

Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Rozprawa doktorska

Katalizowane palladem perfluoroalkilujące karbonylowania alkinów

mgr Beata Gatlik

A-21-6
K-0-172
K-C-125
Q-K-C-126

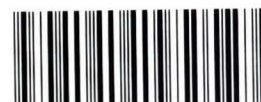
Promotor: dr hab. Wojciech Chaładaj

Warszawa 2021

<https://rcin.org.pl>

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.432/22



B. Gatlik
432/22



Dziękuję dr hab. Wojciechowi Chaładajowi za możliwość wykonania niniejszej pracy w kierowanym przez Niego zespole oraz cenne uwagi merytoryczne.

Dziękuję dr Mai Morawiak za wykonanie pomiarów X-ray oraz pomoc w interpretacji wyników.

Dziękuję koleżankom i kolegom z zespołu VI za wspólną pracę.

Dziękuję wszystkim osobom, które były dla mnie wsparciem w trakcie trwania doktoratu, szczególnie Pani Basi, Pani Grażynce, Kubie, Rafałowi, a także mojemu ulubionemu doktorowi (habilitowanemu).

Dziękuję rodzinie za miłość, wsparcie i trzeźwy osąd rzeczywistości.

Niniejsza praca obejmuje badania wykonane w ramach grantu OPUS 11 NCN (2016/21/B/ST5/03178) – „Katalizowane palladem perfluoroalkilujące funkcjonalizacje alkinów” sfinansowanego przez Narodowe Centrum Nauki.



NARODOWE CENTRUM NAUKI

Przedstawione w pracy obliczenia zostały wykonane dzięki Wrocławskiemu Centrum Sieciowo-Superkomputerowemu w ramach grantu nr 518.

Część przedstawionych w pracy wyników badań została opublikowana w czasopiśmie ACS Catalysis: Gatlik, B.; Chaładaj, W. Pd-Catalyzed Perfluoroalkylative Aryloxy carbonylation of Alkynes with Formates as CO Surrogates. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 6547–6559.

Otrzymane wyniki badań zostały również zaprezentowane na konferencji: German-Polish-Baltic Conference on Organic Chemistry (2018) w formie komunikatu ustnego “Pd-catalyzed Perfluoroalkylative Carbonylation of Alkynes: A Facile Route to α,β -Unsaturated Esters”

Spis treści

1. Streszczenie.....	11
2. Abstract	12
3. Wykaz stosowanych skrótów	13
4. Założenia i cel pracy	14
5. Część literaturowa.....	16
5.1. Wprowadzenie.....	16
5.2. Właściwości atomu fluoru oraz jego wpływ na właściwości cząsteczek	16
5.2.1. Ogólne właściwości fluoru.....	16
5.2.2. Wpływ fluoru i podstawników fluorowanych na rozkład gęstości elektronowej w cząsteczce.....	18
5.2.3. Podobieństwo fluoru do innych atomów, tworzenie wiązań wodorowych.....	21
5.2.4. Wpływ podstawienia fluorem na inne właściwości fizykochemiczne.....	22
5.2.5. Łańcuchy perfluoroalkilowe– struktura, efekt <i>gauche</i>	25
5.3. Alkilowe rodniki fluorowane i perfluorowane.....	27
5.3.1. Struktura rodników alkilowych.....	27
5.3.2. Trwałość rodników fluorowanych	28
5.4. Reaktywność rodników fluorowanych i perfluorowanych	31
5.4.1. Czynniki kontrolujące regioselektywność i względną szybkość addycji wolnych rodników do wiązań wielokrotnych.	31
5.4.2. Terminacja rodników perfluoroalkilowych.....	35
5.5. Metody generowania rodników perfluoroalkilowych.....	36
5.6. Reakcje jodoperfluoroalkilowania alkinów	38
5.7. Rodniki winylowe	44
5.7.1. Struktura rodników winylowych.....	44
5.7.2. Stereoselektywność reakcji rodników winylowych	47
5.8. Reakcje karbonylowania w syntezie organicznej	51
5.9. Główne źródła tlenu węgla wykorzystywane w syntezie	52
5.9.1. Źródła tlenu węgla nieoparte na mrówczanach.....	52
5.9.2. Wykorzystanie mrówczanów jako źródła tlenu węgla w syntezie.....	58
5.10. Reakcje multikomponentowe jodków perfluoroalkilowych	64
5.10.1. Reakcje wykorzystujące etap perfluoroalkilowania alkinów	64
5.10.2. Reakcje perfluoroalkilowania z następczym karbonylowaniem	70
6. Badania własne	79
6.1. Wprowadzenie.....	79
6.2. Optymalizacja	80

6.3.	Zakres stosowalności metody	89
6.4.	Potwierdzenie konfiguracji produktów i ich syntetyczna użyteczność.....	92
6.5.	Badania mechanistyczne	95
6.5.1.	Etap jodoperfluoroalkilowania.....	95
6.5.2.	Aryloksykarbonylowanie jodku winylowego	105
6.5.3.	Rola mrówczanu jako źródła tlenu węgla	110
6.5.4.	Tandemowa reakcja perfluoroalkilującego aryloksykarbonylowania alkinów	113
6.6.	Podsumowanie	121
7.	Część eksperymentalna	123
7.1.	Stosowania metodologia	123
7.2.	Synteza i charakterystyka otrzymanych związków.....	125
7.2.1.	Niedostępne handlowo mrówczany	125
7.2.2.	Tworzenie α,β -nienasyconych estrów perfluoroalkilowych	127
7.2.2.1.	Procedury stosowane podczas optymalizacji i badań mechanistycznych ..	127
7.2.2.2.	Procedury stosowane podczas badania zakresu stosowalności metody	128
7.2.2.3.	Synteza i charakterystyka otrzymanych α,β -nienasyconych estrów	129
7.2.2.4.	Syntetyczna użyteczność perfluoroalkilowych α,β -nienasyconych estrów	149
7.2.2.5.	Struktury ligandów stosowanych podczas optymalizacji.....	151
8.	Bibliografia	152

1. Streszczenie

Pomimo powszechnego stosowania, tlenku węgla w licznych reakcjach chemii organicznej, ze względu na jego toksyczny, łatwopalny i bezwonny charakter, często jest on reagentem, którego użycie stanowi przeszkodę w prowadzeniu eksperymentów w małej skali. Problematyka jego stosowania nie ogranicza się, jedynie, do aspektów bezpieczeństwa, ale jest również związana ze zwiększeniem kosztów syntez z uwagi na wymóg zakupu wyposażenia niezbędnego do prowadzenia reakcji z jego udziałem (m.in. butli, reduktora, detektora CO). Wymusza to konieczność opracowywania nowych metodologii, wykluczających jego bezpośrednie zastosowanie. Od lat 60 opracowywane są nowe związki będące możliwymi źródłami CO w reakcji, zarówno *in situ* jak i *ex situ*, które z powodzeniem udało się zaimplementować do szeregu reakcji karbonylowania. Bardzo niewiele jest doniesień na temat użycia tego typu związków w reakcjach multikomponentowych, stąd duża potrzeba opracowywania tego typu metodologii, zwłaszcza dla reakcji prowadzących do uzyskania cennych związków fluorowanych.

Celem prowadzonych badań było opracowanie dogodnej metody tworzenia α,β -nienasyconych estrów z grupą fluoroalkilową w pozycji β na drodze reakcji perfluoroalkilowania alkinów z następczym karbonylowaniem, katalizowanej kompleksami palladu, w której tlenek węgla byłby generowany, w najlepszym przypadku, *in situ* z taniego i łatwego w stosowaniu źródła tlenku węgla. Dodatkowo, ze względu na pojawiające się w literaturze niejasności i kontrowersje związane z naturą powstających rodników winylowych oraz samym mechanizmem reakcji, istotnym aspektem było przeprowadzenie gruntownych badań mechanistycznych, obejmujących zarówno liczne eksperymenty, jak i interpretację danych uzyskanych na drodze obliczeń DFT.

W wyniku licznych reakcji optymalizacji udało się dobrać właściwe warunki prowadzenia reakcji w taki sposób, aby możliwe było generowanie tlenku węgla *in situ* z zastosowaniem mrówczanów, jako surogatów tlenku węgla. Zbadano zakres stosowalności metody dla alifatycznych i aromatycznych alkinów, szeregu mrówczanów aromatycznych i alifatycznych, różnych jodków perfluoroalkilowych oraz związków znakowanych izotopowo. Generalnie, uzyskiwano produkty z zadowalającymi i bardzo dobrymi wydajnościami (40-81%), ze znakomitą regio- i stereoselektywnością (zwykle >95:5, *E:Z*). Strukturę uzyskanych produktów potwierdzono za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej.

Wnikliwe badania mechanistyczne pozwoliły ustalić, że opracowana reakcja multikomponentowa składa się z trzech etapów:

- rozpadu mrówczanu pod wpływem zasady z utworzeniem tlenku węgla i jonu aryloksylogowego,
- jodoperfluoroalkilowania alkinu z utworzeniem jodku winylowego (reakcja rodnikowa inicjowana kompleksem Pd(0))
- karbonylowania jodku winylowego na drodze reakcji z produktami rozpadu mrówczanu, katalizowanej kompleksem Pd(0).

Przeprowadzono badania kinetyczne zarówno całego procesu jak i poszczególnych etapów. Eksperymenty wykazały m.in. że etap karbonylowania jest reakcją limitującą w badanym ciągu przemian, natomiast, zarówno rozpad mrówczanu jak i jodoperfluoroalkilowanie alkinu są reakcjami niezwykle szybkimi. Potwierdzono również, że jodek winylowy jest produktem pośrednim reakcji oraz to, że mrówczan ulega rozpadowi pod wpływem zasady. Obliczenia DFT pozwoliły poszerzyć uzyskany obraz mechanistyczny reakcji, potwierdzając m.in. możliwość tworzenia się nieaktywnego katalitycznie kompleksu palladu z tlenkiem węgla.

2. Abstract

Despite the wide application of carbon monoxide in numerous organic chemistry reactions, its application on the laboratory scale is often problematic due to toxic, flammable and odorless nature of CO. The issue is not only limited to the safety aspects, but is also related to the increase in the cost of syntheses, owing to the requirement for purchase of the necessary equipment needed to conduct the reaction (incl. CO cylinder, pressure regulator, CO detector). The above outlined requirements impose the development of new methodologies, excluding direct application of carbon monoxide. Since the 1960s, new CO surrogates have been developed as possible sources of CO, generated both *in situ* and *ex situ*, which have been successfully implemented in a number of carbonylation reactions. To date only few reports on the application of CO surrogates in multicomponent reactions have been reported, hence there is a great necessity to develop this type of methodology, particularly in the case of reactions leading to valuable fluorinated compounds.

The aim of the research was to develop a convenient method for the direct formation of α,β -unsaturated esters bearing fluoroalkyl group in the β position by perfluoroalkylation of alkynes with subsequent carbonylation reaction, catalyzed by Pd-complexes. In developed method carbon monoxide should be generated, at best *in situ*, from an inexpensive and easy to handle carbon monoxide source. In addition, due to the ambiguities and controversies appearing in the literature related to the nature of generated vinyl radicals and the mechanism of the developed method, an important issue was a multilateral mechanistic studies, including both numerous experiments and the interpretation of a DFT calculations data.

As the result of broad optimization experiments the appropriate reaction satisfactory conditions enabling generation *in situ* of carbon monoxide through a decomposition of formates were developed. The scope of the transformation was explored, covering a variety of aromatic and aliphatic acetylenes, various formates, perfluoroalkyl iodides, as well as isotopically labeled compounds. In general, the reaction proceeded with moderate to very good yields (40-81%), excellent regio- and stereoselectivity (mainly >95:5, *E:Z*). The structures of the obtained products were confirmed by X-ray structural analysis.

Detailed mechanistic study revealed a picture of the developed multicomponent reaction composed of three independent reactions:

- base-induced decomposition of aryl formate with simultaneous formation of CO and phenoxide anion;
- radical iodoperfluoroalkylation of acetylene leading to vinyl iodide in which radical is generated by Pd(0) complex
- aryloxycarbonylation reaction with products of formate decay, proceeding through a Pd(0)/Pd(II) cycle.

Kinetic investigations were conducted for both independent steps and the multicomponent reaction as a whole. Experiments revealed that the carbonylation reaction is a rate-determining step for this transformation, whereas both formate decomposition and iodoperfluoroalkylation reactions are fast processes. Moreover, vinyl iodide was confirmed as an intermediate in this reaction. The decay of formates caused by Cs_2CO_3 under reaction condition was proved. To complete the mechanistic picture of the transformation, the experimental study was supported by DFT calculations. Among others thing, it was proved that there is possible to produce catalytic inactive Pd-complex with CO under reaction condition.

3. Wykaz stosowanych skrótów

Ad – grupa adamantylowa

Bn – grupa benzylowa

BTF – (trifluorometylo)benzen

DABCO – 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan

DBU – 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en

DCB – 1,2-dichlorobenzen

DCE – 1,2-dichloroetan

DCM – dichlorometan

DIPEA – *N,N*-diizopropylloetyloamina

DMAP – 4-dimetyloaminopirydyna

DMF – dimetyloformamid

DMSO – dimetylosulfotlenek

NaO-*t*-Am – *tert*-pentanolan sodu

NMP – 1-metylo-2-pirolidon

TFA – kwas trifluorooctowy

THF – tetrahydrofuran

TMEDA – *N,N,N',N'*-tetrametyloetylenodiamina

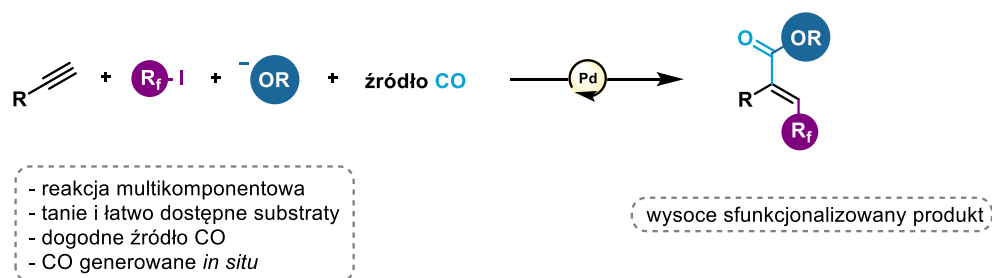
TMS – grupa trimetylosililowa

4. Założenia i cel pracy

Reakcje multikomponentowe (ang. *multicomponent reactions* - MCRs) definiowane są jako reakcje w których trzy lub więcej substratów reaguje ze sobą, tworząc pojedynczy produkt.¹ Niezaprzeczalna użyteczność tego typu reakcji w porównaniu z klasycznym wieloetapowym prowadzeniem syntez, polega nie tylko na przeprowadzaniu reakcji, zwykle w wyniku prostego zmieszania reagentów w jednym naczyniu reakcyjnym, ale przede wszystkim możliwości tworzenia wysoce sfunkcjonalizowanych związków w jednym tylko kroku syntetycznym, wychodząc z tanich i łatwo dostępnych substratów. Zmniejszając tym samym czas i koszty prowadzonej syntezy. Takie podejście wydaje się szczególnie użyteczne w przypadku tworzenia potencjalnie cennych syntetycznie związków np. związków fluorowanych powszechnie wykorzystywanych m.in. w medycynie.²⁻⁵ Pomimo tego, że od wielu lat opracowywane są nowe reakcje multikomponentowe, istnieje ciągła potrzeba tworzenia nowych, lepszych metodologii, będących odpowiedzią na pojawiające się problemy i wyzwania związane z nowoczesną syntezą organiczną.

Jedną z trudności pojawiających się podczas przeprowadzania reakcji w skali laboratoryjnej jest konieczność stosowania gazowego tlenku węgla dla wielu przekształceń. Z uwagi na toksyczny, bezwonny i łatwopalny charakter CO, niezbędne jest prowadzenie syntez z jego udziałem, przestrzegając odpowiednich norm bezpieczeństwa oraz stosując specjalną aparaturę (m.in. reduktor ciśnienia gazu, detektor CO), której zakup może znacznie zwiększać koszty syntezy. W konsekwencji tego, od wielu lat trwają badania skupiające się na otrzymywaniu coraz to nowych związków, będących możliwymi źródłami (surogatami) tlenku węgla w reakcji, zarówno *in situ* jak i *ex situ*. Mimo tego, opublikowane dotąd związki stosowane są jako surogaty tlenku węgla, głównie w reakcjach jednoetapowych z nielicznymi przykładami reakcji multikomponentowych.^{6,7}

Głównym celem prowadzonych badań było opracowanie nowej, użytecznej metody tworzenia wysoce sfunkcjonalizowanych α,β -nienasyconych estrów z grupą fluoroalkilową w pozycji β na drodze reakcji multikomponentowej, katalizowanej związkami palladu, wychodząc z tanich i łatwo dostępnych substratów (schemat 1).



Schemat 1. Koncepcja badań - tworzenie α,β -nienasyconych estrów z grupą fluoroalkilową w pozycji β .

W założeniu, opracowana reakcja miała składać się z dwóch etapów - perfluoroalkilowania alkinów z następczym karbonylowaniem w którym wyeliminowano konieczność stosowania gazowego tlenku węgla, poprzez zastosowanie związku będącego jego źródłem w reakcji. Co więcej, użyty w reakcji surogat CO, miał spełniać szereg założeń m.in. być możliwie tani i łatwy w stosowaniu, nietoksyczny, a przede wszystkim miał być źródłem tlenku węgla wytwarzanego *in situ*. Sama reakcja generowania tlenku węgla miała odznaczać się możliwie wysoką ekonomią atomową. Ponadto, ze względu na pojawiające się w literaturze niejasności i kontrowersje odnoszące się głównie do mechanizmów postulowanych dla podobnych metod (związanych przede wszystkim z naturą rodnika winylowego, będącego możliwym związkiem pośrednim), kolejnym celem pracy stało się

przeprowadzenie gruntownych badań mechanistycznych, które objęły zarówno liczne eksperymenty, w tym badania kinetyczne, jak i interpretację danych uzyskanych na drodze obliczeń DFT.

Inspiracją do przeprowadzenia badań były przede wszystkim prace grup Fuchikamiego,⁸ Lianga⁹ i Skrydstrup.⁶ W dwóch pierwszych artykułach opisano możliwość tworzenia α,β -nienasyconych estrów z grupami β -fluoroalkilowymi na drodze multikomponentowych reakcji katalizowanych związkami palladu z wykorzystaniem gazowego tlenku węgla. Trzecia praca z kolei, prezentowała możliwość zastosowania COgen jako surogatu CO (będącego źródłem tlenku węgla *ex situ*) w multikomponentowej reakcji perfluoroalkilującego funkcjonalizowana alkinów prowadzącej do uzyskania α,β -nienasyconych ketonów.

5. Część literaturowa

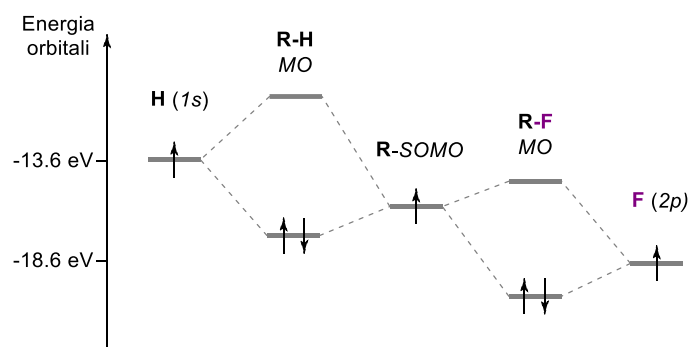
5.1. Wprowadzenie

Pomimo widocznego braku naturalnie występujących cząsteczek fluoroorganicznych w układach biologicznych w porównaniu do innych halogenków¹⁰ oraz niewielu źródeł pozyskiwania związków fluorowanych, związki fluoroorganiczne zajmują ważne miejsce we współczesnej syntezie organicznej.¹¹ Fluor można znaleźć zarówno w lekach,²⁻⁵ środkach ochrony roślin¹² jak i przedmiotach codziennego użytku.⁵ Tak szerokie zastosowanie fluoru można wyjaśnić jego specyficznymi właściwościami oraz coraz to większymi możliwościami wprowadzania go do cząsteczek, również na drodze reakcji multikomponentowych.

5.2. Właściwości atomu fluoru oraz jego wpływ na właściwości cząsteczek

5.2.1. Ogólne właściwości fluoru

Fluor w stanie wolnym występuje w postaci dwuatomowej cząsteczki F_2 . W temperaturze pokojowej jest żółtozielonym, silnie trującym gazem o ostrym zapachu. W naturze występuje tylko jeden izotop ^{19}F . Konfiguracja elektronowa fluoru to $[He]2s^2 2p^5$, tym samym jest pierwszym pierwiastkiem układu okresowego, posiadającym obsadzony orbital p , któremu brakuje jednego elektronu do uzyskania konfiguracji elektronowej gazu szlachetnego. Jest on również najbardziej elektroujemnym pierwiastkiem układu okresowego, który posiada jeden z najwyższych potencjałów jonizacji (IP – *ionization potential*) zaraz po atomach helu i neonu.⁵ Orbitale walencyjne fluoru ($2s$ i $2p$) są stabilizowane przede wszystkim przez dodatni ładunek jądra, a także przez brak efektów ekranowania elektronów na wewnętrznych powłokach. Energia orbitalu $2p$ fluoru wynosi -18.6 eV, co jest wartością niższą o 5 eV od orbitalu $1s$ wodoru (schemat 2).¹³ Zestawienie energii orbitali związków fluorowanych i niefluorowanych daje dobry obraz dużej różnicy ich właściwości.



Schemat 2. Diagram energetyczny orbitali dla związków fluorowanych i niefluorowanych.^{13,14}

Porównując energię orbitali HOMO i LUMO dla związków fluorowanych i niefluorowanych można zauważyć obniżenie energii obu orbitali (zarówno HOMO jak i LUMO) związku fluorowanego w stosunku do niefluorowanego odpowiednika. Oznacza to, że fluorowane związki są bardziej podatne

na redukcję (donację elektronu na orbital LUMO) oraz mniej podatne na utlenienie (usunięcie elektronu z niskoenergetycznego orbitalu HOMO). Niska energia orbitalu HOMO może sugerować również, że dodatkowo naładowane jądro fluoru silnie przyciąga elektrony zaangażowane w tworzenie wiązania C-F, skutkuje to silną polaryzacją (ładunek ujemny kumuluje się na atomie fluoru), co pociąga za sobą wzmocnienie i skrócenie wiązania C-F w konsekwencji związków fluorowanych staje się mały i słabo polaryzowalny („twardy”).

Jeśli chodzi o kwestię wiązań, to wiązanie C-F (1.39 Å) jest nieco dłuższe od C-H (1.09 Å), a pomimo tego jest zdecydowanie silniejsze od C-H (tabela 1).⁵ Energia wiązania C-F dla węgla o hybrydyzacji sp^3 wynosi 116 kcal/mol, podczas gdy energia analogicznego wiązania C-H to tylko 99 kcal/mol.

Tabela 1. Wybrane właściwości pierwiastków.⁵

Pierwiastek	Elektroujemność (Pauling)	IP [kcal/mol]	Długość wiązania CH ₃ -X [Å]	Energia wiązania CH ₃ -X [kcal/mol]
H	2.1	313.6	1.09	99
F	4.0	401.8	1.39	116
Cl	3.0	299.0	1.77	81
Br	2.8	272.2	1.93	68
O (OH)	3.5	310.4	1.43	86
S (SH)	2.5	238.9	1.82	65

Duża siła kowalencyjnego wiązania C-F wynika z jego dużej polaryzacji (δ^+) C(sp^3)-F (δ^-) przy jednoczesnej słabej polaryzowalności samego atomu fluoru, przez co wiązanie wykazuje relatywnie duży charakter jonowy.^{15,16} Siła wiązania C-F rośnie wraz z ilością atomów fluoru podstawionych do atomu węgla, a tendencja ta jest przeciwna do tej którą wykazują inne halogenki (tabela 2).³ Energia dysocjacji wiązania CH₃-F wynosi 108.3 kcal/mol i rośnie, aż do wartości 130.5 kcal/mol dla cząsteczki CF₄, odwrotnie niż dla CH₃-Cl (82.9 kcal/mol) – CCl₄ (72.9 kcal/mol) oraz CH₃-Br (69.6 kcal/mol) – CBr₄ (56.2 kcal/mol), w przypadku których wartość ta spada.

