}$).

2.5 Synteza 1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarbohidrazynu

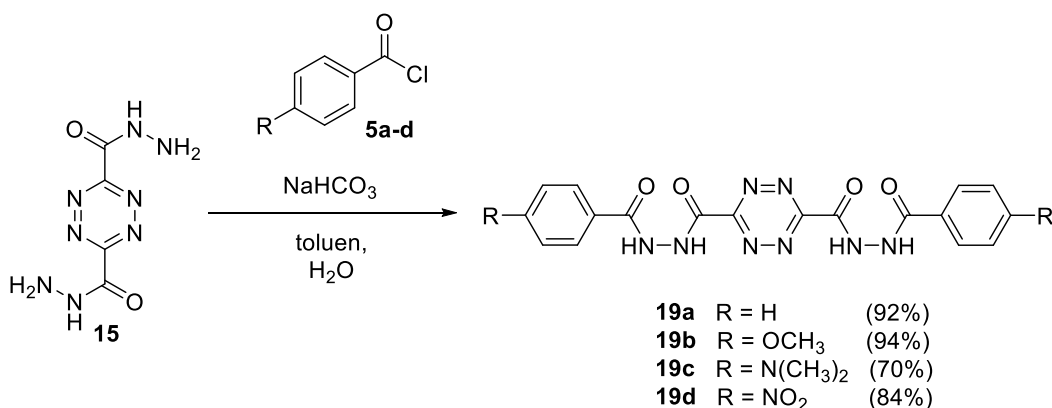


1,2,4,5-Tetrazyno-3,6-dikarboksylan metylu (**14**, 2.00 g, 0,010 mola) rozpuszczono w metanolu (100 ml) i wkroplono wodzian hydrazyny (8.6 ml, 0,140 mola). Mieszano przez 24 h w temperaturze pokojowej. Zawiesinę przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem i przemyto czystym metanolem (30 ml). Wysuszono na powietrzu otrzymując produkt (**15**, 1.50 g) w postaci żółtego osadu z wydajnością 75%.

1,2,4,5-Tetrazyno-3,6-dikarbohidrazyn (15). $T_{\text{top}} = 258\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 9.92$ (s, 2H; NH), 4.48 ppm (s, 4H; NH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 157.9$, 152.1 ppm; IR (ATR): $\nu = 3396$, 3166, 3000, 1687, 1644 1604, 1579, 1552, 1518, 1488, 1448, 1333, 1317, 1253, 1187, 1139 cm^{-1} ; UV/Vis (MeOH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 223\text{ nm}$ ($3624\text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_8\text{O}_2^+\text{H}^+$): 199.0686; znalezione: 199.0688; AE obliczone dla $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_8\text{O}_2$: C 24.25, H 3.05, N 56.55; znalezione: C 24.21, H 3.02, N 56.57.

2.6 Synteza pochodnych

$N^{3,6}$ -dibenzoilo-1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarbohidrazynu



Chlorki aromatycznych kwasów karboksylowych **5b-d** przygotowano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.²⁸⁶⁻²⁸⁸ Odpowiedni chlorek kwasowy (**5a-d**, 0.015 mola) rozpuszczono w bezwodnym toluenie (10 ml) i wkropiono do mieszaniny 1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarbohidrazynu (**15**, 1.00 g, 0.005 mola) oraz wodorowęglanu sodu (1.26 g, 0.015 mola) w wodzie (40 ml). Utworzoną zawiesinę mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h. Następnie oziębiono w łaźni lodowej i przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad przemyto wodą (15 ml) oraz eterem dietylowym (10 ml) i wysuszono na powietrzu.

***N*³,*N*⁶-Dibenzoilo-1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarbohidrazyn (**19a**).** Biały osad (1.87 g, 92%), $T_{\text{top}} = 197\text{-}198\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10.82$ (s, 2H; NH), 10.64 (s, 2H; NH), 7.92 (d, $J = 12.0$ Hz, 4H, Ar), 7.64-7.49 ppm (m, 4H; Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 167.1, 165.1, 158.6, 132.3, 131.9, 128.5, 127.4$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3406, 3169, 2995, 1687, 1644, 1604, 1579, 1552, 1518, 1489, 1448, 1333, 1317, 1254, 1187, 1139, 1076, 1028, 906, 835, 802, 695$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 229$ (28001), 204 nm (21996 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₁₈H₁₄N₈O₄⁺H⁺): 407.1216; znalezione: 407.1217; AE obliczone dla C₁₈H₁₄N₈O₄: C 53.20, H 3.47, N 27.58; znalezione: C 53.21, H 3.49, N 27.55.

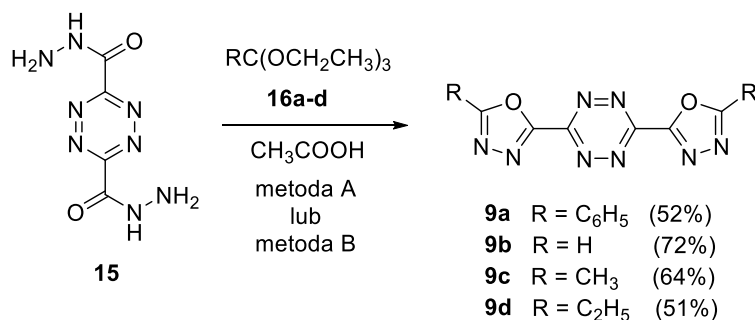
***N*³,*N*⁶-Bis(4-metoksybenzoilo)-1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarbohidrazyn (**19b**).** Różowy osad (2.19 g, 94%), $T_{\text{top}} = 185\text{-}186\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10.85$ (s, 2H; NH), 10.19 (s, 2H; NH), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H; Ar), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H; Ar), 3.83 ppm (s, 6H; CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 167.0, 162.8, 158.6, 157.5, 131.3, 123.0, 113.8, 55.4$ ppm; IR (ATR): $\nu = 2843, 2548, 1676, 1601, 1577, 1516, 1427, 1325, 1298, 1258, 1179, 1165, 1179, 1165, 1130, 1106$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 253$ (60867), 209 nm (43835 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₂₀H₁₈N₈O₆⁺H⁺): 467.1422; znalezione: 467.1421; AE obliczone dla C₂₀H₁₈N₈O₆: C 51.50, H 3.89, N 24.03; znalezione: C 51.43, H 3.88, N 24.06.

***N*³,*N*⁶-Bis(4-dimetyloaminobenzoilo)-1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarbohidrazyn (**19c**).** Żółty osad (1.72 g, 70%), $T_{\text{top}} = 225\text{-}226\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10.63$ (s, 2H; NH), 10.53 (s, 2H; NH), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H; Ar), 6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H; Ar), 2.99 ppm (s, 12H, CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 167.5, 158.4, 157.8, 153.0, 130.9, 117.1, 110.9, 39.7$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3191, 2913, 1663, 1600, 1496, 1370, 1318, 1293, 1232, 1185, 1123$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 308$ (51219), 228 (24405), 206 nm (30236 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₂₂H₂₄N₁₀O₄⁺H⁺): 493.2055; znalezione: 493.2052; AE obliczone dla C₂₂H₂₄N₁₀O₄: C 53.65, H 4.91, N 28.44; znalezione: C 53.61, H 4.93, N 28.41.

***N*³,*N*⁶-Bis(4-nitrobenzoilo)-1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarbohidrazyn (**19d**).** Żółty osad (2.08 g, 84%), $T_{\text{top}} = 259\text{-}260\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10.84$ (s, 2H; NH), 10.19 (s, 2H; NH), 8.37-8.33 (m, 4H; Ar), 8.16-8.09 ppm (m, 4H; Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 163.5, 158.5, 157.2, 149.3, 138.3, 128.9, 123.7$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3448, 3301, 3199, 2965, 1696, 1679, 1659, 1634, 1605, 1511, 1289, 1337, 1299, 1257, 1139, 1109$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 363$ (32313), 260 (26480), 206 nm (26356 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₁₈H₁₂N₁₀O₈⁺H⁺): 497.0912; znalezione: 497.0914; AE obliczone dla C₁₈H₁₂N₁₀O₈: C 43.56, H 2.44, N 28.22; znalezione: C 43.54, H 2.41, N 28.25.

2.7 Synteza pochodnych

3,6-di(1,3,4-oksadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyny



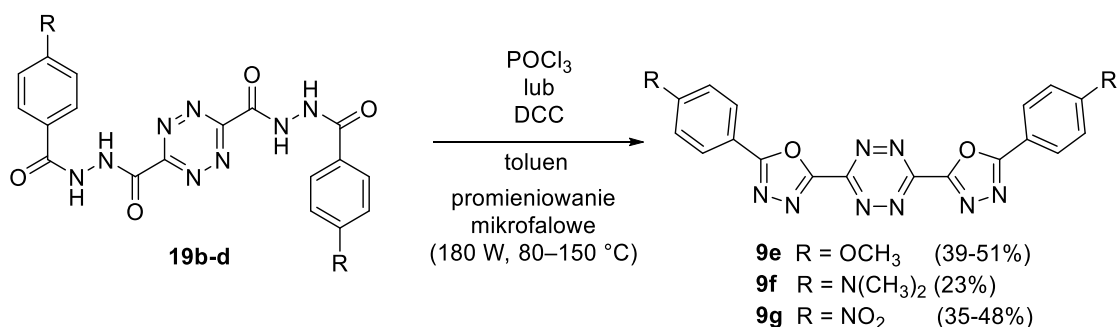
Do mieszaniny 1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarbohydrazidu (**16**, 0.50 g, 2.50 mmola) w lodowatym kwasie octowym (7.0 ml) dodano odpowiednio: ortobenzoesan (**16a**), ortomrówczan (**16b**), ortoocetan (**16c**) lub ortopropionian trietylu (**16d**, 10 mmoli). Mieszaninę ogrzewano konwencjonalnie na czaszy grzejnej (metoda A) lub z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego (metoda B) stosując pięć cykli (90 s z interwałem 2 min) o mocy 150 W w temperaturze 50-100 °C. Dalsze postępowanie uzależnione było od otrzymanej pochodnej i zostało opisane indywidualnie dla każdego produktu.

3,6-Di(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (9a): produkt otrzymany zarówno w wyniku konwencjonalnego czterogodzinnego ogrzewania (metoda A, 0.49 g, 52%) jak i przy wykorzystaniu promieniowania mikrofalowego (metoda B, 0.49 g, 52%). W obydwu przypadkach mieszaninę reakcyjną przesączono z użyciem sączka karbowanego, a następnie zatężono przesącz na wyparce rotacyjnej. Otrzymaną pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej stosując układ chloroform : octan etylu (5:1, v/v). Czerwony osad, $T_{\text{top}} > 280$ °C, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.19$ - 8.12 (m, 4H; Ar), 7.73 - 7.64 ppm (m, 6H; Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 164.9$, 158.4 , 156.1 , 132.6 , 129.5 , 127.0 , 122.7 ppm⁶⁴

3,6-Di(1,3,4-oksadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (9b): produkt otrzymano w wyniku ogrzewania mikrofalowego (metoda B). Mieszaninę reakcyjną przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem i przemyto niewielką ilością zimnego chloroformu (0.2 ml). Czerwony osad (0.40 g, 72%), $T_{\text{top}} = 237$ - 238 °C, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.76$ ppm (s, 2H; CH) ; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 155.7$, 155.4 , 137.6 ppm; IR (ATR): $\nu = 3448$, 3301 , 3198 , 3061 , 2926 , 1661 , 1632 , 1606 , 1510 , 1487 , 1375 , 1340 , 1252 , 1139 , 1118 cm^{-1} ; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 272$ (3634), 236 (3453), 200 nm (4094 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₆H₂N₈O₂⁺H⁺): 219.0373; znalezione: 219.0376; AE obliczone dla C₆H₂N₈O₂: C 33.04, H 0.92, N 51.37; znalezione: C 33.06, H 0.91, N 51.39.

3,6-Di(5-metylo-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (9c): produkt otrzymano w wyniku ogrzewania mikrofalowego (metoda B). Mieszaninę reakcyjną przesączono z użyciem sączka karbowanego i zatężono przesącz na wyparce rotacyjnej. Następnie zadano chloroformem (15 ml) i odsączono wytrącony osad pod zmniejszonym ciśnieniem. Przemywano chloroformem (10 ml) i wysuszono na powietrzu. Pomarańczowy osad (0.39 g, 64%), $T_{\text{top}} = 240$ - 241 °C, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.24$ ppm (s, 6H; CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 155.6$, 154.2 , 144.1 , 18.0 ppm.⁶⁴

3,6-Di(5-etylo-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (9d): mieszaninę reakcyjną przesączono z użyciem sączka karbowanego, a następnie zatężono przesącz na wyparce rotacyjnej. Otrzymaną pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej stosując układ chloroform : octan etylu (5:1, v/v). Pomarańczowy osad (0.35 g, 51%), $T_{\text{top}} = 190\text{-}191\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 2.65$ (q, $J = 8.0$ Hz, 4H; CH_2), 1.12 ppm (t, $J = 6.0$ Hz, 6H; CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 158.2, 155.4, 152.6, 17.5, 11.6$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3438, 3297, 3191, 2988, 1661, 1606, 1510, 1488, 1339, 1298, 1259, 1140\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 230$ (13860), 200 nm (13834 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_8\text{O}_2^+\text{H}^+$): 275.0999; znalezione: 275.0997; AE obliczone dla $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_8\text{O}_2$: C 43.80, H 3.68, N 40.86; znalezione: C 43.85, H 3.64, N 40.88.



Wybraną pochodną N^{3},N^{6} -dibenzoilo-1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarbohydrazidu (**19b-d**, 0.60 mmola) zawieszono w bezwodnym toluenie (7.0 ml) i dodano tlenochlorek fosforu (metoda C, 3.0 ml, 32.00 mmole) lub N, N' -dicykloheksylokarbodiimid (metoda D, 3.8 g, 18.00 mmoli). Mieszaninę ogrzewano konwencjonalnie (metoda C1 lub D1) lub z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego (metoda C2 lub D2) stosując pięć cykli (90 s z interwałem 2 min) o mocy 180 W w temperaturze 80-150 °C. W przypadku wykorzystania tlenochlorku fosforu otrzymaną mieszaninę przesączono i odparowano przesącz na wyparce rotacyjnej. Następnie dodano wodę (50 ml) i przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem. Przy zastosowaniu N, N' -dicykloheksylokarbodiimidu mieszaninę reakcyjną przesączono przy użyciu sączka karbowanego i zatężono przesącz na wyparce rotacyjnej. W obydwu wariantach w razie konieczności produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie metanol : chloroform (1:4 v/v).

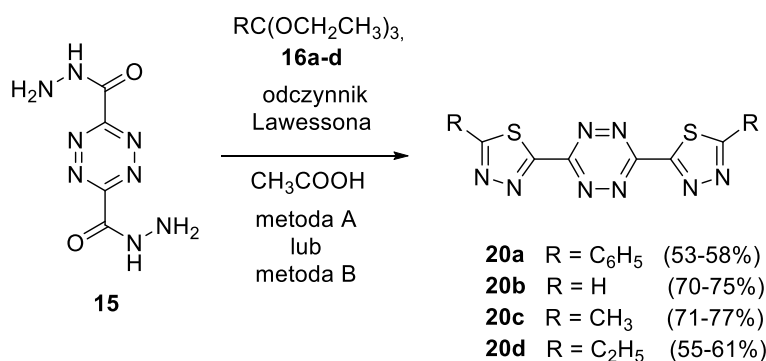
3,6-Bis(5-(4-metoksyfenylo)-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (9e): produkt otrzymano przy wykorzystaniu promieniowania mikrofalowego zarówno przy zastosowaniu tlenochlorku fosforu (metoda C2, 0.13 g, 51%) jak i N, N' -dicykloheksylokarbodiimidu (metoda D2, 0.10 g, 39%). Pomarańczowy osad, $T_{\text{top}} = 167\text{-}168\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.06$ (d, $J = 8.0$ Hz, 4H; Ar), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H; Ar), 3.87 ppm (s, 6H; CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 163.4, 162.8, 161.9, 159.3, 128.4, 122.9, 115.8, 55.5$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3260, 2930, 2853, 2118, 1693, 1626, 1606, 1575, 1534, 1508, 1450, 1417, 1373, 1345, 1303, 1251, 1235, 1175, 1151, 1130, 1109\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 327$ (406), 257 (9369), 207 nm (12633 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_4^+\text{H}^+$): 431.1211; znalezione: 431.1208; AE obliczone dla $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_4$: C 55.82, H 3.28, N 26.04; znalezione: C 55.85, H 3.29, N 26.08.

4,4'-((1,2,4,5-Tetrazyno-3,6-diylo)bis(1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo))bis(N, N -dimetyloani lina) (9f): produkt otrzymano przy wykorzystaniu promieniowania mikrofalowego

w reakcji z *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidem (metoda D2, 0.06 g, 23%). Pomarańczowy osad, $T_{\text{top}} = 165\text{-}166\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.93\text{-}7.74$ (m, 4H; Ar), 6.90-6.69 (m, 4H; Ar), 2.99 ppm (s, 12H; CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 165.8, 165.6, 163.4, 152.0, 130.9, 119.2, 110.8, 39.6$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3191, 2914, 1668, 1602, 1496, 1368, 1308, 1261, 1169, 1108\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 344$ (16412), 312 (17505), 200 nm (22308 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla (C₂₂H₁₀N₁₀O₂⁺H⁺): 457.1843; znalezione: 457.1841; AE obliczone dla C₂₂H₁₀N₁₀O₂: C 57.89, H 4.42, N 30.69; znalezione: C 57.84, H 4.39, N 30.65.

3,6-Bis(5-(4-nitrofenylo)-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (9g): produkt otrzymano przy wykorzystaniu promieniowania mikrofalowego zarówno przy zastosowaniu tlenochlorku fosforu (metoda C2, 0.13 g, 48%) jak i *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidu (metoda D2, 0.10 g, 35%). Pomarańczowy osad, $T_{\text{top}} = 161\text{-}162\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.49\text{-}8.45$ (m, 4H; Ar), 8.39-8.34 ppm (m, 4H; Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 163.3, 158.4, 157.7, 149.5, 130.7, 128.5, 124.6$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3191, 1661, 1603, 1519, 1483, 1343, 1262, 1220, 1143, 1110\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 294$ (22436), 212 (14014), 200 nm (16134 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla (C₁₈H₈N₁₀O₆⁺H⁺): 461.0701; znalezione: 461.0703; AE obliczone dla C₁₈H₈N₁₀O₆: C 46.97, H 1.75, N 30.43; znalezione: C 46.99, H 1.73, N 30.40.

2.8 Synteza pochodnych 3,6-di(1,3,4-tiadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyny



Do mieszaniny 1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarbohydrazidu (**15**, 0.50 g, 2.50 mmola) w lodowatym kwasie octowym (7.0 ml) dodano odpowiednio: ortobenzoesan (**16a**) ortomrówczan (**16b**), ortoocetan (**16c**) lub ortopropionian trietylu (**16d**, 10 mmoli) oraz odczynnik Lawessona (1.12 g, 2.77 mmola). Mieszaninę ogrzewano konwencjonalnie na czaszy grzejnej (metoda A) lub z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego (metoda B) stosując pięć cykli (90 s z interwałem 2 min) o mocy 150 W w temperaturze 50-100 °C. Dalsze postępowanie jest uzależnione od otrzymanej pochodnej i zostało opisane indywidualnie dla każdego produktu.

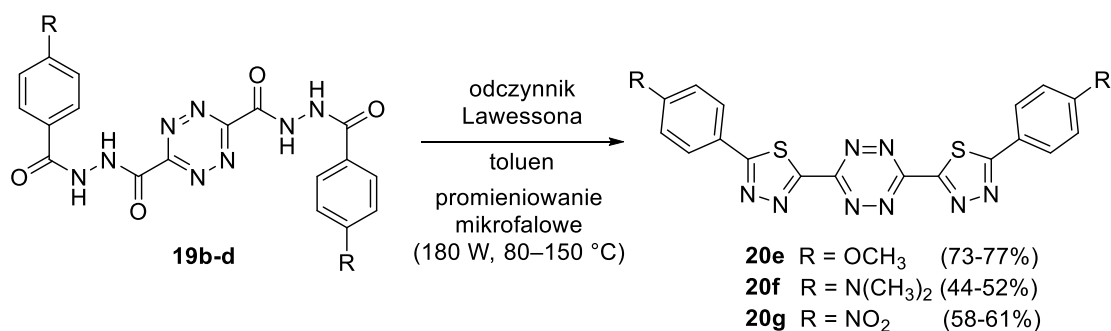
3,6-Di(5-fenylo-1,3,4-tiadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (20a): produkt otrzymany zarówno w wyniku konwencjonalnego czterogodzinnego ogrzewania (metoda A, 0.54 g, 53%) jak i przy wykorzystaniu promieniowania mikrofalowego (metoda B, 0.59 g, 58%). Mieszaninę reakcyjną przesączono z użyciem sączka karbowanego, a następnie zateżono przesącz na wyparce rotacyjnej. Pozostałość zadano chloroformem (15 ml), przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem i przemyto świeżą porcją rozpuszczalnika (10 ml). Suszono na powietrzu. Żółty osad, $T_{\text{top}} = 278\text{-}279\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta =$

8.16-8.09 (m, 4H; Ar), 7.83-7.79 (m, 2H; Ar) 7.61-7.58 ppm (m, 4H; Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 167.8, 165.1, 159.2, 132.2, 128.5, 127.4, 126.7 ppm; IR (ATR): ν = 3187, 1605, 1545, 1501, 1461, 1370, 1294, 1255, 1180, 1142, 1114 cm^{-1} ; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$ = 322 (9955), 260 (8075), 237 (8525), 201 nm (8940 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_8\text{S}_2^+\text{H}^+$): 403.0543; znaleziono: 403.0545; AE obliczone dla $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_8\text{S}_2$: C 53.72, H 2.50, N 27.84; znaleziono: C 53.74, H 2.54, N 27.86.

3,6-Di(1,3,4-tiadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (20b): produkt otrzymany zarówno w wyniku konwencjonalnego 72-godzinnego ogrzewania (metoda A, 0.44 g, 70%) jak i przy wykorzystaniu promieniowania mikrofalowego (metoda B, 0.47 g, 75%). Mieszaninę reakcyjną przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem i przemyto chloroformem (10 ml). Wysuszono na powietrzu. Biały osad, T_{top} = 247-248 °C, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.76 ppm (s, 12; CH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 155.7, 155.4, 137.5 ppm; IR (ATR): ν = 3251, 3191, 3068, 2917, 1671, 1633, 1601, 1501, 1375, 1344, 1254, 1182, 1143, 1116 cm^{-1} ; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$ = 274 (12743), 236 (14169), 200 nm (14347 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_8\text{S}_2^+\text{H}^+$): 250.9917; znaleziono: 250.9919; AE obliczone dla $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_8\text{S}_2$: C 28.80, H 0.81, N 44.78; znaleziono: C 28.86, H 0.83, N 44.75.

3,6-Di(5-metylo-1,3,4-tiadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (20c): produkt otrzymany zarówno w wyniku konwencjonalnego 72-godzinnego ogrzewania (metoda A, 0.50 g, 71%) jak i przy wykorzystaniu promieniowania mikrofalowego (metoda B, 0.54 g, 77%). Mieszaninę reakcyjną przesączono z użyciem sączka karbowanego i zatężono przesącz na wyparce rotacyjnej. Pozostałość zadano chloroformem (15 ml) i przesączono wytrącony osad pod zmniejszonym ciśnieniem. Przemyto chloroformem (10 ml) i wysuszono na powietrzu. Żółty osad, T_{top} = 196-197 °C, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.24 ppm (s, 6H; CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 167.8, 158.1, 155.6, 17.2 ppm; IR (ATR): ν = 3191, 3034, 1685, 1639, 1599, 1573, 1500, 1369, 1292, 1254, 1182, 1254, 1182, 1142, 1115 cm^{-1} ; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$ = 279 (6512), 247 (7237), 229 (7930), 200 nm (10963 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_8\text{S}_2^+\text{H}^+$): 279.0230; znaleziono: 279.0233; AE obliczone dla $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_8\text{S}_2$: C 34.53, H 2.17, N 40.26; znaleziono: C 34.51, H 2.14, N 40.22.

3,6-Di(5-etylo-1,3,4-tiadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (20d): produkt otrzymany zarówno w wyniku konwencjonalnego 72-godzinnego ogrzewania (metoda A, 0.43 g, 55%) jak i przy wykorzystaniu promieniowania mikrofalowego (metoda B, 0.47 g, 61%). Mieszaninę reakcyjną przesączono z użyciem sączka karbowanego i zatężono przesącz na wyparce rotacyjnej. Pozostałość zadano chloroformem (15 ml) i przesączono wytrącony osad pod zmniejszonym ciśnieniem. Przemyto chloroformem (10 ml) i wysuszono na powietrzu. Biały osad, T_{top} = 263-264 °C, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.65 (q, J = 8.0 Hz, 4H; CH_2), δ = 1.13 ppm (t, J = 8 Hz, 6H; CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 167.5, 162.4, 155.8, 27.4, 10.2 ppm; IR (ATR): ν = 3297, 3189, 2994, 2907, 1699, 1660, 1610, 1488, 1390, 1347, 1295, 1258, 1198, 1115 cm^{-1} ; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$ = 280 (6845), 242 nm (4606 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_8\text{S}_2^+\text{H}^+$): 307.0543; znaleziono: 307.0540; AE obliczone dla $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_8\text{S}_2$: C 39.20, H 3.29, N 36.58; znaleziono: C 39.23, H 3.24, N 36.60.



Wybraną pochodną $N^{3,3},N^{6,6}$ -dibenzoilo-1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarbohydrazidu (**19b-d**, 0.60 mmola) oraz odczynnik Lawessona (0.31 g, 0.80 mmola) zawieszono w bezwodnym toluenie (7.0 ml). Mieszaninę ogrzewano tradycyjnie (metoda C) lub z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego (metoda D) stosując pięć cykli (90 s z interwałem 2 min) o mocy 180 W w temperaturze 80-150 °C. Dalsze postępowanie jest uzależnione od otrzymanej pochodnej i zostało opisane indywidualnie dla każdego produktu.

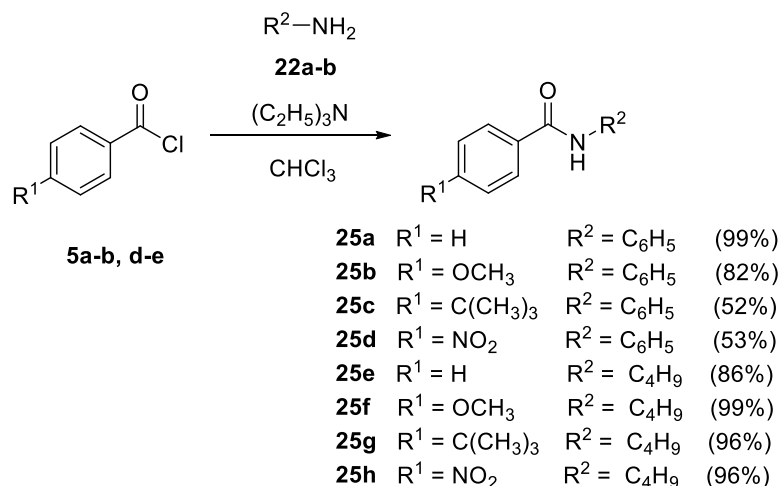
3,6-Bis(5-(4-metoksyfenylo)-1,3,4-tiadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (20e): produkt otrzymany zarówno w wyniku konwencjonalnego 10-godzinnego ogrzewania (metoda A, 0.20 g, 73%) jak i przy wykorzystaniu promieniowania mikrofalowego (metoda B, 0.21 g, 77%). Mieszaninę reakcyjną przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyto tolueniem (10 ml) i wysuszono na powietrzu. Czerwony osad, $T_{\text{top}} = 167\text{-}168$ °C, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.00\text{-}6.95$ (m, 4H; Ar), 3.78 ppm (s, 6H; CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 167.5, 161.3, 158.7, 157.3, 132.4, 124.9, 113.6, 55.2$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3283, 3192, 2838, 2162, 1668, 1598, 1571, 1507, 1462, 1440, 1345, 1300, 1254, 1179, 1140$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 230$ (20879), 200 nm (30688 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₂₀H₁₄N₈O₂S₂⁺H⁺): 463.0754; znalezione: 463.0756; AE obliczone dla C₂₀H₁₄N₈O₂S₂: C 51.94, H 3.05, N 24.23; znalezione: C 51.91, H 3.06, N 24.25.

4,4'-((1,2,4,5-Tetrazyno-3,6-diylo)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diylo))bis(N,N-dimetyloanilina) (20f): produkt otrzymany zarówno w wyniku konwencjonalnego 12-godzinnego ogrzewania (metoda A, 0.13 g, 44%) jak i przy wykorzystaniu promieniowania mikrofalowego (metoda B, 0.16 g, 52%). Mieszaninę reakcyjną przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyto tolueniem (10 ml) i wysuszono na powietrzu. Czerwony osad, $T_{\text{top}} = 171\text{-}172$ °C, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.75\text{-}7.69$ (m, 4H; Ar), 6.93-6.90 (m, 4H; Ar), 2.96 ppm (s, 12H; CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 167.8, 163.4, 162.0, 152.7, 133.2, 121.0, 113.8, 35.0$ ppm; IR (ATR): $\nu = 2917, 2849, 1668, 1599, 1572, 1506, 1463, 1295, 1253, 1179, 1138$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 330$ (3817), 271 (1987), 231 (16805) 200 nm (22250 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₂₂H₂₀N₁₀S₂⁺H⁺): 489.1387; znalezione: 489.1389; AE obliczone dla C₂₂H₂₀N₁₀S₂: C 54.08, H 4.13, N 28.67; znalezione: C 54.11, H 4.10, N 28.65.

3,6-Bis(5-(4-nitrofenylo)-1,3,4-tiadiazol-2-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (20g): produkt otrzymany zarówno w wyniku konwencjonalnego 16-godzinnego ogrzewania (metoda A, 0.17 g, 58%) jak i przy wykorzystaniu promieniowania mikrofalowego (metoda B, 0.18 g, 61%). Mieszaninę reakcyjną przesączono przy użyciu sączka karbowanego i zatężono przesącz na wyparce rotacyjnej. Pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie metanol : chloroform (1:4 v/v). Pomarańczowy osad, $T_{\text{top}} = 179\text{-}180$ °C, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.40\text{-}8.35$ (m, 4H; Ar), 8.15-8.10 ppm

(m, 4H; Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 167.7, 158.7, 157.2, 149.4, 132.4, 129.0, 123.7 ppm; IR (ATR): ν = 3288, 3260, 3251, 3170, 3093, 3005, 2838, 2628, 2162, 1686, 1600, 1571, 1507, 1462, 1347, 1289, 1254, 1182, 1141 cm^{-1} ; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$ = 312 (5506), 231 (26692), 200 nm (53080 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{18}\text{H}_8\text{N}_{10}\text{O}_4\text{S}_2^+\text{H}^+$): 493.0244; znalezione: 493.0242; AE obliczone dla $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{N}_{10}\text{O}_4\text{S}_2$: C 43.90, H 1.64, N 28.44; znalezione: C 43.93, H 1.66, N 28.41.

2.9 Synteza pochodnych benzamidu



Wybraną aminę (**22a-b**, 10.00 mmoli) oraz trietyloaminę (1.8 ml, 13.00 mmoli) rozpuszczono w chloroformie (50 ml) i oziębiono do 0 °C. Następnie przy ciągłym mieszaniu wkroplono chlorek kwasowy (**5a-b, d-e**, 11 mmoli) w chloroformie (10 ml) i kontynuowano mieszanie przez 30 minut. Po osiągnięciu temperatury pokojowej mieszano przez 24 godziny. Następnie przemyto 10% wodnym roztworem kwasu solnego oraz nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu. Warstwę organiczną wysuszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu i zateżono na wyparce rotacyjnej.

N-Fenylobenzamid (25a). Biały osad (1.95 g, 99%), $T_{\text{top}} = 161\text{-}162$ °C, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.89-7.86 (m, 3H, Ar, NH), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.55-7.53 (m, 1H, Ar), 7.50-7.46 (m, 2H, Ar), 7.40-7.35 (m, 2H, Ar), 7.18-7.13 ppm (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 165.9, 138.1, 135.1, 132.0, 129.2, 128.9, 127.2, 124.7, 120.3 ppm.²⁸⁹

N-Fenylo-4-metoksybenzamid (25b) Biały osad (1.86 g, 82%), $T_{\text{top}} = 173\text{-}174$ °C, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.77 (s, 1H, NH), 6.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.34 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 3.85 ppm (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 165.3, 162.6, 138.2, 132.4, 129.2, 129.0, 124.5, 120.3, 114.1, 55.6 ppm.²⁸⁹

N-Fenylo-4-tert-butylobenzamid (25c) Biały osad (1.32 g, 52%), $T_{\text{top}} = 161\text{-}162$ °C, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.92 (s, 1H, NH), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.34 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 6.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 1.33 ppm (s, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 165.9, 155.5, 138.2, 132.2, 129.2, 127.0, 125.8, 124.5, 120.3, 35.1, 31.3 ppm.²⁹⁰

***N*-Fenyl-4-nitrobenzamid (25d)** Biały osad (1.28 g, 53%), $T_{\text{top}} = 215\text{-}216\text{ }^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.6$ (s, 1H, NH), 8.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 7.15 ppm (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 163.8, 149.1, 140.6, 138.7, 129.2, 128.7, 124.1, 123.5, 120.5$ ppm.²⁸⁹

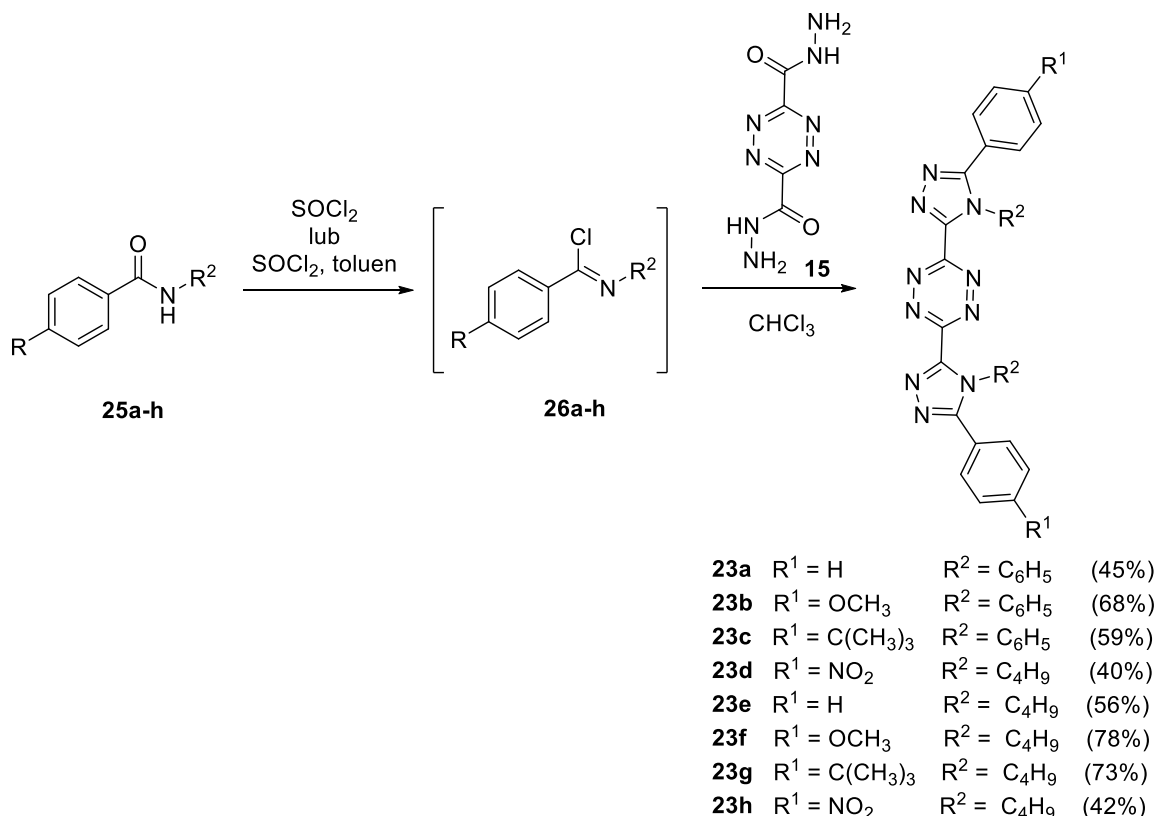
***N*-Butylobenzamid (25e)** Bezbarwny olej (1.52 g, 86%), ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.76$ (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, Ar), 7.47 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, Ar), 7.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, Ar), 6.30 (s, 1H, NH), 3.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.58 (kwintet, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.40 (sekstet, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 0.94 ppm (t, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 167.5, 134.9, 131.2, 128.5, 126.8, 39.8, 31.7, 20.1, 13.8$ ppm.²⁹¹

***N*-Butylo-4-metoksybenzamid (25f)** Żółty osad (2.05 g, 99%), $T_{\text{top}} = 161\text{-}162\text{ }^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.72$ (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, Ar), 6.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, Ar), 6.16 (s, 1H, NH), 3.83 (s, 3H, CH_3), 3.41 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.57 (kwintet, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.39 (sekstet, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2) 0.94 ppm (t, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 167.0, 162.0, 128.6, 127.2, 113.7, 55.3, 39.7, 31.8, 20.2, 13.8$ ppm.²⁹¹

***N*-Butylo-4-*tert*-butylobenzamid (25g)** Bezbarwny olej (2.24 g, 96%), ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70$ (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, Ar), 7.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, Ar), 6.19 (s, 1H, NH), 3.44 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.58 (kwintet, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.40 (sekstet, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.32 (s, 9H, CH_3), 0.94 ppm (t, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 167.4, 154.7, 132.0, 126.6, 125.4, 39.7, 34.9, 31.8, 31.2, 20.1, 13.8$ ppm.²⁹²

***N*-Butylo-4-nitrobenzamid (25h)** Żółty osad (2.13 g, 96%), $T_{\text{top}} = 161\text{-}162\text{ }^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.26$ (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, Ar), 7.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, Ar), 6.39 (s, 1H, NH), 3.46 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.61 (kwintet, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.41 (sekstet, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 0.95 ppm (t, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 165.5, 149.5, 140.4, 128.0, 123.7, 40.1, 31.6, 20.1, 13.71$ ppm.²⁹¹

2.10 Synteza pochodnych 3,6-bis(5-fenilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-1,2,4,5-tetrazyny



W zależności od rodzaju podstawnika na atomie azotu (a: C_6H_5 , b: C_4H_9) pierwszy etap prowadzono zgodnie z jedną z dwóch procedur. Chlorki imidoilowe **26a-d** otrzymano w wyniku 24-godzinnego ogrzewania amidów (**25a-d**, 5.50 mmola) w roztworze toluenu (20 ml) oraz chlorku tionylu (1.2 ml, 16.50 mmola). Chlorki imidoilowe **26e-h** otrzymano w wyniku dwugodzinnego ogrzewania amidów (**25e-h**, 5.50 mmola) w chlorku tionylu (10 ml). W obydwu przypadkach wylot chłodnicy zabezpieczono rurką chlorowapniową, a surowe produkty wykorzystano w kolejnym etapie po zateżeniu mieszaniny na wyparce rotacyjnej. Otrzymane w ten sposób chlorki imidoilowe (**26a-h**) rozpuszczono w chloroformie (20 ml) i dodano 1,2,4,5-tetrazyno-3,6-dikarbohydrazyd (**15**, 0.50 g, 2.50 mmola). Mieszaninę ogrzewano przez 24 godziny. Następnie pozostawiono do osiągnięcia temperatury otoczenia, przesączono przy użyciu sączka karbowanego i zateżono przesącz na wyparce rotacyjnej. W przypadku układów zawierających przyłączony do azotu pierścień benzenowy (**23a-d**) oraz związku **23h** otrzymany osad zadano niewielką ilością zimnego etanolu (1 ml) i przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie przemyto świeżą porcją zimnego rozpuszczalnika (1 ml) i wysuszono na powietrzu. Dla pozostałych produktów (**23e-g**) otrzymany olej zadano niewielką ilością zimnego etanolu (10 ml), przesączono i ponownie zateżono przesącz na wyparce rotacyjnej.

3,6-Bis(4,5-difenilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-1,2,4,5-tetrazyna (23a). Brązowy osad (0.59 g, 45%), $T_{\text{top}} = 208\text{-}209\text{ }^\circ\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 7.56\text{-}7.50$ (m, 8H, Ar) $7.45\text{-}7.39$ ppm (m, 12H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 164.1, 155.3, 154.5, 134.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.6, 123.6, 120.3$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3352, 3061, 1967, 1685, 1596, 1541, 1497, 1466, 1444, 1385, 1317, 1261, 1188, 1074, 1017, 1000, 973, 931, 803, 781, 769, 730, 715, 692\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 278\text{ nm}$ ($30180\text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{N}_{10}^+\text{H}^+$): 521.1951; znalezione:

521.1952; AE obliczone dla $C_{30}H_{20}N_{10}$: C 69.22; H 3.87; N 26.91; znaleziono: C 69.25; H 3.89; N 26.90.

3,6-Bis(5-(4-metoksyfenylo)-4-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (23b). Żółty osad (0.99 g, 68%), $T_{top} = 217-218$ °C, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.92$ (d, 4H, $J = 12.0$ Hz, Ar), 7.51-7.27 (m, 10H, Ar), 7.04 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 3.83 ppm (s, 6H, OCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 165.4, 163.0, 155.4, 153.8, 131.1, 130.1, 129.3, 127.7, 122.1, 120.3, 113.9, 55.5$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3308, 3212, 2938, 2840, 2038, 1712, 1697, 1686, 1604, 1578, 1551, 1535, 1512, 1458, 1432, 1363, 1318, 1307, 1276, 1252, 1172, 1105, 1073, 1020, 916, 887, 851, 832, 795, 771, 741, 697$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{max}(\epsilon) = 256$ nm (36160 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₂H₂₄N₁₀O₂⁺H⁺): 581.2162; znaleziono: 581.2160; AE obliczone dla C₃₂H₂₄N₁₀O₂: C 66.20; H 4.17; N 24.12; znaleziono: C 66.21; H 4.19; N 24.11.

3,6-Bis(5-(4(*tert*-butylo)fenylo)-4-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (23c). Pomarańczowy osad (0.93 g, 59%), $T_{top} = 198-199$ °C, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.53-7.47$ (m, 10H, Ar), 7.24c(d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.19-7.14 (m, 4H, Ar), 1.22 ppm (s, 18H, C(CH₃)₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 163.1, 153.3, 153.0, 151.8, 132.9, 127.8, 127.2, 127.0, 126.8, 124.4, 119.2, 33.5, 29.8$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3058, 2957, 2866, 2238, 2184, 2174, 2019, 1982, 1958, 1697, 1596, 1541, 1495, 1466, 1439, 1394, 1363, 1316, 1269, 1201, 1112, 1076, 1017, 963, 915, 841, 751, 731, 711, 692$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{max}(\epsilon) = 276$ nm (32600 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₈H₃₆N₁₀⁺H⁺): 633.3203; znaleziono: 633.3204; AE obliczone dla C₃₈H₃₆N₁₀: C 72.13; H 5.73; N 22.14; znaleziono: C 72.11; H 5.76; N 22.12.

3,6-Bis(5-(4-nitrofenylo)-4-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (23d). Pomarańczowy osad (0.61 g, 40%), $T_{top} = 172-173$ °C, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.37$ (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 8.21 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.80 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.69-7.61 ppm (m, 6H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 163.8, 153.4, 153.2, 149.1, 138.7, 129.2, 128.7, 124.1, 123.7, 123.5, 120.5$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3064, 2851, 2206, 2166, 2030, 1983, 1948, 1698, 1653, 1598, 1576, 1520, 1494, 1441, 1343, 1205, 1178, 1108, 1075, 1014, 965, 919, 853, 756, 708, 692$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{max}(\epsilon) = 298$ nm (31300 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₀H₁₈N₁₂O₄⁺H⁺): 611.1652; znaleziono: 611.1650; AE obliczone dla C₃₀H₁₈N₁₂O₄: C 59.02; H 2.97; N 27.53; znaleziono: C 59.03; H 2.99; N 27.51.

3,6-Bis(4-butylo-5-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (23e). Brązowy olej (0.67 g, 56%), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.85$ (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.51 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.39 (t, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 3.48 (t, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH₂), 1.63 (kwintet, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH₂), 1.37 (sekstet, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH₂), 0.92 ppm (t, 6H, $J = 8.0$ Hz, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 169.8, 153.8, 149.3, 132.8, 130.9, 128.6, 128.1, 41.3, 31.0, 20.1, 13.7$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3264, 2957, 2932, 2873, 2212, 2165, 1636, 1541, 1491, 1449, 1378, 1308, 1220, 1157, 1113, 1074, 1026, 930, 802, 772, 694$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{max}(\epsilon) = 257$ nm (27900 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₂₆H₂₈N₁₀⁺H⁺): 481.2577; znaleziono: 481.2578; AE obliczone dla C₂₆H₂₈N₁₀: C 64.98; H 5.87; N 29.15; znaleziono: C 64.96; H 5.88; N 29.17.

3,6-Bis(4-butylo-5-(4-metoksyfenylo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (23f). Brązowy olej (1.05 g, 78%), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.74$ (d, 4H, $J = 12.0$ Hz, Ar), 6.90 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 3.84 (s, 6H, OCH₃), 4.44 (t, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH₂), 1.59

(kwintet, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH₂), 1.40 (sekszet, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH₂), 0.95 ppm (t, 6H, $J = 8.0$ Hz, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 167.1, 161.3, 155.0, 144.6, 128.7, 114.6, 113.8, 55.5, 39.8, 31.9, 20.3, 13.9$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3299, 2957, 2932, 2872, 2213, 2151, 1697, 1608, 1577, 1541, 1506, 1464, 1440, 1365, 1295, 1251, 1176, 1112, 1027, 971, 837, 801, 770$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 253$ nm (37100 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₂₈H₃₂N₁₀O₂⁺H⁺): 541.2788; znalezione: 541.2789; AE obliczone dla C₂₈H₃₂N₁₀O₂: C 62.21; H 5.97; N 25.91; znalezione: C 62.24; H 5.99; N 25.90.

3,6-Bis(4-butylo-5-(4-(*tert*-butylo)fenylo)-4H-1,2,4-triazol-3-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna

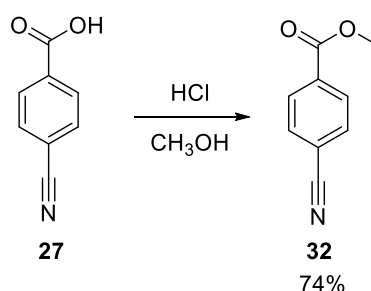
(23g). Brązowy olej (1.08 g, 73%), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.69$ (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.42 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 3.72 (t, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH₂), 1.58 (kwintet, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH₂), 1.38-1.35 (m, 22H, CH₂, C(CH₃)₃), 0.94 ppm (t, 6H, $J = 8.0$ Hz, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 167.5, 155.0, 154.8, 145.4, 126.8, 126.2, 125.5, 39.8, 35.1, 31.9, 31.3, 20.3, 13.9$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3265, 2958, 2867, 2240, 2212, 2170, 2049, 1978, 1958, 1698, 1612, 1541, 1504, 1464, 1363, 1302, 1254, 1219, 1177, 1114, 1024, 924, 839, 771, 751$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 259$ nm (15100 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₄H₄₄N₁₀⁺H⁺): 593.3829; znalezione: 593.3827; AE obliczone dla C₃₄H₄₄N₁₀: C 68.89; H 7.48; N 23.63; znalezione: C 68.87; H 7.49; N 23.65.

3,6-Bis(4-butylo-5-(4-nitrofenylo)-4H-1,2,4-triazol-3-ylo)-1,2,4,5-tetrazyna (23h).

Żółty osad (0.60 g, 42%), T_{top} = 103-104 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8.28$ (d, 4H, $J = 12.0$ Hz, Ar), 7.93 (d, 4H, $J = 12.0$ Hz, Ar), 3.49 (t, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH₂), 1.63 (kwintet, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH₂), 1.43 (sekszet, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH₂), 0.97 ppm (t, 6H, $J = 8.0$ Hz, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 165.6, 149.6, 145.1, 140.6, 130.2, 128.2, 123.9, 40.3, 31.7, 20.3, 13.9$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3303, 3110, 2938, 2864, 2167, 2142, 2038, 2029, 2004, 1949, 1635, 1599, 1518, 1481, 1466, 1422, 1343, 1317, 1294, 1255, 1181, 1153, 1132, 1108, 1011, 973, 938, 868, 855, 841, 762, 723, 710, 691$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 269$ nm (12800 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₂₆H₂₆N₁₂O₄⁺H⁺): 571.2278; znalezione: 571.2277; AE obliczone dla C₂₆H₂₆N₁₂O₄: C 54.73; H 4.59; N 29.46; znalezione: C 54.71; H 4.58; N 29.47.

3. Synteza pochodnych 1,2,4,5-tetrazyny sprzężonych poprzez łącznik fenylenowy z wybranymi układami heterocyklicznymi

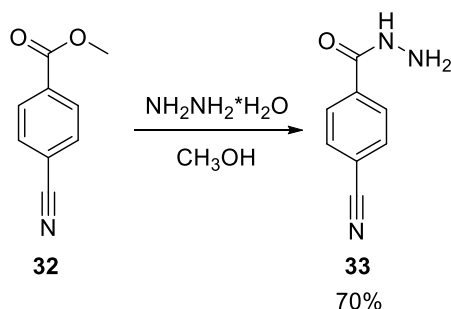
3.1 Synteza 4-cyjanobenzoesanu metylu



Kwas 4-cyjanobenzoesowy (27, 2.60 g, 0.018 mola) rozpuszczono w metanolu (40 ml). Następnie przy ciągłym mieszaniu wkropiono stężony kwas solny (5.0 ml, 0.062 mola).

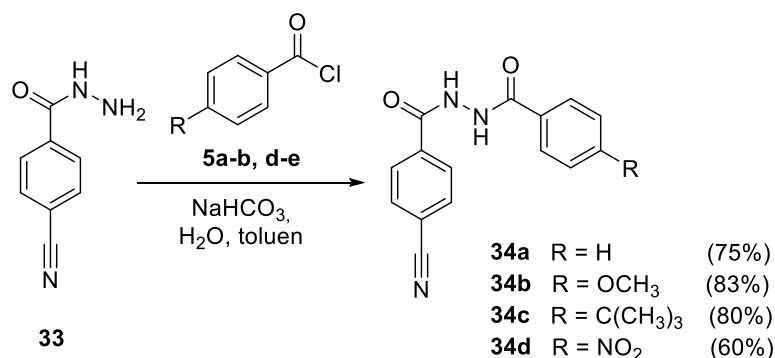
Mieszanie w temperaturze pokojowej kontynuowano przez 24 godziny. Utworzoną zawiesinę przesączono z użyciem sączka karbowanego i zateżono przesącz na wyparce rotacyjnej. Pozostałość rozpuszczono w octanie etylu (15 ml) i przemyto nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu (3 porcje po 15 ml). Fazę organiczną wysuszono za pomocą bezwodnego siarczanu(VI) magnezu i zateżono na wyparce rotacyjnej. Otrzymano 2.26 g białego osadu (**32**, 74%, $T_{\text{top}} = 65\text{-}66\text{ }^{\circ}\text{C}$, lit. $68\text{-}69\text{ }^{\circ}\text{C}^{293}$).

3.2 Synteza 4-cyjanobenzhydrazdu



4-Cyjanobenzoesan metylu (**32**, 1.00 g, 0.006 mola) rozpuszczono w metanolu (30 ml) i dodano wodzian hydrazyny (2.6 ml, 0.054 mola). Mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 7 godzin. Następnie zateżono na wyparce rotacyjnej i krystalizowano z etanolu. Otrzymano 0.68 g żółtego osadu (**33**, 70%, $T_{\text{top}} = 200\text{-}201\text{ }^{\circ}\text{C}$, lit. $203\text{-}204\text{ }^{\circ}\text{C}^{294}$).