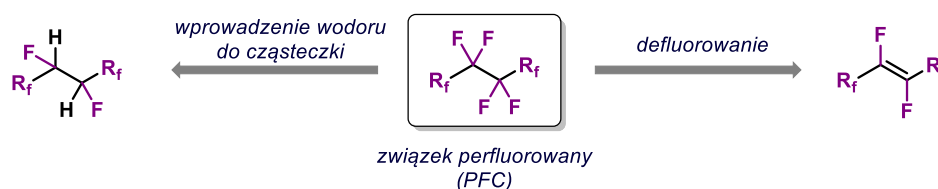
Tabela 2. Energia dysocjacji wiązań.³

Związek	D°(C-X) [kcal/mol]			
	H	F	Cl	Br
CH ₃ -X	-	108.3	82.9	69.6
CH ₂ X ₂	-	119.5	81.0	64
CHX ₃	-	127.5	77.7	62
CX ₄	104.3	130.5	72.9	56.2
CF ₃ -X	106.7	130.5	87.1	70.6
CH ₃ CH ₂ -X	100.1	107.9	83.7	69.5
CH ₃ CF ₂ -X	99.5	124.8	-	68.6
CF ₃ CH ₂ -X	106.7	109.4	-	-
CF ₃ CF ₂ -X	102.7	126.8	82.7	68.7

Warto zauważyć, że o ile efekt α -fluorowania nie ma większego wpływu na siłę wiązania C-H (CH₃-H 104.3 kcal/mol; CF₃-H 106.7 kcal/mol) o tyle zwiększa ono siłę nie tylko wiązania C-F, ale i C-O oraz C-C np. dla CF₃-O-CF₃, wiązanie C-O jest o 22 kcal/mol silniejsze niż dla eteru dimetylowego.³ Zwiększenie siły wiązania przez obecność fluoru w pozycji α wyjaśnia dużą stabilność grupy -CF₃. W przeciwieństwie do α -fluorowania, efekt β -fluorowania ma niewielki wpływ na wzmocnienie wiązań C-F (CH₃CH₂-F 107.9 kcal/mol; CF₃CH₂-F 109.4 kcal/mol), za to wzmacnia siłę wiązania C-H (CH₃CH₂-H 100.1 kcal/mol; CF₃CH₂-H 106.7 kcal/mol). W przypadku związków podstawionych

fluorem w pozycji α i β efekt wzmocnienia wiązania C-H poprzez wprowadzenie fluoru w pozycję β nie jest wyraźnie obserwowalny ($\text{CH}_3\text{CF}_2\text{-H}$ 99.5 kcal/mol; $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{-H}$ 102.7 kcal/mol). Wzmocnienie siły wiązania C-F przez wprowadzenie atomów fluoru, tłumaczy się zwykle zwiększeniem jonowego charakteru tego wiązania. Wzrost dodatniego ładunku na atomie węgla spowodowany kolejnymi podstawieniami atomami fluoru prowadzi do wzmocnienia przyciągania Kulombowskiego pomiędzy atomem węgla ($\text{C}(sp^3)(\delta^+)$), a fluorem ($\text{F}(\delta^-)$), tym samym do wzmocnienia i skrócenia wiązania C-F. Taki efekt jest szczególnie widoczny dla anionów i jest zdecydowanie silniejszy niż w przypadku cząsteczek neutralnych.¹⁷ Duża siła wiązania C-F oraz efekt wzmacniania sąsiednich wiązań C-X (gdzie X= F, O, Cl), skutkuje zdecydowanie większą odpornością chemiczną, termiczną i enzymatyczną związków fluorowanych w porównaniu do niefluorowanych analogów.

Fluor stabilizuje cząsteczkę nie tylko termodynamicznie, ale może powodować także zwiększoną trwałość kinetyczną związków. Perfluorowane atomy węgla wykazują większą stabilność ze względu na przesłanianie atomu węgla przez atomy fluoru. Częstkowy ładunek ujemny oraz trzy wolne pary elektronowe każdego z atomów fluoru, skutecznie przesłaniają atom węgla przed atakiem nukleofilowym, a efekt ten ma charakter zarówno elektrostatyczny jak i steryczny.¹¹ Dlatego też, perfluorowane analogi węglowodorów (ang. *Perfluorocarbons*, PFC) są tak odporne na hydrolizę zasadową, jednak ulegają one reakcjom redukcji w określonych warunkach (rysunek 1).^{11,13}

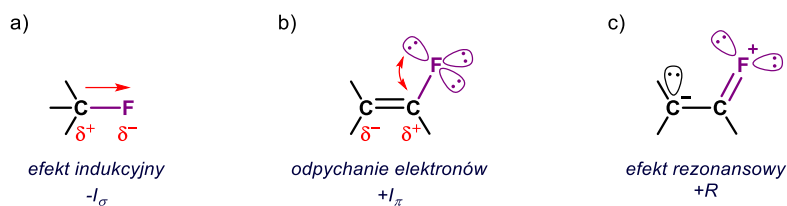


Rysunek 1. Możliwe reakcje redukcji perfluorowanych związków.

Reakcje rozpadu tego typu związków (jak np. PTFE) mogą zachodzić w podwyższonej temperaturze w wyniku ataku silnego kwasu Lewisa np. AlCl_3 ; tego typu rozkład następuje przez usunięcie anionu fluorkowego, skutkując „otwarcie” węgla na atak nukleofila.¹¹ Inną możliwością jest reakcja PTFE z sodem w obecności naftalenu i terbutanolanu potasu w THF.¹⁸ Znany fakt jest, że teflonowe elementy mieszające używane w reakcjach chemicznych ciemnieją w warunkach redukcji Bircha oraz w reakcjach halogenków X_2 w CCl_4 , dzieje się tak, właśnie na skutek redukcji łańcucha perfluorowanego.^{19,20} Niskoenergetyczny orbital LUMO związków perfluorowanych pozwala na przyjęcie elektronów od reduktora, szczególnie na skutek reakcji transferu elektronu. Niemniej, reakcja defluorowania może zachodzić także w obecności innych reduktorów np. dianionu benzoinowego w DMSO, czy BH_3 w THF.¹⁹

5.2.2. Wpływ fluoru i podstawników fluorowanych na rozkład gęstości elektronowej w cząsteczce

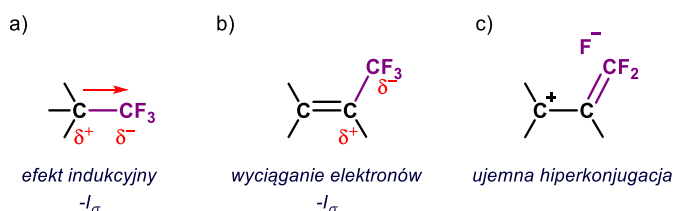
Wpływ wiązania C-F na cząsteczkę można rozpatrywać bardziej szczegółowo biorąc pod uwagę efekty steryczne, a także elektronowe z których wyróżnić można efekt indukcyjny (σ) i rezonansowy (π). W przypadku atomu fluoru, ze względu na jego mały rozmiar, a co za tym idzie małe zatłoczenie steryczne, bierze się pod uwagę głównie efekty elektronowe. W wyniku dużej elektroujemności, fluor silnie zmniejsza gęstość elektronową na atomie węgla wiązania C-F, co jest szczególnie widoczne w przypadku wiązań z węglem o hybrydyzacji sp^3 (rysunek 2, a).⁵ Wprowadzenie fluoru do cząsteczki powoduje tym samym wzrost elektrofilowości węgla wiązania C-F.



Rysunek 2. Efekty wywierane przez fluor.

W przypadku wiązania z atomem $C(sp^2)$ oprócz efektu indukcyjnego, pojawia się również oddziaływanie wolnych par elektronowych fluorku z elektronami π wiązania $C=C$. Pary elektronowe fluorku odpychają elektrony π w stronę atomu węgla w pozycji β , zmniejszając gęstość elektronową na atomie węgla α , jednocześnie zwiększając ją na atomie β (rysunek 2, b). Podobnie jak reszta halogenków także i fluor ma dużą zdolność do donowania elektronów, na drodze rezonansowej, na atom węgla w pozycji β (lub odpowiednio *orto*- i *para*- w przypadku pierścienia aromatycznego). Dzieje się tak ze względu na odpowiednie nakładanie się orbitalu $2p$ wolnej pary elektronowej fluorku z odpowiadającym mu orbitalem $2p$ węgla (rysunek 2, c).^{5,13} Co więcej, nakładanie się orbitali $2p\pi-2p\pi$ wiązania $C-F$ jest bardziej efektywne niżeli $2p\pi-np\pi$ dla $C-X$ (gdzie $n = 3, 4, 5$; dla $X = Cl, Br, I$) co zwiększa oddziaływanie rezonansowe fluorku na tle innych halogenków. Mimo tego, że opisane efekty indukcyjne i rezonansowe nie współgrają ze sobą, uznaje się, że efekt rezonansowy dominuje. Jako ogólną zależność można przyjąć, że fluor podstawiony do wiązania wielokrotnego zmniejsza gęstość elektronową (zwiększa elektrofilowość) węgla w pozycji α oraz zwiększa gęstość elektronową (zwiększa nukleofilowość) węgla w pozycji β . Wpływ fluorku na układ wiązań podwójnych można zaobserwować na przykładzie fluorobenzenu, gdzie aromatyczna substytucja elektrofilowa przebiega co prawda wolniej niż w przypadku benzenu, jednak szybciej niż dla chloro- i bromobenzenu, dając preferencyjnie *para*-podstawiony pierścień.^{5,21} Warto dodać, że preferowane podstawienie w pozycje *orto*- i *para*- dla aromatycznej substytucji elektrofilowej halogenków aromatycznych jest tłumaczone elektronodonorowym charakterem atomu halogenu w szczególności fluorku, jednak trzeba pamiętać, że podstawniki halogenowe sumarycznie powodują wyciąganie elektronów z pierścienia powodując zmniejszenie szybkości reakcji.

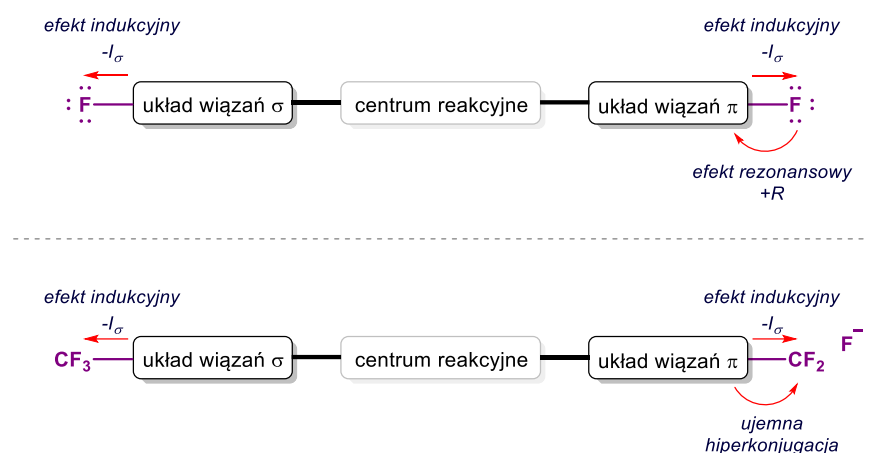
W przypadku grupy trifluorometylowej działanie poszczególnych efektów na sąsiadujące atomy węgla nie są tożsame efektem wywoływanym przez pojedynczy atom fluorku. O ile grupa $-CF_3$, podobnie jak omówiony wcześniej fluor, powoduje obniżenie gęstości elektronowej węgla wiązania $C(sp^3)-CF_3$ (efekt indukcyjny) to jej wpływ na wiązanie podwójne jest już nieco odmienny (rysunek 3).⁵



Rysunek 3. Efekty wywierane przez grupę trifluorometylową na sąsiadujące atomy węgla.

Podstawnik $-CF_3$ zawsze zmniejsza gęstość elektronową sąsiadujących atomów węgla w pozycji α o hybrydyzacji zarówno sp^2 jak i sp^3 (rysunek 3, a i b), jednak w przypadku wiązania podwójnego zmniejszenie gęstości elektronowej jest widoczne zarówno, dla węgla w pozycji α jak i β . Efekt wyciągania elektronów z wiązania π (zwłaszcza dla węgla w pozycji β) jest przypisywany ujemnej hiperkonjugacji (rysunek 3, c).^{5,22}

Indukcyjny efekt wyciągania elektronów przez atom fluoru dominuje jedynie dla reakcji, gdzie centrum reakcyjne jest powiązane z atomem fluoru jedynie poprzez wiązania σ , odnosi się to do podstawienia węgla (sp^3) przez podstawniki zarówno -F jak i -CF₃ (rysunek 4).¹³ W przypadku podstawienia fluoru do układu wiązań π efekt rezonansowy dominuje nad efektem indukcyjnym, skutkując zwiększeniem gęstości elektronowej na atomie węgla w pozycji β (lub odpowiednio *ortho*- i *para*- w pierścieniu). Natomiast, w przypadku grupy -CF₃ zarówno efekt indukcyjny jak i hiperkonjugacja powodują zmniejszenie gęstości elektronowej w układzie wiązań wielokrotnych, skutkując tym samym zwiększeniem ich elektrofilowego charakteru.



Rysunek 4. Wpływ efektów elektronowych wywieranych przez podstawniki -F i -CF₃ na centrum reakcyjne.¹³

Rozważając wpływ grupy trifluorometylowej trzeba pamiętać, że te same efekty można odnieść do innych perfluorowanych podstawników typu -C_nF_{2n+1}. Zarówno grupa trifluorometylowa jak i odpowiednie grupy polifluoroalkilowe, w tym perfluoroalkilowe, są podstawnikami wyciągającymi elektrony. W przypadku podstawników alkilowych widać wyraźną zależność stopnia podstawienia fluorem od wzrostu efektu wyciągania elektronów. Im więcej atomów fluoru w grupie alkilowej, tym, zwykle, większy efekt wyciągania elektronów przez te grupy (tabela 3).¹³

Tabela 3. Stałe Hammeta oraz zmodyfikowane parametry Swaina-Luptona dla wybranych podstawników.¹³

Podstawnik	σ_I	σ_m	σ_p	σ_R
-CH ₃	0.01	-0.07	-0.17	-0.18
-CH ₂ F	0.15	0.12	0.11	-0.04
-CHF ₂	0.29	0.29	0.32	0.03
-CF ₃	0.38	0.43	0.54	0.16
-CH ₂ CH ₃	0.00	-0.07	-0.15	-0.15
-CH ₂ CF ₃	0.15	0.12	0.09	-0.06
-CF ₂ CF ₃	0.44	0.47	0.52	0.08
-CF ₂ CF ₂ CF ₃	0.42	0.44	0.48	0.06
-CF ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₃	0.44	0.47	0.52	0.08
-CF(CF ₃) ₂	0.31	0.37	0.53	0.22
-C(CF ₃) ₃	0.53	0.55	0.55	0.02

W przypadku grupy -CH₃ parametr σ_I wynosi 0.01 i odpowiednio przy kolejnym podstawieniu atomami fluoru rośnie od 0.15 (-CH₂F) do 0.38 (-CF₃). Jednakże, wpływ efektu indukcyjnego na obniżenie gęstości elektronowej atomu węgla, przy kolejnym podstawieniu atomami fluoru, obserwowany jest jedynie do pewnego stopnia, dla grup perfluoroalkilowych zawierających więcej niż dwa atomy węgla, wzrost długości łańcucha nie powoduje znacznych zmian wartości σ_I , dla grup -CF₂CF₃, -(CF₂)₂CF₃ oraz -(CF₂)₃CF₃ σ_I wynosi odpowiednio 0.44, 0.42 oraz 0.44. Duża wartość σ_R dla grupy -CF₃ sugeruje

prawdopodobne wyciąganie elektronów na skutek efektu rezonansowego co zostało omówione już wcześniej na przykładzie grupy $-\text{CF}_3$ (rysunek 3, c). Warto zwrócić uwagę, że największy wpływ wyciągania elektronów, na drodze indukcyjnej, jest przypisywany grupie $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ($\sigma_I = 0.53$), jednak efekt ten jest większy niż suma efektów wywoływanych przez pojedyncze podstawienie grupą $-\text{CF}_3$ atomu węgla (sp^3), dla $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ σ_I wynosi 0.15.

5.2.3. Podobieństwo fluoru do innych atomów, tworzenie wiązań wodorowych

Istnieją pewne kontrowersje na temat podobieństwa wielkości atomów fluoru do innych pierwiastków, odnosi się to głównie do porównania wielkości fluoru z atomami wodoru i tlenu. W literaturze można odnaleźć stwierdzenia przypisujące atomowi fluoru duże podobieństwo, w odniesieniu do wielkości, głównie do atomu wodoru.^{12,23} Jednak, zgodnie z szacunkami Bondiego dotyczącymi promienia van der Waalsa, fluor (1.47 Å) ma ok. 0.27 Å dłuższy promień od wodoru (1.20 Å), co przekłada się na ok. 20% różnicy długości, dla oszacowania Paulinga różnica ta zmniejsza się do ok. 0.15 Å, co daje ok. 10% dłuższy promień fluoru od promienia wodoru (tabela 4).⁵ Warto jednak zaznaczyć, że w układach biologicznych wymiana wodoru na większy atom fluoru w wielu wypadkach może pozostać nierozpoznana.

Tabela 4. Promień van der Waalsa dla wybranych pierwiastków.⁵

Pierwiastek	Promień van der Waalsa (Å)	
	(Pauling)	(Bondi)
H	1.20	1.20
F	1.35	1.47
Cl	1.80	1.75
Br	1.95	1.85
O (OH)	1.40	1.52
S (SH)	1.85	1.80

Fluor (1.47 Å) jest znacznie bliższy rozmiarem atomowi tlenu (1.52 Å), aniżeli wodoru (1.20 Å). Zarówno wg. oszacowania Bondii jak i Paulinga to tylko 0.05 Å różnicy, co daje ok. 3% różnicy długości między promieniami van der Waalsa fluoru i tlenu. Podobnie, elektroujemność fluoru jest zbliżona bardziej do tlenu niż do wodoru. A ponad to, atom fluoru w fluoroalkanach i fluoroalkenach ma konfigurację elektronową $2s^2 2p^6$ przez co jest izoelektronowy względem tlenu. Jednakże, istnieje zasadnicza różnica między tymi atomami, o ile grupa hydroksylowa może działać, zarówno jako donor jak i akceptor wodoru, o tyle atom fluoru nie może być donorem wodoru, a jedynie jego słabym akceptorem (rysunek 5).^{24,25}



Rysunek 5. Wiązanie wodorowe dla grup hydroksylowej i fluorowej.

Warto tutaj również zaznaczyć, że samo wiązanie wodorowe $\text{F}\cdots\text{H}$ jest znacznie słabsze (zwykle 2-3.2 kcal/mol) od odpowiadającego mu wiązania $\text{O}\cdots\text{H}$ (5-10 kcal/mol).²⁵⁻²⁷ W większości, donory wodoru ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$) są także jego dobrymi akceptorami, dlatego w przypadku konkurencji między potencjalnym tworzeniem się wiązania wodorowego $-\text{O}\cdots\text{H}$ czy $-\text{N}\cdots\text{H}$ względem słabszego $-\text{F}\cdots\text{H}$, zwykle fluor będzie wypierany przez lepsze grupy akceptorowe.²⁴ W przypadku struktur

w których występuje nadmiar donorów wodoru, względem akceptorów (np. grup $-\text{NH}_3^+$, NH_4^+), wiązania $-\text{C}-\text{F}\cdots\text{H}$ mogą się uwidaczniać. Wiązania wodorowe $\text{C}-\text{F}\cdots\text{H}$ związków fluorowanych nie są zwykle obserwowane w polarnych rozpuszczalnikach takich jak alkohole, aminy czy woda,²⁸ jednak, wiązania te występują w fazie stałej oraz w systemach makrocyklicznych,^{24,29} choć i tu nie brakuje kontrowersji, tzn. bliski kontakt atomów wodoru i fluoru może być skutkiem także innych oddziaływań, a niekoniecznie następstwem tworzenia się wiązania wodorowego. Sama siła wiązania wodorowego $\text{C}-\text{F}\cdots\text{H}$ różni się też w zależności od hybrydyzacji węgla przyłączonego do atomu fluoru (rysunek 6).²⁵



Rysunek 6. Siła wiązań wodorowych $\text{F}\cdots\text{H}$ dla fluorometanu i fluoroetenu.²⁵

Fluor przyłączony do węgla alifatycznych jest zdecydowanie silniejszym akceptorem wodoru od fluoru związanego z wiązaniem podwójnym (pierścieniem aromatycznym bądź olefiną), siła wiązania $\text{C}(sp^3)-\text{F}\cdots\text{H}$ wynosi 2.38 kcal/mol, podczas gdy, dla $\text{C}(sp^2)-\text{F}\cdots\text{H}$ określana jest jako 1.48 kcal/mol. O ile pojawiające się wiązania wodorowe $\text{C}-\text{F}\cdots\text{H}$ są tematem dosyć kontrowersyjnym (podobnie jak porównanie wielkości atomów fluoru i wodoru), to samo istnienie wiązań wodorowych jest bardzo istotne z punktu widzenia chemii materiałowej i może być kluczowe dla uzyskania pewnych określonych właściwości materiałów.

5.2.4. Wpływ podstawienia fluorem na inne właściwości fizykochemiczne

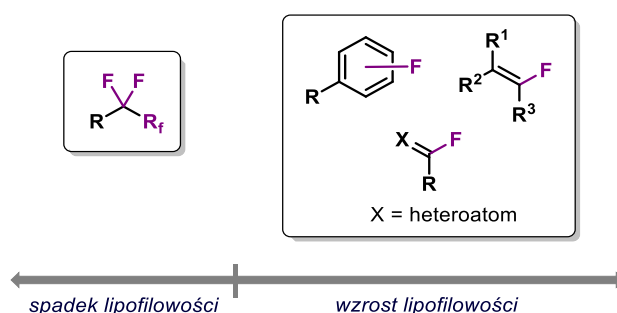
Fluor wprowadzony do cząsteczki może znacząco zmieniać właściwości fizykochemiczne (siła wiązania, pK_a , lipofilowość), farmakokinetyczne (ścieżka i tempo metabolizmu), jak i biologiczne (toksyczność) związków biologicznie aktywnych. Obecność atomu fluoru zwiększa zdolność sąsiednich grup funkcyjnych do donowania wodoru (zwiększenie wartości α_2^H - zwiększenie kwasowości) oraz zmniejsza ich zdolność do przyłączenia wodoru (zmniejszenie wartości β_2^H - zmniejszenie zasadowości) (tabela 5).³

Tabela 5. Porównanie pK_a , α_2^H , β_2^H związków fluorowanych i ich niefluorowanych odpowiedników.^{3,30,31}

Kwasowość	pK_a	α_2^H	β_2^H	Zasadowość	pK_a	β_2^H
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	15.9	0.33	0.44	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	10.7	0.70
$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	12.4	0.57	0.18	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	5.9	0.36
$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	16.1	0.32	0.47	CH_3COCH_3	-	0.48
$\text{CF}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$	9.3	0.77	0.03	CF_3COCF_3	-	0.20
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$	10.0	0.60	0.22	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	4.3	0.38
$\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$	5.5	0.76	0.02	$\text{C}_6\text{F}_5\text{NH}_2$	0.4	-

Fluorowane alkohole mają o wiele większą zdolność donowania wodoru (są lepszymi kwasami Bronsteda) aniżeli ich niefluorowane odpowiedniki, wartość α_2^H , dla $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (0.33) jest mniejsza, niż dla $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (0.57). Są one równocześnie niezwykle słabymi akceptorami wodoru, β_2^H dla $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ wynosi 0.44, natomiast dla $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 0.18. Fluorowane alkohole są też słabymi nukleofilami, przez co są wykorzystywane jako rozpuszczalniki w syntezie organicznej. W przypadku amin wprowadzenie fluoru na atom β względem grupy $-\text{NH}_2$ powoduje spadek zasadowości amin, dla $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ i $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ wartości β_2^H wynoszą odpowiednio 0.70 i 0.36.

Lipofilowość cząsteczek jest zwykle wyznaczana przy pomocy parametru $\log P_{oktanol}$, który jest logarytmem współczynnika podziału między oktanołem, a fazą wodną.^{3,32} Parametr ten jest zwykle reprezentatywny dla określenia możliwości przejścia związku przez membranę lipidową. W przypadku związków niefluorowanych wysoka wartość $\log P_{oktanol}$ oznacza dużą lipofilowość i hydrofobowość związku. Inaczej niż dla węglowodorów, dla związków fluorowanych nie ma powiązania lipofilowości z hydrofobowością, tzn. odpowiednio wprowadzony do cząsteczki fluor może powodować wzrost lipofilowości, jednak fluorowane związki (a przede wszystkim związki zawierające dużą liczbę atomów fluoru) są zwykle zarówno hydrofobowe, jak i nielipofilowe.³ Generalnie przyjęło się, że fluorowanie zwiększa lipofilowość cząstek, jednak taką tendencję widać, jedynie, dla aromatycznych pierścieni, bądź też kiedy atom fluoru zajmuje pozycję α względem atomu lub grupy atomów połączonych wiązaniem π (rysunek 7).



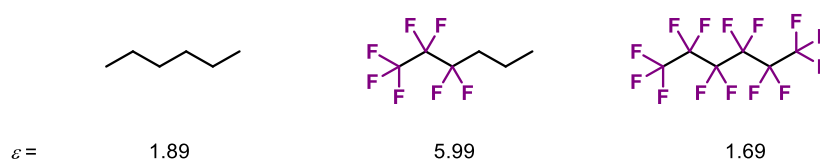
Rysunek 7. Zmiana lipofilowości cząsteczki na skutek wprowadzenia podstawnika -F.

Odwrotnie w przypadku łańcuchów alifatycznych obecność fluoru powoduje zmniejszenie się lipofilowości i wzrost hydrofobowości, ujawnia się to przede wszystkim w niemieszaniu się związków wysoce fluorowanych zarówno z rozpuszczalnikami organicznymi jak i wodą, tworząc tzw. trzecią fazę. Obniżenie lipofilowości następuje także, gdy fluor znajduje się odpowiednio daleko od heteroatomu.³¹ Oczywiście, czynniki takie jak silne wiązania wodorowe, czy zwiększenie momentu dipolowego mogą zmniejszać hydrofobowość i skutkować m.in. lepszą rozpuszczalnością związku w wodzie, ale takie efekty są przewidywane zwykle na etapie projektowania np. związku biologicznie aktywnego.

Zarówno z powodu dużej mocy wiązania jak i podobieństwa atomu fluoru do tlenu, powszechną praktyką w tworzeniu biologicznie aktywnych cząstek jest selektywna wymiana grupy hydroksylowej na fluor oraz grupy fluorowane. Podobnie, fluor może zastępować wodór w cząsteczce aktywnej nie powodując znacznych zawań sterycznych po stronie receptora (pomimo, że jest większy od wodoru, o czym mowa była wcześniej), przynajmniej, dla analogów monofluorowanych.² Jednak ze względu na odmienne właściwości fluoru względem wodoru, przede wszystkim dużą elektroujemność, zamiana ta może powodować znaczne różnice właściwości cząsteczki. Ze względu na tworzenie silnych wiązań C-F (116 kcal/mol), wprowadzenie fluoru znacząco zwiększa stabilność termiczną i oksydacyjną związku w porównaniu z ich węglowodorowymi odpowiednikami (C-H = 99 kcal/mol). Najczęściej stosowane są grupy trifluorometylowa, difluorometylowa, fluorometylowa lub fluorowinyłowa (rysunek 8).⁵ Przykładami takich modyfikacji struktur mogą być diazepam i jej pochodna fludiazepam, które używane są w leczeniu stanów lękowych. Fludiazepam wykazuje większe właściwości hipnotyczne od jego węglowodorowego odpowiednika, wiąże się on 4 razy silniej z receptorem niż diazepam.³³ Fludarabina i clofarabina są lekami na białaczkę, modyfikacja fludarabiny przez wprowadzenie fluoru, zamiast grupy hydroksylowej, powoduje zwiększenie stabilności cząsteczki w warunkach biologicznych.² Zmniejszenie gęstości elektronowej na anomerycznym atomie węgla, uniemożliwia potencjalne utworzenia karbokationu.

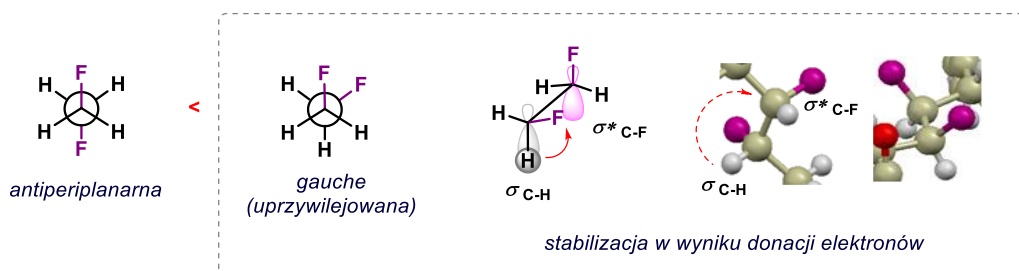
5.2.5. Łańcuchy perfluoroalkilowe– struktura, efekt *gauche*

Bardzo istotną cechą cząsteczek organicznych jest ich polarność, zależnie od podstawienia związku fluorowane można znaleźć, zarówno, pośród najmniej (związki perfluorowane), jak i najbardziej polarnych związków chemicznych (fluorowane alkohole). Fluor tworzy polarne wiązanie C-F z momentem dipolowym zwykle 1.4 D, zależnym od otoczenia chemicznego, co w sposób istotny wpływa na polarność całej cząsteczki.¹¹ Należy pamiętać, że związki perfluorowane pomimo posiadania szeregu polarnych wiązań C-F są niepolarne, może zostać to wyjaśnione na gruncie wzajemnego znoszenia się lokalnych momentów dipolowych w cząsteczce. Dlatego też, dla częściowo fluorowanych związków, tylko część lokalnych momentów dipolowych może być kompensowana, co ma swoje odzwierciedlenie w dużym momencie dipolowym takich cząsteczek (rysunek 10).



Rysunek 10. Porównanie stałych dielektrycznych *n*-heksanu oraz semi- i perfluorowanych analogów.¹¹

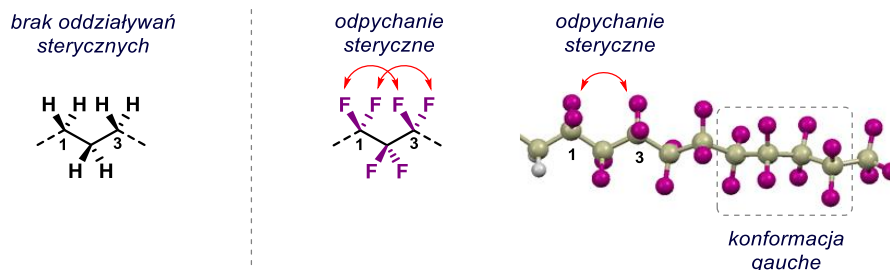
Niska polaryzowalność atomu fluoru w kombinacji z jego większym rozmiarem, względem atomu wodoru, ma swoje dalsze konsekwencje w strukturze łańcuchów perfluoroalkilowych. Bazując na fakcie, że fluor jest bardziej elektroujemny i większy od wodoru, mogło by się wydawać, że zarówno ze względów sterycznych jak i elektronowych, naturalne dla łańcuchów fluorowanych jest przyjmowanie konformacji *antiperiplanarnej*. Niemniej, fluorowane łańcuchy, w przeciwieństwie do ich węglowodorowych odpowiedników, przyjmują preferencyjnie konformację *gauche*. Efekt *gauche*, podobnie jak efekt anomeryczny, jest efektem stereoelektronowym. W przypadku łańcuchów fluorowanych w wyniku odpowiednich oddziaływań orbitali molekularnych, mimo zawady sterycznej, konformacja *gauche* stabilizuje związek najlepiej spośród możliwych konformacji (rysunek 11).³⁶



Rysunek 11. Efekt *gauche* dla związków fluorowanych, na przykładzie fragmentów cząsteczki $C_{18}H_{13}F_3N_2O_4$ (Mercury 2.2.). Kod kolorów: F – fioletowy, C – szaro-złoty, H – jasnoszary.^{36,37}

Oprócz zmiany kąta pomiędzy podstawnikami, zmieniają się również długości wiązań, tzn. wiązanie C-F i C-H wydłużają się, a wiązanie C_F-C_H ulega skróceniu, rośnie także ładunek ujemny na atomie fluoru w wyniku hiperkonjugacji.³⁸ Występowanie efektu *gauche* tłumaczy się uzyskaniem pewnej stabilizacji przez cząsteczkę w wyniku donacji elektronów z sąsiedniego (wicynalnego) orbitalu σ_{C-H} na niższy energetycznie σ^*_{C-F} , co nie jest możliwe w odpowiadającej jej konformacji *antiperiplanarnej*.³⁶ Taka donacja możliwa jest dzięki dużej elektroujemności atomu fluoru i tym samym niskiej energii orbitalu σ^*_{C-F} . Potwierdzają to, zarówno, badania dyfrakcji elektronowej, NMR, spektroskopii Ramana, jak i obliczenia kwantowochemiczne.^{38,39} Ogólnie rzecz biorąc, konformacja *gauche* jest konformacją najbardziej stabilizowaną, kiedy dobry σ -donor jest usytuowany *anti* względem dobrego σ -akceptora. Dla 1,2-difluoroetanu konformacja *gauche* jest preferowana względem *antiperiplanarnej*

o ok. 1 kcal/mol. Jednak, w przypadku zamiany sąsiedniego fluoru na atom chloru, następuje zmiana preferencji na konformację *antiperiplanarną*. Łańcuchy perfluoroalkilowe wyróżniają się także sztywnością struktury, która jest wynikiem większej bariery rotacji wokół wiązań C-C, związanej głównie z większym promieniem van der Waalsa fluoru, względem wodoru oraz odpychania się słabo polaryzowanych atomów fluoru podstawionych w pozycjach 1 i 3 względem siebie (rysunek 12).



Rysunek 12. Porównanie struktury łańcuchów węglowodorowych i ich perfluorowanych odpowiedników, na przykładzie łańcucha perfluorowanego cząsteczki $C_{104}H_{50}F_{100}N_4O_4S_4$ (Mercury 2.2.). Kod kolorów: F – fioletowy, C – szaro-złoty, H – jasnoszary.⁴⁰

Cząsteczka etanu ma barierę rotacji 2.9 kcal/mol, podczas gdy dla jej fluorowanego odpowiednika CF_3-CF_3 bariera jest większa i wynosi 3.9 kcal/mol.³⁹ Stąd, liniowe węglowodory mają zygzakowaną strukturę, natomiast perfluoroalkilowe łańcuchy tworzą struktury helikalne.

5.3. Alkilowe rodniki fluorowane i perfluorowane

5.3.1. Struktura rodników alkilowych

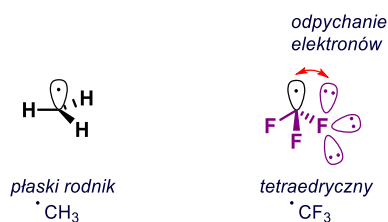
Przyjmuje się, że o strukturze i stabilności rodników alkilowych decydują, zarówno, czynniki steryczne jak i elektronowe. Prosta teoria oddziaływania orbitali przewiduje, że podstawniki typu -X: (elektroujemne z wolną parą elektronową) indukcyjnie destabilizują rodnik, ze względu na swoją dużą elektroujemność oraz stabilizują go rezonansowo, przez zwiększenie delokalizacji niesparowanego elektronu. Atomy fluoru wywierają często znaczący wpływ na stabilność i geometrię reaktywnych związków, ale również na samą ich naturę. Widać to doskonale na przykładzie rodników metylowych i trifluorometylowych. Rodniki węglowodorowe jak np. $\cdot\text{CH}_3$ uznaje się za „lekkie nukleofilowe”, płaskie π -rodniki, podczas gdy ich odpowiedniki perfluorowane np. $\cdot\text{CF}_3$ są elektrofilowym, niepłaskimi σ -rodnikami (wyjątkiem jest $\cdot\text{C}(\text{CF}_3)_3$, który jest płaski).⁴¹⁻⁴³ Nukleofilowość alkilowych rodników rośnie w szeregu $\cdot\text{CH}_3 < 1^\circ < 2^\circ < 3^\circ$, natomiast wzrost elektrofilowości perfluorowanych odpowiedników można zapisać jako $\cdot\text{CF}_3 < 1^\circ < 2^\circ < 3^\circ$.⁴⁴

Spektroskopia EPR, pozwala na uzyskanie wielu przydatnych informacji na temat budowy rodników węglowych, istotny jest tu parametr ^{13}C *hfs* (*hyperfine splitting constant*). Wielkość *hfs* zmienia się w zależności od charakteru *s* orbitalu SOMO na atomie węgla, wzmocnienie charakteru *s* rodnika przejawia się w wzroście wartości *hfs*, co może oznaczać zwiększenie się piramidalnej geometrii rodnika oraz zmniejszenie delokalizacji niesparowanego elektronu w cząsteczce. Porównując parametry $a(^{13}\text{C})$ rodnika metylowego i jego fluorowanych pochodnych (tabela 6), widać wyraźny wzrost parametru $a(^{13}\text{C})$ przy kolejnym podstawieniu wodoru, atomem fluoru w rodniku metylowym. Oznacza to, że geometria rodników zmienia się od płaskiej dla rodnika metylowego do coraz bardziej zgiętej (piramidalnej) dla kolejnych rodników mono-, di- i trifluorometylowych.⁴⁵

Tabela 6. Porównanie *hfs* dla rodnika metylowego i jego fluorowanych pochodnych.⁴⁵

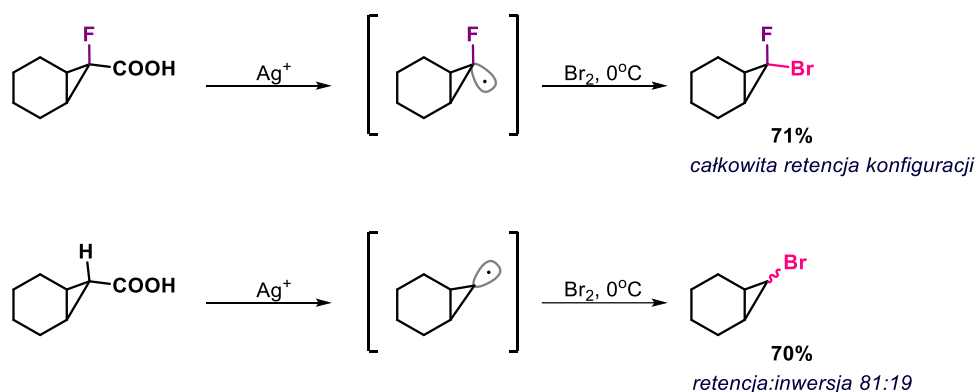
	$\cdot\text{CH}_3$	$\cdot\text{CH}_2\text{F}$	$\cdot\text{CHF}_2$	$\cdot\text{CF}_3$
$a(^{13}\text{C})$	38.5	54.8	148.8	271.6
$a(\alpha\text{-F})$	-	64.3	84.2	142.4

Wysoka wartość 271.6 dla rodnika $\cdot\text{CF}_3$ wskazuje na geometrię tetraedryczną (atom węgla bliski hybrydyzacji sp^3). Parametr $a(\alpha\text{-F})$ wykazuje dokładnie tę samą tendencję co $a(^{13}\text{C})$. Zmianę parametru *hfs* można wytłumaczyć w oparciu o regułę Benta mówiącą, że w przypadku wzrostu elektroujemności podstawników, atomowy charakter *s* koncentruje się na orbitalu atomu mniej elektroujemnego.⁴⁶ W związku z dużą elektroujemnością atomu fluoru, termodynamicznie faworyzowane jest wiązanie C-F w którym następuje wzrost charakteru *p* wiązania σ C-F, przy kolejnym podstawieniu atomami fluoru, co skutkuje zwiększeniem charakteru *s* niesparowanego elektronu na orbitalu mniej elektroujemnego atomu węgla oraz zgiętą strukturą takiego rodnika.¹³ Ze względu na odpychanie między wolnymi parami elektronowymi fluoru, a w połowie zapełnionym orbitalem molekularnym węgla, rodnik $\cdot\text{CF}_3$ nie jest też zdolny do przyjęcia płaskiej konformacji (rysunek 13).^{42,47} Wprowadzanie kolejnych atomów fluoru na centrum rodnikowe zamiast atomów wodoru, powoduje stopniowe zgięcie cząsteczki, przechodząc od niemal planarnej struktury $\cdot\text{CH}_3$ do prawie tetraedrycznej w przypadku $\cdot\text{CF}_3$. Przy czym znacząca „nieplanarność” jest widoczna dla dwóch i trzech podstawników α -fluorowych. Zmiana geometrii rodnika wpływa także na wzrost bariery inwersji od 0.5 kcal/mol dla $\cdot\text{CH}_2\text{F}$ i 6.8 kcal/mol dla $\cdot\text{CHF}_2$, do nawet 25.1 kcal/mol w przypadku $\cdot\text{CF}_3$.⁴⁸



Rysunek 13. Struktura rodników metylowego i trifluorometylowego.

Duża bariera inwersji rodników fluorowanych ma swoje odzwierciedlenie w selektywności reakcji rodnikowych. Przykładem może być reakcja dekarboksylowania, połączona z bromowaniem wygenerowanego rodnika 7-fluorobicyklo[4.1.0]heptanowego z odpowiedniego kwasu (schemat 3).⁴⁹

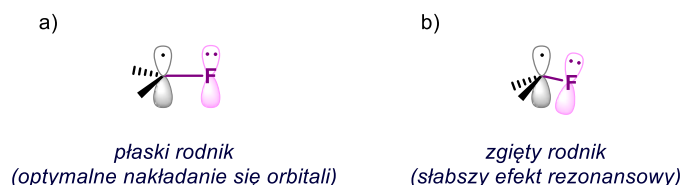


Schemat 3. Reakcja Hunsdieckera.⁴⁹

Reakcja halodekarboksylowania przebiega z retencją konfiguracji dla związku fluorowanego, inaczej niż w przypadku rodnika niefluorowanego, który ulega szybkiej interkonwersji w warunkach reakcji. Może to świadczyć o zdecydowanie większej trwałości konfiguracyjnej rodników fluorowanych względem ich niefluorowanych odpowiedników, co w niektórych przypadkach może skutkować pewną stereoselektywnością reakcji.

5.3.2. Trwałość rodników fluorowanych

Analizując wpływ podstawienia fluorem na trwałość rodników można stwierdzić, że podstawniki zawierające fluor w pozycji α - i/lub β indukcyjnie destabilizują rodnik (poprzez efekt wyciągania elektronów). Jakakolwiek stabilizacja rodnika przez podstawnik w pozycji α , może nastąpić na skutek oddziaływania rezonansowego z orbitalem SOMO. Ze względu na dużą elektroujemność fluoru jego para elektronowa będzie lepiej stabilizowana (niższa energetycznie), a przez to będzie oddziaływać słabiej z SOMO niż analogiczne pary elektronowe atomów drugiego rzędu np. azotu czy tlenu. Co więcej, można oczekiwać, że konieczne dla optymalnej delokalizacji będzie struktura planarna rodnika, gwarantująca odpowiednie nakładanie się orbitali molekularnych (rysunek 14, a).⁴²



Rysunek 14. Struktury rodników fluorowanych.

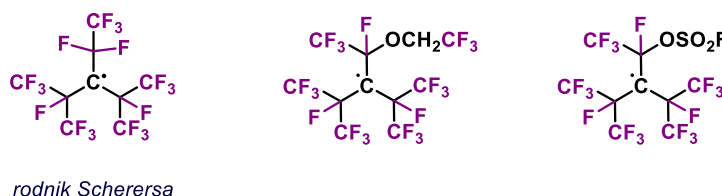
Można spodziewać się tego, że rodnik metylowy stanie się bardziej stabilizowany po wprowadzeniu podstawników fluorowych w pozycji α . Jednak wraz ze wzrostem podstawienia atomami fluoru przyjęcie płaskiej konformacji staje się coraz trudniejsze, a przez to stabilizacja na skutek efektu rezonansowego będzie się zmniejszać (ze względu, właśnie na coraz słabsze nakładanie się orbitali). Można to zaobserwować porównując energię stabilizacji dla podstawionych rodników metylowych (tabela 7).⁵⁰

Tabela 7. Obliczone wartości energii stabilizacji dla podstawionych rodników metylowych w odniesieniu do rodnika metylowego $\cdot\text{CH}_3$.⁵⁰

Rodnik	$\cdot\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\cdot\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$\cdot\text{CH}_2\text{F}$	$\cdot\text{CHF}_2$	$\cdot\text{CF}_3$	$\cdot\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{F})$	$\cdot\text{CH}_2(\text{CHF}_2)$	$\cdot\text{CH}_2\text{CF}_3$
Energia stabilizacji (kcal/mol)	3.3	5.8	8.0	1.6	0.6	-4.2	1.5	0.2	-1.3

Zgodnie z przewidywaniami, zastąpienie pojedynczego atomu wodoru rodnika metylowego atomem fluoru $\cdot\text{CH}_2\text{F}$ (1.6 kcal/mol) zwiększa stabilizację w porównaniu do rodnika metylowego $\cdot\text{CH}_3$. Przy wprowadzaniu kolejnych atomów fluoru energia stabilizacji maleje i ostatecznie, dla rodnika $\cdot\text{CF}_3$ obserwuje się znaczną destabilizację na poziomie -4.2 kcal/mol. Dzieje się tak, właśnie z powodu „odpłaszczenia” struktury rodnika, a tym samym zmniejszenia możliwej delokalizacji elektronu na skutek efektu rezonansowego, przy jednoczesnym, silnym efekcie indukcyjnym spowodowanym przez podstawniki fluorowe. Warto zauważyć, że energia stabilizacji rodnika $\cdot\text{CH}_2\text{F}$ jest co prawda większa niż dla rodnika metylowego $\cdot\text{CH}_3$, jednak podstawnik metylowy (elektronodonorowy) zdecydowanie lepiej stabilizuje rodnik niż atom fluoru ($\cdot\text{CH}_2\text{CH}_3$ 3.3 kcal/mol). Przy wprowadzaniu grupy metylowej do rodnika $\cdot\text{CH}_3$, nie obserwuje się efektu opisywanego dla fluoru, a każdy kolejny podstawnik zwiększa wartość energii stabilizacji odpowiedniego rodnika, aż do wartości 8.0 kcal/mol dla $\cdot\text{C}(\text{CH}_3)_3$. W przypadku podstawienia fluoru w pozycji β do centrum rodnikowego, można sobie wyobrazić pewną stabilizację przez oddziaływanie SOMO z orbitalem $\sigma^*_{\text{C-F}}$ (analogicznie jak w przypadku omawianego wcześniej efektu *gauche*), jednakże ze względu na fakt, że rodnik węglowy ($\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) jest z natury elektrofilowy, jedynym znaczącym wkładem podstawnika β -fluorowego jest indukcyjna destabilizacja rodnika. Dobrze odzwierciedla to porównanie energii stabilizacji rodników etylowych: $\cdot\text{CH}_2\text{CH}_3$ 3.3 kcal/mol; $\cdot\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{F})$ 1.5 kcal/mol; $\cdot\text{CH}_2(\text{CHF}_2)$ 0.2 kcal/mol oraz $\cdot\text{CH}_2\text{CF}_3$ -1.3 kcal/mol. Nie można tutaj mówić o stabilizacji rodnika poprzez wprowadzenie fluoru w pozycję β , każdy kolejny podstawnik fluorowy w pozycji β coraz bardziej destabilizuje rodnik etylowy (tabela 7).^{42,50}

Wszystko to, jednak, odnosi się do stabilności termodynamicznej, jeśli chodzi o kinetyczne aspekty to warto podkreślić, że przy odpowiednim podstawieniu cząsteczki, atomy fluoru mogą efektywnie stabilizować rodnik (rysunek 15).⁵¹⁻⁵³



Rysunek 15. Przykłady trwałych rodników semi- oraz perfluoroalkilowych.

Szczególnym przypadkiem jest rodnik Scherersa, który w temperaturze pokojowej jest odporny na dimeryzację, dysproporcjonowanie oraz reakcje z tlenem, wodą czy halogenkami.⁵¹ Ulega on dekompozycji dopiero w temperaturze 100°C, a jego połowiczny czas życia w tej temperaturze wynosi 1 godzinę. Na koniec warto zauważyć, że w reakcjach rodnikowych trwałość termodynamiczna

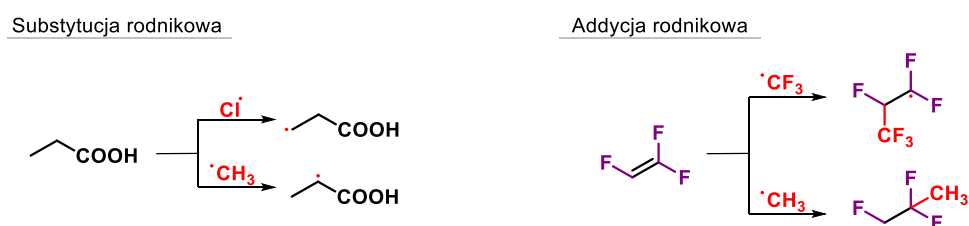
rodników odgrywa zdecydowanie mniejszą rolę w porównaniu do ich polarności oraz efektów sterycznych.

Generalnie, jeśli chodzi o aspekty termodynamiczne, rodniki perfluorowane nie są bardziej stabilne od ich alkilowych odpowiedników, można powiedzieć, że są nawet bardziej destabilizowane. Dzieje się to w wyniku indukcyjnego efektu wyciągania elektronów przez atom fluoru. Jednakże w przypadku trwałości kinetycznej, przy odpowiednim podstawieniu, centrum rodnikowe może być skutecznie osłaniane przez podstawniki fluorowe.

5.4. Reaktywność rodników fluorowanych i perfluorowanych

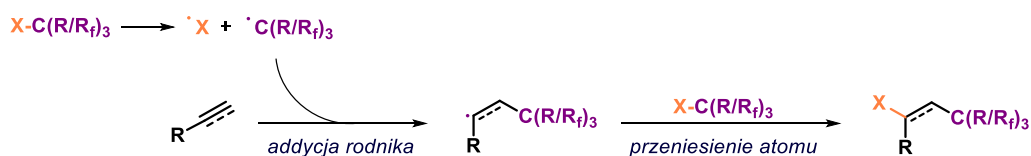
5.4.1. Czynniki kontrolujące regioselektywność i względną szybkość addycji wolnych rodników do wiązań wielokrotnych.

Addycja rodników fluorowanych do wiązań wielokrotnych, szczególnie do bogatych w elektrony olefin jest bardzo istotna z syntetycznego punktu widzenia, ze względu, głównie, na możliwość produkcji polimerów, jednak nie tylko. Ważnymi aspektami tego typu reakcji są potencjalne możliwości przewidzenia: szybkości i regioselektywności reakcji (schemat 4), a czasami również stereoselektywności, co nie jest tematem trywialnym w odniesieniu do chemii rodników.



Schemat 4. Różnica regioselektywności dla reakcji rodnikowych w zależności od użytego rodnika.

Addycja halogenu perfluoroalkilowego do wiązania wielokrotnego, jest zasadniczo procesem dwuetapowym składającym się z addycji rodnika (wytworzonego w trakcie homolitycznego rozpadu wiązania C-X) do alkinu lub olefiny, a następnie przeniesieniu atomu **X** na powstały rodnik alkiłowy bądź winylowy (schemat 5). Przy czym, etap addycji do wiązania wielokrotnego determinuje regiochemię reakcji, natomiast rodzaj utworzonego w ten sposób rodnika może warunkować stereochemię procesu.



Schemat 5. Reakcja addycji halogenu alkiłowego/perfluoroalkilowego do wiązania wielokrotnego.

W przypadku addycji rodnika do wiązań wielokrotnych, obserwuje się zdecydowaną preferencję podstawienia rodnika w pozycję mniej zatłoczoną, niezależnie od natury podstawników przyłączonych do wiązania wielokrotnego oraz samego rodnika. Widać to doskonale na przykładzie reakcji pochodnych etylenu (podstawionych zarówno grupami elektrodonorowymi, jak i elektronoakceptorowymi) z nukleofilowym rodnikiem $\cdot\text{CH}_3$ oraz elektrofilowym $\cdot\text{CF}_3$ (tabela 8).