3.3 Synteza pochodnych *N'*-benzoilo-4-cyjanobenzhydrazdu



Do roztworu wodorowęglanu sodu (3.60 g, 0.031 mola) w wodzie (100 ml) dodano 4-cyjanobenzhydrazdu (**33**, 5.00 g, 0.031 mola). Następnie przy ciągłym mieszaniu wkroplono wybrany chlorek kwasowy (**5a-b, d-e**, 0.031 mola) rozpuszczony w toluenie (20 ml). Mieszanie kontynuowano przez 24 godziny. Otrzymaną plastyczną masę oziębiono do $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ i przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem. Przemyto eterem dietylowym (50 ml) i wysuszono na powietrzu. Krystalizowano z acetonitrylu.

***N'*-Benzoilo-4-cyjanobenzohydrazdu (**34a**)**. Białý osad (6.16 g, 75%), $T_{\text{top}} = 225\text{-}226\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.61$ (s, 1H; NH), 10.55 (s, 1H; NH), 8.01-7.95 (m, 4H; Ar), 7.95 (d, 2H, $J = 4.0$ Hz; Ar), 7.60 (t, 1 = 6.0 Hz; Ar), 7.53 ppm (t, 2H, $J = 6.0$ Hz; Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 166.8, 165.2, 136.4, 132.9, 132.5, 132.0, 128.5, 128.3, 127.4, 118.3, 114.3$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3184, 2230, 1597, 1574, 1559, 1504, 1461, 1439, 1267, 1176, 1114, 1073, 1025, 1015, 961, 841, 792, 756, 713, 698, 681\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 204$ (27614), 236 nm (30953 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI):

m/z obliczone dla ($C_{15}H_{11}N_3O_2^+H^+$): 266.0924; znalezione: 266.0922; AE obliczone dla $C_{15}H_{11}N_3O_2$: C 67.92, H 4.18, N 15.84; znalezione: C 67.90, H 4.19, N 15.81.

4-Cyjano-*N'*-(4-metoksybenzoilo)benzhydrazyd (34b). Biały osad (7.59 g, 83%), $T_{top} = 177-178$ °C, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.61$ (s, 1H; NH), 10.96 (s, 1H; NH), 7.99-7.93 (m, 4H; Ar), 7.90 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz; Ar), 7.02 (d, 2H, $J = 12.0$ Hz; Ar), 3.83 ppm (s, 3H; CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 167.0, 164.1, 162.7, 137.3, 132.6, 132.4, 131.3, 127.8, 118.3, 113.7, 113.5, 55.4$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3183, 3015, 2231, 1660, 1599, 1557, 1502, 1464, 1346, 1299, 1287, 1257, 1178, 1128, 1026, 1001, 926, 890, 850, 792, 770, 753, 717, 679$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{max}(\epsilon) = 204$ (32793), 239.5 nm (27928 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{16}H_{13}N_3O_3^+H^+$): 296.1030; znalezione: 296.1033; AE obliczone dla $C_{16}H_{13}N_3O_3$: C 65.08, H 4.44, N 14.23; znalezione: C 65.05, H 4.42, N 14.25.

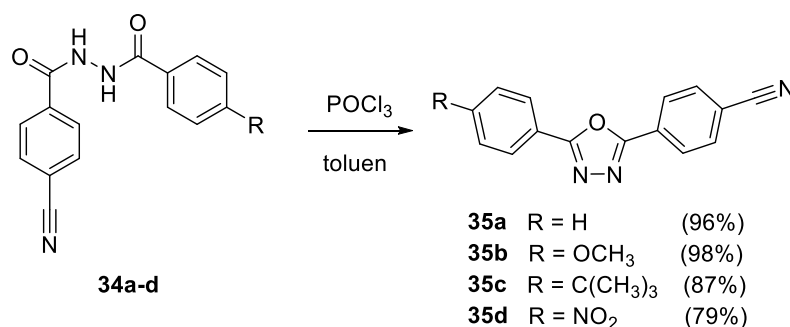
4-(*tert*-Butylo)-*N'*-(4-cyjanobenzoilo)benzhydrazyd (34c). Biały osad (7.96 g, 80%), $T_{top} = 213-214$ °C, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.78$ (s, 1H; NH), 10.54 (s, 1H; NH), 8.08 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz; Ar), 8.02 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz; Ar), 7.87 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz; Ar), 7.54 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz; Ar), 1.31 ppm (s, 9H; CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 165.7, 164.5, 154.8, 136.6, 132.7, 129.6, 128.3, 127.4, 125.3, 118.2, 114.2, 34.7, 30.9$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3183, 2968, 2230, 1687, 1643, 1607, 1572, 1502, 1462, 1400, 1368, 1303, 1291, 1272, 1189, 1122, 1014, 928, 853, 812, 795, 770, 737, 701$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{max}(\epsilon) = 203.5$ (29723), 240.5 nm (28387 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{19}H_{19}N_3O_2^+H^+$): 322.1550; znalezione: 322.1553; AE obliczone dla $C_{19}H_{19}N_3O_2$: C 71.01, H 5.96, N 13.08; znalezione: C 71.00, H 5.98, N 13.04.

4-Cyjano-*N'*-(4-nitrobenzoilo)benzhydrazyd (34d). Biały osad (5.77 g, 60%), $T_{top} = 218-219$ °C, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.00$ (s, 1H; NH), 10.94 (s, 1H; NH), 8.38 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz; Ar), 8.16 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz; Ar), 8.09 (d, 2H, $J = 12.0$ Hz; Ar), 8.03 ppm (d, 2H, $J = 8.0$ Hz; Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 164.4, 164.4, 149.5, 136.4, 132.7, 130.7, 129.0, 128.3, 123.8, 118.3, 114.4$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3172, 2967, 2230, 1687, 1641, 1607, 1597, 1573, 1558, 1503, 1461, 1367, 1271, 1122, 1015, 928, 853, 794, 769, 714, 697, 681$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{max}(\epsilon) = 203.5$ (21720), 259 nm (17717 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{15}H_{10}N_4O_4^+H^+$): 311.0775; znalezione: 311.0774; AE obliczone dla $C_{15}H_{10}N_4O_4$: C 58.07, H 3.25, N 18.06; znalezione: C 58.03, H 3.27, N 18.08.

3.4 Synteza

pochodnych

4-(5-fenylo-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)benzonitrylu



Do zawiesiny wybranej pochodnej *N*'-benzoilo-4-cyjanobenzhydrazidu (**34a-d**, 0.015 mola) w toluenie (40 ml) dodano tlenochlorek fosforu (40 ml, 0.430 mola). Mieszaninę ogrzewano przez 4-9 godzin, a następnie przesączono przy użyciu sączka karbowanego i zateżono przesącz na wyparce rotacyjnej. Do pozostałości dodano wodę (50 ml) i przesączono wytrącony osad pod zmniejszonym ciśnieniem. Przemycy wodą i wysuszono na powietrzu. Oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej stosując układ chloroform : octan etylu (5:1, v/v).

4-(5-Fenylo-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)benzonieryl (35a). Produkt uzyskano w wyniku 6-godzinnego ogrzewania. Żółty osad (3.66 g, 96%), $T_{\text{top}} = 175\text{-}176\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.31$ (d, 2H, $J = 8.0$ Hz; Ar), 8.16 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz; Ar), 8.11 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz; Ar), 7.68-7.65 ppm (m, 3H; Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 164.6, 162.9, 133.3, 129.4, 129.4, 127.5, 127.3, 126.8, 123.0, 118.1, 114.1$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3171, 2967, 2229, 1687, 1640, 1606, 1575, 1551, 1489, 1463, 1447, 1403, 1271, 1115, 1075, 1014, 854, 774, 738, 707, 686\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 205$ (20040), 236 (8526), 291.5 nm (21341 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₁₅H₉N₃O⁺H⁺): 248.0818; znalezione: 248.0815; AE obliczone dla C₁₅H₉N₃O: C 72.87, H 3.67, N 16.99; znalezione: C 72.89, H 3.65, N 16.98.

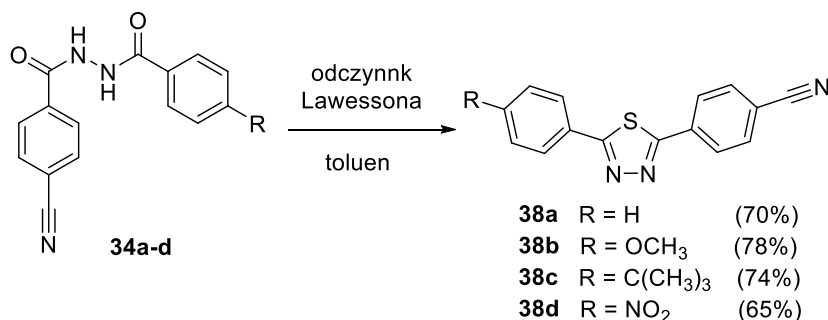
4-(5-(4-Metoksyfenylo)-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)benzonieryl (35b). Produkt uzyskano w wyniku 4-godzinnego ogrzewania. Żółty osad (4.07 g, 98%), $T_{\text{top}} = 174\text{-}175\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.27$ (d, 2H, $J = 8.0$ Hz; Ar), 8.08 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz; Ar), 7.16 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz; Ar), 3.86 ppm (s, 3H; CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 164.6, 162.3, 161.9, 132.5, 128.7, 127.4, 127.2, 118.1, 115.3, 114.9, 113.8, 55.5$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3183, 2962, 2230, 1684, 1606, 1575, 1490, 1460, 1427, 1254, 1172, 1103, 1072, 1015, 852, 835, 797, 772, 745, 703\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 204.5$ (21580), 248.5 (14964), 307 nm (18068 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₁₆H₁₁N₃O₂⁺H⁺): 278.0924; znalezione: 278.0927; AE obliczone dla C₁₆H₁₁N₃O₂: C 69.31, H 4.00, N 15.15; znalezione: C 69.33, H 4.03, N 15.12.

4-(5-(4-*tert*-Butylo)fenylo)-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)benzonieryl (35c). Produkt uzyskano w wyniku 5.5-godzinnego ogrzewania. Biały osad (3.95 g, 87%), $T_{\text{top}} = 90\text{-}91\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.30$ (d, 2H, $J = 8.0$ Hz; Ar), 8.12 (m, 2H; Ar), 7.67-7.64 (m, 4H; Ar), 1.34 ppm (s, 9H; CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 164.7, 162.7, 155.4, 133.4, 127.4, 127.3, 126.3, 126.3, 125.6, 118.1, 114.0, 34.9, 30.8$ ppm; IR (ATR): $\nu = 2964, 2230, 1679, 1608, 1492, 1462, 1412, 1364, 1316, 1264, 1173, 1134, 1112, 1069, 1014, 929, 854, 839, 777, 757, 745, 707\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 204.5$ (35507), 235.5 (23902), 279.5 nm (13661 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₁₉H₁₇N₃O⁺H⁺): 304.1444; znalezione: 304.1442; AE obliczone dla C₁₉H₁₇N₃O: C 75.23, H 5.65, N 13.85; znalezione: C 75.20, H 5.67, N 13.89.

4-(5-(4-Nitrofenylo)-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)benzonieryl (35d). Produkt uzyskano w wyniku 9-godzinnego ogrzewania. Żółty osad (3.46 g, 79%), $T_{\text{top}} = 181\text{-}182\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.49\text{-}8.41$ (m, 4H; Ar), 8.33-8.31 (m, 2H; Ar), 8.18-8.16 ppm (m, 2H; Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 165.7, 163.5, 150.0, 132.6, 130.6, 127.6, 127.0, 124.6, 123.7, 118.0, 114.4$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3111, 2842, 2555, 2230, 1690, 1605, 1521, 1492, 1427, 1345, 1310, 1292, 1128, 1106, 1071, 1013, 965, 932, 877, 853, 800, 788, 773, 739, 717, 681\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 204.5$ (26307), 304 nm (22924 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₁₅H₈N₄O₃⁺H⁺): 293.0669;

znalezione: 293.0666; AE obliczone dla $C_{15}H_8N_4O_3$: C 61.65, H 2.76, N 19.17; znalezione: C 61.67, H 2.73, N 19.15.

3.5 Synteza pochodnych 4-(5-fenyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)benzonitrylu



Do zawiesiny wybranej pochodnej *N*'-benzoilo-4-cyjanobenzhydrazidu (**34a-d**, 0.020 mola) w toluenie (40 ml) dodano odczynnik Lawessona (0.42 g, 0.010 mola). Mieszaninę ogrzewano przez 7-12 godzin, a następnie przesączono przy użyciu sączka karbowanego i zatężono przesącz na wyparce rotacyjnej. Oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej stosując układ chloroform : octan etylu (5:1, v/v).

4-(5-Fenyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)benzonitryl (38a). Produkt uzyskano w wyniku 10-godzinnego ogrzewania. Żółty osad (3.68 g, 70%), $T_{\text{top}} = 197-199\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.13$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 8.03-8.00 (m, 2H, Ar), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.53-7.50 ppm (m, 3H, Ar),; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.7, 166.2, 134.2, 133.1, 131.9, 129.8, 129.5, 128.5, 128.3, 118.2, 114.7$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3112, 2839, 2554, 2227, 1669, 1604, 1519, 1492, 1423, 1344, 1309, 1292, 1178, 1128, 1105, 1070, 1013, 965, 930, 877, 853, 800, 788, 772, 739, 716, 691\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 226$ (11060), 204 nm ($17120\text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{15}H_9N_3S^+H^+$): 264.0590; znalezione: 264.0588; AE obliczone dla $C_{15}H_9N_3S$: C 68.42, H 3.45, N 15.96; znalezione: C 68.44, H 3.42, N, 15.95.

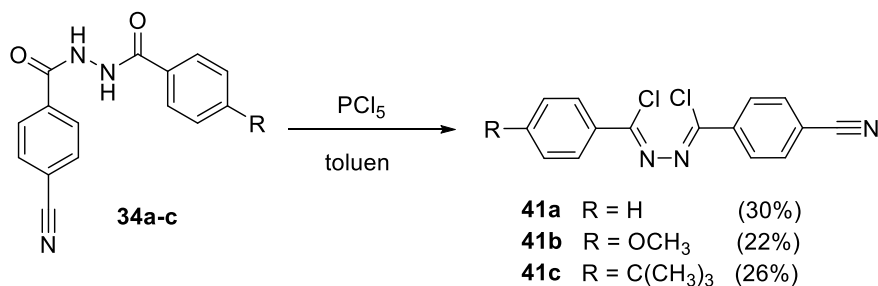
4-(5-(4-Metoksyfenyl)-1,3,4-tiadiazol-2-yl)benzonitryl (38b). Produkt uzyskano w wyniku 7-godzinnego ogrzewania. Żółty osad (4.57 g, 78%), $T_{\text{top}} = 196-198\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.28$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.00 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, Ar), 3.87 ppm (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 164.6, 162.3, 161.1, 133.3, 129.5, 128.8, 128.2, 127.2, 118.3, 114.9, 113.4, 55.4$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3063, 2964, 2841, 2552, 2228, 1687, 1602, 1550, 1519, 1492, 1434, 1407, 1345, 1309, 1295, 1258, 1172, 1130, 1105, 1073, 1015, 987, 966, 936, 854, 843, 830, 800, 772, 740, 712\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 312$ (8660), 228.5 (13480), 204 nm ($17650\text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{16}H_{11}N_3OS^+H^+$): 294.0696; znalezione: 294.0694; AE obliczone dla $C_{16}H_{11}N_3OS$: C 65.51, H 3.78, N 14.32; znalezione: C 65.50, H 3.76, N 14.34.

4-(5-(4-*tert*-Butylo)fenyl)-1,3,4-tiadiazol-2-yl)benzonitryl (38c). Produkt uzyskano w wyniku 9.5-godzinnego ogrzewania. Żółty osad (4.72 g, 74%), $T_{\text{top}} = 168-170\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.10-8.03$ (m, 4H, Ar), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 1.34 ppm (s, 9H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 167.2, 163.3, 155.8, 132.6, 129.4, 128.2, 127.3, 126.6, 126.2, 120.5, 113.8, 34.7, 30.8$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3220, 2953, 1695, 1671, 1634, 1600, 1572, 1507, 1459, 1439, 1303, 1281, 1255, 1169, 1123, 1015, 989, 917, 852, 838, 824, 800, 704\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH_3OH):

$\lambda_{\max}(\epsilon) = 230$ (19470), 203.5 nm (19660 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₁₉H₁₇N₃S⁺H⁺): 320.1216; znalezione: 320.1218; AE obliczone dla C₁₉H₁₇N₃S: C 71.44, H 5.36, N 13.16; znalezione: C 71.42, H 5.37, N 13.18.

4-(5-(4-Nitrofenylo)-1,3,4-tiadiazol-2-ylo)benzonitryl (38d). Produkt uzyskano w wyniku 12-godzinnego ogrzewania. Biały osad (4.00 g, 65%), T_{top} = 227-228 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 8.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 8.36-8.31 (m, 2H, Ar), 8.18-8.12 ppm (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 166.8, 161.1, 150.0, 132.3, 130.7, 129.0, 128.2, 127.6, 118.0, 114.4, 113.4 ppm; IR (ATR): ν = 2953, 2233, 2168, 1689, 1635, 1600, 1571, 1549, 1523, 1507, 1460, 1439, 1348, 1283, 1256, 1196, 1177, 1141, 1108, 1014, 991, 927, 879, 853, 837, 800, 752, 738, 709 cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): λ_{max}(ε) = 296.5 (1970), 225.5 (3940), 204 nm (5660 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₁₅H₈N₄O₂S⁺H⁺): 309.0441; znalezione: 309.0443; AE obliczone dla C₁₅H₈N₄O₂S: C 58.44, H 2.62, N 18.17; znalezione: C 58.45, H 2.60, N 18.16.

3.6 Synteza pochodnych chlorku *N*-chloro(fenylo)metyleno-4-cyjanobenzohydrazonylu



Wybraną pochodną 4-(5-fenylo-1,3,4-tiadiazol-2-ylo)benzonitrylu (**34a-c**, 1.50 mmola) zawieszono w toluenie (40 ml) i doprowadzono do wrzenia. Do gorącego roztworu dodano pentachlorek fosforu (0.62 g, 3.00 mmola) i natychmiast zateżono na wyparce rotacyjnej. Pozostałość rozpuszczono w chloroformie (40 ml) i przemyto wodą destylowaną (2 x 40 ml). Warstwę organiczną wysuszono za pomocą siarczanu(VI) magnezu i zateżono na wyparce. Oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej stosując chloroform.

Chlorek *N*-chloro(fenylo)metylideno-4-cyjanobenzono-1-karbohydrazonoilu (41a). Żółty osad (0.14 g, 30%), T_{top} = 132-133 °C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, Ar), 8.14-8.12 (m, 2H, Ar), 7.77 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.56-7.51 (m, 1H, Ar), 7.50-7.47 ppm (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 145.3, 142.3, 137.7, 133.4, 132.4, 132.3, 131.6, 129.1, 128.8, 118.2, 115.3 ppm; IR (ATR): ν = 3091, 3061, 2227, 1981, 1942, 1594, 1558, 1497, 1487, 1445, 1404, 1307, 1292, 1224, 1177, 1115, 1076, 1018, 1000, 979, 919, 847, 808, 759, 712, 684, 672, 642, 620, 611, 596, 581 cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): λ_{max}(ε) = 204 (22373), 278 nm (19370 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₁₅H₉Cl₂N₃⁺H⁺): 302.0252; znalezione: 302.0253; AE obliczone dla C₁₅H₉Cl₂N₃: C 59.63, H 3.00, N 13.91; znalezione: C 59.60, H 3.04, N 13.96.

Chlorek

***N*-chloro(4-metoksyfenylo)metylideno-4-cyjanobenzono-1-karbohydrazonoilu (41b).** Żółty osad (0.11 g, 22%), T_{top} = 123-124 °C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, Ar), 8.10 (d, 2H, *J* = 12.0 Hz, Ar), 7.76 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.47 (d, 2H, *J* =

12.0 Hz, Ar), 3.89 ppm (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 163.1, 146.1, 142.6, 137.9, 132.4, 130.7, 129.1, 125.9, 118.2, 115.1, 114.1, 55.7 ppm; IR (ATR): ν = 3096, 2995, 2839, 2572, 2223, 2051, 1942, 1596, 1667, 1505, 1464, 1441, 1418, 1405, 1305, 1252, 1229, 1169, 1118, 1032, 918, 842, 831, 808, 790, 767, 724, 648, 635, 618, 602, 584 cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): λ_{max}(ε) = 202.5 (13340), 255 (7262), 292.5 (11102), 327 nm (8952 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₁₆H₁₁Cl₂N₃O⁺H⁺): 332.0357; znaleziono: 332.0356; AE obliczone dla C₁₆H₁₁Cl₂N₃O: C 57.85, H 3.34, N 12.65; znaleziono: C 57.88, H 3.32, N 12.69.

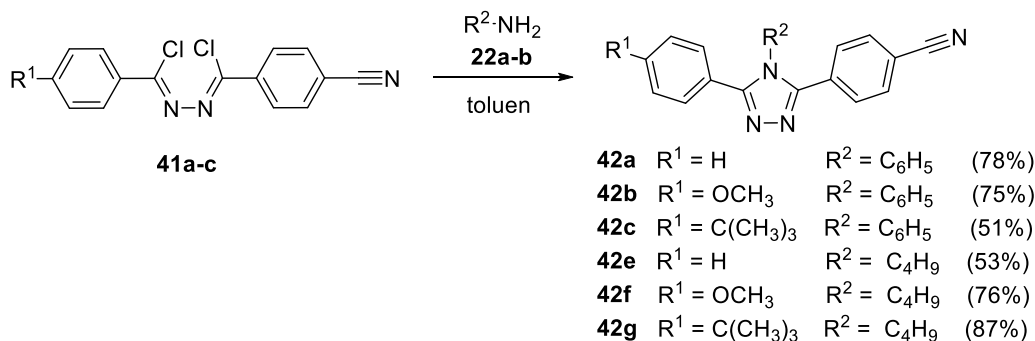
Chlorek 4-(*tert*-butylo)-*N*-(chloro(4-cyjanofenylo)metyleno)benzohydrazonoilu (41c). Żółty osad (0.14 g, 26%), T_{top} = 163-164 °C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar), 8.06 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar), 7.77 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar), 7.51 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar), 1.37 ppm (s, 9H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 156.2, 145.5, 142.3, 137.8, 132.4, 130.7, 129.1, 128.7, 125.8, 118.2, 115.2, 35.2, 31.3 ppm; IR (ATR): ν = 3092, 2970, 2227, 1934, 1590, 1552, 1499, 1475, 1403, 1368, 1269, 1229, 1193, 1177, 1111, 1016, 922, 850, 838, 802, 768, 724, 712, 648, 636, 618, 601, 581 cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): λ_{max}(ε) = 203 (11837), 282.5 nm (11182 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₁₉H₁₇Cl₂N₃⁺H⁺): 358.0878; znaleziono: 358.0876; AE obliczone dla C₁₉H₁₇Cl₂N₃: C 63.70, H 4.78, N 11.73; znaleziono: C 63.74, H 4.75, N 11.71.

3.7 Synteza

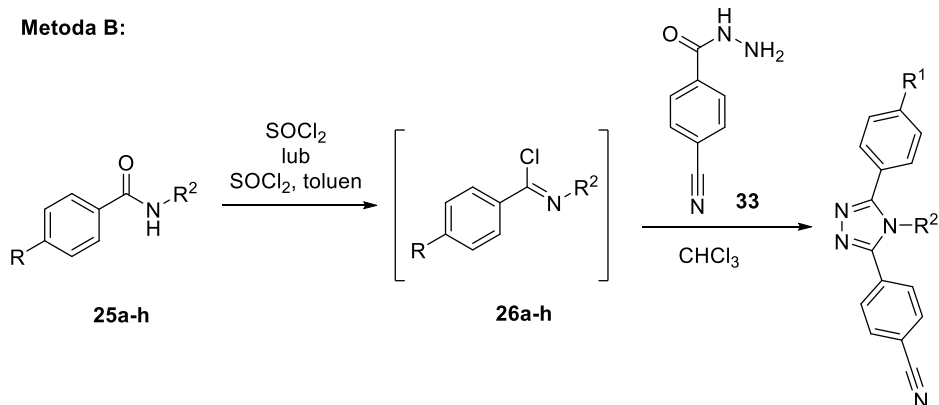
pochodnych

4-(5-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)benzonitrylu

Metoda A:



Metoda A: Wybrany chlorek imidoilowy (**41a-c**, 0.002 mola) rozpuszczono w toluenie (50 ml) i oziębiono do 0 °C. Następnie przy ciągłym mieszaniu wkroplono jedną z amin (**22a-b**, 0.008 mola) i kontynuowano mieszanie przez 3 godziny. Pozostawiono do osiągnięcia temperatury pokojowej i mieszano 24 godziny. Następnie ogrzewano w temperaturze wrzenia przez kolejne 24 godziny. Mieszaninę reakcyjną zateżono na wyparce rotacyjnej, a powstały osad przemyto niewielką ilością zimnego etanolu, przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem i wysuszono na powietrzu.



42a	R ¹ = H	R ² = C ₆ H ₅	(81%)
42b	R ¹ = OCH ₃	R ² = C ₆ H ₅	(77%)
42c	R ¹ = C(CH ₃) ₃	R ² = C ₆ H ₅	(58%)
42d	R ¹ = NO ₂	R ² = C ₄ H ₉	(53%)
42e	R ¹ = H	R ² = C ₄ H ₉	(55%)
42f	R ¹ = OCH ₃	R ² = C ₄ H ₉	(75%)
42g	R ¹ = C(CH ₃) ₃	R ² = C ₄ H ₉	(86%)
42h	R ¹ = NO ₂	R ² = C ₄ H ₉	(51%)

Metoda B: Chlorki imidoilowe przygotowano z wybranych amidów, tak jak opisano dla syntezy produktów **23a-h**. Wspomniane substraty (**26a-h**, 2.20 mmola) rozpuszczono w chloroformie (10 ml) i dodano 4-cyanobenzhydrazyd (**33**, 2.00 mmole). Mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 48 godzin. Następnie przesączono przy użyciu sączka karbowanego i zateżono przesącz na wyparce rotacyjnej. Powstały osad przemyto niewielką ilością zimnego etanolu (1 ml), przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem i wysuszone na powietrzu.