Tabela 8. Relatywna szybkość i regioselektywność reakcji addycji rodników $\cdot\text{CH}_3$ i $\cdot\text{CF}_3$ do wiązań podwójnych; k_e = stała szybkości reakcji addycji do etylenu.^{54,55}

α β $\text{CH}_2=\text{CH-X}$	Regioselektywność ($\alpha:\beta$)		k_{α}/k_{β}	
	$\cdot\text{CH}_3$	$\cdot\text{CF}_3$	$\cdot\text{CH}_3$	$\cdot\text{CF}_3$
$\text{CH}_2=\text{CH-CH}_3$	1:0.2	1:0.1	0.7	2.3
$\text{CH}_2=\text{CH-CF}_3$	1:0.3	1:0.02	0.9	0.4
$\text{CH}_2=\text{CH-F}$	1:0.2	1:0.09	0.9	0.5
$\text{CH}_2=\text{CH-CH=CH}_2$	1:0.01	1:>0.01	8.1	20

Zarówno dla rodnika $\cdot\text{CH}_3$, jak i $\cdot\text{CF}_3$ widać wyraźną preferencję kierunku ataku na węgiel α , niezależnie od natury podstawnika przyłączonego do węgla β . Wskazuje to na utrudniony atak rodnika na pozycję β (m.in. ze względów sterycznych), jednak to nie oznacza, że atak na pozycję α jest ułatwiony. Wydaje się również oczywiste, że orientacja addycji nie jest zdeterminowana przez polarność, ze względu na fakt, że zarówno nukleofilowy rodnik $\cdot\text{CH}_3$ jak i elektrofilowy $\cdot\text{CF}_3$ preferencyjnie ulegają addycji do tego samego atomu węgla wiązania C=C. Jednak, o ile jest to dosyć ogólna tendencja, to istnieją przypadki w których preferencja podstawienia pozycji α lub β może być wymuszona właśnie polarnością (tabela 9).⁵⁵

Tabela 9. Relatywna szybkość i regioselektywność reakcji addycji rodników $\cdot\text{CH}_3$, $\cdot\text{CH}_2\text{F}$, $\cdot\text{CHF}_2$ i $\cdot\text{CF}_3$ do wiązań podwójnych; k_e = stała szybkości reakcji addycji do etylenu.⁵⁵

Rodnik	$\overset{\alpha}{\text{C}}\text{H}_2=\overset{\beta}{\text{C}}\text{HF}$		$\overset{\alpha}{\text{C}}\text{H}_2=\overset{\beta}{\text{C}}\text{F}_2$		$\overset{\alpha}{\text{C}}\text{HF}=\overset{\beta}{\text{C}}\text{F}_2$	
	$\alpha:\beta$	k_{α}/k_{β}	$\alpha:\beta$	k_{α}/k_{β}	$\alpha:\beta$	k_{α}/k_{β}
$\cdot\text{CH}_3$	1:0.2	1.1	-	-	1:2.1	5.8
$\cdot\text{CH}_2\text{F}$	1:0.3	0.4	1:0.4	-	1:2.0	-
$\cdot\text{CHF}_2$	1:0.2	0.4	1:0.1	0.1	1:0.9	0.3
$\cdot\text{CF}_3$	1:0.1	0.5	1:0.04	0.2	1:0.5	0.05

Różnica zatłoczenia sterycznego w trifluoroetylenie nie jest już tak znacząca jak dla fluoroetylenu lub 1,1-difluoroetylenu, dlatego addycja nukleofilowego rodnika $\cdot\text{CH}_3$ do trifluoroetylenu zachodzi na bardziej elektrofilowym atomie węgla (pozycja β), a elektrofilowego $\cdot\text{CF}_3$ na bardziej nukleofilowym (pozycja α). Niemniej, jak już wspomniano, taka tendencja występuje jedynie w wyjątkowych przypadkach. Warto jednak zaznaczyć, że istotnym aspektem w omawianym zagadnieniu jest nie tylko zatłoczenie steryczne olefiny, ale także zatłoczenie steryczne atakującego rodnika (tabela 10).⁵⁴

Tabela 10. Relatywna szybkość i regioselektywność reakcji $\cdot\text{CF}_3$ do fluoroetenu w 164°C; k_e = stała szybkości reakcji addycji do etylenu.⁵⁴

Rodnik	$\overset{\alpha}{\text{C}}\text{H}_2=\overset{\beta}{\text{C}}\text{H-F}$	
	$\alpha:\beta$	$2 k_{\alpha}/k_{\beta}$
$\cdot\text{CF}_3$	1:0.1	0.5
$\cdot\text{CF}_2\text{CF}_3$	1:0.06	0.6
$\cdot\text{CF}(\text{CF}_3)_2$	1:0.02	0.5
$\cdot\text{C}(\text{CF}_3)_3$	1:0.005	0.5

Zastosowanie w tej reakcji rodników perfluoroalkilowych o coraz większej zawadzie sterycznej ma swoje odzwierciedlenie w stosunku addycji do węgli α i β . Im większa zawada steryczna rodnika tym większa preferencja ataku rodnika na pozycję α , tendencję tę obrazuje doskonale porównanie stosunku addycji $\alpha:\beta$ dla rodników $\cdot\text{CF}_3$ (1:0.1) oraz $\cdot\text{C}(\text{CF}_3)_3$ (1:0.005). Należy również zwrócić uwagę na stałą wartość $2 k_{\alpha}/k_{\beta}$ przy zwiększającej się różnicy regioselektywności addycji rodnika do wiązania podwójnego, dla coraz bardziej sterycznie zatłoczonych rodników. Może ona wskazywać, że silna preferencja ataku na pozycję α może być przypisana specyficznej zawadzie sterycznej związanej z atakiem rodnika na pozycję β .

Warto również nadmienić, że w przypadku reakcji addycji rodników perfluoroalkilowych do alkenów, ich reaktywność jest większa niż wynikało by to z indywidualnych efektów wywołanych przez α -, β -, i γ -fluorowanie (tabela 11).⁵⁶ Obrazuje to doskonale przykład rodnika $\cdot\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ($k_{add} = 43 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$), którego reaktywność jest zdecydowanie większa niż wynikało by z sumy poszczególnych efektów spowodowanych przez podstawienie fluoru w pozycje α ($2.7 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$),

β ($0.52 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) i γ ($0.13 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$). Widać również, że wpływ podstawienia fluoru w pozycję α powoduje większy efekt niż dla pozostałych podstawień, prawdopodobnie przez silny efekt indukcyjny.

Tabela 11. Szybkość addycji rodników do wiązania podwójnego styrenu.⁵⁶

Rodnik	$k_{add} [\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}]$
$\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$0.12 \cdot 10^6$ (0.92)
$\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$	$0.13 \cdot 10^6$ (1)
$\cdot\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$0.52 \cdot 10^6$ (4)
$\cdot\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$2.7 \cdot 10^6$ (21)
$\cdot\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$	$43 \cdot 10^6$ (333)

Omawiane wyżej zależności i ogólne tendencje odnoszą się nie tylko do reakcji addycji rodnika do wiązania podwójnego, ale także potrójnego ze względu na duże podobieństwo charakteru obu tych wiązań (tabela 12).⁵⁵

Tabela 12. Porównanie regioselektywności addycji rodnika $\cdot\text{CF}_3$ do wiązania podwójnego i potrójnego.⁵⁵

α β $\text{CH}_2=\text{CH-X}$	$\alpha:\beta$	α β $\text{CH}_2\equiv\text{CH-X}$	$\alpha:\beta$
$\text{CH}_2=\text{CH-CH}_3$	1:0.09	$\text{CH}_2\equiv\text{CH-CH}_3$	1:0.2
$\text{CH}_2=\text{CH-CF}_3$	1:0.02	$\text{CH}_2\equiv\text{CH-CF}_3$	1:0.07

Zarówno dla olefin jak i alkinów terminalnych atak rodnika następuje preferencyjnie na atom węgla α , oznacza to, że efekt steryczny, dyskutowany wcześniej, nie jest jedynie „fizyczną przeszkodą”, ale występuje na skutek odpychania podstawnika przyłączonego do wiązania wielokrotnego z atakującym pozycję β rodnikiem. Wzajemne odpychanie pomiędzy rodnikiem, a podstawnikiem będzie podobne, zarówno dla olefiny jak i alkinu, stąd ta sama tendencja ataku rodnika dla obu tych przypadków.

Mogłoby się wydawać, że istotnym czynnikiem wpływającym na selektywność i szybkość addycji do wiązania wielokrotnego, będzie stabilizacja nowo powstałego rodnika przez delokalizację elektronu, jednak liczne przykłady literaturowe tego nie potwierdzają (tabela 8 i 13).

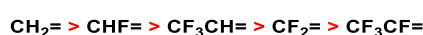
Tabela 13. Prawdopodobna stabilizacja rezonansowa adduktu rodnika. k_e = stała szybkości reakcji addycji do etylenu.⁵⁴

$\text{CF}_3\cdot + \text{CH}_2=\text{CH-X} \longrightarrow \text{CF}_3\text{CH}_2\cdot\text{CH-X}$				
-X	Postulowane struktury rezonansowe	k/k_e	$\log A [\text{L}/(\text{mol} \cdot \text{s})]$	$E_A [\text{kcal/mol}]$
-H	$\text{CF}_3\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2$	1	8.0	2.9
-F	$\text{CF}_3\text{CH}_2\cdot\text{CH-F} \longleftrightarrow \text{CF}_3\text{CH}_2\text{-}\bar{\text{C}}\text{H-F}^+$	0.5	7.9	3.3
-Cl	$\text{CF}_3\text{CH}_2\cdot\text{CH-Br} \longleftrightarrow \text{CF}_3\text{CH}_2\text{-}\bar{\text{C}}\text{H-Br}^+$	1.3	7.8	2.3
-Br	$\text{CF}_3\text{CH}_2\cdot\text{CH-Cl} \longleftrightarrow \text{CF}_3\text{CH}_2\text{-}\bar{\text{C}}\text{H-Cl}^+$	1.2	7.8	2.2
-CN	$\text{CF}_3\text{CH}_2\cdot\text{CH-C}\equiv\text{N} \longleftrightarrow \text{CF}_3\text{CH}_2\text{-CH=C=N}^{\cdot}$	0.7	7.4	2.1
-C(O)CH ₃	$\text{CF}_3\text{CH}_2\cdot\text{CH-C}(\text{CH}_3)=\text{O} \longleftrightarrow \text{CF}_3\text{CH}_2\text{-CH=C}(\text{CH}_3)\text{-O}^{\cdot}$	2.1	7.9	1.8

Niezależnie od możliwości (lub braku) stabilizacji rezonansowej nowopowstałego rodnika, addycja przebiega preferencyjnie na węglu α , jednak trudno mówić tu o wyraźnych tendencjach ataku rodnika w przypadku możliwej delokalizacji. Stąd uznaje się, że addycja rodnika $\cdot\text{CF}_3$ przebiega, na niepodstawionym końcu, zwykle, wyłącznie ze względów sterycznych.⁵⁴ Jeśli chodzi zaś o różnicę szybkości reakcji, warto odnotować zwiększoną szybkość addycji w przypadku ataku rodnika (zarówno $\cdot\text{CH}_3$ jak i $\cdot\text{CF}_3$) na butadien (tabela 8), w stosunku do analogicznych olefin zawierających heteroatom - grupy nitrylową oraz karbonylową (tabela 13). Można podejrzewać, że delokalizacja elektronu w układzie wiązań π C-C może być czynnikiem, który istotnie wpływa na szybkość reakcji addycji

rodnika. Jednak, podobna tendencja nie koniecznie musi się ujawniać w układzie wiązań zawierających bardziej elektroujemny heteroatom np. N lub O, o mniejszej zdolności do donacji elektronów. Innymi słowy, podstawniki zawierające wiązania π C-C (np. $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{Ph}$), które mają zdolność nakładania się z orbitalem SOMO, zwiększają szybkość reakcji addycji na niepodstawionym końcu.⁵⁴ W przypadku związków winylowych zawierających grupy z wolnymi parami elektronowymi, wykazują one jedynie bardzo słaby efekt rezonansowy.

Szczególną rolę w szybkości addycji rodników do wiązań wielokrotnych ma polarność użytych reagentów. Reakcje addycji rodnikowej są zwykle silnie egzotermiczne, co oznacza że mają wczesny stan przejściowy stabilizowany przez polaryzację.⁵⁷ Rodniki węglowodorowe ze względu na ich nukleofilowy charakter reagują szybciej z olefinami podstawionymi grupami elektronoakceptorowymi, podczas gdy addycja elektrofilowych rodników perfluorowanych np. $\cdot\text{CF}_3$ jest ułatwiona przez podstawniki elektrodonorowe (rysunek 16).⁵⁵



Rysunek 16. Relatywna szybkość ataku rodnika $\cdot\text{CF}_3$ na wiązanie podwójne o różnej polarności.

Grupa $-\text{CF}_3$ dezaktywuje pozycję do której jest przyłączona bardziej niż pojedynczy atom fluoru, jednak wpływ dwóch atomów fluoru jest większy niż grupy trifluorometylowej. Dobrze widać wpływ charakteru elektronowego podstawnika na szybkość reakcji, porównując stałe szybkości reakcji dla addycji $n\text{-}\cdot\text{C}_8\text{F}_{17}$ do szeregu pochodnych styrenu (tabela 14).⁵⁷

Tabela 14. Porównanie kinetycznych stałych dla reakcji $n\text{-}\cdot\text{C}_8\text{F}_{17}$ z wybranymi alkenami.⁵⁷

alken	k_H/k_{add}	$k_{add} [\text{M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}]$	k_{add}^{rel}	σ
4-metoksystyren	3.12	$6.5 \cdot 10^7$	1.41	-0.28
4-metylostyren	3.31	$6.1 \cdot 10^7$	1.33	-0.14
styren	4.40	$4.6 \cdot 10^7$	1.00	0
4-chlorostyren	5.69	$3.6 \cdot 10^7$	0.77	0.24
4-(trifluorometylo)styren	8.26	$2.5 \cdot 10^7$	0.53	0.54

Szybkość reakcji addycji dla elektrofilowego rodnika $n\text{-}\cdot\text{C}_8\text{F}_{17}$ rośnie wraz ze wzrostem nukleofilowego charakteru wiązania C=C. W tym przypadku szybkość addycji jest największa dla reakcji rodnika perfluorowanego z najbardziej nukleofilowym spośród badanych związków, czyli 4-metoksystyrenem ($k_{add} = 6.5 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$). Uwidacznia to silnie elektrofilowy charakter n -alkilowych rodników perfluorowanych, które wykazują dużą reaktywność w reakcjach addycji do wiązań wielokrotnych.

Ostatnim parametrem istotnym w kontekście tego typu reakcji jest efekt rozpuszczalnika. Jak można oczekiwać dla reakcji z polarnym stanem przejściowym, addycja rodnika perfluoroalkilowego przebiega szybciej w acetonitrylu niż w mniej polarnym 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroetanie (Freon 113) (tabela 15).⁴²

Tabela 15. Efekt rozpuszczalnika na szybkość reakcji addycji rodników perfluorowanych do wiązania do styrenu i pentafluorostyrenu.⁴²

Rodnik	Alken	$k_{add} [\text{M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}]$		$k_{add}(\text{CH}_3\text{CN})/k_{add}(\text{F113})$
		CH ₃ CN	F113	
$\cdot\text{CF}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}_2$	$17.1 \cdot 10^7$	$5.3 \cdot 10^7$	3.2
$\cdot\text{CF}_2\text{CF}_3$		$12.7 \cdot 10^7$	$7.9 \cdot 10^7$	1.6
$\cdot\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$		$10.8 \cdot 10^7$	$4.3 \cdot 10^7$	2.5
$\cdot\text{CF}_3$	$\text{C}_6\text{F}_5\text{CH}=\text{CH}_2$	$3.3 \cdot 10^7$	$2.6 \cdot 10^7$	1.3
$\cdot\text{CF}_2\text{CF}_3$		$2.8 \cdot 10^7$	$2.3 \cdot 10^7$	1.2
$\cdot\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$		$2.7 \cdot 10^7$	$1.3 \cdot 10^7$	2.1

Różnicę szybkości reakcji dla poszczególnych rozpuszczalników widać zwłaszcza w przypadku bardziej bogatego w elektrony styrenu, niemniej, niezależnie od tego jak bogaty w elektrony jest układ wiązań wielokrotnych, szybkość reakcji jest zawsze większa w bardziej polarnym rozpuszczalniku.

Generalnie można przyjąć, że czynniki steryczne takie jak: zawada steryczna generowana przez podstawniki przyłączone do wiązania wielokrotnego oraz zawada steryczna atakującego rodnika, kontrolują regioselektywność addycji rodnika do wiązania wielokrotnego. Skutkuje to, preferencyjną, addycją rodnika do terminalnego atomu węgla, niezależnie od natury atakującego rodnika (tzn. jego nukleofilowości czy elektrofilowości) oraz tego czy wiązanie wielokrotne jest bogate w elektrony czy nie. Stabilizacja powstałego rodnika, również nie wpływa na samą regiochemię reakcji. Szybkość addycji rodnika jest z kolei determinowana przez czynniki elektronowe w tym, głównie naturę reagentów i polarność użytego rozpuszczalnika. Opisane wyżej tendencje odnoszą się zarówno do reakcji addycji do wiązań podwójnych jak i potrójnych. W przypadku wewnętrznych alkenów i alkinów problem regioselektywności staje się o wiele bardziej złożony, a w konsekwencji o wiele trudniejszy do przewidzenia, niż w przypadku monopodstawionych odpowiedników.^{54,55,58}

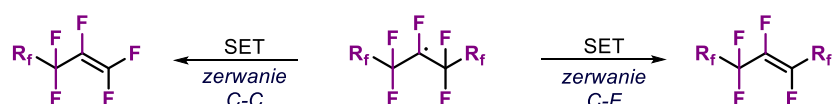
5.4.2. Terminacja rodników perfluoroalkilowych

Oprócz addycji rodników perfluoroalkilowych do wiązań wielokrotnych w mieszaninie reakcyjnej, zachodzą także procesy terminacji tychże rodników. Ogólnie rzecz ujmując, terminacja rodników perfluoroalkilowych może przebiegać na drodze dimeryzacji lub transferu rodnika obejmującego zerwanie wiązania C-C lub C-F (schemat 6).¹¹

a) Dimeryzacja



b) Transfer rodnika obejmujący zerwanie wiązania C-C lub C-F

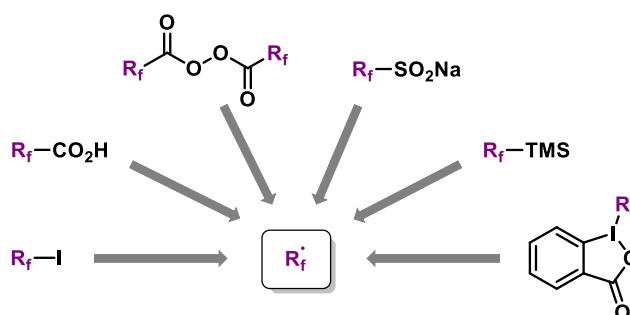


Schemat 6. Możliwe ścieżki terminacji rodników perfluoroalkilowych.

Dimeryzacja rodnika perfluoroalkilowego jest najczęstszą drogą terminacji, zwłaszcza dla rodników pierwszorzędowych. Terminacja na drodze zerwania wiązania jest mniej prawdopodobna, ponieważ wymaga ona większej energii aktywacji, szczególnie w wypadku rozerwania wiązania C-F. W przypadku rodników drugorzędowych, a szczególnie trzeciorzędowych obserwuje się długi czas życia rodnika z uwagi na wspomniane wcześniej przesłanianie rodnikowego centrum przez atomy fluoru, co efektywnie hamuje proces ewentualnej terminacji (zarówno na drodze dimeryzacji, jak i dysproporcjonowania przez transfer rodnika).

5.5. Metody generowania rodników perfluoroalkilowych

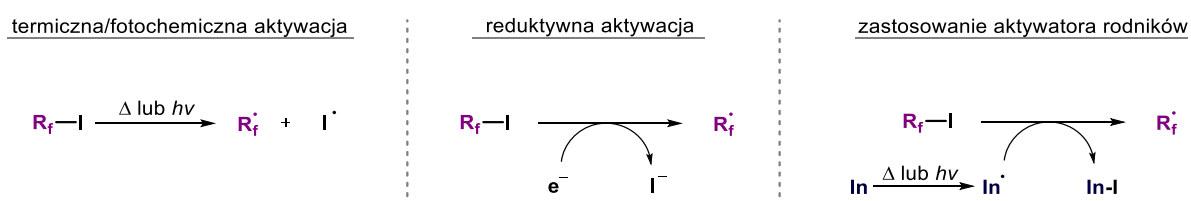
Istnieje wiele metod generowania perfluoroalkilowych rodników. Najbardziej popularnym i powszechnym prekursorem są tania jodki perfluoroalkilowe. Jednak, rodniki tego typu mogą być generowane również m.in. z kwasów perfluoroalkilowych, nadtlenków,⁵⁹ perfluorowanych pochodnych sulfonianów sodu⁶⁰, a także popularnych związków fluorujących takich jak odczynnik Togniego czy Rupperta-Prakasha oraz ich pochodnych^{61,62} (rysunek 17).^{11,63}



Rysunek 17. Popularne źródła rodników perfluoroalkilowych.

Obecnie, handlowo dostępny jest szeroki wybór jodków perfluoroalkilowych, zarówno o strukturze liniowej jak i rozgałęzionej. Zastosowanie jodków w reakcjach m.in. addycji do wiązań wielokrotnych wiąże się z wysoką ekonomią atomową procesu oraz w wielu przypadkach, także z łatwością zastosowania tego typu odczynników.

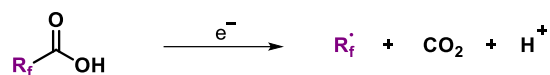
Homolityczny rozpad wiązania C-I w jodkach perfluorowanych może być indukowany przez czynniki takie jak: światło, ogrzewanie, inicjatory rodnikowe oraz zastosowanie niskowalencyjnych metali (schemat 7).^{11,63} W przypadku zarówno termicznego, jak i fotochemicznego inicjowania rodników, proces zwykle wymaga długiego czasu prowadzenia reakcji, czemu towarzyszą liczne reakcje uboczne. Dodatkowo, termiczne generowanie rodników perfluoroalkilowych często wymaga wysokiej temperatury. Możliwe jest również prowadzenie reakcji stosując katalizę fotoredoks. Generowanie rodników odbywa się zwykle w łagodnych warunkach, jednak w przypadku zastosowania katalizatorów metalicznych opartych o metale przejściowe, konieczne jest użycie drogich katalizatorów miedziowych, irydowych lub rutenowych. Typowe katalizatory tego typu są zwykle kompleksami polipirydylowymi, zdolnymi do przenoszenia ładunku między metalem, a ligandem (ang. *Metal-Ligand Charge Transfer*, MLCT).⁶⁴ Alternatywnie, istnieje możliwość inicjowania reakcji z wyłączeniem katalizatorów metalicznych, stosując barwniki organiczne lub duże cząsteczki organiczne takie jak eosyna Y czy rodamina B.^{64,65} Rodniki można generować, także na drodze elektrochemicznej, zarówno poprzez utlenienie jak i redukcję, przy czym najbardziej popularna jest metoda oparta na redukcji.¹¹ Warto odnotować, że potencjał redukcji halogenków perfluorowanych jest dosyć niski ze względu na dużą elektroujemność fluoru, stąd duża łatwość redukcji tych związków.⁶³



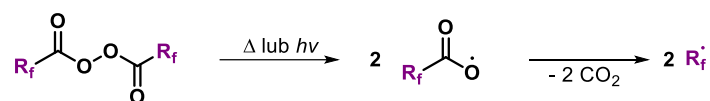
Schemat 7. Metody generowania rodników perfluoroalkilowych z jodków perfluoroalkilowych.

W przypadku mniej popularnych kwasów perfluoroalkilowych oraz nadtlenków, możliwości aktywacji są nieco mniejsze. Rodniki perfluoroalkilowe mogą być generowane z odpowiednich kwasów poprzez reakcje transferu elektronu na drodze elektrochemicznej bądź np. przekazane elektronu z cząsteczki XeF₂ (schemat 8, a).⁶³ W przypadku nadtlenków, aktywacja zwykle polega na termicznym lub fotochemicznym rozerwaniu wiązania O-O, a następnie rozpadzie utworzonych rodników z wydzielaniem dwutlenku węgla oraz utworzeniem nowego rodnika perfluoroalkilowego (schemat 8, b).^{59,63}

a) generowanie rodników z kwasów perfluoroalkilowych



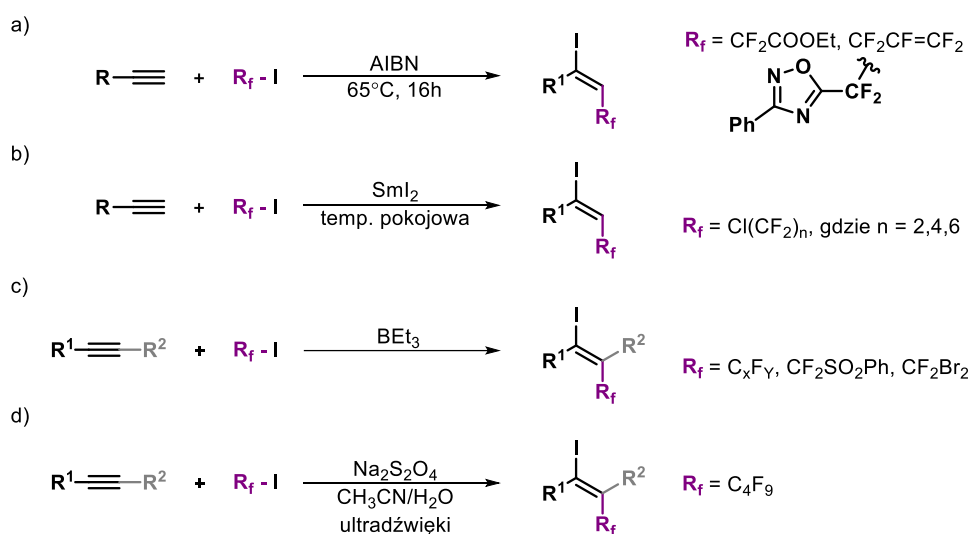
b) generowanie rodników perfluoroalkilowych z nadtlenków



Schemat 8. Metody generowania rodników perfluoroalkilowych z kwasów i nadtlenków.