4-(4,5-Difenylo-4H-1,2,4-triazol-3-ylo)benzonitryl (42a). Biały osad (metoda A: 0.50 g, 78%, metoda B: 0.52 g, 82%), T_{top} = 227-228 °C (lit. 225-227 °C²⁹⁵), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.85 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.57 (d, 2H, *J* = 12.0 Hz, Ar), 7.51-7.48 (m, 2H, Ar), 7.47-7.46 (m, 2H, Ar), 7.42-7.41 (m, 1H, Ar), 7.40 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.38-7.36 (m, 1H, Ar), 7.33-7.35 ppm (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 154.8, 152.9, 134.4, 132.4, 131.3, 130.1, 130.0, 129.8, 129.0, 128.5, 128.5, 128.2, 118.2, 112.2 ppm; IR (ATR): ν = 3052, 2557, 2232, 1609, 1494, 1467, 1446, 1427, 1276, 1181, 1151, 1078, 1019, 973, 848, 790, 772, 752, 739, 714, 696, 685, 645, 623, 611, 567 cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): λ_{max}(ε) = 204 (43015), 270.5 nm (22108 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla (C₂₁H₁₄N₄⁺H⁺): 323.1297; znalezione: 323.1299; AE obliczone dla C₂₁H₁₄N₄: C 78.24, H 4.38, N 17.38; znalezione: C 78.27, H 4.36, N 17.33.

4-[5-(4-Metoksyfenylo)-4-fenylo-4H-1,2,4-triazol-3-ylo]benzonitryl (42b). Biały osad (metoda A: 0.53 g, 75%, metoda B: 0.54, 77%), T_{top} = 223-224 °C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (d, 2H, *J* = 12.0 Hz, Ar), 7.54 (d, 2H, *J* = 12.0 Hz, Ar), 7.51-7.47 (m, 3H, Ar), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.18 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, Ar), 6.81 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, Ar), 3.79 ppm (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 161.0, 155.5, 152.9, 135.0, 132.3, 131.5, 130.5, 130.4, 130.3, 129.1, 127.9, 118.7, 118.3, 114.2, 113.3, 55.4 ppm; IR (ATR): ν = 2813, 2588, 2226, 2011, 1609, 1577, 1533, 1495, 1471, 1461, 1435, 1412, 1336, 1304, 1287, 1254, 1177, 1109, 1044, 1021, 992, 971, 849, 832, 806, 784, 768, 740, 708, 697, 687, 661, 625, 614, 592, 578, 571 cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): λ_{max}(ε) = 203 (38410), 238.5 (15629), 281 nm (15800 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla

($C_{22}H_{16}N_4O^+H^+$): 353.1402; znalezienie: 353.1401; AE obliczone dla $C_{22}H_{16}N_4O$: C 74.98, H 4.58, N 15.90; znalezienie: C 74.97, H 4.55, N 15.94.

4-[5-(4-*tert*-Butylofenylo)-4-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo]benzonieryl (42c). Żółty osad (metoda A: 0.39 g, 51%, metoda B: 0.44, 58%), $T_{top} = 160-161$ °C, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.57$ (d, 2H, $J = 4.0$ Hz, Ar), 7.55 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.50 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.36 (d, 2H, $J = 12.0$ Hz, Ar), 7.31 (d, 2H, $J = 12.0$ Hz, Ar), 6.76 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 6.71-6.68 (m, 2H, Ar), 1.28 ppm (s, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 155.6, 153.4, 153.0, 135.1, 132.3, 130.5, 129.1, 128.5, 127.9, 125.6, 123.6, 118.8, 118.3, 115.4, 113.3, 34.9, 31.2$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3093, 2971, 2592, 2226, 2161, 1997, 1932, 1590, 1551, 1499, 1475, 1403, 1368, 1308, 1289, 1269, 1229, 1193, 1177, 1111, 1016, 921, 850, 837, 768, 724, 713, 649, 636, 619, 602, 592, 582, 571$ cm^{-1} ; UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{max}(\epsilon) = 203.5$ (38412), 283.5 nm (36378 $mol^{-1}dm^3cm^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{25}H_{22}N_4^+H^+$): 379.1923; znalezienie: 379.1925; AE obliczone dla $C_{25}H_{22}N_4$: C 79.34, H 5.86, N 14.80; znalezienie: C 79.37, H 5.81, N 14.82.

4-[5-(4-Nitrofenylo)-4-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo]benzonieryl (42d). Biały osad (metoda B: 0.39 g, 53%), $T_{top} = 221-222$ °C, 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 8.28$ (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.93 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.64 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.61-7.58 ppm (m, 5H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) $\delta = 153.5, 153.1, 147.8, 133.8, 132.6, 132.3, 130.9, 130.3, 130.1, 129.5, 129.0, 128.0, 123.6, 118.0, 112.3$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3428, 3277, 3061, 2960, 2931, 2860, 2228, 2149, 1980, 1947, 1641, 1602, 1575, 1549, 1489, 1447, 1413, 1316, 1284, 1273, 1176, 1154, 1105, 1077, 1014, 999, 964, 922, 854, 802, 775, 739, 708, 687$ cm^{-1} ; UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{max}(\epsilon) = 212$ (33113), 293 nm (32359 $mol^{-1}dm^3cm^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{21}H_{13}N_5O_2^+H^+$): 368.1147; znalezienie: 368.1145; AE obliczone dla $C_{21}H_{13}N_5O_2$: C 68.66, H 3.57, N 19.06; znalezienie: C 68.68, H 3.54, N 19.09.

4-(4-Butylo-5-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)benzonieryl (42e). Biały osad (metoda A: 0.32 g, 53%, metoda B: 0.33 g, 55%), $T_{top} = 166-167$ °C, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.87-7.82$ (m, 4H, Ar), 7.67-7.65 (m, 2H, Ar), 7.56-7.53 (m, 3H, Ar), 4.12 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 1.36 (kwintet, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 1.01 (sekstet, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 0.65 (t, 3H, $J = 8.0$ Hz, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 156.5, 153.8, 132.8, 132.5, 130.5, 129.5, 129.2, 129.1, 127.4, 118.2, 114.0, 45.0, 32.1, 19.3, 13.2$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3069, 2959, 2926, 2860, 2318, 2234, 2162, 2027, 1981, 1614, 1473, 1464, 1443, 1419, 1397, 1356, 1327, 1280, 1248, 1158, 1112, 1083, 1074, 1033, 1022, 971, 929, 883, 858, 831, 858, 831, 744, 731, 698, 659, 645, 617, 591$ cm^{-1} ; UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{max}(\epsilon) = 204$ (50175), 261 nm (33311 $mol^{-1}dm^3cm^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{19}H_{18}N_4^+H^+$): 303.1610; znalezienie: 303.1611; AE obliczone dla $C_{19}H_{18}N_4$: C 75.47, H 6.00, N 18.53; znalezienie: C 75.44, H 6.05, N 18.54.

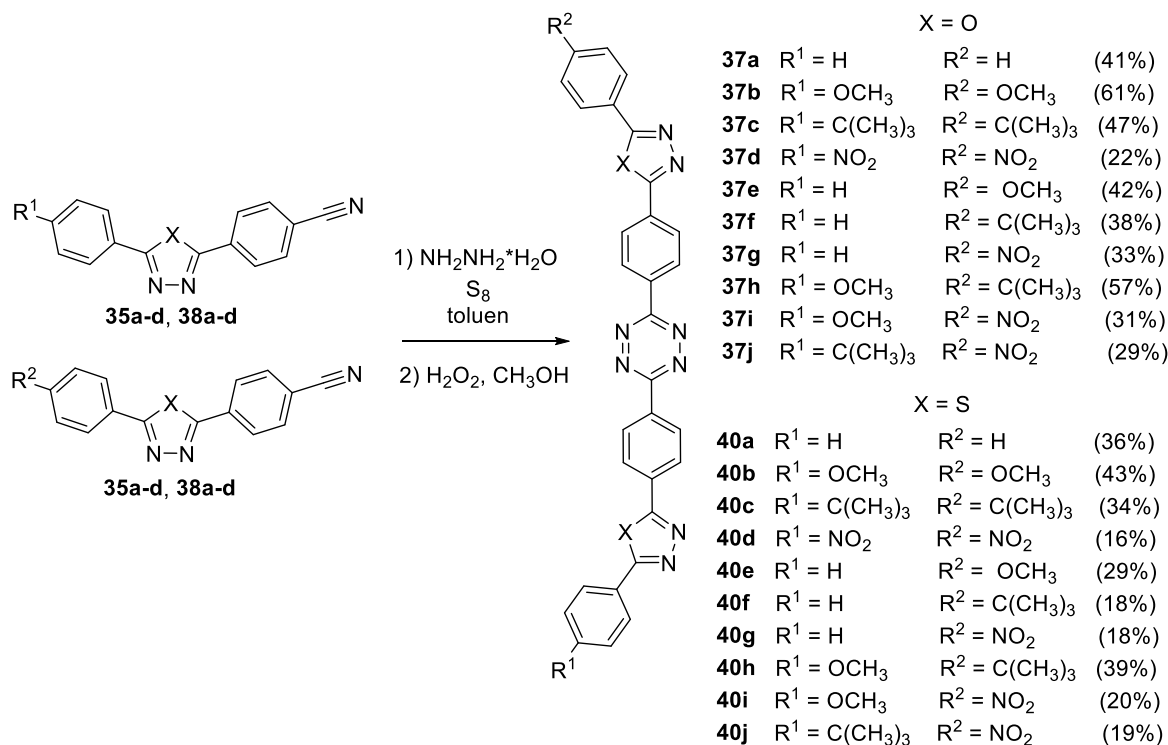
4-[4-Butylo-5-(4-metoksyfenylo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo]benzonieryl (42f). Żółty osad (metoda A: 0.49 g, 76%, metoda B: 0.48 g, 75%), $T_{top} = 141-142$ °C, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.87-7.80$ (m, 4H, Ar), 7.58 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.04 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 4.09 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 3.87 (s, 3H, CH_3), 1.36 (kwintet, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 1.01 (sekstet, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 0.65 ppm (t, 3H, $J = 8.0$ Hz, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 161.4, 156.2, 153.6, 132.9, 132.2, 130.6, 129.5, 119.1, 118.2, 114.7, 114.0, 55.6, 45.1, 32.0, 19.4, 13.3$ ppm; IR (ATR): $\nu = 2965, 2936, 2875, 2547, 2229, 2179, 2032, 1937, 1612, 1576, 1538, 1480, 1470, 1426, 1414, 1393, 1377, 1362, 1340, 1296, 1254, 1172, 1111, 1094, 1031, 971, 942, 886, 835, 822, 800, 781, 756, 744, 725,$

671, 634, 624, 588, 582 cm^{-1} ; UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 202.5$ (30710), 237.5 (16956), 269 nm ($16051 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}^+\text{H}^+$): 333.1715; znalezione: 333.1714; AE obliczone dla $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$: C 72.27, H 6.06, N 16.86, znalezione: C 72.24, H 6.08, N 16.82.

4-[4-Butylo-5-(4-*tert*-butylofenylo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo]benzonieryl (42g). Biały osad (metoda A: 0.62 g, 87%, metoda B: 0.61 g, 85%), $T_{\text{top}} = 193\text{-}194$ °C, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.86\text{-}7.81$ (m, 4H, Ar), 7.58 (d, 2H, $J = 12.0$ Hz, Ar), 7.54 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 4.11 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 1.41-1.32 (m, 11H, CH_2 , CH_3), 1.01 (sekszet, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 0.65 ppm (t, 3H, $J = 8.0$ Hz, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.6$, 153.8, 153.7, 132.8, 132.6, 129.5, 128.8, 126.1, 124.3, 118.2, 113.9, 45.0, 32.2, 31.3, 19.4, 13.3 ppm; IR (ATR): $\nu = 2960$, 2929, 2872, 2228, 1612, 1562, 1472, 1427, 1394, 1359, 1278, 1267, 1200, 1171, 1117, 1018, 972, 924, 857, 846, 833, 772, 754, 746, 726, 673, 634, 610, 599, 588 cm^{-1} ; UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 203$ (36675), 233.5 (18799), 263.5 nm ($20926 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4^+\text{H}^+$): 359.2236; znalezione: 359.2234; AE obliczone dla $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4$: C 77.06, H 7.31, N 15.63; znalezione: C 77.01, H 7.33, N 15.65.

4-[4-Butylo-5-(4-nitrofenylo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo]benzonieryl (42h). Pomarańczowy osad (metoda B: 0.35 g, 51%), $T_{\text{top}} = 225\text{-}226$ °C, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.42$ (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.92 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.89-7.84 (m, 4H, Ar), 4.17 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 1.39 (kwintet, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 1.03 (sekszet, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 0.68 ppm (t, 3H, $J = 8.0$ Hz, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 154.6$, 154.2, 148.9, 133.5, 132.9, 131.6, 129.9, 129.5, 124.3, 117.9, 114.4, 45.3, 32.2, 19.3, 13.1 ppm; IR (ATR): $\nu = 2933$, 2872, 2236, 1641, 1603, 1518, 1474, 1394, 1347, 1314, 1290, 1277, 1182, 1108, 1013, 974, 862, 854, 840, 763, 746, 722, 695 cm^{-1} ; UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 208$ (28184), 280 nm ($28840 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2^+\text{H}^+$): 348.1461; znalezione: 348.1463; AE obliczone dla $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$: C 65.69, H 4.93, N 20.16; znalezione: C 65.67, H 4.94, N 20.14.

3.8 Synteza pochodnych 3,6-bis[4-(5-fenyloheteroarylo)-1,2,4,5-tetrazyny]



Metoda A: Jeden lub dwa prekursorzy (**35a-d**, **38a-d**, 2 x 1.00 mmola) oraz siarkę (0.04 g, 1.25 mmola) zawieszono w toluenie (30 ml) i oziębiono do 0 °C. Następnie przy ciągłym mieszaniu wkroplono wodzian hydrazyny (0.3 ml, 6.00 mmoli) i ogrzewano przez 2 godziny. Mieszaninę przesączono przy użyciu sączka karbowanego, a przesącz zateżono przesącz na wyparce rotacyjnej. Tak otrzymany surowy produkt przejściowy zawieszono w metanolu (15 ml) i dodano roztwór nadtlenku wodoru (34.5-36.5%, 15 ml). Mieszano przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Przesączono przy użyciu sączka karbowanego, a przesącz zateżono na wyparce rotacyjnej. Oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej stosując układ chloroform : octan etylu (1:1 lub 5:1, v/v).

3,6-Bis(4-(5-fenylo-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (37a). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Różowy osad (0.34 g, 65%), $T_{top} = 116-117$ °C, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.29$ (d, $J = 12.0$ Hz, 4H; Ar), 8.15-8.08 (m, 8H; Ar), 7.67-7.63 ppm (m, 6H; Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 164.6, 164.0, 162.8, 132.3, 132.0, 129.4, 129.3, 127.3, 126.8, 126.6, 123.0$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3065, 2228, 1608, 1550, 1486, 1446, 1412, 1316, 1270, 1068, 1020, 965, 922, 854, 779, 739, 708, 686$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{max}(\epsilon) = 284$ nm (59620 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₀H₁₈N₈O₂⁺H⁺): 523.1625; znalezione: 523.1623; AE obliczone dla C₃₀H₁₈N₈O₂: C 68.96, H 3.47, N 21.44; znalezione: C 68.98, H 3.49, N 21.43.

3,6-Bis(4-(5-(4-metoksyfenylo)-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (37b). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Różowy osad (0.42 g, 72%), $T_{top} = 185-186$ °C, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.27$ (d, $J = 8.0$ Hz, 4H; Ar), 8.10-8.07 (m, 8H; Ar), 7.17 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz; Ar) 3.87 ppm (s, 6H; CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 164.6, 163.4, 162.3, 161.9, 133.3, 128.7, 128.4, 127.4, 127.2, 115.3, 114.9, 55.6$ ppm; IR (ATR): $\nu = 2945, 2840, 2229, 1609, 1583, 1549, 1489, 1457, 1439, 1424, 1411, 1367,$

13.06, 1253, 1220, 1172, 1118, 1102, 1072, 1028, 963, 834, 799, 773, 745, 704 cm^{-1} ; UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 250$ (39520), 309 nm (69680 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_4^+\text{H}^+$): 583.1837; znaleziono: 583.1838; AE obliczone dla $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_4$: C 65.97, H 3.81, N 19.23; znaleziono: C 65.95, H 3.80, N 19.20.

3,6-Bis(4-(5-(4-(*tert*-butylo)fenylo)-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna

(37c). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Żółty osad (0.43 g, 67%), $T_{\text{top}} = 178\text{-}179$ °C, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.28$ (d, $J = 8.0$ Hz, 4H; Ar), 8.20 (d, $J = 4.0$ Hz, 4H; Ar), 7.66-7.63 (m, 8H; Ar), 1.33 ppm (s, 18H; CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 164.7, 163.8, 162.7, 154.9, 133.3, 128.5, 127.4, 127.3, 126.3, 126.2, 125.6, 34.8, 30.8$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3389, 3184, 2963, 2870, 2227, 1662, 1615, 1583, 1549, 1492, 1463, 1418, 1393, 1363, 1315, 1270, 1193, 1113, 1097, 1066, 1014, 963, 838, 787, 751, 737, 715$ cm^{-1} ; UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 242$ (26380), 294 nm (63060 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_2^+\text{H}^+$): 635.2877; znaleziono: 635.2875; AE obliczone dla $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_2$: C 71.91, H 5.40, N 17.65; znaleziono: C 71.90, H 5.44, N 17.92.

3,6-Bis(4-(5-(4-nitrofenylo)-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (37d).

Produkt otrzymano za pomocą metody A. Żółty osad (0.26 g, 43%), $T_{\text{top}} = 250\text{-}251$ °C, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.50\text{-}8.43$ (m, 8H; Ar), 8.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H; Ar), 8.16 ppm (d, $J = 8.0$ Hz, 4H; Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 166.8, 164.4, 163.0, 149.3, 130.5, 128.8, 128.5, 128.1, 126.9, 124.6, 123.6$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3426, 3340, 3223, 2229, 1604, 1581, 1556, 1490, 1442, 1413, 1311, 1271, 1179, 1071, 1013, 849, 838, 775, 744, 703$ cm^{-1} ; UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 258$ (32600), 338 nm (48960 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{30}\text{H}_{16}\text{N}_{10}\text{O}_6^+\text{H}^+$): 613.1327; znaleziono: 613.1328; AE obliczone dla $\text{C}_{30}\text{H}_{16}\text{N}_{10}\text{O}_6$: C 58.83, H 2.63, N 22.87; znaleziono: C 58.85, H 2.60, N 22.89.

2-(4-Metoksyfenylo)-5-(4-(6-(4-(5-fenylo-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)fenylo)-1,2,4,5-

tetrazyn-3-ylo)fenylo)-1,3,4-oksadiazol (37e). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Żółty osad (0.32 g, 58%), $T_{\text{top}} = 143\text{-}144$ °C, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.29\text{-}8.26$ (m, 4H; Ar), 8.15-8.07 (m, 8H; Ar), 7.65-7.64 (m, 3H; Ar), 7.18-7.16 (m, 2H; Ar), 3.87 ppm (s, 3H; CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 164.6, 164.6, 164.0, 163.4, 162.9, 162.3, 161.9, 133.3, 133.3, 132.3, 132.0, 129.4, 128.7, 128.3, 127.3, 127.2, 126.8, 126.6, 123.3, 123.0, 115.3, 114.9, 55.5$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3065, 2229, 2162, 2055, 1989, 1609, 1584, 1548, 1489, 1446, 1412, 1307, 1255, 1220, 1172, 1102, 1069, 1028, 964, 926, 835, 799, 776, 745, 738, 708, 687$ cm^{-1} ; UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 253$ (31060), 295 nm (55840 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_3^+\text{H}^+$): 553.1731; znaleziono: 553.1733; AE obliczone dla $\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_3$: C 67.39, H 3.65, N 20.28; znaleziono: C 67.40, H 3.63, N 20.27.

2-(4-(*tert*-Butylo)fenylo)-5-(4-(6-(4-(5-fenylo-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)fenylo)-1,2,4,5-

tetrazyn-3-ylo)fenylo)-1,3,4-oksadiazol (37f). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Żółty osad (0.32 g, 56%), $T_{\text{top}} = 165\text{-}166$ °C, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.23\text{-}8.30$ (m, 4H; Ar), 8.18-8.03 (m, 6H; Ar), 7.67-7.64 (m, 7H; Ar) 1.34 ppm (s, 9H; CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 164.7, 164.6, 164.0, 163.8, 162.9, 162.7, 155.3, 133.3, 132.3, 132.0, 129.4, 129.4, 128.4, 127.4, 127.3, 127.3, 126.9, 126.7, 126.2, 126.2, 125.6, 123.0, 34.8, 30.8$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3395, 3170, 2958, 1663, 1615, 1581, 1548, 1488, 1447, 1421, 1392, 1270, 1179, 1098, 1068, 1015, 964, 924, 939, 782, 750, 739, 710, 687$ cm^{-1} ; UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 289$ nm (59340 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z

obliczone dla ($C_{34}H_{26}N_8O_2^+H^+$): 579.2251; znaleziono: 579.2250; AE obliczone dla $C_{34}H_{26}N_8O_2$: C 70.58, H 4.53, N 19.37; znaleziono: C 70.56, H 4.50, N 19.39.

2-(4-Nitrofenylo)-5-(4-(6-(4-(5-fenylo-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyn-3-ylo)fenylo)-1,3,4-oksadiazol (37g). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Żółty osad (0.29 g, 51%), $T_{top} = 165-166\text{ }^\circ\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.44$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H; Ar), 8.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H; Ar), 8.33-8.28 (m, 4H; Ar), 8.14-8.09 (m, 6H; Ar), 7.67-7.62 ppm (m, 3H; Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 166.5, 164.0, 163.6, 163.3, 162.9, 161.4, 149.3, 132.0, 129.4, 129.4, 128.6, 128.4, 128.2, 127.6, 127.3, 127.0, 126.9, 126.8, 124.6, 123.3, 123.0, 118.0$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3367, 2228, 1608, 1576, 1549, 1523, 1489, 1447, 1412, 1338, 1311, 1271, 1220, 1179, 1104, 1069, 1015, 964, 852, 774, 745, 738, 709, 689\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{max}(\epsilon) = 298\text{ nm}$ ($53860\text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{30}H_{17}N_9O_4^+H^+$): 568.1476; znaleziono: 568.1478; AE obliczone dla $C_{30}H_{17}N_9O_4$: C 63.49, H 3.02, N 22.21; znaleziono: C 63.47, H 3.05, N 22.19.

2-(4-(tert-Butylo)fenyl)-5-(4-(6-(4-(5-(4-metoksyfenylo)-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyn-3-ylo)fenylo)-1,3,4-oksadiazol (37h). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Żółty osad (0.43 g, 70%), $T_{top} = 133-134\text{ }^\circ\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.27-8.25$ (m, 4H; Ar); 8.08-8.01 (m, 6H; Ar), 7.65-7.62 (m, 4H; Ar), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H; Ar), 3.86 (s, 3H, CH_3), 1.32 ppm (s, 9H; CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 164.3, 164.2, 163.8, 163.4, 162.7, 162.2, 162.0, 155.1, 131.3, 130.2, 128.7, 128.5, 128.4, 126.7, 126.6, 126.5, 126.2, 120.7, 120.5, 120.3, 115.5, 114.9, 55.3, 34.9, 30.8$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3385, 2958, 2228, 1612, 1549, 1492, 1441, 1416, 1363, 1306, 1263, 1220, 1176, 1109, 1074, 1018, 962, 833, 800, 772, 745, 711, 704\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{max}(\epsilon) = 248$ (31440), 302 nm ($61080\text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{35}H_{28}N_8O_3^+H^+$): 609.2357; znaleziono: 609.2355; AE obliczone dla $C_{35}H_{28}N_8O_3$: C 69.07, H 4.64, N 18.41; znaleziono: C 69.06, H 4.62, N 18.40.

2-(4-Metoksyfenylo)-5-(4-(6-(4-(5-(4-nitrofenylo)-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyn-3-ylo)fenylo)-1,3,4-oksadiazol (37i). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Biały osad (0.28 g, 47%), $T_{top} = 180-181\text{ }^\circ\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.47-8.40$ (m, 4H; Ar), 8.34-8.03 (m, 10H; Ar), 7.18-7.14 (m, 2H; Ar), 3.87 ppm (s, 3H; CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 164.6, 164.2, 163.4, 163.3, 162.3, 162.2, 161.9, 149.3, 133.4, 133.3, 130.0, 128.8, 128.6, 128.5, 127.6, 127.2, 126.4, 125.7, 124.6, 118.1, 115.3, 114.9, 55.6$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3372, 2228, 1680, 1609, 1550, 1522, 1491, 1441, 1422, 1339, 1308, 1255, 1220, 1174, 1102, 1070, 1026, 964, 835, 773, 745, 711\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{max}(\epsilon) = 252$ (31020), 306 nm ($56260\text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{31}H_{19}N_9O_5^+H^+$): 598.1580; znaleziono: 598.1582; AE obliczone dla $C_{31}H_{19}N_9O_5$: C 62.31, H 3.21, N 21.10; znaleziono: C 62.34, H 3.20, N 21.12.

2-(4-(tert-Butylo)fenylo)-5-(4-(6-(4-(5-(4-nitrofenylo)-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyn-3-ylo)fenylo)-1,3,4-oksadiazol (37j). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Żółty osad (0.27 g, 44%), $T_{top} = 123-124\text{ }^\circ\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.31-8.26$ (m, 2H; Ar), 8.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H; Ar), 8.08-8.06 (m, 6H; Ar), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H; Ar), 7.65-7.62 (m, 4H; Ar), 1.33 ppm (s, 9H; CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 166.5, 164.7, 164.2, 163.8, 162.7, 161.5, 154.9, 152.7, 133.3, 133.3, 128.4, 128.2, 127.3, 126.9, 126.7, 126.5, 126.2, 126.2, 124.6, 120.6, 120.3, 118.2, 34.8, 30.8$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3340, 2966, 2229, 1606, 1581, 1552, 1525, 1490, 1442, 1414, 1363, 1338, 1313, 1271, 1220, 1179, 1104, 1071, 1014, 963, 838, 772, 745, 704\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis

(CH₃OH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 259$ (32300), 300 (46120), 343 nm (34920 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₄H₂₅N₉O₄⁺H⁺): 634.2102; znaleziono: 634.2104; AE obliczone dla C₃₄H₂₅N₉O₄: C 65.48, H 4.04, N 20.21; znaleziono: C 65.45, H 4.06, N 20.23.

3,6-Bis(4-(5-fenyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)fenyl)-1,2,4,5-tetrazyna (40a). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Żółty osad (0.79 g, 51%), T_{top} = 219-220 °C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.09$ (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar), 7.99-7.96 (m, 4H, Ar), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar), 7.50-7.47 ppm (m, 6H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 169.5$, 168.2, 166.0, 133.0, 131.7, 131.2, 129.4, 129.3, 128.4, 127.4, 127.2 ppm; IR (ATR): $\nu = 3375$, 2229, 1675, 1608, 1552, 1519, 1493, 1441, 1413, 1307, 1253, 1174, 1100, 1070, 1026, 988, 962, 832, 770, 743, 703 cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 311$ nm (50000 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₀H₁₈N₈S₂⁺H⁺): 555.1169; znaleziono: 555.1168; AE obliczone dla C₃₀H₁₈N₈S₂: C 64.97, H 3.27, N 20.20; znaleziono: C 64.99, H 3.25, N 20.21.

3,6-Bis(4-(5-(4-metoksyfenyl)-1,3,4-tiadiazol-2-yl)fenyl)-1,2,4,5-tetrazyna (40b). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Żółty osad (1.05 g, 55%), T_{top} = 169-170 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8.19$ (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar), 3.87 ppm (s, 6H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 167.0$, 164.2, 162.8, 162.2, 133.3, 129.4, 128.7, 128.4, 126.4, 122.9, 114.9, 55.4 ppm; IR (ATR): $\nu = 2229$, 2022, 1994, 1676, 1610, 1582, 1548, 1519, 1492, 1411, 1305, 1252, 1172, 1102, 1072, 1028, 962, 834, 813, 773, 745, 731, 714, 703, 684 cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 246$ (31150), 306 nm (39800 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₂H₂₂N₈O₂S₂⁺H⁺): 615.1380; znaleziono: 615.1379; AE obliczone dla C₁₅H₁₁N₃O₂: C 62.53, H 3.61, N 18.23; znaleziono: C 62.54, H 3.60, N 28.22.

3,6-Bis(4-(5-(4-*tert*-butyl)fenyl)-1,3,4-tiadiazol-2-yl)fenyl)-1,2,4,5-tetrazyna (40c). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Żółty osad (0.92 g, 53%), T_{top} = 146-147 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8.10$ -8.02 (m, 8H, Ar), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar), 1.33 ppm (s, 18H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 165.7$, 163.8, 162.7, 155.3, 133.3, 128.5, 127.3, 126.8, 126.5, 126.2, 125.2, 34.8, 30.8 ppm; IR (ATR): $\nu = 2964$, 2228, 1672, 1624, 1613, 1581, 1548, 1492, 1446, 1417, 1363, 1308, 1272, 1119, 1098, 1070, 1015, 842, 773, 751, 735, 710 cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 241$ (28980), 296 nm (54620 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₈H₃₄N₈S₂⁺H⁺): 667.2421; znaleziono: 667.2423; AE obliczone dla C₃₈H₃₄N₈S₂: C 68.44, H 5.14, N 16.80; znaleziono: C 68.42, H 5.15, N 16.82.

3,6-Bis(4-(5-(4-nitrofenyl)-1,3,4-tiadiazol-2-yl)fenyl)-1,2,4,5-tetrazyna (40d). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Żółty osad (0.41 g, 35%), T_{top} = 116-117 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8.45$ (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar), 8.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar), 8.35-8.30 (m, 4H, Ar), 8.12 ppm (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 166.9$, 164.2, 162.1, 152.2, 129.2, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.1, 116.2 ppm; IR (ATR): $\nu = 2228$, 2157, 2025, 1698, 1647, 1614, 1595, 1567, 1545, 1525, 1479, 1406, 1344, 1297, 1280, 1253, 1194, 1106, 1073, 1012, 962, 949, 881, 849, 830, 813, 783, 776, 739, 721, 711, 692, 681, 668 cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 319$ nm (36340 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₀H₁₆N₁₀O₄S₂⁺H⁺): 645.0870; znaleziono: 645.0872; AE obliczone dla C₃₀H₁₆N₁₀O₄S₂: C 55.90, H 2.50, N 21.73; znaleziono: C 55.91, H 2.48, N 21.74.

2-(4-Metoksyfenylo)-5-(4-(6-(4-(5-fenylo-1,3,4-tiadiazol-2-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyn-3-ylo)fenylo)-1,3,4-tiadiazol (40e). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Żółty osad (0.67 g, 53%), $T_{\text{top}} = 231\text{-}232\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.19\text{-}8.14$ (m, 2H, Ar), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.92 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H, Ar), 7.67-7.63 (m, 3H, Ar), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 3.86 ppm (s, 3H, CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 168.7, 166.5, 164.6, 163.4, 162.3, 161.9, 161.5, 133.3, 132.0, 129.5, 129.4, 129.1, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 127.4, 127.2, 126.7, 126.4, 122.1, 114.9, 55.5$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3378, 2228, 1671, 1608, 1550, 1519, 1484, 1441, 1414, 1307, 1253, 1174, 1118, 1100, 1069, 1027, 962, 832, 769, 744, 704, 690, 667\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 251$ (23300), 303 nm (50200 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₁H₂₀N₈OS₂⁺H⁺): 585.1274; znaleziono: 585.1273; AE obliczone dla C₃₁H₂₀N₈OS₂: C 63.68, H 3.45, N 19.17; znaleziono: C 63.70, H 3.46, N 19.16.

2-(4-(tert-Butylo)fenylo)-5-(4-(6-(4-(5-fenylo-1,3,4-tiadiazol-2-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyn-3-ylo)fenylo)-1,3,4-tiadiazol (40f). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Żółty osad (0.53 g, 45%), $T_{\text{top}} = 161\text{-}162\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.15$ (d, $J = 1.6$ Hz, 4H, Ar), 8.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 4H, Ar), 8.05-8.01 (m, 2H, Ar), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.67-7.61 (m, 5H, Ar), 1.29 ppm (s, 9H, CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 169.0, 166.1, 165.9, 165.7, 164.6, 162.9, 155.3, 133.4, 133.3, 132.3, 131.7, 129.5, 129.4, 129.2, 128.3, 127.8, 127.3, 127.2, 126.8, 126.7, 125.4, 123.4, 34.6, 30.9$ ppm; IR (ATR): $\nu = 2228, 1671, 1610, 1572, 1550, 1491, 1447, 1414, 1307, 1253, 1175, 1067, 1029, 853, 833, 775, 739, 708, 687\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 295$ nm (55420 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₄H₂₆N₈S₂⁺H⁺): 611.1795; znaleziono: 611.1793; AE obliczone dla C₃₄H₂₆N₈S₂: C 66.86, H 4.29, N 18.35; znaleziono: C 66.85, H 4.27, N 18.36.

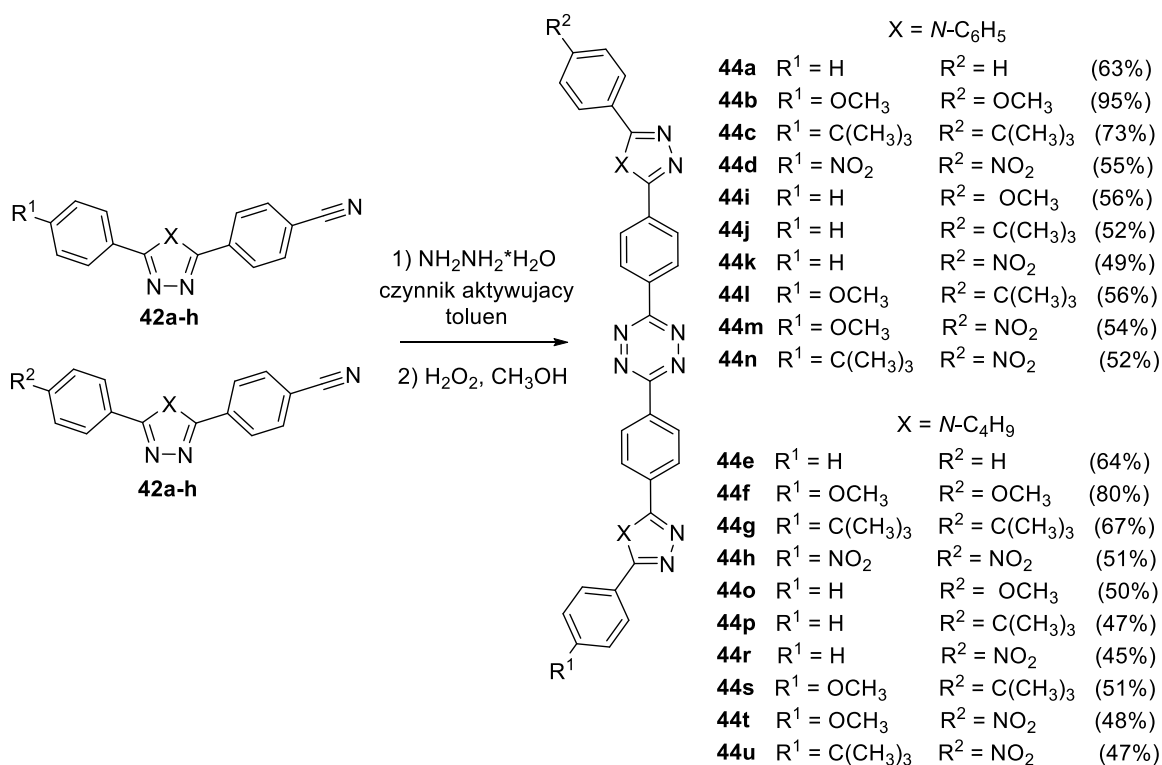
2-(4-Nitrofenylo)-5-(4-(6-(4-(5-fenylo-1,3,4-tiadiazol-2-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyn-3-ylo)fenylo)-1,3,4-tiadiazol (40g). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Żółty osad (0.44 g, 42%), $T_{\text{top}} = 165\text{-}166\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.44$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 8.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.71-7.63 ppm (m, 3H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 169.9, 169.0, 166.9, 166.1, 164.6, 162.9, 152.3, 133.4; 133.3, 132.1, 131.7, 129.5, 129.4, 129.1, 128.3, 128.0, 127.7, 127.3, 127.0, 126.8, 123.4, 118.3$ ppm; IR (ATR): $\nu = 2228, 1634, 1608, 1576, 1550, 1490, 1446, 1413, 1341, 1307, 1273, 1177, 1121, 1104, 1067, 1031, 853, 775, 739, 708, 687\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 293$ nm (72280 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₀H₁₇N₉O₂S₂⁺H⁺): 600.1019; znaleziono: 600.1017; AE obliczone dla C₃₀H₁₇N₉O₂S₂: C 60.09, H 2.86, N 21.02; znaleziono: C 60.08, H 2.88, N 21.01.

2-(4-(tert-Butylo)fenylo)-5-(4-(6-(4-(5-(4-metoksyfenylo)-1,3,4-tiadiazol-2-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyn-3-ylo)fenylo)-1,3,4-tiadiazol (40h). Produkt otrzymano za pomocą metody A i wydzielono z osadu. Żółty osad (0.97 g, 60%), $T_{\text{top}} = 201\text{-}202\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.26$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.65 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, Ar), 7.63 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, Ar), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 3.86 (s, 3H, CH₃), 1.32 ppm (s, 9H, CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 166.6, 165.7, 165.2, 164.6, 162.4, 162.3, 161.9, 154.9, 133.6, 133.3, 129.8, 129.5, 129.1, 128.7, 128.3, 128.2, 127.4, 127.3, 127.2, 125.2, 121.7, 114.8; 55.5, 34.8, 30.7$ ppm; IR (ATR): $\nu = 2228, 1672, 1634, 1607, 1549, 1519, 1436, 1407, 1306, 1256, 1172, 1122, 1101, 1073, 1024, 830, 798, 769, 745, 704, 667\text{ cm}^{-1}$;

UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 225$ (39820), 251 (28500), 323 nm (53500 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₅H₂₈N₈OS₂⁺H⁺): 641.1900; znaleziono: 641.1901; AE obliczone dla C₃₅H₂₈N₈OS₂: C 65.60, H 4.40, N 17.49; znaleziono: C 65.62, H 4.39, N 17.51.

2-(4-Metoksyfenylo)-5-(4-(6-(4-(5-(4-nitrofenylo)-1,3,4-tiadiazol-2-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazin-3-ylo)fenylo)-1,3,4-tiadiazol (40i). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Biały osad (0.50 g, 44%), T_{top} = 172-173 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8.28$ (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 8.22-8.16 (m, 2H, Ar), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H, Ar), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 3.87 ppm (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 166.9, 166.5, 164.6, 164.2, 162.3, 161.9, 161.5, 152.7, 133.3, 129.5, 129.1, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 127.4, 127.2, 126.9, 126.4, 118.1, 114.9, 55.5$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3363, 2229, 1675, 1608, 1551, 1519, 1493, 1442, 1413, 1308, 1253, 1174, 1100, 1070, 1026, 989, 962, 832, 773, 743, 703, 674$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 250$ (26540), 312 nm (50740 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₁H₁₉N₉O₃S₂⁺H⁺): 630.1125; znaleziono: 630.1127; AE obliczone dla C₃₁H₁₉N₉O₃S₂: C 59.13, H 3.04, N 20.02; znaleziono: C 59.15, H 3.03, N 20.04.

2-(4-(tert-Butylo)fenylo)-5-(4-(6-(4-(5-(4-nitrofenylo)-1,3,4-tiadiazol-2-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazin-3-ylo)fenylo)-1,3,4-tiadiazol (40j). Produkt otrzymano za pomocą metody A. Żółty osad (0.50 g, 42%), T_{top} = 191-192 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8.46$ (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, Ar), 8.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 8.34-8.31 (m, 2H, Ar), 8.14-8.11 (m, 2H, Ar), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 8.03-8.00 (m, 2H, Ar), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 1.31 ppm (s, 9H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 166.7, 165.5, 163.7, 163.3, 163.3, 161.5, 154.6, 152.7, 133.3, 129.8, 129.3, 129.0, 128.5, 128.2, 127.9, 127.6, 127.3, 126.9, 126.1, 125.2, 124.6, 118.2, 34.7, 30.9$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3343, 3234, 2947, 2356, 2229, 1671, 1635, 1608, 1582, 1548, 1492, 1444, 1414, 1364, 1341, 1305, 1279, 1179, 1122, 1027, 848, 769, 745, 704, 674$ cm⁻¹; UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 242$ (34620), 337 nm (27420 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₄H₂₅N₉O₂S₂⁺H⁺): 656.1645; znaleziono: 656.1644; AE obliczone dla C₃₄H₂₅N₉O₂S₂: C 62.28, H 3.84, N 19.22; znaleziono: C 62.29, H 3.86, N 19.21.



Metoda B: Wybrany prekursor (**42a-h**, 1.50 mmole) oraz czynnik aktywujący (siarka, 0.03 g, 0.94 mmola) zawieszono w etanolu (60 ml) i oziębiono do 0 °C. Natężenie przy ciągłym mieszaniu wkroplono wodzian hydrazyny (0.2 ml, 3.75 mmoli) i ogrzewano przez 2 godziny. Przesączono przy użyciu sączka karbowanego, a przesącz zatężono na wyparce rotacyjnej. Tak otrzymany surowy produkt przejściowy zawieszono w metanolu (20 ml) i dodano roztwór nadtlenu wodoru (34.5-36.5%, 20 ml). Mieszano przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Przesączono przy użyciu sączka karbowanego, a przesącz zatężono na wyparce rotacyjnej. Oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej stosując układ chloroform : octan etylu (1:1, v/v).

Metoda C: Dwa prekursor (**42a-h**, 2 x 0.50 mmole) oraz czynnik aktywujący (trifluorometanosulfonian cynku, 0.009 g, 0.025 mmola) zawieszono w etanolu (25 ml). Następnie przy ciągłym mieszaniu wkroplono wodzian hydrazyny (0.1 ml, 2.00 mmole) i ogrzewano przez 12 godzin. Przesączono przy użyciu sączka karbowanego, a przesącz zatężono na wyparce rotacyjnej. Tak otrzymany surowy produkt przejściowy zawieszono w metanolu (10 ml) i dodano roztwór nadtlenu wodoru (34.5-36.5%, 10 ml). Mieszano przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Przesączono przy użyciu sączka karbowanego, a przesącz zatężono na wyparce rotacyjnej. Oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej stosując układ chloroform : octan etylu (1:1, v/v).

3,6-Bis(4-(4,5-difenylo-4H-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44a). Produkt otrzymano za pomocą metody B. Biały osad (0.64 g, 63%), $T_{\text{top}} = 235\text{-}236$ °C, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 7.85$ (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.57 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), $7.51\text{-}7.47$ (m, 10H, Ar), $7.38\text{-}7.42$ ppm (m, 10H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 167.1, 154.9, 152.9, 134.4, 132.4, 131.4, 130.0, 129.0, 128.5, 128.3, 128.2, 127.5, 126.7, 118.2, 112.2$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3498, 2232, 1685, 1610, 1564, 1493, 1471, 1445, 1427, 1279, 1183, 1170, 1157, 1076, 1019, 1002, 981, 850, 789, 774, 740, 715, 695, 646, 622, 610, 598, 584$ cm^{-1} ; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 282$ nm (39280 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS

(ESI): m/z obliczone dla ($C_{42}H_{28}N_{10}^+H^+$): 673.2577; znalezione: 673.2576; AE obliczone dla $C_{42}H_{28}N_{10}$: C 74.98, H 4.20, N 20.82; znalezione: C 74.95, H 4.22, N 20.85.

3,6-Bis(4-(5-(4-metoksyfenylo)-4-fenylo-4H-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44b). Produkt otrzymano za pomocą metody B. Biały osad (1.04 g, 95%), $T_{top} = 219-220$ °C, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.59-7.47$ (m, 14H, Ar), 7.34 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.18 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 6.81 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 3.79 ppm (s, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 168.6, 161.0, 155.5, 152.9, 135.0, 132.3, 131.5, 130.5, 130.4, 130.3, 129.1, 127.8, 118.8, 118.3, 114.2, 55.4$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3449, 2975, 2938, 2837, 2233, 2161, 2028, 1684, 1606, 1576, 1533, 1494, 1472, 1454, 1433, 1416, 1335, 1306, 1289, 1257, 1191, 1178, 1110, 1074, 1021, 979, 922, 847, 832, 808, 785, 748, 700, 657, 635, 609, 599, 592, 578$ cm^{-1} ; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{max}(\epsilon) = 289$ nm (44360 $mol^{-1}dm^3cm^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{44}H_{32}N_{10}O_2^+H^+$): 733.2788; znalezione: 733.2789; AE obliczone dla $C_{44}H_{32}N_{10}O_2$: C 72.12, H 4.40, N 19.11; znalezione: C 72.11, H 4.44, N 19.13.

3,6-Bis(4-(5-(4-tert-butylo)fenylo)-4-fenylo-4H-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44c). Produkt otrzymano za pomocą metody B. Różowy osad (0.86 g, 73%), $T_{top} = 157-158$ °C, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.59-7.45$ (m, 14H, Ar), 7.35 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.31 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.18-7.21 (m, 4H, Ar), 1.28 ppm (s, 18H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 168.7, 156.2, 153.5, 153.0, 135.0, 132.3, 130.5, 130.3, 129.1, 128.5, 127.9, 125.7, 123.5, 118.3, 113.3, 34.9, 31.2$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3359, 3268, 2960, 2868, 2225, 2155, 1609, 1430, 1394, 1350, 1268, 1220, 1202, 1116, 1063, 1014, 979, 967, 925, 837, 772, 751, 742, 698, 659, 624, 598, 591, 581, 572$ cm^{-1} ; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{max}(\epsilon) = 264$ nm (57420 $mol^{-1}dm^3cm^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{50}H_{44}N_{10}^+H^+$): 785.3829; znalezione: 785.3826; AE obliczone dla $C_{50}H_{44}N_{10}$: C 76.51, H 5.65, N 17.84; znalezione: C 76.54, H 5.63, N 17.82.

3,6-Bis(4-(5-(4-nitrofenylo)-4-fenylo-4H-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44d). Produkt otrzymano za pomocą metody B. Żółty osad (0.63 g, 55%), $T_{top} = 234-235$ °C, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.17$ (d, 4H, $J = 12.0$ Hz, Ar), 7.63-7.60 (m, 10H, Ar), 7.57-7.50 (m, 8H, Ar), 7.22 ppm (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 166.1, 153.8, 153.5, 148.4, 134.2, 132.3, 130.9, 130.8, 130.6, 129.4, 129.0, 127.5, 123.8, 117.9, 113.8$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3075, 2960, 2618, 2227, 2169, 1679, 1603, 1514, 1493, 1476, 1455, 1433, 1406, 1346, 1336, 1317, 1289, 1271, 1262, 1155, 1105, 1078, 1015, 973, 922, 863, 845, 802, 786, 773, 760, 741, 724, 699, 686$ cm^{-1} ; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{max}(\epsilon) = 304$ nm (46774 $mol^{-1}dm^3cm^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{42}H_{26}N_{12}O_4^+H^+$): 763.2278; znalezione: 763.2279; AE obliczone dla $C_{42}H_{26}N_{12}O_4$: C 66.14, H 3.44, N 22.04; znalezione: C 66.15, H 3.47, N 22.02.

3,6-Bis(4-(4-butyl-5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-1,2,4,5-tetrazyna (44e). Produkt otrzymano za pomocą metody B. Produkt otrzymano za pomocą metody B. Biały osad (0.61 g, 64%), $T_{top} = 161-162$ °C, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.87-7.82$ (m, 8H, Ar), 7.66-7.65 (m, 4H, Ar), 7.56-7.53 (m, 6H, Ar), 4.12 (t, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 1.36 (kwintet, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 1.01 (sekszet, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 0.65 ppm (t, 6H, $J = 8.0$ Hz, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 168.7, 156.5, 153.8, 132.9, 130.6, 129.5, 129.2, 129.1, 127.2, 118.2, 114.1, 45.1, 32.1, 19.4, 13.2$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3072, 2958, 2926, 2874, 2233, 2161, 1980, 1691, 1615, 1523, 1474, 1443, 1419, 1395, 1358, 1280, 1248, 1158, 1113, 1094, 1074, 1033, 1022, 971, 930, 858, 832, 777, 744, 731, 699, 659, 643, 617, 591, 585$ cm^{-1} ; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{max}(\epsilon) = 271$ nm (37280 $mol^{-1}dm^3cm^{-1}$);

HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{38}H_{36}N_{10}^+H^+$): 633.3203; znalezione: 633.3201; AE obliczone dla $C_{38}H_{36}N_{10}$: C 72.13, H 5.73, N 22.14; znalezione: C 72.10, H 5.75, N 22.17.

3,6-Bis(4-(4-butylo-5-(4-metoksyfenylo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44f). Produkt otrzymano za pomocą metody B. Żółty osad (0.83 g, 80%), $T_{top} = 193-194$ °C, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.95$ (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.66 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.57 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.03 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 4.05 (t, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 3.86 (s, 6H, CH_3), 1.31 (kwintet, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 0.97 (sekszet, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 0.62 ppm (t, 6H, $J = 8.0$ Hz, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 168.9, 161.3, 156.0, 154.6, 135.2, 131.0, 130.5, 129.1, 128.3, 119.6, 114.7, 55.6, 45.0, 32.1, 19.4, 13.3$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3317, 3158, 2971, 2928, 2861, 2274, 1680, 1614, 1579, 1566, 1533, 1483, 1463, 1432, 1381, 1308, 1290, 1254, 1182, 1149, 1111, 1035, 1022, 984, 867, 834, 787, 741, 726, 671, 629, 617, 604, 583$ cm^{-1} ; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{max}(\epsilon) = 273$ nm (30980 $mol^{-1}dm^3cm^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{40}H_{40}N_{10}O_2^+H^+$): 693.3414; znalezione: 693.3415; AE obliczone dla $C_{40}H_{40}N_{10}O_2$: C 69.34, H 5.82, N 20.22; znalezione: C 69.35, H 5.86, N 20.20.

3,6-Bis(4-(4-butylo-5-(4-*tert*-butylo)fenylo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44g). Produkt otrzymano za pomocą metody B. Żółty osad (0.75 g, 67%), $T_{top} = 71-72$ °C, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.86-7.81$ (m, 8H, Ar), 7.58 (d, 4H, $J = 12.0$ Hz, Ar), 7.54 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 4.11 (t, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 1.36-1.32 (m, 22H, CH_2, CH_3), 1.01 (sekszet, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 0.65 ppm (t, 6H, $J = 8.0$ Hz, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 169.6, 156.5, 154.1, 154.0, 132.9, 129.5, 128.8, 126.3, 123.8, 118.1, 114.2, 45.1, 32.1, 31.3, 19.4, 13.2$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3192, 2962, 2872, 2231, 1671, 1617, 1567, 1481, 1463, 1429, 1395, 1363, 1269, 1220, 1116, 1018, 984, 841, 773, 731, 659, 599, 591, 582$ cm^{-1} ; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{max}(\epsilon) = 267$ nm (22900 $mol^{-1}dm^3cm^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{46}H_{52}N_{10}^+H^+$): 745.4455; znalezione: 745.4454; AE obliczone dla $C_{46}H_{52}N_{10}$: C 74.16, H 7.04, N 18.80; znalezione: C 74.11, H 7.06, N 18.83.

3,6-Bis(4-(4-butylo-5-(4-nitrofenylo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44h). Produkt otrzymano za pomocą metody B. Żółty osad (0.55 g, 51%), $T_{top} = 189-190$ °C, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.44-8.42$ (m, 4H, Ar), 7.94-7.92 (m, 4H, Ar), 7.91-7.86 (m, 8H, Ar), 4.17 (t, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 1.39 (kwintet, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 1.03 (sekszet, 4H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 0.68 ppm (t, 6H, $J = 8.0$ Hz, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 168.2, 154.6, 154.2, 148.9, 132.9, 129.8, 129.5, 128.21, 124.3, 117.9, 114.4, 45.3, 31.9, 19.3, 13.2$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3302, 3160, 2961, 2873, 2231, 1688, 1633, 1604, 1568, 1516, 1474, 1429, 1407, 1384, 1343, 1313, 1287, 1179, 1144, 1109, 1013, 975, 853, 761, 723, 693$ cm^{-1} ; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{max}(\epsilon) = 294$ nm (30903 $mol^{-1}dm^3cm^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($C_{38}H_{34}N_{12}O_4^+H^+$): 723.2904; znalezione: 723.2902; AE obliczone dla $C_{38}H_{34}N_{12}O_4$: C 63.15, H 4.74, N 23.26; znalezione: C 63.12, H 4.76, N 23.25.