5.6. Reakcje jodoperfluoroalkilowania alkinów

Pionierska praca w dziedzinie reakcji jodoperfluoroalkilowania została opublikowana w 1950 r. przez Haszeldine.⁶⁶ Opisał on reakcję generowania rodnika trifluorometylowego z trifluorodometanu, a następnie jego addycję do acetylenu po wystawieniu próbki na działanie światła w zakresie UV, a także na drodze reakcji termicznej. Możliwości stosowania tego typu reakcji w tamtym czasie były jednak mocno ograniczone. Ogromny postęp został odnotowany w ciągu ostatnich, ponad 60 lat. W przypadku reakcji tworzenia rodnika z jodków perfluoroalkilowych, a następnie ich addycji do wiązania potrójnego, reakcje te ograniczają się głównie do bogatych w elektrony terminalnych alkinów, niemniej sam sposób generowania rodników jest bardzo szeroki. Część metod tworzenia jodoperfluoroalkenów opiera się o zastosowanie inicjatorów rodnikowych, m.in. AIBN,^{67,68} SmI₂,⁶⁹ BEt₃^{70,71} czy Na₂S₂O₄⁷² (schemat 9).

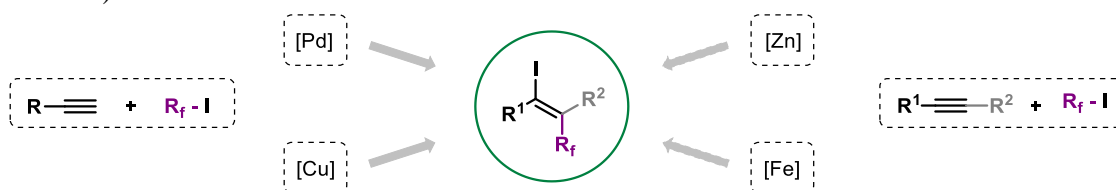


Schemat 9. Zastosowanie inicjatorów rodnikowych w reakcjach jodoperfluorowania alkinów.

W przypadku reakcji z użyciem AIBN jako inicjatora rodnikowego (schemat 9, a), reakcje były prowadzone w 65°C bez użycia rozpuszczalnika.^{67,68} Zastosowanie jodku CF₂=CFCF₂I pozwalało na uzyskiwanie produktów z umiarkowanymi wydajnościami 42-75% zwykle jako mieszaniny izomerów *E* i *Z* w stosunku 1:1.⁶⁸ W przypadku późniejszej pracy zespołu Wu, stereoselektywność reakcji dla poszczególnych alkinów była o wiele wyższa. Dla reakcji fenyloacetyleny z jododifluoroocetanem etylu otrzymano jedynie izomer *E* z bardzo dobrą wydajnością 85%.⁶⁷ Oprócz tego, dla reakcji generowania rodników perfluoroalkilowych i następczej addycji do wiązań potrójnych, opisano możliwość zastosowania, innych, silnych donorów elektronu jak np. jodku samaru SmI₂ (schemat 9, b). Dla reakcji fenyloacetyleny uzyskiwano produkt z niską wydajnością 30%, przy wysokiej stereoselektywności (*E*:*Z*, 93:7).⁶⁹ W przypadku zastosowania BEt₃ jako inicjatora rodnikowego, możliwe jest wykorzystanie dwóch wariantów reakcji. Opisano możliwości prowadzenia tego typu przekształceń, zarówno w atmosferze gazu obojętnego, jak i na powietrzu, przy czym, jedynie, dla pierwszego wariantu autorzy udowodnili możliwość zastosowania opisanych warunków, także dla bardziej wymagających alkinów wewnętrznych (schemat 9, c).^{70,71} Jodoperfluoroalkilowanie może przebiegać, także w warunkach reakcji międzyfazowej z zastosowaniem ultradźwięków oraz Na₂S₂O₄ jako inicjatora rodnikowego, zarówno dla alkinów terminalnych jak i wewnętrznych (schemat 9, d).⁷²

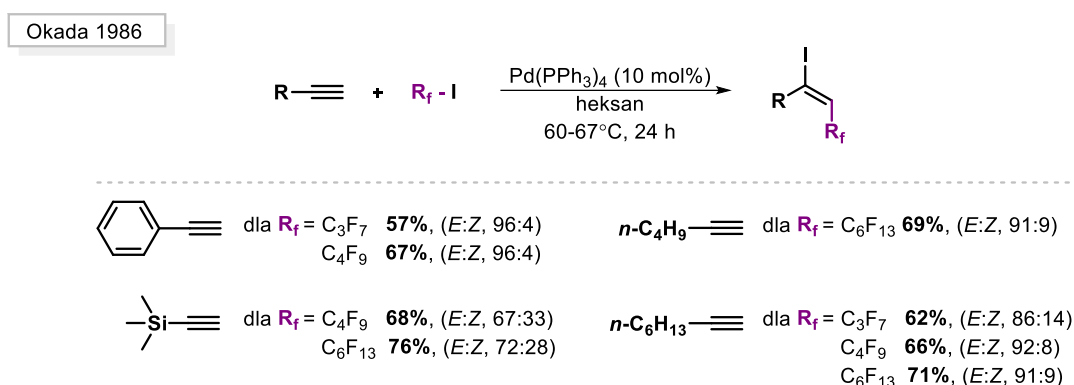
Ze względu na ograniczony zakres stosowalności inicjatorów rodnikowych w reakcjach jodoperfluoroalkilowania, w ciągu ostatnich kilku dekad opracowano szereg metod otrzymywania

fluorowanych jodków winylowych na drodze reakcji z metalami przejściowymi (rysunek 18).⁷³⁻⁷⁸



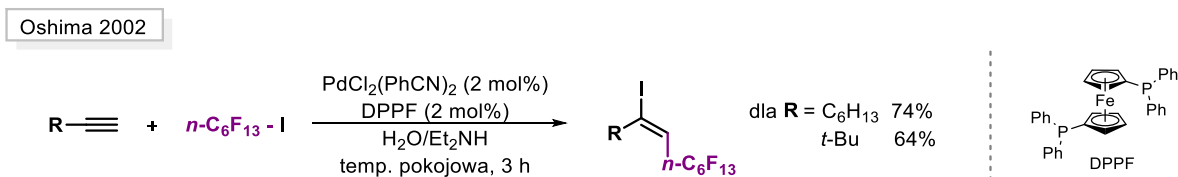
Rysunek 18. Reakcje jodoperfluoroalkilowania z zastosowaniem metali przejściowych.

Sz szczególnie użyteczne, zwłaszcza w kontekście później opracowanych reakcji multikomponentowych, okazało się zastosowanie palladu jako inicjatora rodnikowego dla tego typu przekształceń. Pierwsza opublikowana metoda wykorzystująca związki palladu do inicjowania omawianych reakcji rodnikowych pochodzi z 1986 r. (schemat 10).⁷³



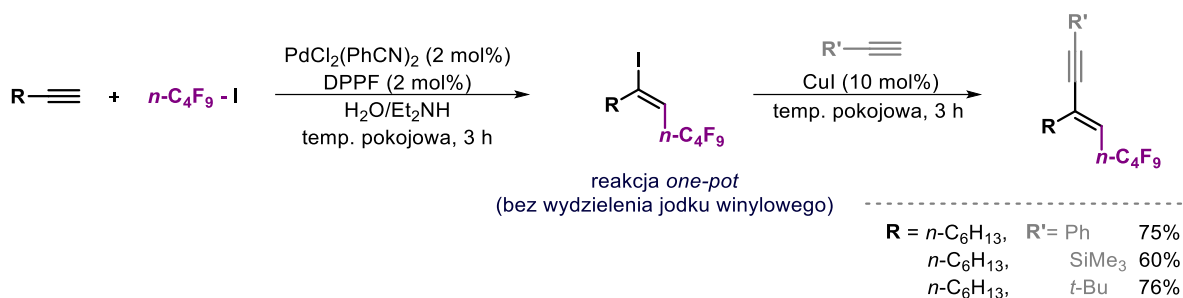
Schemat 10. Katalizowane palladem perfluoroalkilowanie alkinów.

Opisano w niej możliwość prowadzenia reakcji z zastosowaniem Pd(0), jednak sama reakcja wymagała dużego dodatku katalizatora, podwyższonej temperatury oraz długiego czasu prowadzenia reakcji. Produkty uzyskano z umiarkowanymi wydajnościami, jednak z dosyć dużym nadmiarem izomeru *E* względem *Z*. Potwierdzono również, rodnikowy charakter tej reakcji, poprzez użycie *para*-dinitrobenzenu jako wygaszacza rodników, którego dodatek powodował spowolnienie reakcji. Znaczne rozwinięcie tej metody zaprezentowano w 2002 r. (schemat 11).⁷⁴



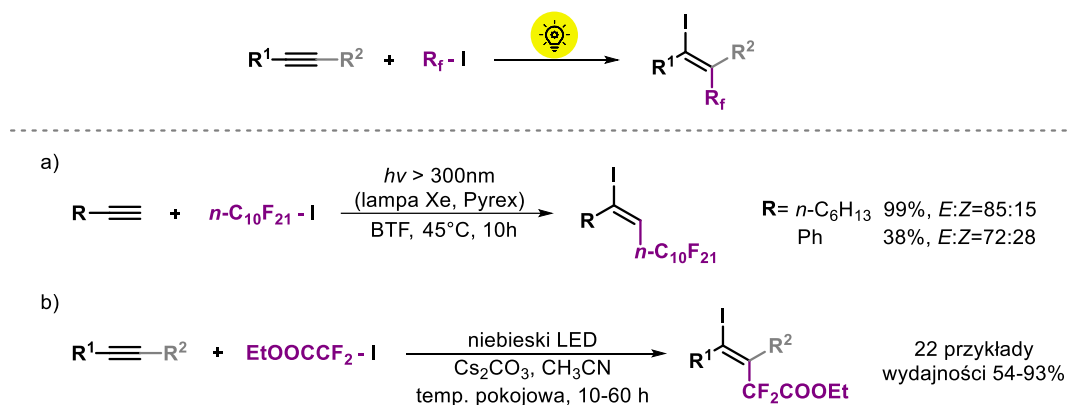
Schemat 11. Katalizowane palladem jodoperfluoroalkilowanie alkinów prowadzone w warunkach wodnych.

Zaprezentowano możliwość prowadzenia reakcji jodoperfluoroalkilowania alkinów w warunkach wodnych w temperaturze pokojowej z zastosowaniem katalitycznej ilości palladu. Niestety, autorzy nie określili dokładnego zakresu stosowalności tej metody, a jedynie zarysowali możliwość prowadzenia reakcji w opisanych warunkach. Niemniej, udowodnili oni, że katalizator palladowy pozostaje wciąż aktywny w mieszaninie reakcyjnej po zakończeniu reakcji jodoperfluoroalkilowania. Otrzymany jodek winylowy można poddać dalszej funkcjonalizacji bez konieczności jego uprzedniego wydzielenia, przy udziale katalizatora obecnego w mieszaninie (schemat 12).



Schemat 12. Reakcja typu *one-pot*: jodoperfluoroalkilowania alkinu z następczym sprzężaniem typu Sonogashira.

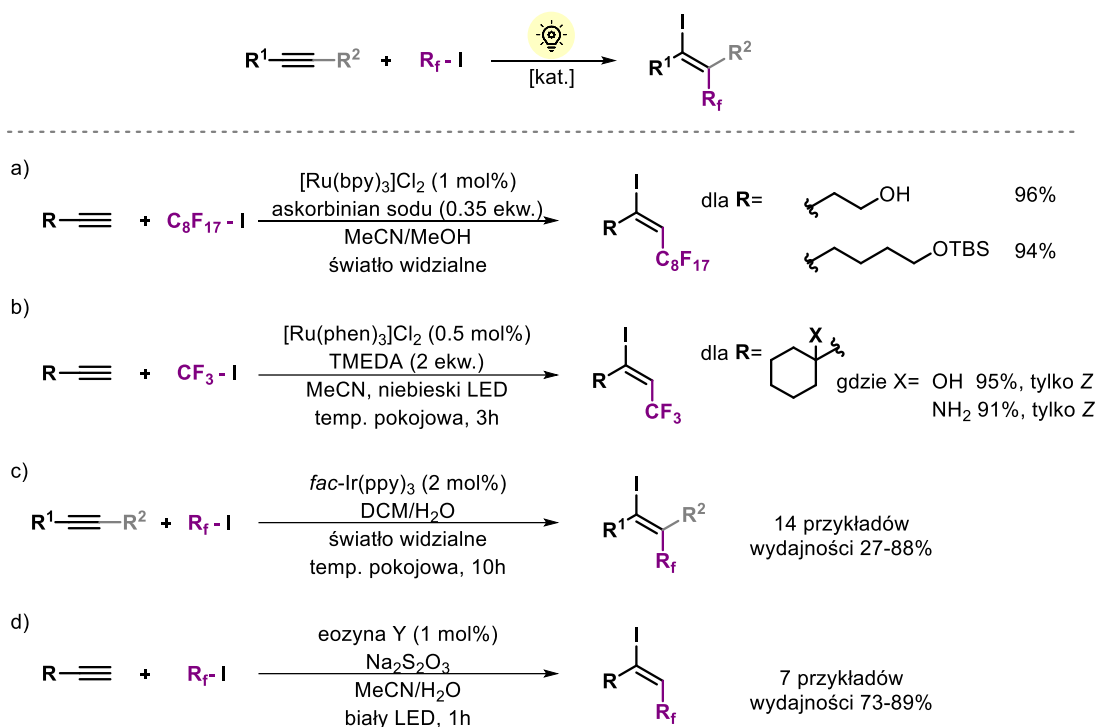
Ponieważ jodki perfluoroalkilowe są zdolne do absorpcji światła w zakresie UV oraz bliskim UV,⁷⁹ reakcja inicjowania rodnika perfluoroalkilowego poprzez homolityczny rozkład wiązania R_f-I może następować, także pod wpływem światła. Do tej pory opisano takie metodologie, głównie dla reakcji terminalnych alkinów, prowadzące do uzyskania winylowych jodków perfluoroalkilowych, jednak znane są również przykłady tego typu reakcji dla alkinów wewnętrznych (schemat 13).^{79,80}



Schemat 13. Fotoindukowane reakcje jodoperfluoroalkilowania alkinów.

W przypadku pracy z 2004 roku (schemat 13, a) autorzy opisali możliwość fotoindukowanego generowania rodników perfluoroalkilowych (za pomocą lampy ksenonowej) i ich naspępczej addycji do szeregu nienasyconych związków w tym także alkinów terminalnych.⁷⁹ Zakres stosowalności, w tym wypadku, nie został odpowiednio zbadany, a wydajność dla fenyloacetyleny jest niska (38%), podobnie stereoselektywność (*E:Z*, 72:28). Pojawiła się również możliwość prowadzenia reakcji jododifluoroalkilowania alkinów w reakcji indukowanej światłem niebieskim (schemat 13, b).⁸⁰ Autorzy opisali nie tylko możliwość stosowania alkinów terminalnych, ale również bardziej wymagających alkinów wewnętrznych, na ogół z wysokimi wydajnościami i dobrą stereoselektywnością. Opisano również możliwość prowadzenia reakcji 1-fenyl-1-propynu z jododifluoroocetanem etylu w świetle widzialnym, jednak z bardzo małą wydajnością (11% po 24 godzinach).

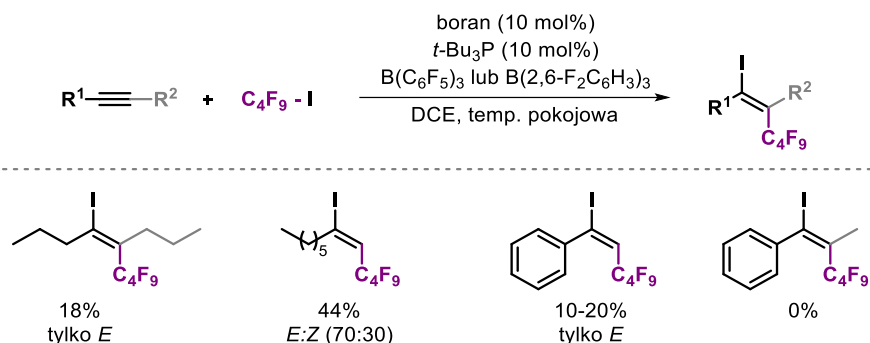
Oprócz reakcji fotoindukowanych, bardzo istotne są również reakcje fotokatalityczne, katalizowane zarówno kompleksami metali przejściowych jak i z barwnikami (schemat 14).⁸¹⁻⁸⁴



Schemat 14. Fotokatalityczne reakcje jodoperfluoroalkilowania.

Warianty fotokatalityczne opisane w literaturze obejmują, głównie, reakcje terminalnych alkinów. Opracowane metody pozwalają na przeprowadzenie reakcji jodoperfluoroalkilowania w bardzo łagodnych warunkach (temperatura pokojowa), a w przeciwieństwie do opisanych wcześniej reakcji fotoidukowanych, wymagają o wiele krótszego czasu prowadzenia reakcji. W 2012 r. zespół Stephensona, zaprezentował możliwość prowadzenia fotokatalitycznej reakcji jodoperfluoroalkilowania przy użyciu katalizatora rutenowego (schemat 14, a).⁸² Autorzy przedstawili jedynie dwa przykłady zastosowania opracowanej metody dla reakcji alkinów, uzyskując produkty z bardzo dobrymi wydajnościami, ale słabą stereoselektywnością. W 2014 r. grupa Cho przedstawiła znaczne rozwinięcie tej metody (schemat 14, b).⁸¹ Autorzy przedstawili możliwość fotokatalitycznego jodotrifluorometylowania alkinów dla bardzo zróżnicowanych alkinów terminalnych (alifatycznych jak i aromatycznych), uzyskując na ogół produkty z dobrymi wydajnościami i stereoselektywnościami (dla części związków notowano powstawanie tylko jednego izomeru). W przypadku katalizy kompleksem irydu zaprezentowanym przez grupę Ko, istnieje możliwość zastosowania w reakcji także alkinów wewnętrznych, jednak reakcje tego typu odznaczają się słabymi wydajnościami.⁸⁴ W literaturze opisano również wariant jodoperfluoroalkilowania niewymagający stosowania metali przejściowych w którym jako katalizator zastosowano eozynę Y.⁸³ Reakcją prowadzono w warunkach wodnych z użyciem alkinów terminalnych o zróżnicowanej budowie. Ponadto, autorzy wykazali, że nie jest to rodnikowa reakcja łańcuchowa, a proces ten wymaga naświetlania mieszaniny reakcyjnej światłem widzialnym.

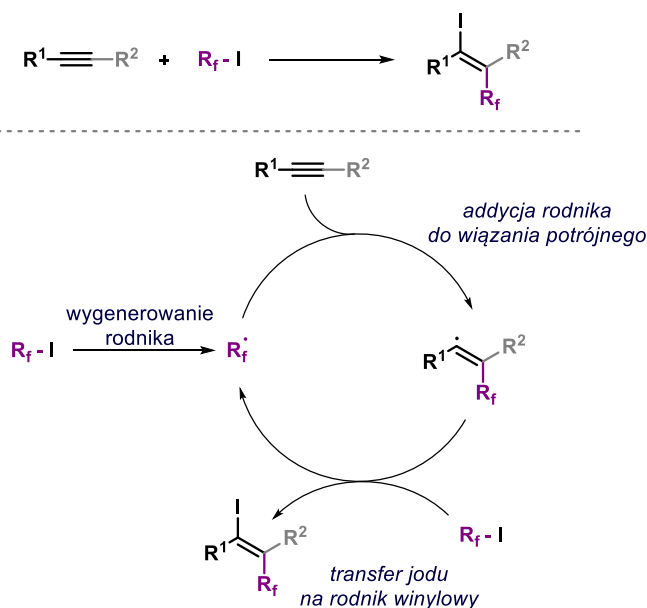
W literaturze pojawiły się również badania nad możliwością przeprowadzania tego typu przekształceń wykorzystując sfrustrowane pary Lewisa (ang. *Frustrated Lewis Pairs, FLP*) (schemat 15).^{85,86}



Schemat 15. Jodoperfluoroalkilowanie alkinów za pomocą FLP.

W zaprezentowanej metodzie autorzy skupili się głównie na wykorzystaniu alkenów do tworzenia alkanów z grupami perfluoroalkilowymi.⁸⁶ Zastosowanie opracowanych warunków co prawda pozwala na otrzymywanie jodków winylowych, jednak wydajności takiego procesu są bardzo niskie, a w przypadku 1-fenyl-1-propynu nie uzyskanożądanego jodku winylowego.

Istnieje pewna niekonsekwencja w nazewnictwie mechanizmu reakcji jodoperfluoroalkilowania alkinów. Określana jest ona jako reakcja o mechanizmie SET (ang. *Single Electron Transfer*)⁸⁷ lub ATRA (ang. *Atom Transfer Radical Addition*).^{77,82} Sam mechanizm reakcji można łatwo ujednoczyć do prostego schematu (schemat 16).



Schemat 16. Mechanizm reakcji jodoperfluoroalkilowania alkinów.

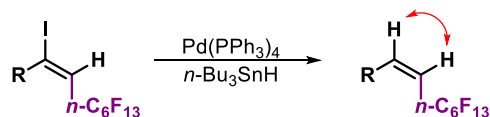
Pierwszym etapem jest homolityczny rozpad wiązania C-I jodku perfluoroalkilowego (najczęściej z udziałem inicjatora rodnikowego) z utworzeniem elektrofilowego rodnika perfluoroalkilowego, który następnie ulega addycji do wiązania potrójnego. W wyniku addycji powstaje rodnik winylowy, który reaguje z kolejną cząsteczką jodku perfluoroalkilowego, tworząc produkt i odtwarzając rodnik perfluoroalkilowy (wchodzący w następny cykl lub ulegający terminacji na inny sposób). Ze względu na elektrofilową naturę rodników perfluoroalkilowych, obecnie najbardziej istotnymi partnerami reakcji addycji do wiązań wielokrotnych są preferencyjnie bogate w elektrony układy π -elektronowe (olefiny, alkiiny, niektóre związki aromatyczne, enaminy, enolany).^{11,63}

Konfigurację powstałych jodków określa się najczęściej w oparciu o badania NMR. Otrzymany jodek winylowy, zwykle redukuje się zastępując jod atomem wodoru, a następnie na podstawie

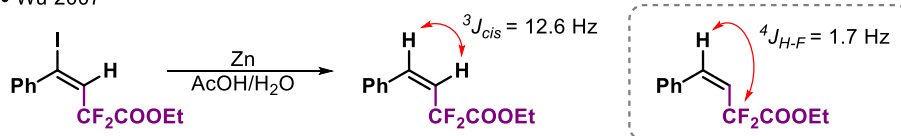
odpowiednich stałych sprzężenia określa się konfigurację związku. Do redukcji jodku można użyć Pd(0) z odczynnikami cynoorganicznymi, albo zastosować tańszą i łatwiejszą procedurę stosując np. cynk w obecności kwasu octowego (schemat 17, a).^{67,70} Inną metodą zaproponowaną przez zespół Hu, jest zastosowanie reakcji sprzęgania uzyskanego jodku winylowego z odpowiednim kwasem boronowym i określenie konfiguracji na podstawie jądrowego efektu Overhausera (ang. *Nuclear Overhauser Effect*, NOE) (schemat 17, b).⁷¹

a) zastosowanie stałych sprzężeń do określenia struktury

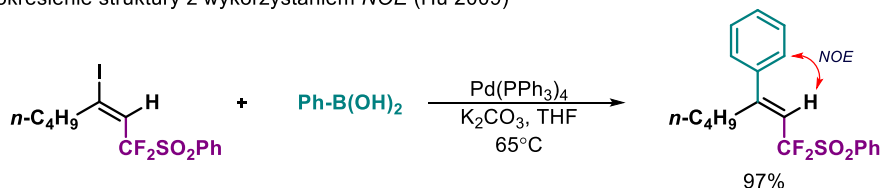
• Utimoto 1989



• Wu 2007



b) określenie struktury z wykorzystaniem NOE (Hu 2009)

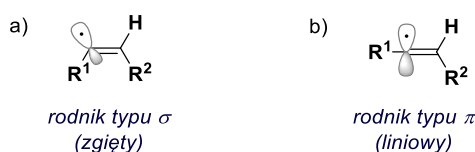


Schemat 17. Określanie konfiguracji jodków winylowych.

5.7. Rodniki winylowe

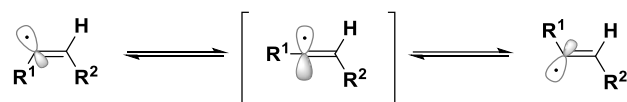
5.7.1. Struktura rodników winylowych

Rodniki winylowe mają strukturę zgiętą, bądź liniową i zwykle określane są odpowiednio jako rodniki typu σ lub π (rysunek 19). Określenia σ i π odnoszą się do obecności lub braku charakteru s na pojedynczo obsadzonym orbitalu molekularnym MO.⁸⁸⁻⁹¹ W przypadku rodnika typu σ niesparowany elektron zajmuje orbital o hybrydyzacji sp^2 znajdujący się w płaszczyźnie wiązania podwójnego. Natomiast, dla rodników typu π niesparowany elektron zajmuje orbital p atomu węgla (także w płaszczyźnie wiązania podwójnego), atom węgla posiadający ten niesparowany elektron ma za to hybrydyzację sp .⁹²



Rysunek 19. Klasyfikacja rodników winylowych.

O charakterze danego rodnika decydują przede wszystkim podstawniki – szczególnie istotne są podstawniki w pozycji α względem centrum rodnikowego, efekt wywierany przez β -podstawniki nie jest już tak znaczący.^{88,90} Rodniki winylowe z podstawnikami α -alkilowymi, α -alkoksyłowymi, α -acylowymi, α -hydroksylowymi, α -halogenowymi oraz wodorem bądź tiolem w pozycji α są klasyfikowane jako rodniki typu σ .⁸⁸⁻⁹⁰ Tego typu struktury znane są z niskiej bariery rotacji co skutkuje szybką inwersją między formami E i Z przez strukturę liniową (schemat 18).

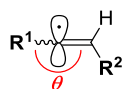


SOMO leży w płaszczyźnie wiązań H-C-R^2

Schemat 18. Inwersja rodników typu σ .

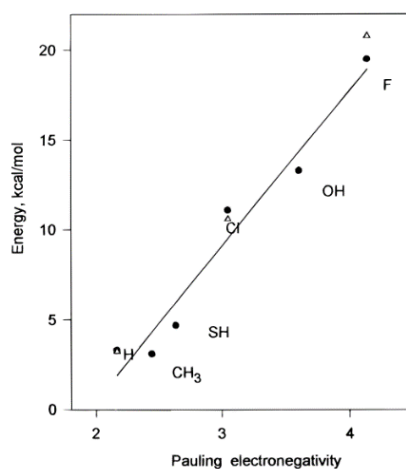
Dla rodników alkilowych bariera rotacji wynosi 1 kcal/mol, a ogólnie dla rodników winylowych przyjmuje się zwykle, że jest to wartość 3 kcal/mol (12.5 kJ/mol).^{90,93} Istnieją szczegółowe badania EPR wskazujące że, rodniki winylowe typu σ gwałtownie ulegają interkonwersji na poziomie $4 \cdot 10^{10} \text{ s}^{-1}$ w 300 K (27°C) przez barierę inwersji 3 kcal/mol,⁹⁰ np. dla rodnika 1-metylowinyloвого czas życia poszczególnych konfiguracji utrzymuje się na poziomie $3 \cdot 10^{-8} \text{ s}$ do $3 \cdot 10^{-10} \text{ s}$; z barierą inwersji około 2 kcal/mol.⁹⁴ Struktura liniowa sp może być strukturą przejściową dla takiej inwersji, zamiast realnego stanu przejściowego (schemat 18).⁹⁰ Same rodniki typu σ są o wiele mniej stabilne od odpowiadających im anionów, wynika to z faktu, iż wolna para elektronowa anionu wykazuje większy charakter s w porównaniu do pojedynczego elektronu (który wykazuje bardziej charakter p).⁹⁵ Jednak, istnieją także rodniki o wyższej barierze energetycznej, dla których inwersja w warunkach reakcji może nie być możliwa, jak w przypadku rodnika α -fluorowinyloвого (tabela 16).^{88,90} Na przykładzie rodnika etylenowego widać jak wysoka może być bariera inwersji dla rodnika z fluorem w pozycji α (19.5 kcal/mol) oraz jak niewielki wpływ ma ten sam podstawnik, kiedy znajduje się w pozycji β (ok. 1.5 kcal/mol).⁹⁰ Ponadto trzeba dodać, że bariera inwersji może różnić się między interkonwersją form E w Z i odwrotnie. Dla rodnika β -fluoroetylenowego taka różnica, między energiami interkonwersji, wynosi 0.1 kcal/mol ($E \rightarrow Z$ 1.4 kcal/mol; $Z \rightarrow E$ 1.5 kcal/mol).

Tabela 16. Bariery aktywacji i kąty wiązań dla odpowiednich rodników typu σ , wyniki uzyskane za pomocą obliczeń DFT (BLYP/6-31G(d,p)//BLYP/6-31G(d,p) oraz dla wartości w nawiasach B3LYP/6-311G(2d,2p)//B3LYP/6-311G(2d,2p)⁹⁰



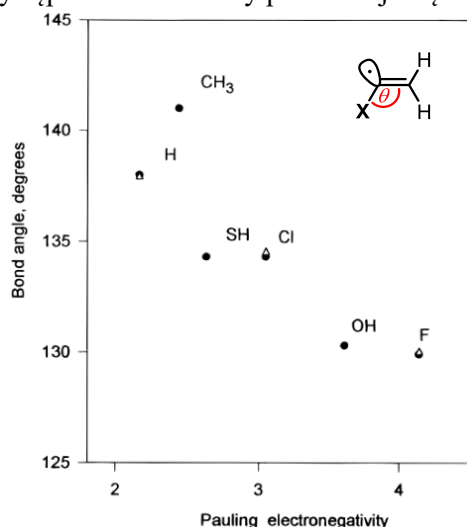
podstawienie	bariera energetyczna [kcal/mol]	kąt wiązania θ [°]
R ¹ =H, R ² =H	3.3 (3.2)	138.0 (137.9)
R ¹ =F, R ² =H	19.5 (20.8)	129.9 (130.0)
R ¹ =H, R ² =F	1.4 (<i>E</i> → <i>Z</i>); 1.5 (<i>Z</i> → <i>E</i>)	138.3 (<i>E</i>); 143.0 (<i>Z</i>)
R ¹ =Cl, R ² =H	11.1 (10.6)	134.3 (134.5)

Jak już wspomniano, elektronowa natura podstawnika w pozycji α , ma znaczący wpływ na wielkość bariery inwersji rodnika. Bariera inwersji rodników winylowych między formami *E* i *Z* znacząco rośnie wraz ze wzrostem elektroujemności podstawnika w pozycji α (wykres 1).



Wykres 1. Zależność bariery inwersji od elektroujemności dla podstawników α , uzyskane na podstawie obliczeń DFT (●) BLYP/6-31G-(d,p)//BLYP/6-31G(d,p); (Δ) B3LYP/6-311G(2d,2p)//B3LYP//6-311G(2d,2p).⁹⁰

Stąd, największą energię inwersji obserwuje się dla rodników α -fluorowych, zaś najmniejszą dla α -metylowych. Kąt wiązania na centrum rodnikowym szacuje się na zakres między 130°, a 150° (wykres 2), co jest wartością większą niż oczekiwania dla hybrydyzacji sp^2 i co może sugerować występowanie struktury pośredniej między zgiętą (120°), a liniową (180°).

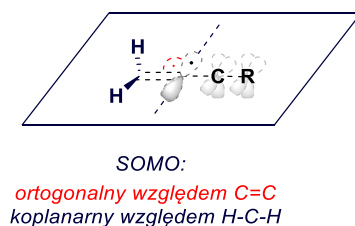


α -podstawnik	bariera energetyczna [kcal/mol]	kąt wiązania [°]
-H	3.3 (3.2)	138.0 (137.9)
-CH ₃	3.1	141.0
-SH	4.7	134.3
-Cl	11.1 (10.6)	134.3 (134.5)
-OH	13.3	130.3
-F	19.5 (20.8)	129.9 (130.0)

Wykres 2. Zależność kąta θ od elektroujemności podstawnika α , uzyskane na podstawie obliczeń DFT: (●) BLYP/6-31G-(d,p); (Δ) B3LYP/6-311G(2d,2p).⁹⁰

Generalnie można przyjąć, że kąt ten stopniowo zbliża się do normalnego kąta dla hybrydyzacji sp^2 wraz ze wzrostem elektroujemności podstawnika w pozycji α .^{90,96} Dlatego też, najmniejszy kąt wiązania θ jest obserwowany dla najbardziej elektroujemnego podstawnika -F (130 °), a wartość kąta rośnie wraz ze zmniejszeniem się elektroujemności podstawnika.

Rodnikami liniowymi (typu π) określa się rodniki podstawione grupami elektrododatnimi takimi jak np. grupy silylowe.^{96,97} Istnieje również grupa rodników, których liniowość budzi pewne kontrowersje. Do grupy tej należą rodniki z podstawnikami zawierającymi w swej strukturze wiązanie lub układ wiązań nienasyconych, teoretycznie, pozwalające na π -delokalizację elektronu, skutkującą maksymalną stabilizacją rezonansową (lepszym nałożeniem się orbitali), a tym samym narzucające liniowość strukturze (rysunek 20).^{88,90} Jednakże taki liniowy rodnik może istnieć, tylko, jeżeli energia stabilizacji związana z możliwym sprzężeniem niesparowanego elektronu z α -podstawnikiem jest większa niż energia stabilizacji sprzężenia wiązania C=C i z tymże α -podstawnikiem.⁹²



Rysunek 20. Nakładanie się orbitali molekularnych dla liniowego rodnika $\text{CH}_2=\text{C}(\bullet)\text{R}$.

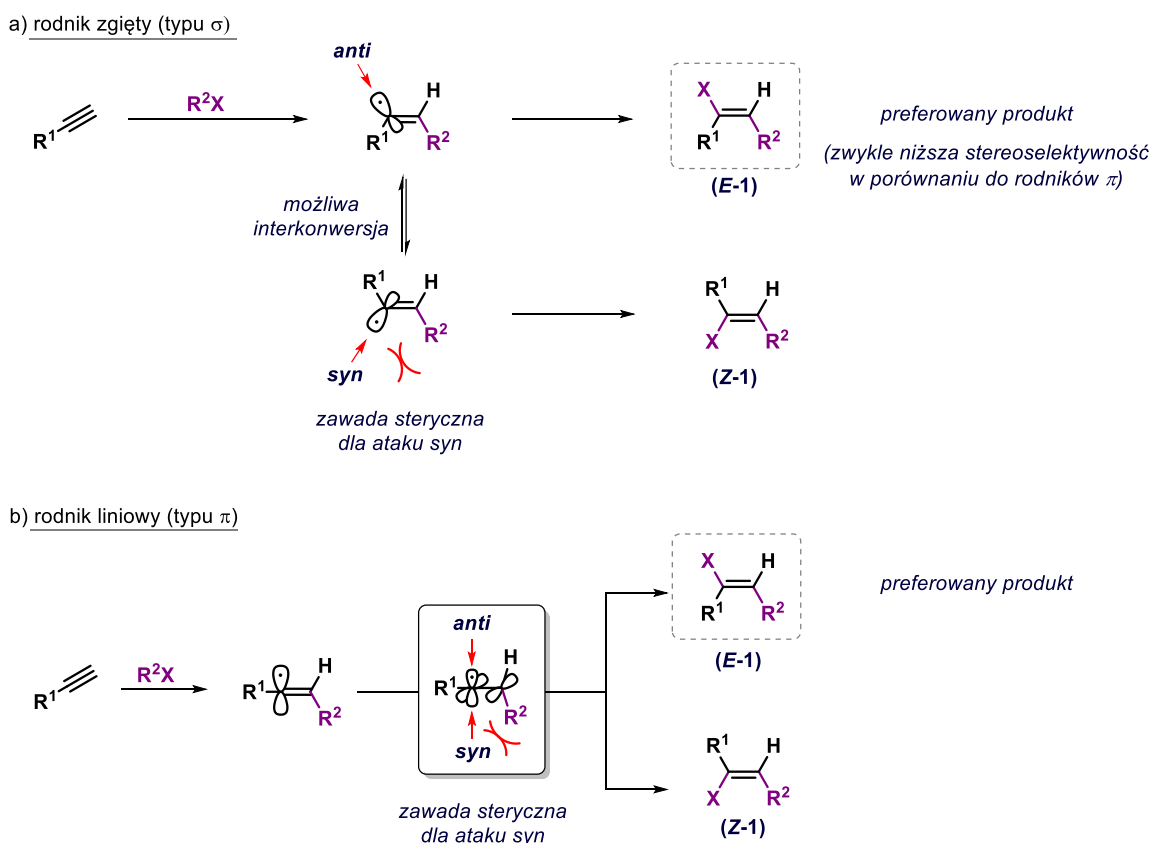
Zespół Rappoport obliczył, że dla podstawników -CH=CH₂, -CHO, -CN, -Ph, system π -podstawników jest ortogonalny względem π wiązania podwójnego z koplanarnym orbitalem p na centrum rodnikowym, co sugeruje delokalizację niesparowanego elektronu.⁹⁰ Jednakże, śledząc literaturę można natrafić na doniesienia zarówno potwierdzające jak i zaprzeczające ich liniowości. Kontrowersje te dotyczą przede wszystkim podstawników fenylowych^{90,98-100}, aleknylowych,^{88,90,96} karbonylowych^{88,90,96,99,101,102} czy nitrylowych^{88,90,96,99,103}.

Najbardziej bezpośrednią metodą badania struktury rodników winylowych, jest zastosowanie techniki EPR poprzez porównanie parametru $a(^{13}\text{C})$ (o czym była mowa w rozdziale 5.3.1.), którego wartość maleje znacząco wraz ze spadkiem elektroujemności podstawnika α , a wartość 28.1 G jest typowa dla płaskich rodników alkilowych.⁹⁶ Możliwe jest również, generowanie termicznie lub fotochemiczne izomerycznych struktur rodników winylowych E i Z stosując odpowiednie α -podstawione prekursorzy, a następnie porównanie ich struktur po spulapkowaniu rodnika.^{88,104} Obie te metody nie są jednak w stanie, rozróżnić efektywnie liniowych rodników typu σ o bardzo niskiej barierze inwersji od liniowych rodników typu π . Jeżeli bariera inwersji rodnika typu σ wynosi jedynie kilka kcal/mol, rozróżnienie ich od rodników liniowych, na drodze eksperymentalnej, może okazać się bardzo trudne lub wręcz niemożliwe.⁸⁸ Niestety, także obliczenia kwantowo-chemiczne nie dają rozstrzygnięcia w wielu kwestiach. Dla przykładu wg. obliczeń prowadzonych przez zespół Guerra (przy użyciu metod post-HF, UMP4(SDQ)/TZP) podstawniki α -etynylowe, α -nitrylowe i α -karboksylowe faworyzują tworzenie zgiętych rodników o niskiej barierze inwersji, gdzie rodniki liniowe są stanami przejściowymi.⁹⁶ Wyniki te są sprzeczne z pracą Galli, Mencarelli i współpracowników, którzy posługując się metodami DFT (funkcjonału BLYP, baza 6-31G(d,p)) wyliczyli, że dla struktur α -etynylowych, α -nitrylowych oraz α -fenylowych minimum energetyczne przypada na strukturę liniową rodnika z elektronem sprzężonym z elektronami π podstawnika w pozycji α .⁹⁰ Jednakże w przypadku α -CN-, α -CO₂Me- i α -fenylo- podstawionych rodników winylowych badania stereochemiczne sugerują, że rodniki te mogą być zgięte i ulegać gwałtownej interkonwersji w podwyższonej temperaturze (240 - 260°C), ale w niższej temperaturze tworzą struktury liniowe.

Podczas gdy winylowe rodniki α -COMe- oraz α -SiMe- pozostają liniowe, nawet w podwyższonej temperaturze.⁸⁹

5.7.2. Stereoselektywność reakcji rodników winylowych

Wiele jonowych jak i rodnikowych addycji do wiązań wielokrotnych przebiega głównie na drodze reakcji o stereochemii *anti*.¹⁰⁵ Niemniej, rozróżnienie struktury rodników winylowych ma kluczowe znaczenie w kontrolowaniu przebiegu reakcji prowadzących do uzyskania stereoizomerycznych produktów. Stereoselektywność reakcji rodnikowych nie zależy głównie od stabilności powstałych produktów, ale raczej od przesłaniania centrum reakcyjnego, ze względu na wczesny stan przejściowy reakcji rodnikowych.^{54,57,106} Z uwagi na fakt, że rotacja wzdłuż wiązania C=C nie następuje, podstawniki obecne w cząsteczce mogą wpływać na stereoselektywność reakcji, zwłaszcza w przypadku rodników typu π przesłaniając centrum reakcyjne tylko z jednej strony.^{106,107} Mechanizm reakcji dla rodników winylowych typu σ i π nieco różni się od siebie (schemat 19).^{89,107}

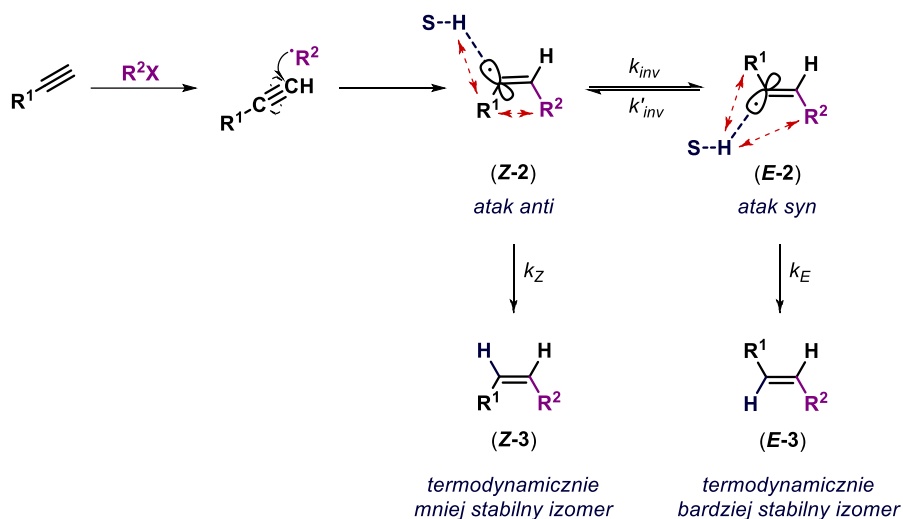


Schemat 19. Mechanizm reakcji addycji dla rodników zgiętych i liniowych.

Tendencja do tworzenia się preferencyjnie produktu o konfiguracji *E* jest obserwowana zarówno dla rodników σ jak i π . Reakcja przeniesienia atomu na rodnik winylowy jest uprzywilejowana dla ataku *anti* ze względu na mniejsze zatłoczenie steryczne w stosunku do ataku *syn*, aczkolwiek dla addycji rodników typu σ obserwuje się o wiele niższe selektywności reakcji (schemat 19, a). Dzieje się tak ze względu na występowanie specyficznych równowag w ilości tworzących się odpowiednich izomerycznych form rodników *E* i *Z*. Mieszanki produktów winylowych o konfiguracji *E* i *Z* powstają w wyniku zarówno różnej szybkości ich tworzenia jak i wzajemnej interkonwersji rodników winylowych.¹⁰⁷ Warto jednak zwrócić uwagę, że dla rodników typu σ nawet przy niskiej barierze ich

inwersji, powstały rodnik winylowy może nie izomeryzować w danych warunkach reakcji. W przypadku bardzo reaktywnego wygaszacza rodników użytego w reakcji, może on przereagować z rodnikiem jeszcze przed zajściem samej interkonwersji, a wynik reakcji jest w takim przypadku, skutkiem, wyłącznie, różnej szybkości tworzenia się izomerycznych rodników winylowych.¹⁰⁸ Dla przykładu, szybkość reakcji oderwania wodoru cząsteczki Bu_3SnH przez rodnik winylowy wynosi ok. $10^8 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ w 30°C , rodniki winylowe mające barierę inwersji większą niż 6-7 kcal/mol powinny zachować konfiguracyjną stabilność w czasie tej reakcji.⁹⁰ Mechanizm dla rodników typu π jest o wiele prostszy (schemat 19, b), tzn. addycja rodnika $\cdot\text{R}^2$ do wiązania potrójnego skutkuje powstaniem rodnika winylowego, który ulega dalszej reakcji przeniesienia atomu preferencyjnie od strony *anti*. Nie tworzą się tutaj dwie izomeryczne formy rodnika (*E* i *Z*), jak w przypadku rodników typu σ .

Omawiając czynniki steryczne, rządzące reakcją addycji rodników do wiązania potrójnego, warto przyjrzeć się nieco bliżej hipotetycznej reakcji przeniesienia wodoru na rodnik winylowy (schemat 20).¹⁰⁹ Ze względów stereoelektronowych w pierwszym etapie tworzy się rodnik o konfiguracji *Z* (**Z-2**).¹¹⁰ W przypadku, gdy sama reakcja przeniesienia wodoru jest znacznie szybsza niż inwersja rodnika **Z-2** do izomeru *E* (**E-2**), inwersja nie następuje i preferencyjnie powstaje produkt **Z-3** na skutek ataku *anti* (kontrola kinetyczna).



Schemat 20. Mechanizm reakcji przeniesienia wodoru na rodnik winylowy typu σ .

W przypadku gdy, etap przeniesienia wodoru jest wolniejszy od możliwej inwersji rodnika **Z-2** do **E-2** tworzą się zarówno produkty o geometrii *E* jak i *Z*, odpowiednio **E-3** i **Z-3**, zależnie od stopnia inwersji rodnika (k_{inv}/k'_{inv}) (kontrola termodynamiczna). Innymi słowy, jeśli reakcja przeniesienia wodoru jest znacznie wolniejsza niż etap inwersji to różnica w stabilności poszczególnych izomerów decyduje o końcowej stereochemii mieszaniny.⁸⁹ Warto nadmienić, że dla rodnika **Z-2** steryczne oddziaływania między grupami R^1 i R^2 zwiększają energię stanu przejściowego, inaczej dla rodnika **E-2**, gdzie to głównie oddziaływanie z samym donorem wodoru SH-R^2 powoduje zwiększenie energii.¹⁰⁹ Oddziaływania SH-H , $\text{R}^1\text{-H}$ i $\text{R}^2\text{-H}$ powinny być małe, a przez to zaniedbywalne w odniesieniu do silniejszych SH-R^1 , SH-R^2 , $\text{R}^1\text{-R}^2$. Oba stany przejściowe zawierają oddziaływania SH-R^1 , które powinny być zbliżone energetycznie do siebie, a w konsekwencji nie brane pod uwagę przy rozpatrywaniu stereochemii reakcji. W związku z tym, różnica energii pomiędzy dwoma stanami przejściowymi powinna być obliczana poprzez przybliżenie $[\text{G}(\text{SH-R}^2) - \text{G}(\text{R}^1\text{-R}^2)]$. Dla sterycznie zatłoczonych donorów wodoru oddziaływanie SH-R^2 jest większe niż $\text{R}^1\text{-R}^2$ co prowadzi do preferencyjnego ataku od strony *anti* (wymaga mniejszej entalpii aktywacji aniżeli atak od strony *syn*),

natomiast w przypadku małych donorów wodoru oddziaływanie $\mathbf{R}^1\text{-R}^2$ przeważa nad oddziaływaniem $\mathbf{SH-R}^1$ co skutkuje uprzywilejowanym atakiem *syn*.^{106,109}

Stosunek tworzących się produktów o konfiguracji $E:Z$ zależy od stężenia donora wodoru i można go opisać równaniem **1**. Stosunek izomerów $Z:E$ powinien maleć liniowo, wraz ze zmniejszaniem się stężenia donora wodoru w mieszaninie.⁸⁹ Powinna także być obserwowana nieliniowa zależność Arrheniusa dla stosunku $[(Z-3)]:[(E-3)]$.

$$\frac{[(Z-3)]}{[(E-3)]} = \frac{k_z \cdot k'_{inv}}{k_E \cdot k_{inv}} + \frac{k_Z [R^2]}{k_{inv}} \quad (1)$$

Jeśli inwersja jest procesem relatywnie szybkim w stosunku do reakcji z donorem wodoru, to druga część równania ma wartość zero i stosunek produktów może być wyliczony z równania **2**, stosuje się wtedy regułę Curtina-Hammeta. Oczekuje się liniowej zależności Arrheniusa o dodatnim lub ujemnym nachyleniu, ponieważ entalpie aktywacji $\Delta H_{(Z)}^\ddagger - \Delta H_{(E)}^\ddagger < 0$, natomiast $\Delta H_{(Z)}^0 - \Delta H_{(E)}^0 > 0$.

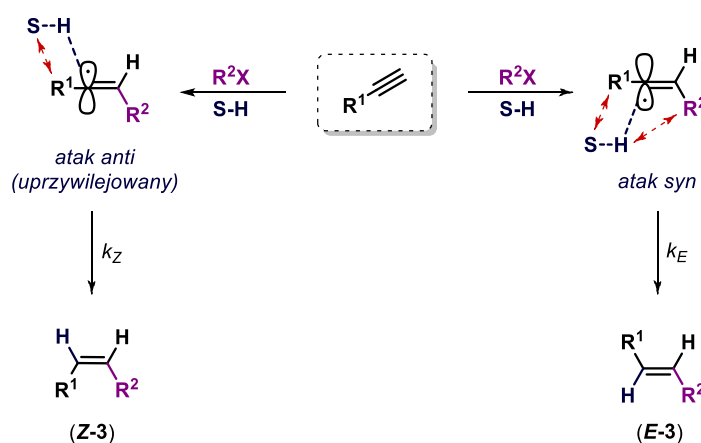
$$\frac{[(Z-3)]}{[(E-3)]} = \frac{k_z \cdot k'_{inv}}{k_E \cdot k_{inv}} \quad (2)$$

Tymczasem, w przypadku gdy inwersja jest wolniejsza od wygaszenia rodnika przez donora wodoru, stosunek powstających izomerów określa drugi człon równania **1** i tym samym równanie przyjmuje postać **3**.

$$\frac{[(Z-3)]}{[(E-3)] \cdot [R^2]} = \frac{k_Z}{k_{inv}} \quad (3)$$

W tym przypadku zależność Arrheniusa ma postać liniową, a stosunek $[(Z-3)]:[(E-3)]$ zależy głównie od stężenia $\mathbf{R}^2\mathbf{X}$.

W przypadku reakcji rodników typu π z donorem wodoru z uwagi na prostszy mechanizm, określenie stosunku izomerów E do Z wydaje się być łatwiejsze (schemat 21).^{89,109}



Schemat 21. Mechanizm reakcji przeniesienia wodoru na rodnik winylowy typu π .

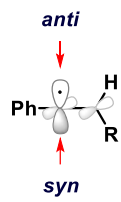
Stosunek stereoisomerycznych produktów tej reakcji powinien być określany wyłącznie na podstawie stałej szybkości transferu wodoru, przyjmując postać równania **4**.

$$\frac{[(Z-3)]}{[(E-3)]} = \frac{k_Z}{k_E} \quad (4)$$

Zakłada się również liniową stałą zależności Arrheniusa o dodatnim nachyleniu, dlatego stosunek produktów powinien być niezależny od stężenia donora wodoru.