3-(4-(4,5-Difenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-6-(4-(5-(4-metoksyfenylo)-4-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44i). Produkt otrzymano za pomocą metody C. Żółty osad (0.20 g, 56%), $T_{top} = 187-188$ °C, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.11$ (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.76 (d, 2H, $J = 12.0$ Hz, Ar), 7.58-7.52 (m, 12H, Ar), 7.38-7.30 (m, 7H, Ar), 7.21-7.17 (m, 2H, Ar), 6.81 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 3.79 ppm (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 171.1, 169.2, 161.0, 155.5, 155.3, 153.0, 152.7, 134.7, 134.2, 123.5, 132.2, 131.1, 130.4, 130.4, 130.3, 130.3, 130.2, 130.1, 129.9, 129.0, 128.8, 128.6, 127.7, 127.7, 126.2, 118.1, 117.7, 117.6, 114.1, 113.4, 55.3$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3064, 2947, 2232, 2187, 2141, 2129, 2098, 1696, 1683, 1609, 1565, 1533,$

1494, 1472, 1445, 1256, 1179, 1077, 1019, 991, 972, 932, 848, 790, 772, 751, 730, 713, 699, 678 cm^{-1} ; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 257$ (57940), 283 nm ($43774 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{43}\text{H}_{30}\text{N}_{10}\text{O}^+\text{H}^+$): 703.2682; znaleziono: 703.2684; AE obliczone dla $\text{C}_{43}\text{H}_{30}\text{N}_{10}\text{O}$: C 73.49, H 4.30, N 19.93; znaleziono: C 73.46, H 4.32, N 19.91.

3-(4-(5-(4-(*tert*-Butylo)fenylo)-4-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-6-(4-(4,5-difenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44j). Produkt otrzymano za pomocą metody C. Różowy osad (0.19 g, 52%), $T_{\text{top}} = 174\text{-}175$ °C, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.78$ (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.57-7.48 (m, 14H, Ar), 7.39-7.29 (m, 9H, Ar), 7.18 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 1.28 ppm (s, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 167.6, 166.7, 155.5, 155.5, 153.3, 153.0, 152.9, 134.9, 134.7, 132.4, 132.2, 131.3, 130.2, 130.2, 130.0, 129.0, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 128.3, 127.7, 127.6, 126.2, 125.5, 123.4, 118.1, 118.1, 113.3, 113.2, 34.8, 31.1$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3062, 2964, 2868, 2232, 2167, 2155, 2028, 2007, 1966, 1695, 1610, 1527, 1494, 1473, 1435, 1362, 1305, 1269, 1201, 1181, 1156, 1108, 1078, 1019, 973, 932, 850, 837, 790, 773, 749, 730, 699 \text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 284$ nm ($43560 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{N}_{10}^+\text{H}^+$): 729.3203; znaleziono: 729.3202; AE obliczone dla $\text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{N}_{10}$: C 75.80, H 4.98, N 19.22; znaleziono: C 75.81, H 4.99, N 19.20.

3-(4-(4,5-Difenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-6-(4-(5-(4-nitrofenylo)-4-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44k). Produkt otrzymano za pomocą metody C. Żółty osad (0.18 g, 49%), $T_{\text{top}} = 199\text{-}200$ °C, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.16$ (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.88 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.63-7.54 (m, 21H, Ar), 7.22 ppm (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 164.0, 163.6, 155.5, 153.8, 153.5, 153.0, 148.4, 134.8, 134.2, 132.3, 132.2, 131.3, 130.8, 130.4, 130.2, 130.1, 129.4, 129.0, 129.0, 128.8, 128.5, 128.1, 127.7, 127.5, 126.4, 123.8, 118.1, 117.9, 113.8, 113.3$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3053, 2232, 2172, 2142, 2129, 2003, 1965, 1698, 1608, 1550, 1515, 1494, 1468, 1446, 1428, 1406, 1337, 1317, 1277, 1202, 1181, 1152, 1108, 1078, 1018, 1002, 973, 933, 848, 790, 773, 760, 739, 713, 698, 685 \text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 293$ nm ($50920 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{42}\text{H}_{27}\text{N}_{11}\text{O}_2^+\text{H}^+$): 718.2427; znaleziono: 718.2425; AE obliczone dla $\text{C}_{42}\text{H}_{27}\text{N}_{11}\text{O}_2$: C 70.28, H 3.79, N 21.47; znaleziono: C 70.25, H 3.77, N 21.45.

3-(4-(5-(4-(*tert*-Butylo)fenylo)-4-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenyl)-6-(4-(5-(4-metoksyfenylo)-4-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44l). Produkt otrzymano za pomocą metody C. Różowy osad (0.21 g, 56%), $T_{\text{top}} = 159\text{-}160$ °C, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58\text{-}7.49$ (m, 14H, Ar), 7.29-7.35 (m, 6H, Ar), 7.17 (m, 4H, Ar), 6.80 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 3.79 (s, 3H, CH_3), 1.28 ppm (s, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 154.8, 164.0, 160.9, 155.5, 155.4, 154.6, 153.3, 152.9, 134.9, 132.9, 132.5, 132.4, 132.2, 131.3, 130.4, 130.2, 130.2, 129.9, 129.0, 128.3, 127.7, 127.7, 125.7, 125.5, 123.3, 120.2, 118.6, 118.1, 114.0, 113.2, 55.3, 34.8, 31.1$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3060, 2966, 2268, 2232, 2172, 2140, 2032, 2003, 1972, 1948, 1911, 1690, 1609, 1565, 1531, 1496, 1475, 1459, 1434, 1362, 1305, 1254, 1200, 1175, 1156, 1099, 1076, 1020, 992, 972, 920, 851, 837, 789, 774, 749, 737, 714, 699 \text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 238$ (36320), 287 nm ($41880 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{47}\text{H}_{38}\text{N}_{10}\text{O}^+\text{H}^+$): 759.3308; znaleziono: 759.3309; AE obliczone dla $\text{C}_{47}\text{H}_{38}\text{N}_{10}\text{O}$: C 74.39, H 5.05, N 18.46; znaleziono: C 74.38, H 5.07, N 18.44.

3-(4-(5-(4-Metoksyfenylo)-4-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-6-(4-(5-(4-nitrofenylo)-4-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44m). Produkt otrzymano za pomocą metody C. Pomarańczowy osad (0.20 g, 54%), $T_{\text{top}} = 189-190\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.23$ (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.88 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.67 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.59-7.47 (m, 10H, Ar), 7.33 (d, 2H, $J = 12.0$ Hz, Ar), 6.92 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 3.75 ppm (s, 3H, CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 163.3, 161.2, 160.3, 154.7, 153.6, 153.2, 152.6, 147.9, 134.6, 133.9, 132.5, 132.4, 131.5, 131.0, 130.4, 130.2, 130.0, 129.9, 129.7, 129.5, 129.1, 128.9, 128.1, 127.6, 123.7, 118.8, 118.1, 116.5, 113.95, 112.4, 55.2$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3073, 2957, 2228, 2175, 2138, 2030, 2014, 1978, 1960, 1697, 1684, 1607, 1577, 1515, 1493, 1472, 1434, 1407, 1337, 1316, 1288, 1253, 1178, 1108, 1068, 1021, 992, 972, 848, 834, 784, 771, 752, 741, 698\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 303\text{ nm}$ ($48280\text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₄₃H₂₉N₁₁O₃⁺H⁺): 748.2533; znaleziono: 748.2531; AE obliczone dla C₄₃H₂₉N₁₁O₃: C 69.07, H 3.91, N 20.60; znaleziono: C 69.09, H 3.94, N 20.58.

3-(4-(5-(4-*tert*-Butylo)fenylo)-4-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-6-(4-(5-(4-nitrofenylo)-4-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44n). Produkt otrzymano za pomocą metody C. Pomarańczowy osad (0.20 g, 52%), $T_{\text{top}} = 124-125\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.16$ (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.64-7.48 (m, 16H, Ar), 7.37 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.32 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.23 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 1.28 ppm (s, 9H, CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 166.0, 164.6, 155.2, 154.0, 153.8, 153.5, 152.9, 148.5, 134.3, 134.2, 132.3, 132.2, 130.9, 130.8, 130.6, 130.5, 130.5, 129.4, 129.2, 129.1, 128.6, 127.8, 127.5, 125.7, 123.8, 122.2, 118.0, 117.9, 113.8, 113.6, 34.9, 31.1$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3062, 2962, 2229, 2159, 2136, 2127, 2099, 2028, 1989, 1974, 1966, 1700, 1608, 1523, 1498, 1476, 1433, 1407, 1338, 1268, 1200, 1156, 1109, 1075, 1019, 972, 842, 787, 771, 752, 739, 729, 698\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 292\text{ nm}$ ($44760\text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₄₆H₃₅N₁₁O₂⁺H⁺): 774.3054; znaleziono: 774.3056; AE obliczone dla C₄₆H₃₅N₁₁O₂: C 71.40, H 4.56, N 19.91; znaleziono: C 71.42, H 4.54, N 19.90.

3-(4-(4-Butylo-5-(4-metoksyfenylo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-6-(4-(4-butyl-5-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44o). Produkt otrzymano za pomocą metody C. Pomarańczowy osad (0.16 g, 52%), $T_{\text{top}} = 173-174\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.01-7.97$ (m, 4H, Ar), 7.90 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.78-7.73 (m, 9H, Ar), 7.13 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 3.96-3.93 (m, 4H, CH₂), 3.87 (s, 3H, CH₃), 1.43-1.36 (m, 4H, CH₂), 0.93-0.91 (m, 4H, CH₂), 0.67-0.63 ppm (m, 6H, CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 165.1, 164.1, 162.2, 155.4, 154.6, 152.1, 151.9, 134.3, 133.1, 132.3, 131.9, 131.7, 130.4, 130.2, 130.0, 129.7, 129.5, 128.2, 117.8, 117.7, 114.1, 113.7, 55.7, 47.6, 47.6, 30.4, 29.9, 22.8, 22.7, 14.3, 14.2$ ppm; IR (ATR): $\nu = 3103, 3075, 3053, 2329, 2231, 2175, 2138, 1945, 1695, 1682, 1607, 1566, 1504, 1403, 1317, 1294, 1243, 1176, 1130, 1112, 1052, 1024, 990, 869, 856, 844, 769, 751, 676\text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 242\text{ nm}$ ($32860\text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₉H₃₈N₁₀O⁺H⁺): 663.3308; znaleziono: 663.3309; AE obliczone dla C₃₉H₃₈N₁₀O: C 70.67, H 5.78, N 21.13; znaleziono: C 70.69, H 5.75, N 21.11.

3-(4-(4-Butylo-5-(4-*tert*-butylo)fenylo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-6-(4-(4-butyl-5-fenylo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44p). Produkt otrzymano za pomocą metody C. Różowy osad (0.16 g, 47%), $T_{\text{top}} = 90-91\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.84$ (d, 4H, $J = 4.0$ Hz, Ar), 7.74-7.77 (m, 4H, Ar), 7.68-7.71 (m, 2H, Ar), 7.60 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.53 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.50-7.45 (m, 3H, Ar), 3.46-3.42 (m, 4H, CH₂), 1.41-1.36 (m, 13H, CH₂, CH₃), 0.95-0.93 (m, 4H, CH₂), 0.67-0.63 ppm (m,

6H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 167.6, 167.5, 156.4, 155.3, 154.8, 153.8, 153.7, 132.5, 132.3, 131.3, 130.1, 129.9, 129.5, 129.4, 128.5, 127.8, 126.9, 124.0, 118.1, 118.0, 114.7, 113.9, 44.9, 44.8, 34.9, 21.7, 31.2, 31.2, 20.2, 19.3, 13.8, 13.1 ppm; IR (ATR): ν = 3316, 3067, 2958, 2932, 2867, 2231, 2193, 2170, 2134, 2034, 1978, 1959, 1721, 1637, 1578, 1541, 1490, 1465, 1395, 1364, 1308, 1275, 1249, 1221, 1178, 1154, 1109, 1074, 1018, 993, 946, 845, 803, 772, 694 cm⁻¹; UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}(ε) = 232 nm (32680 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₄₂H₄₄N₁₀⁺H⁺): 689.3829; znaleziono: 689.3827; AE obliczone dla C₄₂H₄₄N₁₀: C 73.23, H 6.44, N 20.33; znaleziono: C 73.21, H 6.46, N 20.32.

3-(4-(4-Butylo-5-(4-nitrofenylo)-4H-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-6-(4-(4-butylo-5-fenylo-4H-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44r). Produkt otrzymano za pomocą metody C. Pomarańczowy osad (0.15 g, 45%), T_{top} = 183-184 °C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar), 7.94 (d, 2H, J = 12.0 Hz, Ar), 7.76-7.74, m, 8H, Ar), 7.49-7.47 (m, 2H, Ar), 7.42 (t, 3H, J = 8.0 Hz, Ar), 3.48-3.43 (m, 4H, CH₂), 1.64-1.57 (m, 4H, CH₂), 1.46-1.36 (m, 4H CH₂), 0.97-0.94 ppm (m, 6H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 167.7, 165.6, 155.1, 154.8, 152.0, 151.8, 149.5, 132.9, 132.5, 131.4, 130.4, 129.9, 129.5, 128.6, 128.2, 127.7, 126.8, 123.7, 119.0, 117.9, 114.8, 114.4, 40.2, 39.9, 31.7, 31.6, 20.2, 19.3, 13.8, 13.1 ppm; IR (ATR): ν = 3307, 3067, 2958, 2928, 2872, 2231, 2173, 2136, 1697, 1637, 1602, 1578, 1526, 1490, 1466, 1346, 1307, 1248, 1178, 1108, 1074, 1016, 995, 853, 803, 771, 753, 694 cm⁻¹; UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}(ε) = 236 nm (21760 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₃₈H₃₅N₁₁O₂⁺H⁺): 678.3054; znaleziono: 678.3053; AE obliczone dla C₃₈H₃₅N₁₁O₂: C 67.34, H 5.21, N 22.73; znaleziono: C 67.33, H 5.23, N 22.74.

3-(4-(4-Butylo-5-(4-(tert-butyl)fenylo)-4H-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-6-(4-(4-butylo-5-(4-metoksyfenylo)-4H-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44s). Produkt otrzymano za pomocą metody C. Różowy osad (0.18 g, 51%), T_{top} = 95-96 °C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar), 7.64-7.76 (m, 8H, Ar), 7.61 (d, 2H, J = 4.0 Hz, Ar), 7.54 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar), 7.04 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar), 3.89-3.86 (m, 4H, CH₂), 3.84 (s, 3H, CH₃), 1.41-1.37 (m, 13H, CH₂, CH₃), 0.96-0.92 (m, 4H CH₂), 0.67-0.65 ppm (m, 6H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 167.5, 167.1, 162.0, 155.153.8, 8, 155.2, 154.8, 154.7, 133.0, 132.3, 131.5, 130.5, 129.4, 128.7, 128.6, 127.8, 126.0, 125.4, 118.2, 117.4, 114.6, 113.7, 55.4, 44.9, 44.8, 34.9, 31.8, 31.6, 31.2, 19.7, 19.2, 13.5, 13.2 ppm; IR (ATR): ν = 3265, 2957, 2871, 2229, 1632, 1607, 1544, 1504, 1464, 1396, 1365, 1307, 1253, 1222, 1176, 1113, 1031, 978, 918, 841, 772 cm⁻¹; UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}(ε) = 253 nm (38120 mol⁻¹dm³cm⁻¹); HRMS (ESI): m/z obliczone dla (C₄₃H₄₆N₁₀O⁺H⁺): 719.3934; znaleziono: 719.3935; AE obliczone dla C₄₃H₄₆N₁₀O: C 71.84, H 6.45, N 19.48; znaleziono: C 71.86, H 6.44, N 19.45.

3-(4-(4-Butylo-5-(4-metoksyfenylo)-4H-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-6-(4-(4-butylo-5-(4-nitrofenylo)-4H-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44t). Produkt otrzymano za pomocą metody C. Pomarańczowy osad (0.17 g, 48%), T_{top} = 194-195 °C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.29-8.27 (m, 2H, Ar), 7.93-7.90 (m, 4H, Ar), 7.84-7.81 (m, 4H, Ar), 7.72 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar), 7.60 (d, 2H, J = 12.0 Hz, Ar), 6.92 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar), 3.95-3.88 (m, 7H, CH₂, CH₃), 1.46-1.38 (m, 4H, CH₂), 0.99-0.94 (m, 4H CH₂), 0.69-0.65 ppm (m, 6H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 165.8, 165.1, 160.6, 156.2, 155.4, 150.8, 150.8, 148.0, 133.0, 130.7, 130.4, 130.3, 129.6, 129.4, 129.0, 128.6, 128.0, 124.1, 118.2, 117.5, 114.7, 113.7, 55.5, 40.2, 39.8, 31.9, 31.8, 20.2, 20.1, 13.8, 13.8 ppm; IR (ATR): ν = 2964, 2842, 2228, 2128, 1601, 1578, 1519, 1437, 1308, 1256, 1171, 1105,

1050, 1033, 1021, 919, 837, 762, 747, 727, 686 cm^{-1} ; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 257 \text{ nm}$ ($32260 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{N}_{11}\text{O}_3^+\text{H}^+$): 708.3159; znaleziono: 707.3157; AE obliczone dla $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{N}_{11}\text{O}_3$: C 66.18, H 5.27, N 21.77; znaleziono: C 66.15, H 5.29, N 21.76.

3-(4-(4-Butylo-5-(4(*tert*-butylo)fenylo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-6-(4-(4-butylo-5-(4-nitrofenylo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylo)fenylo)-1,2,4,5-tetrazyna (44u). Produkt otrzymano za pomocą metody C. Pomarańczowy osad (0.17 g, 47%), $T_{\text{top}} = 99\text{-}100 \text{ }^\circ\text{C}$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.25$ (d, 2H, $J = 12.0 \text{ Hz}$, Ar), 7.96 (d, 2H, $J = 12.0 \text{ Hz}$, Ar), 7.90-7.84 (m, 4H, Ar), 7.71-7.69 (m, 4H, Ar), 7.61 (d, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ar), 7.55 (d, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ar), 4.20-4.12 (m, 4H, CH_2), 1.44-1.38 (m, 13H, CH_2 , CH_3), 1.05-1.02 (m, 4H CH_2), 0.69-0.64 ppm (m, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 167.5$, 165.7, 155.7, 155.2, 154.8, 151.4, 151.2, 149.4, 132.4, 132.0, 129.3, 128.7, 128.2, 127.7, 126.6, 126.1, 125.5, 123.7, 118.1, 117.9, 114.9, 114.8, 40.2, 39.7, 35.0, 31.8, 31.6, 31.2, 20.2, 19.3, 13.8, 13.1 ppm; IR (ATR): $\nu = 3265$, 3067, 2958, 2933, 2867, 2230, 2149, 2132, 1636, 1611, 1526, 1501, 1477, 1464, 1395, 1364, 1346, 1304, 1286, 1269, 1200, 1154, 1111, 1016, 977, 841, 773, 751, 710, 693 cm^{-1} ; UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 238 \text{ nm}$ ($36940 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla ($\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_{11}\text{O}_2^+\text{H}^+$): 734.3679; znaleziono: 734.3678; AE obliczone dla $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_{11}\text{O}_2$: C 68.74, H 5.91, N 20.99; znaleziono: C 68.75, H 5.94, N 20.97.

BIBLIOGRAFIA

1. Tang J., Chen D., Zhang G., Yang H., Cheng G. *Synlett* **2019**, *30*, 885–92.
2. Wang T., Zheng C., Yang J., Zhang X., Gong X., Xia M. *J Mol Model* **2014**, *20*, 2261–71.
3. Tyurin A.Y., Churakov A.M., Strelenko Y.A., Ratnikov M.O., Tartakovsky V.A. *Russ Chem Bull* **2006**, *55*, 1648–53.
4. Mackert P.J., Hafner K., Nimmerfrohn N., Banert K. *Chem Ber* **1994**, *127*, 1479–88.
5. Lipilin D.L., Belyakov P.A., Strelenko Y.A., Churakov A.M., Smirnov O.Y., Ioffe S.L., Tartakovsky V.A. *European J Org Chem* **2002**, 3821–6.
6. Churakov A.M., Tartakovsky V.A. *Chem Rev* **2004**, *104*, 2601–16.
7. Ratnikov M.O., Lipilin D.L., Churakov A.M., Strelenko Y.A., Tartakovsky V.A. *Org Lett* **2002**, *4*, 3227–9.
8. Pyatakova N. V., Khropov V.Y., Churakov A.M., Tarasova N.I., Serezhenkov V.A., Vanin A.F., Tartakovsky V.A., Severina I.S. *Biochem* **2002**, *67*, 329–34.
9. Khan R.U., Zhu S., Zhu W. *J Mol Model* **2019**, *25*, 283–96.
10. Kiselev V.G., Goldsmith C.F. *J Phys Chem A* **2019**, *123*, 9818–27.
11. Khan R.U., Zhu W. *J Mol Model* **2020**, *26*, 1–13.
12. Zheng C., Wang T., Wang F., Gong X., Xia M. *J Mol Model* **2019**, *25*, 36–44.
13. Tang Y., Kumar D., Shreeve J.M. *J Am Chem Soc* **2017**, *139*, 13684–7.
14. Tang Y., He C., Yin P., Imler G.H., Parrish D.A., Shreeve J.M. *European J Org Chem* **2018**, *2018*, 2273–6.
15. Wu Z.C., Boger D.L. *J Am Chem Soc* **2019**, *141*, 16388–97.
16. Diana P., Barraja P., Lauria A., Montalbano A., Almerico A.M., Dattolo G., Cirrincione G. *Bioorganic Med Chem* **2003**, *11*, 2371–80.
17. Diana P., Stagno A., Barraja P., Carbone A., Montalbano A., Martorana A., Dattolo G., Cirrincione G. *Arkivoc* **2009**, *2009*, 1–11.
18. Diana P., Stagno A., Barraja P., Montalbano A., Martorana A., Carbone A., Dattolo G., Cirrincione G. *Arkivoc* **2009**, *2009*, 177–86.
19. Liu D., Yang J.G., Cheng J., Zhao L.X. *Molecules* **2010**, *15*, 9427–36.
20. Cousin D., Stevens M.F.G., Hummersone M.G. *Medchemcomm* **2012**, *3*, 1419–22.
21. Raji S., Kamil S.R.M., Subbaraj P., Dharmaraja J. *Asian J Chem* **2015**, *27*, 4007–12.
22. Bian C., Dong X., Zhang X., Zhou Z., Zhang M., Li C. *J Mater Chem A* **2015**, *3*, 3594–601.
23. Zhao B.J., Wang P., Fu W., Li C., Zhou Z.M. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 4797–803.
24. Sauer J. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* **1996**, p. 901–55.
25. Miomandre F., Audebert P. *J Photochem Photobiol C Photochem Rev* **2020**, *44*, 100372–92.
26. Audebert P., Miomandre F., Clavier G., Vernières M.C., Badré S., Méallet-Renault R. *Chem - A Eur J* **2005**, *11*, 5667–73.
27. Clavier G., Audebert P. *Chem Rev* **2010**, *110*, 3299–314.
28. Guermazi R., Royer L., Galmiche L., Clavier G., Audebert P., Hedhli A. *J Fluoresc* **2016**, *26*, 1349–56.
29. Kurach E., Djurado D., Rimarčík J., Kornet A., Wlostowski M., Lukeš V., Pécaut J., Zagorska M., Pron A. *Phys Chem Chem Phys* **2011**, *13*, 2690–700.
30. Sołoducho J., Dostkocz J., Cabaj J., Roszak S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4761–6.
31. Strona internetowa:
<https://www.jenabioscience.com/probes-epigenetics/reactive-components/reactive-fluorescent-dyes/tetrazines> [dostęp z dnia 24.06.2022]
32. Audebert P., Sadki S., Miomandre F., Clavier G., Vernières M.C., Saoud M., Hapiot P. *New J Chem* **2004**, *28*, 387–92.
33. Gong Y.H., Miomandre F., Méallet-Renault R., Badré S., Galmiche L., Tang J.,

- Audebert P., Clavier G. *European J Org Chem* **2009**, 6121–8.
34. Nechaev I. V., Cherkaev G. V., Boev N. V., Solyev P.N. *J Org Chem* **2021**, 86, 1037–52.
35. Wheeler S.E., Bloom J.W.G. *Chem Commun* **2001**, 50, 11118–21.
36. Samanta S., Biswas P. *RSC Adv* **2015**, 5, 84328–33.
37. Le T., Courant T., Merad J., Allain C., Audebert P., Masson G. *J Org Chem* **2019**, 84, 16139–46.
38. Wei H., Gao H., Shreeve J.M. *Chem - A Eur J* **2014**, 20, 16943–52.
39. Saracoglu N. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4199–236.
40. Audebert P., Allain C. *Prog Heterocycl Chem* **2018**, 30, 399–426.
41. Pinner A. *Justus Liebigs Ann Chem* **1897**, 297, 221–71.
42. Savastano M., García-gallarín C., Dolores M., De L., Bazzicalupi C., Bianchi A., Melguizo M. *Coord Chem Rev* **2019**, 397, 112–37.
43. Lei S., Jin B., Peng R., Zhang Q., Chu S. *J Coord Chem* **2017**, 8972, 2384–92.
44. Hu W.X., Rao G.W., Sun Y.Q. *Bioorganic Med Chem Lett* **2004**, 14, 1177–81.
45. Li L., Landee C.P., Turnbull M.M., Twamley B., Li L., Landee C.P., Turnbull M.M., Twamley B. *Coord Chem* **2006**, 59, 1311–20.
46. Wang D., Chen W., Zheng Y., Dai C., Wang L. *Heterocycl Commun* **2013**, 19, 171–7.
47. Ros E., Prades A., Forson D., Smyth J., Verdaguer X., Ribas de Pouplana L., Riera A. *Chem Commun* **2020**, 56, 11086–9.
48. Vo H.L., Arthur J.L., Capdevila-Cortada M., Lapidus S.H., Stephens P.W., Novoa J.J., Arif A.M., Nagi R.K., Bartl M.H., Miller J.S. *J Org Chem* **2014**, 79, 8189–201.
49. Coburn M.D., Buntain G.A., Harris B.W., Hiskey M.A., Lee K. - Y, Ott D.G. *J Heterocycl Chem* **1991**, 28, 2049–50.
50. Rao G.W., Hu W.X. *Bioorganic Med Chem Lett* **2006**, 16, 3702–5.
51. Sagot E., Le Roux A., Soulivet C., Pasquinet E., Poullain D., Girard E., Palmas P. *Tetrahedron* **2007**, 63, 11189–94.
52. Qu Y., Sauvage F., Clavier G., Miomandre F., Audebert P. *Angew Chemie - Int Ed* **2018**, 57, 12057–61.
53. Mao W., Shi W., Li J., Su D., Wang X., Zhang L., Pan L., Wu X., Wu H. *Angew Chemie - Int Ed* **2019**, 58, 1106–9.
54. Yang J., Karver M.R., Li W., Sahu S., Devaraj N.K. *Angew Chemie - Int Ed* **2012**, 51, 5222–5.
55. Sarris A.J.C., Hansen T., de Geus M.A.R., Maurits E., Doelman W., Overkleeft H.S., Codée J.D.C., Filippov D. V., van Kasteren S.I. *Chem - A Eur J* **2018**, 24, 18075–81.
56. Baalman M., Ziegler M.J., Werther P., Wilhelm J., Wombacher R. *Bioconjug Chem* **2019**, 30, 1405–14.
57. Quinton C., Chi S.H., Dumas-Verdes C., Audebert P., Clavier G., Perry J.W., Alain-Rizzo V. *J Mater Chem C* **2015**, 3, 8351–7.
58. Fan X., Ge Y., Lin F., Yang Y., Zhang G., Ngai W.S.C., Lin Z., Zheng S., Wang J., Zhao J., Li J., Chen P.R., Shu W., Ngai C., Lin Z., Zheng S., Wang J., Zhao J., Li J., et al. *Angew Chemie - Int Ed* **2016**, 55, 14046–50.
59. Johnson J., Whitney B., Werbel L. *J Heterocycl Chem* **1980**, 17, 501–6.
60. Habibagahi F., Crutchley R.J. *Can J Chem* **2014**, 92, 1081–5.
61. Calahorra A.J., Fernández B., García-Gallarín C., Melguizo M., Fairen-Jimenez D., Zaragoza G., Salinas-Castillo A., Gómez-Ruiz S., Rodríguez-Die'guez A. *New J Chem* **2015**, 39, 6453–8.
62. Herth M.M., Andersen V.L., Lehel S., Madsen J., Knudsen G.M., Kristensen J.L.

- Chem Commun* **2013**, *49*, 3805–7.
63. Blackman M.L., Royzen M., Fox J.M. *J Am Chem Soc* **2008**, *130*, 13518–9.
64. Sauer J., Pabst G.R., Holland U., Kim H.S., Loebbecke S. *European J Org Chem* **2001**, 697–706.
65. Moral M., García G., Peñas A., Garzón A., Granadino-roldán J.M., Melguizo M., Fernández-gómez M. *Chem Phys* **2012**, *408*, 17–27.
66. Skorianetz W., Kovats E. sz. *Helv Chim Acta* **1971**, *54*, 205–6.
67. Sun Y., Hu W., Yuan Q. *Synth Commun* **2003**, *33*, 2769–75.
68. Sauer J., Heldmann D.K., Hetzenegger J., Krauthan J., Sichert H., Schuster J. *European J Org Chem* **1998**, 2885–96.
69. Nhu D., Duffy S., Avery V.M., Hughes A., Baell J.B. *Bioorg Med Chem Lett* **2010**, *20*, 4496–8.
70. Zhu J., Hiltz J., Lennox R.B., Schirmacher R. *Chem Commun* **2013**, *49*, 10275–7.
71. Kerth J., Lobbecke S. *Propellants, Explos Pyrotech* **2002**, *27*, 111–8.
72. Ros E., Bellido M., Verdaguer X., De Pouplana L.R., Riera A. *Bioconjug Chem* **2020**, *31*, 933–8.
73. Boger D.L., Coleman R.S., Panek J.S. *J Org Chem* **1985**, *50*, 5377–9.
74. Tolshchina S.G., Ishmetova R.I., Ignatenko N.K., Korotina A. V., Ganebnykh I.N., Ol'Shevskaya V.A., Kalinin V.N., Rusinov G.L. *Russ Chem Bull* **2011**, *60*, 985–91.
75. Breiner M.M., Chavez D.E., Myers T.W., Gilardi R.D. *Synlett* **2015**, *26*, 557–60.
76. Rudakov G.F., Moiseenko Y.A., Spesivtseva N. *Chem Heterocycl Compd* **2017**, *53*, 802–10.
77. Galeta J., Šála M., Dračinský M., Vrábel M., Havlas Z., Nencka R. *Org Lett* **2016**, *18*, 3594–7.
78. Cutivet A., Leroy E., Pasquinet E., Poullain D. *Tetrahedron Lett* **2008**, *49*, 2748–51.
79. Jullien-Macchi E., Alain-Rizzo V., Allain C., Dumas-Verdes C., Audebert P. *RSC Adv* **2014**, *4*, 34127–33.
80. Ben Châabane R., Guermazi R., Clavier G., Audebert P., Hedhli A., Châabane B.R., Guermazi R., Clavier G., Audebert P., Hedhli A. *Dye Pigment* **2014**, *108*, 64–9.
81. Chavez D.E., Parrish D.A., Mitchell L. *Angew Chemie - Int Ed* **2016**, *55*, 8666–9.
82. Tominaga M., Hyodo T., Maekawa Y., Kawahata M., Yamaguchi K. *Chem - A Eur J* **2020**, *26*, 5157–61.
83. Schnell S.D., Hoff L. V., Panchagnula A., Wurzenberger M.H.H., Klapötke T.M., Sieber S., Linden A., Gademann K. *Chem Sci* **2020**, *11*, 3042–7.
84. Stetsiuk O., El-Ghayoury A., Lloret F., Julve M., Avarvari N. *Eur J Inorg Chem* **2018**, *2018*, 449–57.
85. Snyder C.J., Wells L.A., Chavez D.E., Imler G.H., Parrish D.A. *Chem Commun* **2019**, *55*, 2461–4.
86. Novák Z., Bostai B., Csékei M., Lőrincz K., Kotschy A. *Heterocycles* **2003**, *60*, 2653–68.
87. Tucker M.J., Courter J.R., Chen J., Atasoylu O., Smith A.B., Hochstrasser R.M. *Angew Chemie - Int Ed* **2010**, *49*, 3612–6.
88. Guo Q.H., Zhao L., Wang M.X. *Chem - A Eur J* **2016**, *22*, 6947–55.
89. Fu Z. Da, Guo Q.H., Zhao L., Wang D.X., Wang M.X. *Org Lett* **2016**, *18*, 2668–71.
90. Wu Z.C., Guo Q.H., Wang M.X. *Angew Chemie - Int Ed* **2017**, *56*, 7151–5.
91. Gong Y.H., Audebert P., Clavier G., Miomandre F., Tang J., Badré S., Méallet-Renault R., Naidus E. *New J Chem* **2008**, *32*, 1235–42.
92. Zhou Q., Audebert P., Clavier G., Miomandre F., Tang J. *RSC Adv* **2014**, *4*, 7193–5.
93. Novak Z., Kotschy A. *Org Lett* **2003**, *5*, 3495–7.
94. Ros E., Prades A., Forson D., Smyth J., Verdaguer X., Pouplana L.R. de, Riera A.

- Chem Commun* **2020**, *56*, 11086–9.
95. Leconte N., Keromnes-Wuillaume A., Suzenet F., Guillaumet G. *Synlett* **2007**, 204–10.
 96. Bender A.M., Chopko T.C., Bridges T.M., Lindsley C.W. *Org Lett* **2017**, *19*, 5693–6.
 97. Hoff L. V., Schnell S.D., Tomio A., Linden A., Gademann K. *Org Lett* **2021**, *23*, 5689–92.
 98. Prokopcová H., Kappe C.O. *Angew Chemie - Int Ed* **2009**, *48*, 2276–86.
 99. Lambert W.D., Fang Y., Mahapatra S., Huang Z., Am Ende C.W., Fox J.M. *J Am Chem Soc* **2019**, *141*, 17068–74.
 100. Wieczorek A., Werther P., Euchner J., Wombacher R. *Chem Sci* **2017**, *8*, 1506–10.
 101. Wilkes M.C. *J Heterocycl Chem* **1991**, *28*, 1163–4.
 102. Faragó J., Novák Z., Schlosser G., Csámpai A., Kotschy A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1991–6.
 103. Shawali A.S., Elsheikh S.M. *J Heterocycl Chem* **2001**, *132*, 541–59.
 104. Maslov D.A., Korotina A. V., Shur K. V., Vatlin A.A., Bekker O.B., Tolshchina S.G., Ishmetova R.I., Ignatenko N.K., Rusinov G.L., Charushin V.N., Danilenko V.N. *Eur J Med Chem* **2019**, *178*, 39–47.
 105. Ishmetova R.I., Belyaninova I.A., Ignatenko N.K., Slepukhin P.A., Rusinov G.L., Charushin V.N. *Chem Heterocycl Compd* **2017**, *53*, 213–8.
 106. Oliveira B.L., Guo Z., Bernardes G.J.L. *Chem Soc Rev* **2017**, *46*, 4895–950.
 107. Liu F., Liang Y., Houk K.N. *J Am Chem Soc* **2014**, *136*(32), 11483–93.
 108. Ledovskaya M.S., Polynski M. V., Ananikov V.P. *Chem - An Asian J* **2021**, *16*, 2286–97.
 109. Singh B., Bhatia R., Pani B., Gupta D. *J Mol Struct* **2020**, *1200*, 127084.
 110. Boländer A., Kieser D., Voss C., Bauer S., Schön C., Burgold S., Bittner T., Hölzer J., Heyny-Von Haußen R., Mall G., Goetschy V., Czech C., Knust H., Berger R., Herms J., Hilger I., Schmidt B. *J Med Chem* **2012**, *55*, 9170–80.
 111. Bakkali H., Marie C., Ly A., Thobie-Gautier C., Graton J., Pipelier M., Sengmany S., Léonel E., Nédélec J.Y., Evain M., Dubreuil D. *European J Org Chem* **2008**, 2156–66.
 112. Hoogenboom R., Moore B.C., Schubert U.S. *J Org Chem* **2006**, *71*, 4903–9.
 113. Chen W., Wang D., Dai C., Hamelberg D., Wang B. *Chem Commun* **2012**, *48*, 1736–8.
 114. Suvorov N. V., Cheskov D.A., Mironov A.F., Grin M.A. *Mendeleev Commun* **2019**, *29*, 206–8.
 115. Ramil C.P., Dong M., An P., Lewandowski T.M., Yu Z., Miller L.J., Lin Q. *J Am Chem Soc* **2017**, *139*, 13376–86.
 116. Denk C., Svatunek D., Mairinger S., Stanek J., Filip T., Matscheko D., Kuntner C., Wanek T., Mikula H. *Bioconjug Chem* **2016**, *27*, 1707–12.
 117. Pigga J.E., Rosenberger J.E., Jemas A., Boyd S.J., Dmitrenko O., Xie Y., Fox J.M. *Angew Chemie - Int Ed* **2021**, *60*, 14975–80.
 118. Vázquez A., Dzijak R., Dračinský M., Rampmaier R., Siegl S.J., Vrabel M. *Angew Chemie - Int Ed* **2017**, *56*, 1334–7.
 119. Best M., Degen A., Baalman M., Schmidt T.T., Wombacher R. *ChemBioChem* **2015**, *16*, 1158–62.
 120. Zhang Y., Bradley M., Geng J. *Polym Chem* **2019**, *10*, 4769–73.
 121. Vrabel M., Kölle P., Brunner K.M., Gattner M.J., López-Carrillo V., De Vivie-Riedle R., Carell T. *Chem - A Eur J* **2013**, *19*, 13309–12.
 122. Wang D., Chen W., Zheng Y., Dai C., Wang K., Ke B., Wang B. *Org Biomol Chem*

- 2014**, *12*, 3950–5.
123. Saikia A., Sivabalan R., Polke B.G., Gore G.M., Singh A., Subhananda Rao A., Sikder A.K. *J Hazard Mater* **2009**, *170*, 306–13.
124. Liu Y., Zhao G., Yu Q., Tang Y., Imler G.H., Parrish D.A., Shreeve J.M. *J Org Chem* **2019**, *84*, 16019–26.
125. Sinditskii V.P., Egorshv V.Y., Rudakov G.F., Filatov S.A., Burzhava A. V. *Chemical Rocket Propulsion*. Switzerland: Springer International Publishing; **2017**, 89–125 p.
126. Parvari G., Levi M., Zlatsin M.P., Panz L., Grinstein D., Gottlieb L., Denekamp C., Eichen Y. *J Phys Chem A* **2018**, *122*, 5789–98.
127. Abou-Rachid H., Song Y., Hu A., Dudiy S., Zybin S. V., Goddard W.A. *J Phys Chem A* **2008**, *112*, 11914–20.
128. Löbbecke S., Pfeil A., Krause H.H., Sauer J., Holland U. *Propellants, Explos Pyrotech* **1999**, *24*, 168–75.
129. Lavoie J., Petre C.F., Durand S., Dubois C. *J Hazard Mater* **2019**, *363*, 457–63.
130. Moses Abraham B., Prathap Kumar J., Vaitheeswaran G. *ACS Omega* **2018**, *3*, 9388–99.
131. Yongjin C., Shuhong B. *Johnson Matthey Technol Rev* **2019**, *63*, 51–72.
132. Zeman S. *J Energ Mater* **2020**, *00*, 1–14.
133. Cohen A., Yan Q.L., Shlomovich A., Aizikovich A., Petrutik N., Gozin M. *RSC Adv* **2015**, *5*, 106971–80.
134. Zhou H., Ma Z.L., Guo J.H., Wang J.L. *Adv Mater Res* **2014**, *1058*, 122–6.
135. Qu Y., Babailov S.P. *J Mater Chem A* **2018**, *6*, 1915–40.
136. Singh R.P., Verma R.D., Meshri D.T., Shreeve J.M. *Angew Chemie - Int Ed* **2006**, *45*, 3584–601.
137. Klapötke T.M., Piercey D.G., Rohrbacher F., Stierstorfer J. *Zeitschrift fur Anorg und Allg Chemie* **2012**, *638*, 2235–42.
138. Zhang X. bo, Ren Y. hui, Li W., Zhao F. qi, Wang B. zhou, Song J. rong *Chem Res Chinese Univ* **2013**, *29*, 627–31.
139. Wang G., Fu Z., Yin H., Chen F.X. *Propellants, Explos Pyrotech* **2019**, *44*, 1010–4.
140. Guo Y., Bhattacharya A., Bernstein E.R. *J Chem Phys* **2011**, *134*, 1–9.
141. Qing Z., Audebert P., Clavier G., Méallet-Renault R., Miomandre F., Tang J. *New J Chem* **2011**, *35*, 1678–82.
142. Fritea L., Audebert P., Galmiche L., Gorgy K., Le Goff A., Villalonga R., Søndulescu R., Cosnier S. *ChemPhysChem* **2015**, *16*, 3695–9.
143. Zhou Q., Audebert P., Clavier G., Méallet-Renault R., Miomandre F., Shaukat Z., Vu T.T., Tang J. *J Phys Chem C* **2011**, *115*, 21899–906.
144. Dumas-Verdes C., Miomandre F., Lépicier E., Galangau O., Vu T.T., Clavier G., Méallet-Renault R., Audebert P. *European J Org Chem* **2010**, 2525–35.
145. Quinton C., Alain-Rizzo V., Dumas-Verdes C., Clavier G., Miomandre F., Audebert P. *European J Org Chem* **2012**, 1394–403.
146. Quinton C., Alain-Rizzo V., Dumas-Verdes C., Clavier G., Audebert P. *RSC Adv* **2015**, *5*, 49728–38.
147. Quinton C., Alain-Rizzo V., Dumas-Verdes C., Miomandre F., Audebert P. *Electrochim Acta* **2013**, *110*, 693–701.
148. Barisien T., Fave J.L., Hameau S., Legrand L., Schott M., Malinge J., Clavier G., Audebert P., Allain C. *ACS Appl Mater Interfaces* **2013**, *5*, 10836–41.
149. Polacchi L., Brosseau A., Métivier R., Allain C. *Chem Commun* **2019**, *55*, 14566–9.
150. Sekitani T., Someya T. *Adv Mater* **2010**, *22*, 2228–46.
151. Hwang D.K., Dasari R.R., Fenoll M., Alain-Rizzo V., Dindar A., Shim J.W., Deb

- N., Fuentes-Hernandez C., Barlow S., Bucknall D.G., Audebert P., Marder S.R., Kippelen B. *Adv Mater* **2012**, *24*, 4445–50.
152. Babaryk A.A., Haouas M., Khaynakova O., Elkaïm E., Horcajada P. *Cryst Growth Des* **2020**, *20*, 6510–8.
153. Wen S., Dong Q., Cheng W., Li P., Xu B., Tian W. *Sol Energy Mater Sol Cells* **2012**, *100*, 239–45.
154. Baek M.J., Jang W., Lee S.H., Lee Y.S. *Synth Met* **2012**, *161*, 2785–91.
155. Cheng W., Wu Z., Wen S., Xu B., Li H., Zhu F., Tian W. *Org Electron* **2013**, *14*, 2124–31.
156. Zhang P., Li C., Zhao Y., Li Y., Tu Y. *Chinese J Chem* **2013**, *31*, 1439–48.
157. Li Z., Ding J., Song N., Du X., Zhou J., Lu J., Tao Y. *Chem Mater* **2011**, *23*, 1977–84.
158. Li Z., Ding J., Song N., Lu J., Tao Y. *J Am Chem Soc* **2010**, *132*, 13160–1.
159. Gheno A., Trigaud T., Bouclé J., Audebert P., Ratier B., Vedraïne S. *Opt Mater (Amst)* **2018**, *75*, 781–6.
160. Ishmetova R.I., Ignatenko N.K., Ganebnykh I.N., Tolschina S.G., Korotina A. V., Kravchenko M.A., Skorniyakov S.N., Rusinova G.L. *Russ Chem Bull Int Ed* **2014**, *63*, 1423–30.
161. Werbel L., McNamara D., Colbry N., Johnson J., Degan M., Whitney B. *J Heterocycl Chem* **1979**, *16*, 881–94.
162. Rusinov G.L., Latosh N.I., Ishmetova R.I., Kravchenko M.A., Ganebnykh I.N., Sokolov V.A., Chupakhin O.N. *Pharm Chem J* **2005**, *39*, 8–10.
163. Ishmetova R.I., Ignatenko N.K., Korotina A. V., Ganebnykh I.N., Slepukhin P.A., Babkova V.A., Gerasimova N.A., Evstigneeva N.P., Zilberberg N. V, Kungurov N. V, Rusinov G.L., Spasov A.A., Chupakhin O.N., Edition I., Ishmetova R.I., Ignatenko N.K., Korotina A. V, Ganebnykh I.N., Slepukhin P.A., et al. *Russ Chem Bull Int Ed* **2018**, *67*, 2079–87.
164. Ishmetova R.I., Ganebnykh I.N., Ignatenko N.K., Tolshchina S.G., Korotina A. V., Eltsov O.S., Kravchenko M.A., Rusinov G.L. *Russ Chem Bull* **2021**, *70*, 1093–8.
165. Lang S.A., Johnson B.D., Cohen E., Sloboda A.E., Greenblatt E. *J Med Chem* **1976**, *19*, 1404–9.
166. Sharma P., Kumar A., Sahu V., Singh J. **2008**, *2008*, 218–25.
167. Cañete-Molina Á., Espinosa-Bustos C., González-Castro M., Faúndez M., Mella J., Tapia R.A., Cabrera A.R., Brito I., Aguirre A., Salas C.O. *Arab J Chem* **2019**, *12*, 1092–107.
168. Shi R.J., Yang Z.Z., Gao Y.T., Cai W.J., Ye C., Xu F., Wang J. *J Chem Res* **2019**, *43*, 313–8.
169. Xu F., Yang Z. zhen, Ke Z. lu, Xi L. min, Yan Q. dong, Yang W. qiang, Zhu L. qing, Lin F. lei, Lv W. ke, Wu H. gui, Wang J., Li H. bo *Bioorganic Med Chem Lett* **2016**, *26*, 4580–6.
170. Xu F., Yang Z.Z., Jiang J.R., Pan W.G., Yang X. Le, Wu J.Y., Zhu Y., Wang J., Shou Q.Y., Wu H.G. *Bioorganic Med Chem Lett* **2016**, *26*, 3042–7.
171. Xia J., Chen S.F., Lv Y.P., Lu L.N., Hu W.X., Zhou Y.L. *Mol Med Rep* **2015**, *11*, 3398–404.
172. Qiu L., Liu J., Wang Z., Hu W., Huang Q., Zhou Y. *Oncol Rep* **2015**, *34*, 1239–48.
173. Chen S.F., Xia J., Lv Y.P., Liu J.L., Li W.X., Yu X.P., Hu W.X., Zhou Y.L. *Oncol Rep* **2015**, *33*, 1915–21.
174. Liu J., Qiu L., Xia J., Chen S., Yu X., Zhou Y. *Oncol Lett* **2017**, *14*, 6334–40.
175. Kang G., Cho S., Lee S., Ho T. *Acta Crystallogr* **2014**, *70*, 1135–41.
176. Falfushynska H.I., Gnatyshyna L.L., Stoliar O.B. *Comp Biochem Physiol Part C*

- 2012**, *155*, 396–406.
177. Brooker P.J., Parsons J.H., Reid J., West P.J. *Pestic Sci* **1987**, *18*, 179–90.
178. Pree D.J., Bittner L.A., Whitty K.J. *Exp Appl Acarol* **2002**, *27*, 181–93.
179. Marcic D. *Exp Appl Acarol* **2003**, *30*, 249–63.
180. Bird R.E., Lemmel S.A., Yu X., Zhou Q.A. *Bioconjug Chem* **2021**, *32*, 2457–79.
181. Tu J., Svatoněk D., Parvez S., Eckvahl H.J., Xu M., Peterson R.T., Houk K.N., Franzini R.M. *Chem Sci* **2020**, *11*, 169–79.
182. Pinto-Pacheco B., Carbery W.P., Khan S., Turner D.B., Buccella D. *Angew Chemie - Int Ed* **2020**, *59*, 22140–9.
183. Li S.P.Y., Yip A.M.H., Liu H.W., Lo K.K.W. *Biomaterials* **2016**, *103*, 305–13.
184. Lim B.J., Ackermann B.E., Debelouchina G.T. *ChemBioChem* **2020**, *21*, 1315–9.
185. Murrey H.E., Judkins J.C., Am Ende C.W., Ballard T.E., Fang Y., Riccardi K., Di L., Guilmette E.R., Schwartz J.W., Fox J.M., Johnson D.S. *J Am Chem Soc* **2015**, *137*, 11461–75.
186. Maggi A., Ruivo E., Fissers J., Vangestel C., Chatterjee S., Joossens J., Sobott F., Staelens S., Stroobants S., Van Der Veken P., Wyffels L., Augustyns K. *Org Biomol Chem* **2016**, *14*, 7544–51.
187. Pan S., Jang S.Y., Wang D., Liew S.S., Li Z., Lee J.S., Yao S.Q. *Angew Chemie - Int Ed* **2017**, *56*, 11816–21.
188. Rossin R., Van Duijnhoven S.M.J., Ten Hoeve W., Janssen H.M., Kleijn L.H.J., Hoeben F.J.M., Versteegen R.M., Robillard M.S. *Bioconjug Chem* **2016**, *27*, 1697–706.
189. Brown S.P., Smith A.B. *J Am Chem Soc* **2015**, *137*, 4034–7.
190. Zhou Y., Wong R.C.H., Dai G., Ng D.K.P. *Chem Commun* **2020**, *56*, 1078–81.
191. Ji Ram V., Sethi A., Nath M., Pratap R. In: *The Chemistry of Heterocycles* **2019**, p. 149–478.
192. Khalilullah H., J. Ahsan M., Hedaitullah M., Khan S., Ahmed B. *Mini-Reviews Med Chem* **2012**, *12*, 789–801.
193. Hu Y., Li C., Wang X., Yang Y., Zhu H. *Chem Rev* **2014**, *114*, 5572–610.
194. Curtis A.D.M. In: Storr, Gilchrist, editors. *Science of Synthesis* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; **2004**, p. 603–39.
195. Shin M.-H., Wong F.F., Lin C.-M., Chen W.-Y., Yeh M.-Y. *Heteroat Chem* **2007**, *18*, 212–9.
196. Kadi A.A., El-Brollosy N.R., Al-Deeb O.A., Habib E.E., Ibrahim T.M., El-Emam A.A. *Eur J Med Chem* **2007**, *42*, 235–42.
197. Kang B., Lee Y.S., Hwa J., Dongbo Z., Cho K., Kim Y.H. *Polym Chem* **2021**, *12*, 1758–67.
198. Olson S., Aster S.D., Brown K., Carbin L., Graham D.W., Hermanowski-Vosatka A., LeGrand C.B., Mundt S.S., Robbins M.A., Schaeffer J.M., Slossberg L.H., Szymonifka M.J., Thieringer R., Wright S.D., Balkovec J.M. *Bioorganic Med Chem Lett* **2005**, *15*, 4359–62.
199. Martin P.J., Bruce D.W. *Liq Cryst* **2007**, *34*, 767–74.
200. Chen H., Liu Z., Zhao Z., Zheng L., Tan S., Yin Z., Zhu C., Liu Y. *ACS Appl Mater Interfaces* **2016**, *8*, 33051–9.
201. Du Y., Wan Z., Chen L., Wu L. *J Mol Struct* **2019**, *1193*, 315–25.
202. Vergani B., Sandrone G., Marchini M., Ripamonti C., Cellupica E., Galbiati E., Caprini G., Pavich G., Porro G., Rocchio I., Lattanzio M., Pezzuto M., Skorupska M., Cordella P., Pagani P., Pozzi P., Pomarico R., Modena D., Leoni F., et al. *J Med Chem* **2019**, *62*, 10711–39.
203. Stabile P., Lamonica A., Ribecai A., Castoldi D., Guercio G., Curcuruto O.