Przykładem opisaney reakcji może być reakcja przeniesienia wodoru na α -fenyłowy rodnik winylowy (tabela 17).

Tabela 17. Stereochemia reakcji przeniesienia wodoru na rodnik winylowy; $c\text{-C}_6\text{H}_{11}$ = cykloheksyl.¹⁰⁷

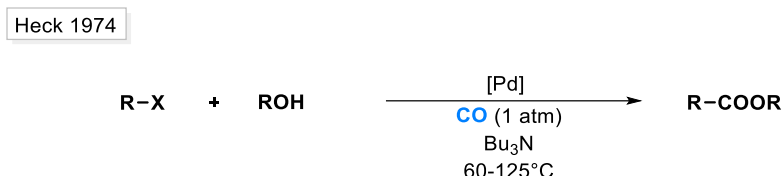
	podstawnik R-	T[°C]	<i>anti:syn</i>	donor wodoru
	$c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{-}$	0	72:28	RHgH
		80	67:33	
	<i>tert</i> -Bu-	0	96:4	RHgH
		80	88:12	
	Ad-	80	>98:2	Bu ₃ SnH

Reakcja ta przebiega zgodnie z oczekiwaniami, preferencyjnie, *anti* do alkilowego podstawnika R z utworzeniem mniej stabilnego termodynamicznie produktu *cis*. W tym miejscu warto podkreślić, że o ile podstawnik w pozycji β nie decyduje o naturze rodnika, to jest jednak istotny z punktu widzenia samej stereochemii reakcji przeniesienia atomu na rodnik winylowy, co więcej efekt ten jest bardziej widoczny dla rodników liniowych niż rodników zgiętych.¹⁰⁹ Ogólnie, stereoselektywność reakcji rośnie wraz ze wzrostem wielkości β -podstawnika,^{109,111} stąd też największą selektywność reakcji obserwuje się, w tym przypadku adamantylu (Ad). Selektywność zależy również od natury donora wodoru, a dokładniej, od różnej entalpii aktywacji pomiędzy atakiem od strony *syn* i *anti*. Różnica energii między atakiem na rodnik *E* i *Z* maleje wraz ze wzrostem reaktywności H-donora. Różnica w ekranowaniu centrum reakcyjnego ma większy wpływ na entalpię aktywacji dla mniej reaktywnych H-donorów poprzez mniejszy dystans między reagentami w późniejszym stanie przejściowym. Selektywność reakcji może zmieniać się również zależnie od temperatury reakcji, prowadząc nawet do zmiany preferencji tworzenia się produktów *E* i *Z*.^{106,107}

Ze względu na duże podobieństwo reakcji przeniesienia wodoru na rodnik winylowy do przeniesienia jodu z jodku perfluoroalkilowego na rodnik winylowy, analogiczne rozważania można zastosować, także dla reakcji jodoperfluoroalkilowania alkinów.

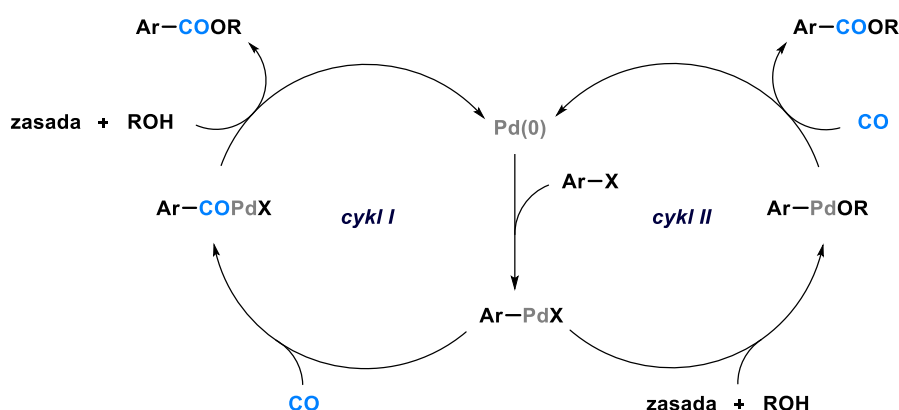
5.8. Reakcje karbonylowania w syntezie organicznej

Historycznie pierwszą reakcją karbonylowania, katalizowaną związkami palladu, zaprezentował w 1974 r. zespół Hecka.¹¹² Była to reakcja karboalkoksylowania halogenków winylowych, arylowych i benzylowych katalizowana kompleksami palladu (schemat 22).



Schemat 22. Pierwsza opisana reakcja karbonylowania katalizowana palladem.

Reakcja przebiegała, co prawda pod ciśnieniem atmosferycznym, jednak wymagała wysokiej temperatury i na ogół długiego czasu prowadzenia reakcji. Karbonylowanie ograniczało się do zastosowania jodków arylowych, bromki mogły zostać użyte, ale wymagały aktywacji obecnością grupy wyciągającej elektrony. Autorzy skupili się również na zagadnieniach mechanistycznych, aczkolwiek sam ogólny mechanizm karbonylowania ukształtował się w toku dalszych badań prowadzonych na przestrzeni lat przez wiele grup badawczych (schemat 23).^{113,114}



Schemat 23. Porównanie tradycyjnego mechanizmu (cykl I) katalizowanego trzeciorzędową aminą oraz mechanizmu postulowanego dla alkoksykarbonylowania jodków arylowych (cykl II) przy użyciu alkoksylanu sodu.

Zwykle postulowany mechanizm, dla tego typu reakcji składa się, kolejno z oksydatywnej addycji halogenku arylowego do kompleksu Pd(0), prowadzącego do uzyskania kompleksu palladu (II). Dalej, następuje koordynacja z następczą insercją CO do wiązania Pd-C, wymiana liganda halogenowego na anion alkoksylowy oraz reduktywna eliminacja prowadząca do uzyskania odpowiedniego estru (schemat 23, cykl I). W przypadku gdy w reakcji nie jest stosowana trzeciorzędowa ani drugorzędowa amina, a zamiast tego wykorzystywany jest alkoksylan sodu, mechanizm może przebiegać nieco inaczej (schemat 23, cykl II). Po etapie oksydatywnej addycji, zachodzi najpierw wymiana halogenku na alkoksylan, a dopiero potem koordynacja CO z następczą insercją, a cykl kończy etap reduktywnej eliminacji. Reakcja prowadzona w obecności alkoksylanu sodu różni się również rzędowością, jest to reakcja zerowego rzędu, w przeciwieństwie do pseudo-pierwszorzędowej reakcji w obecności NEt_3 . Sama zasada pełni w tej reakcji szereg istotnych funkcji, przede wszystkim usuwa tworzący się w reakcji kwas HX , jak również regeneruje kompleks Pd(0) z kompleksu Pd(II) H-Pd-X oraz deprotonuje alkohol. Istotne w tym procesie jest również ciśnienie tlenku węgla, które może wpływać

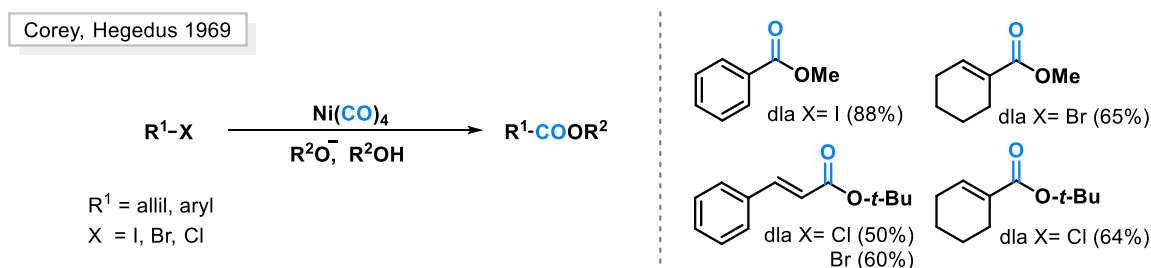
zarówno na wydajność reakcji jak i jej selektywność.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Dodatkowo, ze względu na π -akceptorowe właściwości tlenku węgla, po skoordynowaniu CO do kompleksu Pd(0) i utworzeniu karbonylowego kompleksu palladu(II), uzyskany w ten sposób związek wykazuje o wiele mniejszą aktywność w kierunku oksydatywnej addycji, właśnie poprzez zubożenie gęstości elektronowej na centrum metalicznym. Stopień koordynacji tlenku węgla do kompleksu Pd(0) można zmniejszyć lub też sprawić by ten proces stał się odwracalny poprzez zmniejszenie stężenia tlenku węgla w roztworze (obniżenie ciśnienia, zmiana rozpuszczalnika) lub zwiększenie stężenia liganda fosfinowego.

5.9. Główne źródła tlenku węgla wykorzystywane w syntezie

5.9.1. Źródła tlenku węgla nieoparte na mrówczanach

Pomimo częstego wykorzystania gazowego tlenku węgla w wielkoskalowych syntezach w przemyśle, głównie ze względu na niską cenę, ale i łatwość prowadzenia syntez na dużą skalę, prowadzenie reakcji wykorzystujących gazowy CO w skali laboratoryjnej bardzo często jest niepożądane. Wysoka toksyczność, bezwonny i łatwopalny charakter tlenku węgla, narzuca konieczność przeprowadzenia syntez w pomieszczeniach zaopatrzonych w dobrze wentylowane dygestoria, wyposażonych w odpowiednie czujniki, stosując specjalne procedury bezpieczeństwa oraz wykorzystując szczelną aparaturę w tym autoklawy. Z tego powodu, od wielu lat opracowywane są nowe metodologie pozwalające na generowanie tlenku węgla w różnorodnych reakcjach zarówno *in situ* jak i *ex situ*, poprzez rozkład określonego związku chemicznego (tzw. źródła/surogatu tlenku węgla, ang. *CO surrogate*) z wydzieleniem cząsteczki CO.

Historycznie pierwszymi źródłami tlenku węgla wykorzystywanymi w syntezie organicznej były karbonylki metali. Pierwszym opisanym karbonylkiem używanym do generowania CO był karbonylek niklu $\text{Ni}(\text{CO})_4$ (schemat 24).¹¹⁷

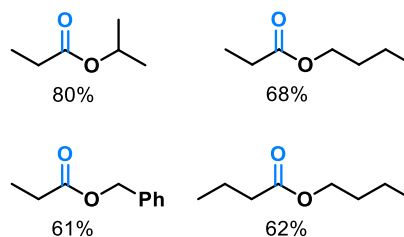
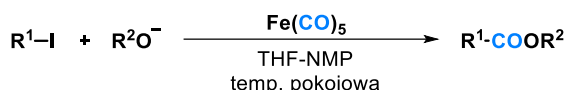


Schemat 24. Użycie $\text{Ni}(\text{CO})_4$ jako źródła CO w reakcji tworzenia estrów.

Pomimo uzyskiwanych dobrych wydajności w stosunkowo łagodnych warunkach (zwykle 25°C) oraz możliwości wykorzystywania, także mniej reaktywnych chlorków, metoda ta miała jedną zasadniczą wadę - opierała się na zastosowaniu $\text{Ni}(\text{CO})_4$, którego opary są niezwykle toksyczne. Co prawda, karbonylek ten można wytwarzać *in situ* w reakcji hydratu chlorku niklu $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ze stopem Mn/Fe w obecności tiomocznika NH_2CSNH_2 ,¹¹⁸ jednak toksyczny charakter karbonylku oraz jego duży nadmiar użyty w reakcji (halogenek: $\text{Ni}(\text{CO})_4$: anion alkoholany, zwykle 1:6:3) wykluczały jego powszechne zastosowanie.

W późniejszych pracach jako źródło tlenku węgla stosowano zamiast karbonylku niklu, zdecydowanie mniej toksyczny karbonylek żelaza $\text{Fe}(\text{CO})_5$. Wykorzystano go zarówno do tworzenia aldehydów,¹¹⁹ ketonów¹²⁰ oraz pochodnych kwasów karboksylowych m.in. estrów alkilowych¹²¹⁻¹²³ (schemat 25).

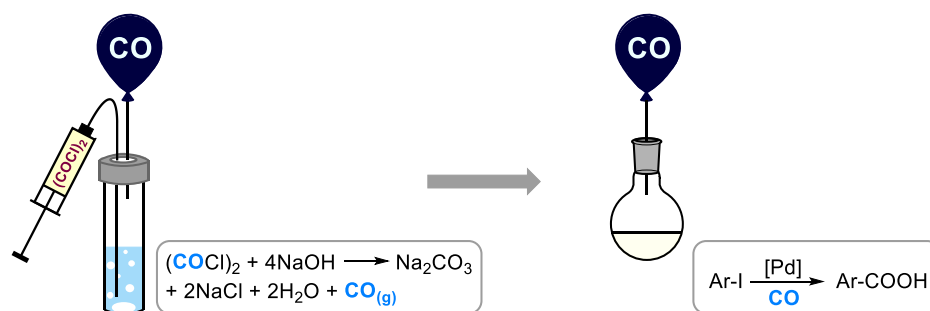
Takegami 1977



Schemat 25. Wykorzystanie $Fe(CO)_5$ jako źródła CO do tworzenia estrów alkilowych.¹²³

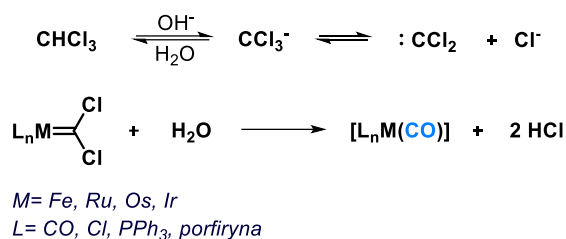
Reakcja była prowadzona w warunkach gazu obojętnego w temperaturze pokojowej, jednak podobnie jak w przypadku poprzedniej metody, wymagała zastosowania dużej ilości karbonyliku - równomolowej w stosunku do użytego alkoksylanu, do tego ograniczała się głównie do zastosowania jodków alkilowych.¹²³ Oprócz karbonyliku niklu i żelaza popularnym źródłem CO jest karbonylek molibdenu $Mo(CO)_6$. Jest to krystaliczne, bezbarwne ciało stałe, które ze względu swą toksyczność, nie jest on dogodnym źródłem tlenu węgla w syntezie, a mimo to jego wykorzystanie w reakcjach karbonylowania jest wciąż rozwijane,^{124,125} również w mechanochemii.¹²⁶

Innym źródłem, generowanego *ex situ*, tlenu węgla jest chlorek oksalilu, przy zastosowaniu którego, CO może być wytwarzane na drodze reakcji z palladem,¹²⁷ cynkiem¹²⁸ bądź wodnym roztworem NaOH.¹²⁹ Ciekawą propozycję zastosowania chlorku zaprezentowała grupa Ulven (rysunek 21), wykorzystali oni chlorek oksalilu u zestawie dwóch oddzielnych reakcji, a nie w układzie dwukomorowym jak w przypadku reakcji z cynkiem.¹²⁸ Tlenek węgla generowany był na drodze rozpadu chlorku oksalilu pod wpływem zasady w układzie: kolba reakcyjna połączona z balonem. Po wytworzeniu odpowiedniej ilości tlenu węgla, balon łączono z właściwym układem reakcyjnym, stosując $CaCl_2$, jako środek osuszający wygenerowany wcześniej gaz. Autorzy udowodnili również, że chlorek oksalilu w takich warunkach, tzn. w reakcji z udziałem NaOH, ulega rozkładowi bez wydzielania HCl i CO_2 , jak ma to miejsce w reakcji rozkładu $(COCl)_2$ w wodzie. Chlorek oksalilu ze względu na toksyczność oraz żrący i łatwopalny charakter nie wydaje się być najdogodniejszym źródłem tlenu węgla, jednak warto wziąć pod uwagę, że jest odczynnikiem tanim, łatwo dostępnym i często stosowanym w laboratoriach chemii organicznej.



Rysunek 21. Metoda generowania tlenu węgla z chlorku oksalilu w układzie dwóch oddzielnych reakcji.

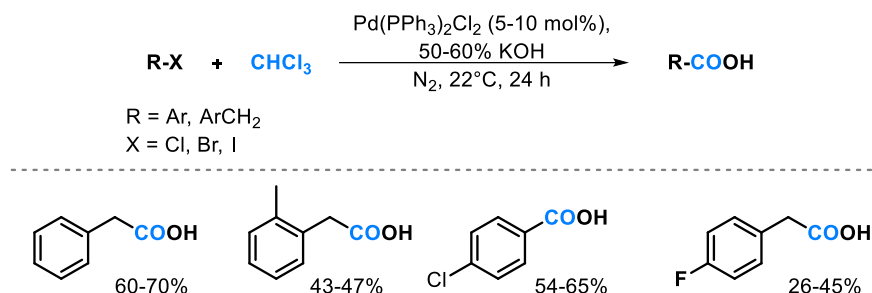
Kolejnym możliwym i szerzej stosowanym źródłem tlenu węgla jest chloroform, który wykorzystuje się do generowania tlenu węgla *in situ*.¹³⁰ Idea zastosowania chloroformu oparta jest na wytworzeniu odpowiedniego dichlorowanego karbenu w układzie dwufazowym (schemat 26).¹³¹



Schemat 26. Przekształcanie chloroformu w CO w układzie dwufazowym.

Karbeny typu CX_2 (gdzie $\text{X} = \text{Cl, Br}$), teoretycznie, powinny ulegać hydrolizie do tlenku węgla, lecz są one mało reaktywne w reakcji z wodą, a nawet stężonymi alkali. Udowodniono jednak, że tlenek węgla może być efektywnie generowany w układzie dwufazowym CHCl_3 , 50% NaOH , już w temperaturze pokojowej. Użyta zasada w tym procesie ma dwa zadania, po pierwsze powoduje utworzenie dichlorokarbenu w reakcji oderwania protonu od chloroformu, a po drugie neutralizuje wytworzony w reakcji kwas solny. Historycznie pierwszym opisanym zastosowaniem tego typu, była katalizowana palladem reakcja karbonylowania halogenków arylowych i benzylowych (schemat 27).¹³¹

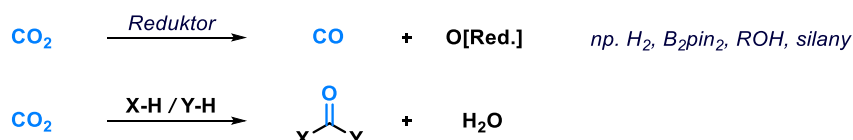
Grushin, Alper 1993



Schemat 27. Zastosowanie chloroformu jako źródła tlenku węgla w reakcji karbonylowania katalizowanej palladem.

W omawianym wariantcie reakcji chloroform nie tylko jest źródłem CO, ale jednocześnie pełni funkcję rozpuszczalnika. W przypadku podobnych przekształceń, jako rozpuszczalnik stosuje się również dioksan lub toluen.¹³⁰ Zwykle jako zasadę potrzebną do wygenerowania karbenu używa się KOH lub uwodniony wodorotlenek cezu $\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Użycie silnej zasady ogranicza możliwość zastosowania niektórych grup funkcyjnych, wrażliwych na atak nukleofila, a tym samym zmniejsza zakres stosowalności tego typu metodologii.

Dosyć osobliwym spojrzeniem na wyeliminowanie gazowego tlenku węgla z syntezy jest zastosowanie gazowego dwutlenku węgla CO_2 . Podejście to opiera się na usunięciu jednego atomu tlenu poprzez reakcję redukcji dwuelektronowej lub przez inny heteroatom (schemat 28).¹³²

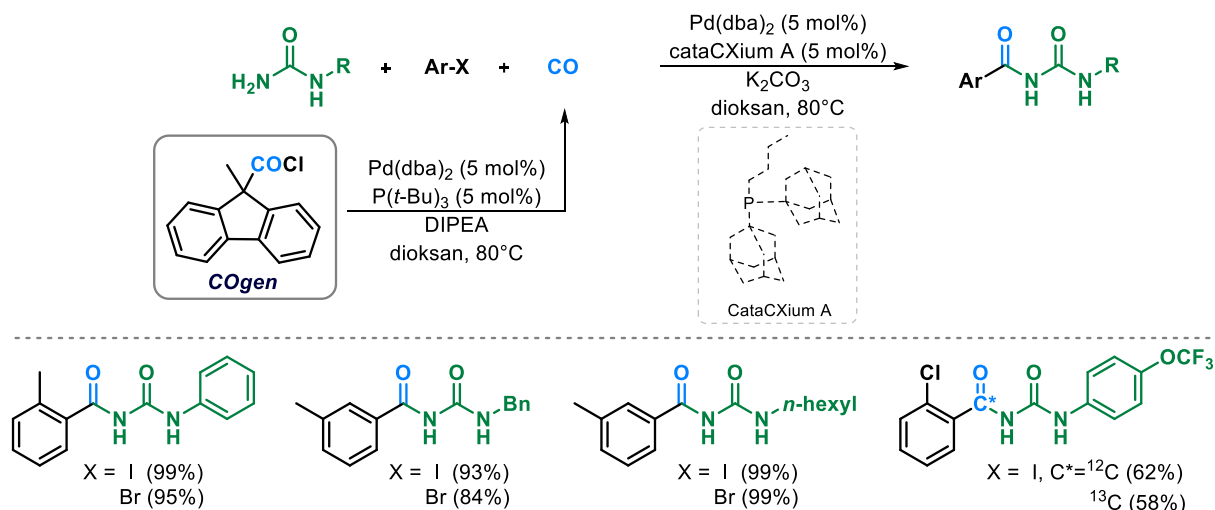


Schemat 28. Zastosowanie CO_2 jako źródła CO.

Niemniej, sama idea sprowadza się do zastosowania, innego, mniej toksycznego gazu. W przypadku reakcji w których reduktorem jest H_2 reakcje prowadzone są pod wysokim ciśnieniem, natomiast w przypadku pozostałych reduktorów często wymagane jest użycie drogich katalizatorów.

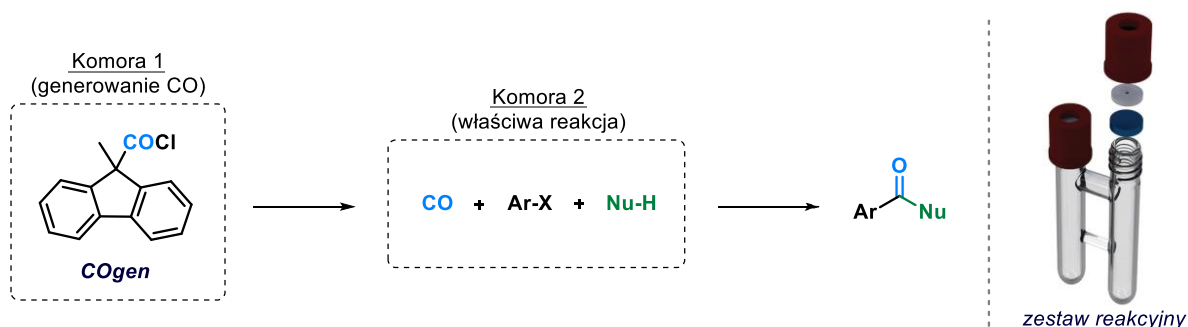
Nowe podejście w tym temacie zaprezentował zespół Skrydstrupa w 2012 r. (schemat 29).¹³³ Jako źródło tlenu węgla zastosowano chlorek 9-karbonylo-9-metylofluorenu (COgen), który w reakcji katalizowanej palladem rozkłada się z wydzielaniem tlenu węgla, reagującego dalej we właściwej reakcji karbonylowania, tworząc odpowiednią pochodną mocznika.

Skrydstrup 2012



Schemat 29. Reakcja tworzenia pochodnych mocznika z zastosowaniem COgen jako źródła tlenu węgla.

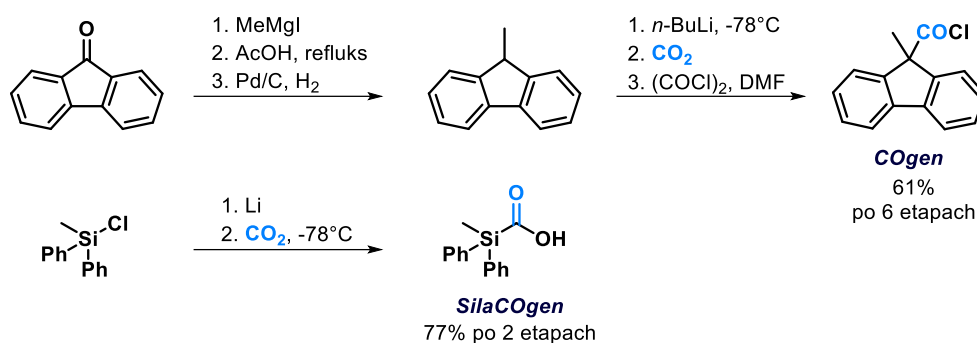
Produkty uzyskiwano z wysokimi wydajnościami, zarówno dla jodków jak i bromków arylowych. Wykorzystując tę metodologię można też łatwo wprowadzać do cząsteczki grupę karbonylową znakowaną węglem ¹³C. Niemniej, warto zwrócić uwagę, że reakcja prowadzona jest z podwyższonej temperaturze oraz pomimo, iż COgen jest reagentem komercyjnie dostępnym, to ekonomia atomowa procesu generowania tlenu węgla jest bardzo niska. Ponadto, metoda ta jest bardzo droga ze względu zarówno na cenę związku będącego źródłem CO w reakcji, jak i to, że wymaga on dodatkowej porcji palladu do wygenerowania cząsteczki CO. Proces jest prowadzony w układzie dwukomorowym, gdzie tlenek węgla generowany jest *ex situ* (schemat 30), co może być postrzegane zarówno jako zaleta, jak i wada tej metody. Niewątpliwie, ogromną zaletą jest możliwość generowania tlenu węgla w sposób precyzyjny, tzn. można wprowadzać tlenek węgla do układu jako określony ekwiwalent ilości użytego substratu limitującego, zależnie od ilości zastosowanego COgen. Jest to szczególnie istotne, zważywszy na fakt, że tlenek węgla może hamować reakcję poprzez tworzenie trwałych kompleksów z palladem.^{115,116} Co więcej w wyniku rozkładu COgen do właściwej mieszaniny reakcyjnej dostaje się, jedynie tlenek węgla i tym samym nie jest ona dodatkowo zanieczyszczania innymi produktami rozpadu związku użytego jako źródła tlenu węgla.