- Tetrahedron Lett* **2010**, *51*, 4801–5.
204. Yang Y.H., Shi M. *Tetrahedron Lett* **2005**, *46*, 6285–8.
205. Zarei M. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 1867–72.
206. Liu C., Wang Z., Xiao H., Lan Y., Li X., Wang S., Tang J., Chen Z. *J Chem Crystallogr* **2009**, *39*, 881–4.
207. Wu C.S., Chen Y. *J Mater Chem* **2010**, *20*, 7700–9.
208. Curtis A.D.M., Jennings N. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* Elsevier; **2008**, p. 159–209.
209. Wang J., Li H., Chen P., Zhang M., Sun W., Yan P. *Zeitschrift für Anorg und Allg Chemie* **2016**, *642*, 368–71.
210. Dabiri M., Salehi P., Baghbanzadeh M., Bahramnejad M. *Tetrahedron Lett* **2006**, *47*, 6983–6.
211. Pore D.M., Mahadik S.M., Desai U. V. *Synth Commun* **2008**, *38*, 3121–8.
212. Sangshetti J.N., Chabukswar A.R., Shinde D.B. *Bioorganic Med Chem Lett* **2011**, *21*, 444–8.
213. Sharma P., Tripathi A., Tripathi P.N., Singh S. Sen, Singh S.P., Shrivastava S.K. *ACS Chem Neurosci* **2019**, *10*, 4361–84.
214. Taha M., Imran S., Alomari M., Rahim F., Wadood A., Mosaddik A., Uddin N., Gollapalli M., Alqahtani M.A., Bamarouf Y.A. *Bioorganic Med Chem* **2019**, *27*, 3145–55.
215. Ko I., Park S., Lee G., Kim H. *Arkivoc* **2019**, *3*, 67–78.
216. Collier S.J. Storr, Gilchrist, editors. *Sci Synth* **2004**, *13*, 349–414.
217. Shridevi D.D., Ningaiah S., Kuduva N.U., Yhya R.K., Rai K.M.L. *Synth Commun* **2015**, *45*, 2869–75.
218. Ünlüer D., Ünver Y., Düğdü E., Alpaslan Y.B., Köysal Y., Soyulu M.S., Sancak K. *Russ J Org Chem* **2019**, *55*, 254–61.
219. Kudelko A., Zieliński W. *Tetrahedron Lett* **2012**, *53*, 76–7.
220. Vodela S., Mekala R.V.R., Danda R.R., Kodhati V. *Chinese Chem Lett* **2013**, *24*, 625–8.
221. Polshettiwar V., Varma R.S. *Tetrahedron Lett* **2008**, *49*, 879–83.
222. Sancak K., Ünver Y., Ünlüer D., Düğdü E., Kör G., Çelik F., Birinci E. *Turkish J Chem* **2012**, *36*, 457–66.
223. Deshmukh R., Akolkar H., Karale B. *Int Res J Pharm* **2019**, *10*, 161–5.
224. Heng H., Wang Z., Li H., Huang Y., Lan Q., Guo X., Zhang L., Zhi Y., Cai J., Qin T., Xiang L., Wang S., Chen Y., Lu T., Lu S. *Eur J Med Chem* **2019**, *176*, 248–67.
225. Hassan R.M., Abd-Allah W.H., Salman A.M., El-Azzouny A.A.S., Aboul-Enein M.N. *Eur J Pharm Sci* **2019**, *139*, 105045.
226. Yang X., Cai S., Liu X., Chen P., Zhou J., Zhang H. *Bioorganic Med Chem* **2019**, *27*, 1605–18.
227. Butt A.R.S., Abbasi M.A., Rehman A., Siddiqui S.Z., Hassan M., Raza H., Shah S.A.A. *Bioorg Chem* **2019**, *86*, 197–209.
228. Shahzad S.A., Yar M., Khan Z.A., Shahzadi L., Naqvi S.A.R., Mahmood A., Ullah S., Shaikh A.J., Sherazi T.A., Bale T.A., Kukulowicz J., Bajda M. *Bioorg Chem* **2019**, *85*, 209–20.
229. Boström J., Hogner A., Llinàs A., Wellner E., Plowright A.T. *J Med Chem* **2012**, *55*, 1817–30.
230. Nandeesh K.N., Swarup H.A., Sandhya N.C., Mohan C.D., Pavan Kumar C.S., Kumara M.N., Mantelingu K., Ananda S., Rangappa K.S. *New J Chem* **2016**, *40*, 2823–8.
231. Asif M., Abida *Int J Pharm Chem Anal* **2019**, *5*, 179–87.

232. Gaber M., Fathalla S.K., El-Ghamry H.A. *Appl Organomet Chem* **2019**, *33*, 4707–20.
233. Sathyanarayana R., Poojary B. *J Chinese Chem Soc* **2020**, *67*, 459–77.
234. Jain A.K., Sharma S., Vaidya A., Ravichandran V., Agrawal R.K. *Chem Biol Drug Des* **2013**, *81*, 557–76.
235. Câmara D.F., Machado M.L., Arantes L.P., Silva T.C., Silveira T.L., Leal J.G., Dornelles L., Stefanello S.T., Soares F.A.A. *Neurotoxicology* **2019**, *74*, 272–81.
236. Kaproń B., Łuszczki J., Paneth A., Wujec M., Siwek A., Karcz T., Mordyl B., Głuch-Lutwin M., Gryboś A., Nowak G., Pająk K., Józwiak K., Tomczykowski A., Plech T. *Int J Med Sci* **2017**, *14*, 741–9.
237. Ilies M.A., Masereel B., Rolin S., Scozzafava A., Câmpeanu G., Cîmpeanu V., Supuran C.T. *Bioorganic Med Chem* **2004**, *12*, 2717–26.
238. Faridoon, Hussein W.M., Vella P., Islam N.U., Ollis D.L., Schenk G., McGearry R.P. *Bioorg Med Chem Lett* **2012**, *22*, 380–6.
239. Li Y., Luo Y., Hu Y., Zhu D. Di, Zhang S., Liu Z.J., Gong H. Bin, Zhu H.L. *Bioorganic Med Chem* **2012**, *20*, 4316–22.
240. Khalilullah H., Khan S., Nomani M.S., Ahmed B. *Arab J Chem* **2016**, *9*, S1029–35.
241. Mannam M.R., Srimurugan S., Kumar P., R. S. Prasad K. *J Heterocycl Chem* **2019**, *56*, 2179–91.
242. Li Y., Luo Y., Hu Y., Zhu D. Di, Zhang S., Liu Z.J., Gong H. Bin, Zhu H.L. *Bioorganic Med Chem* **2012**, *20*, 4316–22.
243. Parlak A.E., Tekin S., Karatepe A., Koparir P., Telceken H., Ceribası A.O., Karatepe M. *J Cell Biochem* **2019**, *120*, 11809–19.
244. Boraei A.T.A., Ashour H.K., El Tamany E.S.H., Abdelmoaty N., El-Falouji A.I., Gomaa M.S. *Bioorg Chem* **2019**, *85*, 293–307.
245. Spandana Z., Sreenivasulu R., MalathiRekha T., Rao M.V.B. *Lett Drug Des Discov* **2018**, *16*, 656–62.
246. Rayam P., Polkam N., Kuntala N., Banothu V., Anantaraju H.S., Perumal Y., Balasubramanian S., Anireddy J.S. *J Heterocycl Chem* **2020**, *57*, 1071–82.
247. Mohan C.D., Anilkumar N.C., Rangappa S., Shanmugam M.K., Mishra S., Chinnathambi A., Alharbi S.A., Bhattacharjee A., Sethi G., Kumar A.P., Basappa, Rangappa K.S. *Front Oncol* **2018**, *8*, 1–11.
248. Janowska S., Khylyuk D., Bielawska A., Szymanowska A., Gornowicz A., Bielawski K., Noworól J., Mandziuk S., Wujec M. *Molecules* **2022**, *27*, 1814–37.
249. Obakachi V.A., Kushwaha B., Kushwaha N.D., Mokoena S., Ganai A.M., Pathan T.K., van Zyl W.E., Karpoomath R. *J Sulfur Chem* **2021**, *42*, 670–91.
250. Janowska S., Paneth A., Wujec M. *Molecules* **2020**, *25*, 4309–49.
251. Bala S., Kamboj S., Kumar A. *J Pharm Res* **2010**, *3*, 2993–7.
252. R. O. Shcherbyna, D. M. Danilchenko, N. O. Khromykh Y.V.L. *VİSNIK Farm* **2017**, *8844*, 61–5.
253. Du H., Fan Z., Yang L., Bao X. *Mol Divers* **2018**, *22*, 1–10.
254. Yang L., Bao X.P. *RSC Adv* **2017**, *7*, 34005–11.
255. Wang P.Y., Wang M.W., Zeng D., Xiang M., Rao J.R., Liu Q.Q., Liu L.W., Wu Z.B., Li Z., Song B.A., Yang S. *J Agric Food Chem* **2019**, *67*, 3535–45.
256. Wu Z., Shi J., Chen J., Hu D., Song B. *J Agric Food Chem* **2021**, *69*, 8660–70.
257. Sun S.X., Yan J.H., Zuo J.T., Wang X. Bin, Chen M., Lu A.M., Yang C.L., Li G.H. *New J Chem* **2021**, *45*, 18898–907.
258. Long Z.Q., Yang L.L., Zhang J.R., Liu S.T., Jiao Xie, Wang P.Y., Zhu J.J., Shao W. Bin, Liu L.W., Yang S. *J Agric Food Chem* **2021**, *69*, 8380–93.
259. Serban G., Stanasel O., Serban E., Bota S. *Drug Des Devel Ther* **2018**, *12*, 1545–66.

260. Khallaf A., Wang P., Zhuo S., Zhu H., Liu H. *J Heterocycl Chem* **2021**, 58, 2189–202.
261. Ismail M.F., Madkour H.M.F., Salem M.S., Mohamed A.M.M., Aly A.F. *Synth Commun* **2021**, 51, 2644–60.
262. Zhao F., Tang X., Liu M., Qin Z., Li J.-Q., Xiao Y. *Mol Divers* **2021**, .
263. Wang Y.E., Yang D., Huo J., Chen L., Kang Z., Mao J., Zhang J. *J Agric Food Chem* **2021**, 69, 11773–80.
264. Kumar A., Pandey A.K., Pratap K., Shrivash M.K. *J Appl Chem* **2018**, 7, 33–44.
265. Najare M.S., Patil M.K., Mampur S., Nadaf A.Q.A., Inamdar S.R., Khazi I.A.M. *J Mol Liq* **2018**, 272, 507–19.
266. Kurowska A., Kostyuchenko A.S., Zassowski P., Skorpa L., Yurpalov V.L., Fisyuk A.S., Pron A., Domagala W. *J Phys Chem C* **2014**, 118, 25176–89.
267. Tsai L.-R., Chen Y. *J Polym Sci Part A Polym Chem* **2007**, 45, 4465–76.
268. Boiteau L., Moroni M., Hilberer A., Werts M., De Boer B., Hadziioannou G. *Macromolecules* **2002**, 35, 1543–8.
269. Yadav A.K., Pradhan B., Ulla H., Nath S., De J., Pal S.K., Satyanarayan M.N., Achalkumar A.S. *J Mater Chem C* **2017**, 5, 9345–58.
270. Maindron T., Wang Y., Dodelet J.P., Miyatake K., Hlil A.R., Hay A.S., Tao Y., D'Iorio M. *Thin Solid Films* **2004**, 466, 209–16.
271. Deshapande N., Pujar G.H., Sunagar M.G., Gaonkar S., Belavagi N.S., Inamdar S.R., Bathula C., Khazi I.A.M. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 1793–801.
272. Tang Y., Zhuang J., Xie L., Chen X., Zhang D., Hao J., Su W., Cui Z. *European J Org Chem* **2016**, 2016, 3737–47.
273. Dutta R., Kalita D.J. *Comput Theor Chem* **2018**, 1132, 42–9.
274. Yamamoto T., Yasuda T., Sakai Y., Aramaki S. *Macromol Rapid Commun* **2005**, 26, 1214–7.
275. Bejan A.E., Constantin C.P., Damaceanu M.D. *J Phys Chem C* **2019**, 123, 15908–23.
276. Zhu D., Sun L., Liu Q., Wen S., Han L., Bao X., Yang R. *Macromol Rapid Commun* **2015**, 36, 2065–9.
277. Xu X., Yu T., Bi Z., Ma W., Li Y., Peng Q. *Adv Mater* **2018**, 30, 1703973.
278. Fukuta S., Seo J., Lee H., Kim H., Kim Y., Ree M., Higashihara T. *Macromolecules* **2017**, 50, 891–9.
279. Abbas M., Tekin N. *Appl Phys Lett* **2012**, 101, 73302–6.
280. Brouwer A.M. *Pure Appl Chem* **2011**, 83, 2213–28.
281. Melhuish W.H. *J Phys Chem* **1961**, 65, 229–35.
282. Birks J.B., Dyson D.J. *Proc R Soc London Ser A Math Phys Sci* **1963**, 275, 135–48.
283. Guo W., Zhao M., Tan W., Zheng L., Tao K., Fan X. *Org Chem Front* **2019**, 6, 2120–41.
284. Li C., Ge H., Yin B., She M., Liu P., Li X., Li J. *RSC Adv* **2015**, 5, 12277–86.
285. Oballa R.M., Truchon J.F., Bayly C.I., Chauret N., Day S., Crane S., Berthelette C. *Bioorganic Med Chem Lett* **2007**, 17, 998–1002.
286. Kedzia A., Jasiak K., Kudelko A. *Synlett* **2018**, 29, .
287. Ranganatha V.L., Ramu R., V R., Martiz R.M., Khanum S.A. *J Mol Struct* **2022**, 1252, 132168.
288. Kalamkar V., Joshi M., Borkar V., Srivastava S., Kanyalkar M. *Bioorganic Med Chem* **2013**, 21, 6753–62.
289. Liang J., Lv J., Shang Z.C. *Tetrahedron* **2011**, 67, 8532–5.
290. Joseph D., Park M.S., Lee S. *Org Biomol Chem* **2021**, 19, 6227–32.
291. Rajender Reddy K., Uma Maheswari C., Venkateshwar M., Lakshmi Kantam M.

- European J Org Chem* **2008**, 3619–22.
292. Kunishima M., Watanabe Y., Terao K., Tani S. *European J Org Chem* **2004**, 4535–40.
293. Hatsuda M., Seki M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9908–17.
294. Fischer L.J., Ecanow B. *J Pharm Sci* **1962**, *51*, 287–8.
295. Kawano T., Yoshizumi T., Hirano K., Satoh T., Miura M. *Org Lett* **2009**, *11*, 3072–5.

DOROBEK NAUKOWY

1. Staże naukowe

- 1) Staż naukowy w Instytucie Chemii Ogólnej i Ekologicznej Politechniki Łódzkiej, pod opieką dr hab. inż. Rafała Kruszyńskiego: 09-27.07.2018
- 2) Staż naukowy w XLIM Institute we Francji pod opieką prof. Pierre'a Audeberta: 02.09.2019-01.11.2019
- 3) Staż naukowy w Katedrze Biologii i Genetyki Medycznej, Wydział Biologii Uniwersytetu Gdańskiego pod opieką prof. dr hab. Anny Herman-Antosiewicz: 17-31.07.2021

2. Publikacje związane z tematyką pracy doktorskiej

- 1) A. Kędzia (Maj), A. Kudelko, M. Świątkowski, R. Kruszyński, Microwave-promoted synthesis of highly luminescent *s*-tetrazine-1,3,4-oxadiazole and *s*-tetrazine-1,3,4-thiadiazole hybrids, *Dyes Pigm*, **2020**, 172, 107865-107873
- 2) A. Kędzia (Maj), A. Kudelko, M. Świątkowski, R. Kruszyński, Highly fluorescent 1,2,4,5-tetrazine derivatives containing 1,3,4-oxadiazole ring conjugated via a 1,4-phenylene linker, *Dyes Pigm*, **2020**, 183, 108715-108724
- 3) A. Maj, A. Kudelko, M. Świątkowski, 1,3,4-Thiadiazol-2-ylphenyl-1,2,4,5-tetrazines: efficient synthesis via Pinner reaction and their luminescent properties *Arkivoc*, **2021**, 8, 167-178
- 4) A. Maj, A. Kudelko, M. Świątkowski, Novel Conjugated *s*-Tetrazine Derivatives Bearing a 4*H*-1,2,4-Triazole Scaffold: Synthesis and Luminescent Properties *Molecules*, **2022**, 27, 459-471
- 5) A. Maj, A. Kudelko, M. Świątkowski, Synthesis and luminescent properties of *s*-tetrazine derivatives conjugated with the 4*H*-1,2,4-triazole ring, *Molecules*, **2022**, 27, 3642-3657

3. Inne publikacje

- 1) A. Kędzia (Maj), K. Jasiak, A. Kudelko, An Efficient Synthesis of New 2-Aryl-5-phenylazetyl-1,3,4-oxadiazole Derivatives from *N,N'*-Diarylcarbonohydrazides, *Synlett*, **2018**, 29, 1745-1748
- 2) A. Kędzia (Maj), Znaczenie kompleksów lantanowców z heterocyklicznymi układami zawierającymi azot, *Materiały pokonferencyjne: Aktualne zagadnienia inżynierii chemicznej i materiałowej*, Lublin **2018**, 153-163
- 3) A. Kędzia (Maj), Pochodne *s*-tetrazyny jako cenny obiekt badań o szerokim spektrum aktywności biologicznej oraz potencjalnym zastosowaniu jako HEDM, *Materiały pokonferencyjne: InterTechDoc'2018*, Gliwice-Ustroń **2018**, 133-142
- 4) A. Kędzia (Maj), A. Kudelko, Wykorzystanie pochodnych *s*-tetrazyny w reakcjach cykloaddycji Dielsa-Aldera, *Materiały pokonferencyjne: Przegląd wybranych prac z zakresu chemii analitycznej, fizycznej i technologii chemicznej*, Lublin **2019**, 165-177
- 5) A. Kędzia (Maj), A. Kudelko, Potencjał aplikacyjny pochodnych 1,2,4-triazolu, *Materiały pokonferencyjne: InterTechDoc'2019*, Gliwice-Ustroń **2019**, 82-92
- 6) A. Kędzia (Maj), Chemia bioortogonalna przyszłością diagnostyki medycznej, *Materiały pokonferencyjne: Interdyscyplinarne Badania Młodych Naukowców*, Gliwice **2020**, 51-62

- 7) A. Kędzia (Maj), Studium nad syntezą, właściwościami i zastosowaniem pochodnych 1,3,4-oksadiazolu, *Materiały pokonferencyjne: Wybrane zagadnienia z zakresu inżynierii chemicznej i procesowej*, Lublin **2020**, 121-130
- 8) A. Maj, A. Kudelko, Dodatki do żywności oparte na związkach heterocyklicznych zawierających azot, *Przem Chem*, **2020**, 99/11, 1620-1625
- 9) A. Maj, Wybrane pięcioczłonowe układy heterocykliczne zawierające azot o potencjalnym zastosowaniu w optoelektronice, *Materiały pokonferencyjne: Zagadnienia aktualnie poruszane przez młodych naukowców*, Kraków **2021**, 88-92

4. Konferencje

4.1 Komunikaty ustne

- 1) A. Kędzia (Maj)
Pochodne s-tetrazyny jako cenny obiekt badań o szerokim spektrum aktywności biologicznej oraz potencjalnym zastosowaniu jako HEDM
III Międzynarodowa Interdyscyplinarna Konferencja Doktorantów Uczelni Technicznych- InterTechDoc'2018
Ustroń: 14-16.02.2018
- 2) A. Kędzia (Maj)
Znaczenie kompleksów lantanowców z heterocyklicznymi układami zawierającymi azot
X Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa TYGIEL „Interdyscyplinarność kluczem do rozwoju”
Lublin: 17-18.03.2018
- 3) A. Kędzia (Maj)
Wykorzystanie pochodnych s-tetrazyny w reakcjach cykloaddycji Dielsa-Aldera
XI Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa TYGIEL „Interdyscyplinarność kluczem do rozwoju”
Lublin: 23-24.03.2019
- 4) A. Kędzia (Maj), A. Kudelko
Significant role of 1,2,4-triazole derivatives in medicine, agriculture and optoelectronics
IV Międzynarodowa Interdyscyplinarna Konferencja Doktorantów Uczelni Technicznych - InterTechDoc'2019
Ustroń: 10-12.04.2019
- 5) A. Maj, A. Kudelko
Studium nad syntezą, właściwościami i zastosowaniem pochodnych 1,3,4-oksadiazolu
XII Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa TYGIEL „Interdyscyplinarność kluczem do rozwoju”
Lublin: 24-27.09.2020
- 6) A. Maj, A. Kudelko
Wybrane pięcioczłonowe układy heterocykliczne zawierające azot o potencjalnym zastosowaniu w optoelektronice
NOWE TRENDY W BADANIACH NAUKOWYCH - WYSTĄPIENIE MŁODEGO NAUKOWCA Edycja III
Kraków: 26-28.02.2021
- 7) A. Maj, A. Kudelko

Bioorthogonal chemistry as the future of medical diagnostics

VI Międzynarodowa Interdyscyplinarna Konferencja Doktorantów Uczelni Technicznych – InterTechDoc'2021

Ustroń: 21-23.07.2021

- 8) A. Maj, A. Kudelko
Synteza i właściwości nowych pochodnych s-tetrazyny skojarzonych bezpośrednio i pośrednio z wybranymi ugrupowaniami heterocyklicznymi
63. ZJAZD NAUKOWY POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO
Łódź: 13-16.09.2021

4.2 Postery

- 1) A. Kędzia (Maj), A. Kudelko
Synteza sprzężonych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu w reakcji utleniającej cyklizacji N,N'-diarylohydrazyn
61. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego
Kraków: 17-21.09.2018
- 2) A. Kędzia (Maj), M. Świątkowski, R. Kruszyński, A. Kudelko
Microwave-promoted synthesis of s-tetrazine-1,3,4-oxadiazole derivatives
XXI International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”
Łódź: 23.11.2018
- 3) A. Kędzia (Maj), A. Kudelko
Synteza pochodnych 1,2,4,5-tetrazyny sprzężonych bezpośrednio z pierścieniem 1,3,4-tiadiazolowym
Dokonania Naukowe Doktorantów
Kraków: 06.04.2019
- 4) A. Kędzia (Maj), A. Kudelko
Synthesis of symmetrical derivatives of 1,2,4,5-tetrazine coupled via a phenylene linker with 1,3,4-oxadiazole and 1,3,4-thiadiazole rings
XXII International Symposium Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds
Łódź : 22.11.2019
- 5) A. Kędzia (Maj), A. Kudelko
Synteza niesymetrycznych pochodnych 1,2,4,5-tetrazyny sprzężonych poprzez łącznik fenylenowy z pierścieniami 1,3,4-oksadiazolowym oraz 1,3,4-tiadiazolowym
Konferencja Młodych Naukowców nt.: NOWE WYZWANIA DLA POLSKIEJ NAUKI
Kraków: 14.12.2019
- 6) A. Maj, A. Kudelko
Synteza pochodnych 1,2,4,5-tetrazyny sprzężonych poprzez łącznik 1,4-fenylenowy z pierścieniem 4H-1,2,4-triazolowym
NOWE TRENDY W BADANIACH NAUKOWYCH - WYSTĄPIENIE MŁODEGO NAUKOWCA Edycja III
Kraków: 26-28.02.2021
- 7) A. Maj, E. Kowalska, A. Kudelko
Synteza pochodnych 4H-1,2,4-triazolu jako prekursorów do reakcji Pinnera
63. ZJAZD NAUKOWY POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO
Łódź: 13-16.09.2021

- 8) A. Maj, A. Kudelko
Synteza i właściwości pochodnych s-tetrazyny sprzężonych z pierścieniem 4H-1,2,4-triazolowym
64. ZJAZD NAUKOWY POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO
Lublin: 11-16.09.2022

5. Szkolenia

- 1) Szkolenie w zakresie „Zarządzania Projektami Badawczymi”
- 2) Szkolenie w zakresie „Wspomagania zajęć dydaktycznych z wykorzystaniem metod i technik kształcenia na odległość”
- 3) Szkolenie w zakresie „Uświadomienia Problemów Związanych z Pracą ze Studentami Niepełnosprawnymi”
- 4) Szkolenie w zakresie: „Innowacyjnej Dydaktyki Nauczyciela Akademickiego Politechniki Śląskiej”
- 5) Szkolenie w zakresie: „Wymiany pracowników uczelni i firm z całego świata w jednym projekcie – ostatni konkurs RISE w Horyzoncie 2020”

6. Działalność organizacyjna i popularyzatorska

- 1) Działalność w Uczelnianej Radzie Samorządu Doktorantów kadencji 2018/2019 i 2019/2020
- 2) Udział w Komitecie organizacyjnym XXVI Ogólnopolskiego Konkursu Chemicznego
- 3) Funkcja Sekretarza Komisji Egzaminu Dyplomowego
- 4) Działalność w Wydziałowej Komisji Konkursowej „Najlepszy Poster”
- 5) Udział w międzynarodowym projekcie dydaktycznym EDUTECH- Efficient cooperation for school education oriented to technological development
- 6) Udział w warsztatach chemicznych dla młodzieży ze Szkoły Podstawowej nr 1 im. ks. J. Tischnera w Rajczy

7. Nagrody i wyróżnienia

- 1) Stypendium rektora dla najlepszych studentów/doktorantów w latach 2018-2020
- 2) Stypendium z ministerialnej dotacji pro jakościowej w latach 2017-2022
- 3) Studia magisterskie ukończone z wyróżnieniem
- 4) Wyróżnienie za najlepszą prezentację osiągnięć naukowych podczas III Międzynarodowej Interdyscyplinarnej Konferencji Doktorantów Uczelni Technicznych – InterTechDoc’2018
- 5) Wyróżnienie za najlepszą prezentację osiągnięć naukowych podczas IV Międzynarodowej Interdyscyplinarnej Konferencji Doktorantów Uczelni Technicznych - InterTechDoc’2019