Schemat 30. Generowanie tlenu węgla *ex situ* z zastosowaniem COgen jako źródła tlenu węgla.^{133,134}

Inną kwestią jest wymóg użycia specjalnego układu dedykowanego tego typu reakcjom składającego się z dwóch fiolek połączonych ze sobą w taki sposób, aby tlenek węgla generowany w jednej z nich miał kontakt z mieszaniną reakcyjną w drugiej. Oznacza to konieczność zakupu drogiego szkła dedykowanego, jedynie dla wąskiego zakresu prowadzonych reakcji, jednak taki układ reakcyjny może być z powodzeniem stosowany do generowania także innych gazów w analogiczny sposób.¹³⁵

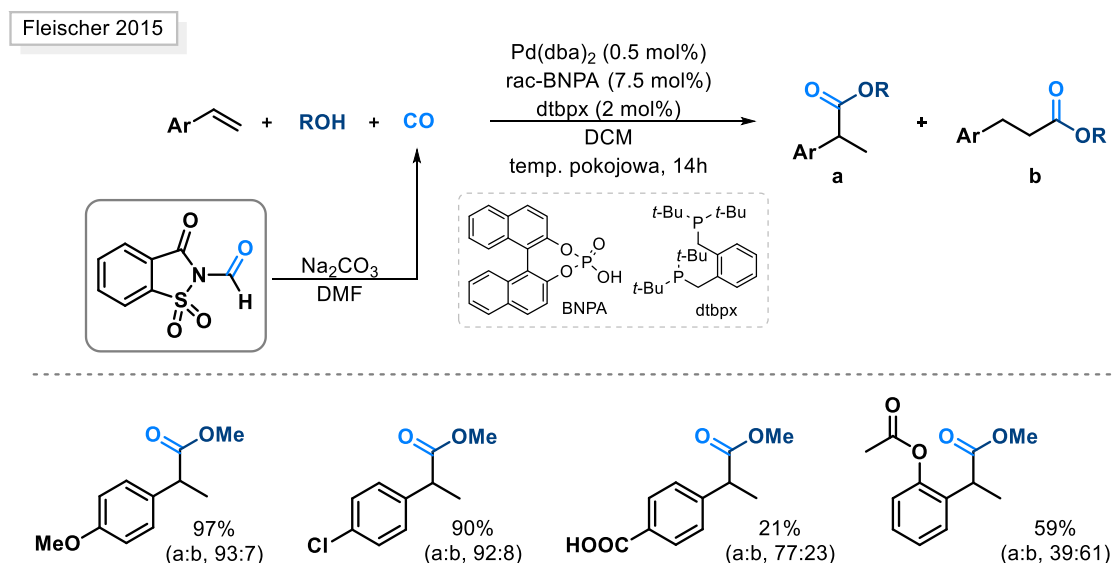
Innym związkiem z którego można generować tlenek węgla i który także został zaprezentowany przez grupę Skrydstrupa jest SilaCOgen. Jego synteza jest prostsza niż w przypadku COgen, a sam produkt uzyskuje się także z wyższą wydajnością (schemat 31).¹³⁵



Schemat 31. Porównanie syntez COgen i SilaCOgen.

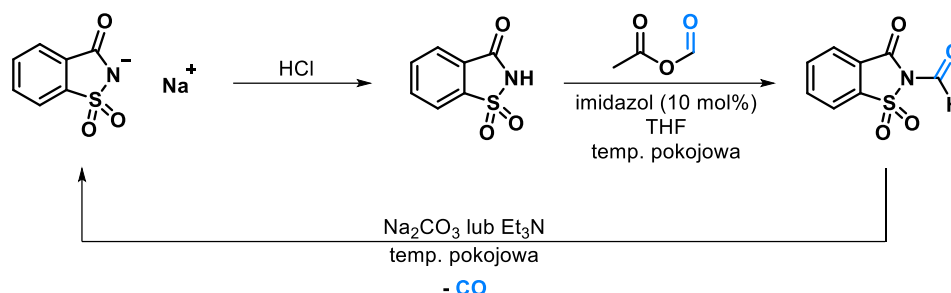
Dodatkowo, generowanie tlenu węgla w przypadku SilaCOgen można przeprowadzić bez użycia drogich związków palladu, a stosując jedynie KF w temperaturze poniżej 40°C. Niemniej, ze względu na masę cząsteczkową związku, w tym wypadku, ekonomia atomowa procesu generowania CO nadal jest bardzo niska.

W 2013 r. grupa Manabe zaprezentowała możliwość wykorzystania *N*-formylosacharyny jako dogodnego źródła tlenu węgla.^{136,137} Dwa lata później, Fleischer zaprezentował możliwość zastosowania jej w reakcji alkoksykarbonylowania alkenów (schemat 32).¹³⁸ *N*-formylosacharyna jest handlowo dostępnym, krystalicznym ciałem stałym, który można również łatwo zsyntezować z sacharyny (stosowanej jako sztuczny środek słodzący). Tlenek węgla może być łatwo generowany w łagodnych warunkach poprzez zastosowanie trietyloaminy, bądź Na₂CO₃ w temperaturze pokojowej.¹³⁶



Schemat 32. Synteza estrów z wykorzystaniem *N*-formylosacharyny jako źródła CO.

Opisano również możliwość zregenerowania zużytego odczynnika w wyniku, najpierw, reakcji z HCl z utworzeniem sacharyny, a następnie przekształceniu otrzymanej soli w reakcji z bezwodnikiem mrówkowo-octowym w *N*-formylosacharynę (schemat 33).¹³⁸



Schemat 33. Regeneracja *N*-formylosacharyny po reakcji karbonylowania.

Metoda obejmująca możliwość regeneracji związku użytego do generowania tlenku węgla wydaje się bardzo atrakcyjnie syntetycznie, szczególnie w większych skalach. Tymczasem w mniejszych skalach może być mniej opłacalna ze względu na wydłużony czas syntezy (związany z odzyskiwaniem związku i jego regeneracją) oraz niską cenę sacharyny.

Obecnie istnieje wiele możliwości zastąpienia gazowego tlenku węgla innymi związkami w postaci ciekłej lub stałej (także mrówczanami o których będzie mowa w kolejnym rozdziale), które można przechowywać w laboratorium i użyć w razie potrzeby do wygenerowania CO w żądanej reakcji. Ważnymi aspektami doboru odpowiedniego surogatu są: jego cena, bezpieczeństwo stosowania, stabilność związku oraz łatwość jego przechowywania, ekonomia atomowa procesu generowania tlenku węgla, a także koszt pozostałych reagentów potrzebnych do przeprowadzenia takiej reakcji. Istotnym czynnikiem jest również ewentualny wymóg użycia specjalnej aparatury oraz to czy CO ma być generowane *in situ* czy *ex situ*. W sytuacji gdy CO w reakcji generowane jest *in situ*, pojawia się dodatkowy problem oddziaływania samego związku oraz produktów jego rozkładu z innymi składnikami mieszaniny reakcyjnej. W przypadku wytwarzania tlenku węgla *ex situ*, warto sprawdzić czy oprócz tlenku węgla w reakcji rozkładu związku, generowane są inne gazy. Dla reakcji prowadzonych w większych skalach istotna może być, również, ewentualna możliwość regeneracji danego źródła tlenku węgla. Na koniec warto zwrócić uwagę, że zastosowanie związków będących dogodnymi źródłami znakowanego izotopowo tlenku węgla jest szczególnie użyteczne w przypadku syntezy znakowanych izotopowo związków na drodze reakcji karbonylowania.

5.9.2. Wykorzystanie mrówczanów jako źródła tlenu węgla w syntezie



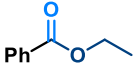
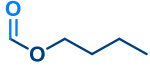
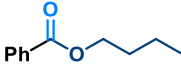
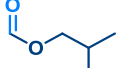
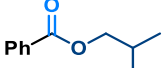
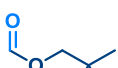
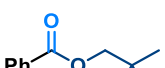
Historycznie pierwszą możliwość wykorzystania mrówczanów jako surogatów tlenu węgla zaprezentował Petit w 1991 r. (schemat 34).¹³⁹ Mrówczany miały być alternatywą dla ówczesnie stosowanych karbonylków metali, jednakże metoda zaprezentowana przez autorów była sama w sobie niedoskonała.



Schemat 34. Reakcja alkoksycarbonylowania halogenków arylowych i alkiowych z wykorzystaniem mrówczanów.

W reakcji, do wygenerowania odpowiednich estrów, użyto mrówczanów alkiowych, które były nie tylko źródłami tlenu węgla, ale i jonu alkoksylowego. Stąd, w przypadku zastosowania metanolanu sodu wydajność odpowiednich produktów, powstałych z innych mrówczanów niż mrówczan metylu, drastycznie malała (tabela 18). Widać to zwłaszcza w przypadku mrówczanu *tert*-butylu, dla którego żądany produkt powstaje z wydajnością jedynie 11%, a zamiast tego tworzy się produkt uboczny w postaci estru metylowego, powstałego w reakcji z metanolanem sodu. Zasada w tej reakcji powinna pełnić przede wszystkim dwie funkcje: powodować rozpad mrówczanu i neutralizować wytworzony w reakcji HCl. Jednakże ze względu na dobór alkoksylanu sodu jako zasady, dodatkowo, reaguje on w cyklu katalitycznym zwiększając wydajność produktu lub powodując powstanie produktów ubocznych.

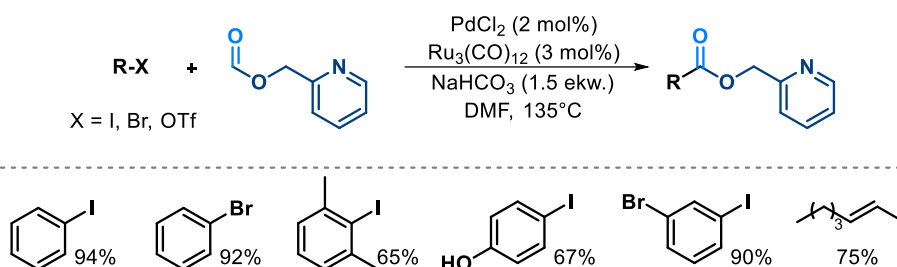
Tabela 18. Reakcja alkoksycarbonylowania jodobenzenu z mrówczanami.

Mrówczan	Zasada	Wydajność	
		PhCO ₂ Me	PhCO ₂ R'
	NaOMe	98%	-
	NaOEt	-	 85-97%
	NaOMe	36%	 60%
	NaOMe	39%	 55%
	NaOMe	80%	 11%

Warto również nadmienić, że o ile reakcje prowadzone były zwykle w niskiej temperaturze (40°C), to wymagały one zastosowania podwyższonego ciśnienia (15 bar N₂).

Dziedzina ta mimo dużego potencjału przez długi czas pozostawała nierozwinięta. Dopiero w 2003 r. grupa Changa opublikowała wariant karbonylowania halogenków alkiowych i arylowych w układzie bikatalitycznym Ru/Pd (schemat 35).¹⁴⁰

Chang 2003

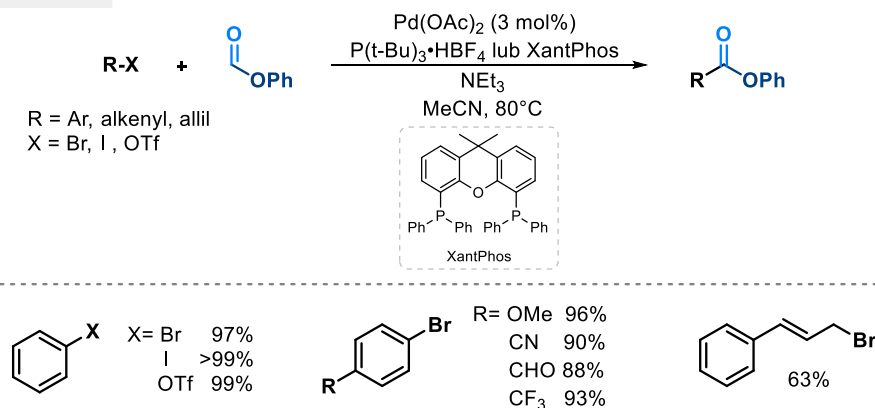


Schemat 35. Karbonylowanie z użyciem mrówczanu w układzie bikatalitycznym.

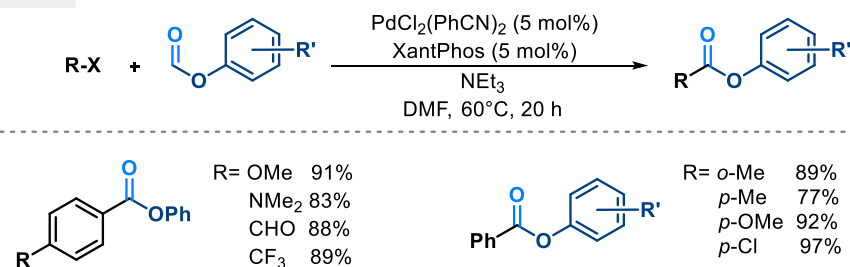
W tym układzie to nie zasada, a katalizator rutenowy powoduje dekarbonylowanie mrówczanu, prawdopodobnie w następstwie koordynacji metalu do ugrupowania pirydyniowego z wygenerowaniem 2-pirydynometanolu. $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ nie jest jednak zdolny w tych samych warunkach do rozkładu innych mrówczanów np. mrówczanu fenylu. Ruten poprzez koordynację do wytworzonego karbinolu i tlenu węgla ułatwia wejście mrówczanu w cykl katalityczny palladu, przez co znacząco przyspiesza reakcję. Stosowanie układu bikatalitycznego w tym przypadku może być rozpatrywane jako wada i zaleta tej metody. Eliminuje ono, co prawda, użycie mocnej zasady - ograniczającej możliwy zakres stosowalności, ale zamiast tego, stosowany jest drogi katalizator rutenowy - co zwiększa koszty syntezy. Dodatkowo, reakcja ogranicza się jedynie do jednego mrówczanu i wymaga prowadzenia reakcji w podwyższonej temperaturze.

W roku 2012 niemal równocześnie pojawiły się dwie prace grup Manabe¹⁴¹ i Tsuji¹⁴² rozwiązujące problem zarówno stosowania mocnej zasady, jak i układu bikatalitycznego (schemat 36).

Manabe 2012

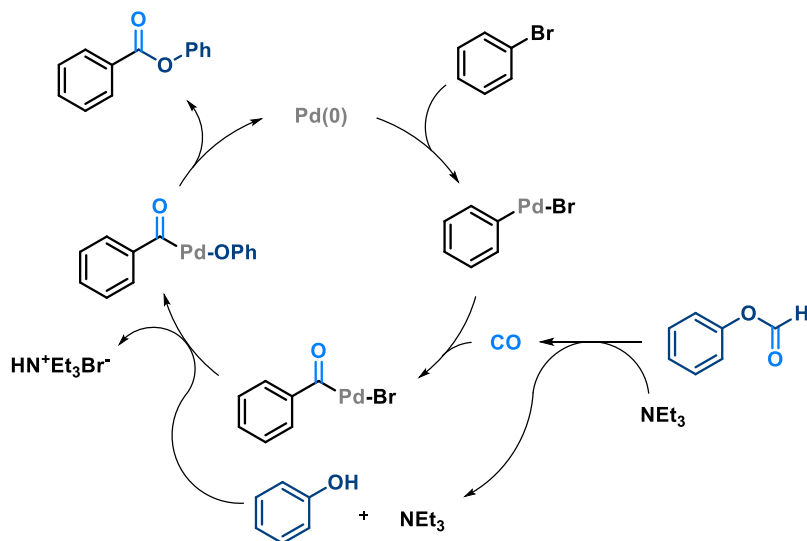


Tsuji 2012



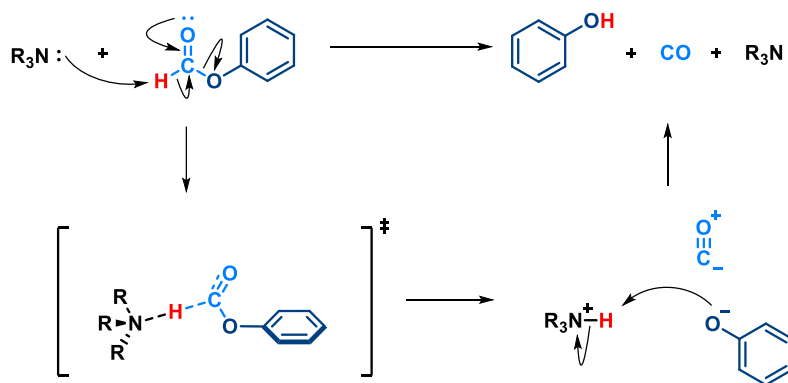
Schemat 36. Katalizowane palladem estryfikacje z użyciem mrówczanów.

Reakcje te prowadzone były w łagodniejszych warunkach z użyciem słabej zasady, przez co możliwym stało się zwiększenie zakresu stosowalności metody. Ponadto, grupa Manabe zaprezentowała możliwy mechanizm reakcji (schemat 37).



Schemat 37. Postulowany mechanizm reakcji karbonylowania bromoarenow z użyciem mrówczanów jako źródła CO.

Pierwszym etapem reakcji jest oksydacyjna addycja bromku arylowego do kompleksu palladu (0). Następnie, zachodzi insercja CO wytworzonego przez rozkład mrówczanu pod wpływem zasady (z wygenerowaniem tlenku węgla i jonu fenoksykowego). Dalej, reakcja kompleksu palladu (II) z fenolem i reduktywna eliminacja prowadząca do uzyskania żadanego produktu reakcji. Etap dekarbonylowania mrówczanu pod wpływem zasady został później wnikliwie zbadany przez tę samą grupę (schemat 38).¹⁴³



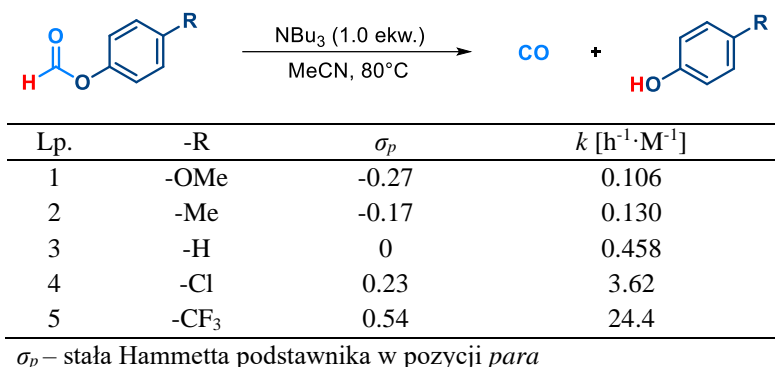
Schemat 38. Postulowany mechanizm E2 generowania tlenku węgla przez rozkład mrówczanu.

Amina w tym procesie pełni funkcję zasady Bronsteda, odrywa proton grupy formylowej mrówczanu, co prowadzi od jednoczesnego powstania tlenku węgla i anionu fenoksykowego. Wolna para elektronowa tlenu grupy karbonylowej, uczestniczy w tym procesie poprzez transfer gęstości elektronowej na orbital σ^* zrywanego wiązania C-O, a samo α -deprotonowanie może być rozpatrywane jako reakcja o mechanizmie E2. Dalej, następuje reakcja kwasowo-zasadowa między jonem amoniowym, a fenoksykowym, prowadząca ostatecznie do uzyskania fenolu i regeneracji aminy - oznacza to możliwość stosowania aminy w reakcji w katalitycznych ilościach.

W związku z tym, że mechanizm reakcji obejmuje utworzenie anionu fenoksykowego, reakcja dekarbonylowana może być przyspieszana przez podstawniki wyciągające elektrony z pierścienia.

Obecność grup elektroakceptorowych stabilizuje utworzony anion, tym samym zwiększając zdolność odejścia grupy fenoksylowej (tabela 19).

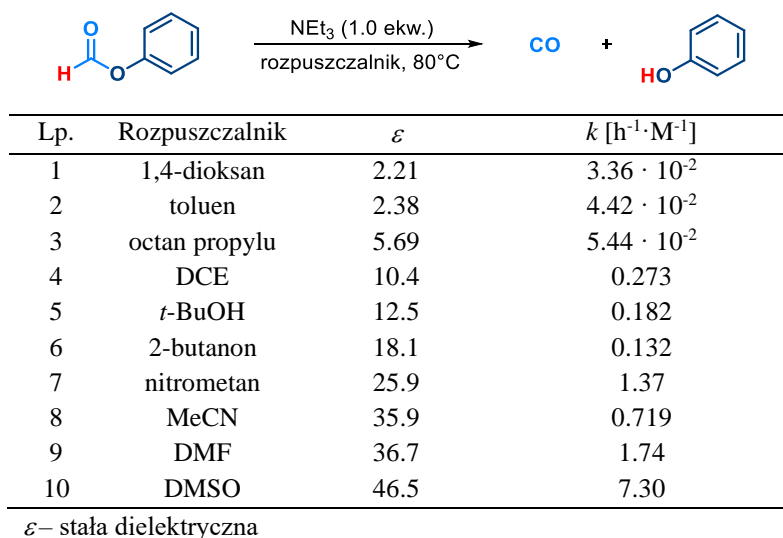
Tabela 19. Efekt podstawników na szybkość dekarbonylowania mrówczanu fenylu.



Przewidywania teoretyczne zgadzają się z wynikami eksperymentalnymi. Im większa zdolność wyciągania elektronów przez podstawnik, tym szybsza reakcja dekarbonylowania mrówczanu arylu pod wpływem zasady. Stąd, największą szybkość reakcji obserwowano dla grupy -CF₃ (24.4 $\text{h}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$), natomiast najmniejszą dla -OMe (0.106 $\text{h}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$). Grupa funkcyjna umieszczona w pierścieniu może wpływać, również na kwasowość protonu grupy formylowej w przypadku grup wyciągających elektrony zwiększając jego kwasowość (dla -Cl $\sigma_p = 0.23$, dla -CF₃ $\sigma_p = 0.54$).

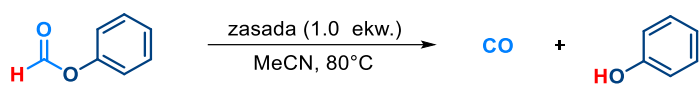
Na szybkość reakcji dekarbonylowania mrówczanów wpływa również użyty w reakcji rozpuszczalnik (tabela 20). Generalnie można przyjąć, że polarne rozpuszczalniki przyspieszają reakcję ze względu na polarny stan przejściowy, co jest zgodne z przewidywaniami dla mechanizmu E2. Największą szybkość reakcji obserwuje się dla DMSO (7.30 $\text{h}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$), a najmniejszą dla 1,4-dioksanu. Niemniej, wartość stałej dielektrycznej nie zawsze w pełni koreluje z szybkością reakcji, dzieje się tak m.in. w przypadku DCE (0.273 $\text{h}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$), dla którego szybkość reakcji jest większa niż w przypadku bardziej polarnych rozpuszczalników, takich jak *t*-BuOH (0.182 $\text{h}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$) czy 2-butanonu (0.132 $\text{h}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$).

Tabela 20. Efekt wpływu rozpuszczalnika na szybkość dekarbonylowania mrówczanu fenylu.



Ostatnim istotnym czynnikiem jest moc zasady użytej do rozkładu mrówczanu (tabela 21).

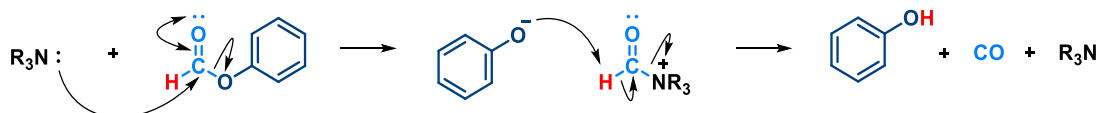
Tabela 21. Efekt wpływu zasady na szybkość dekarbonylowania mrówczanu fenylu.



Lp.	Zasada	pK_a	k [$\text{h}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$]
1	NaHCO ₃	3.58	0.221
2	NaOAc	4.76	$1.90 \cdot 10^{-2}$
3	Pirydyna	5.37	$5.6 \cdot 10^{-3}$
4	DABCO	8.72	1.89
5	DMAP	9.87	2.84
6	Cs ₂ CO ₃	10.3	N/A
7	NEt ₃	10.7	0.719
8	DBU	11.6	N/A
9	K ₃ PO ₄	12.4	N/A

N/A – nie uzyskano wyników ze względu na zbyt gwałtowne generowanie CO

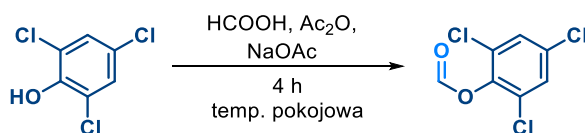
Mocne zasady, zwykle, zwiększają szybkość reakcji, jednak nie jest to ścisła zależność, w wypadku NaHCO₃ ($0.221 \text{ h}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$) szybkość reakcji jest większa niż wynikałoby to z samej mocy zasady, podobnie dla silnie nukleofilowych zasad - DABCO i DMAP szybkość reakcji jest wyższa od zakładanej. Może to sugerować inną ścieżkę mechanistyczną tzn. reakcję w której dekarbonylowanie następuje przez atak nukleofilowy (schemat 39).



Schemat 39. Alternatywny mechanizm reakcji - atak nukleofilowy zasady na mrówczan fenylu.

W wyniku ataku zasady powstaje aktywowany produkt pośredni, który jest bardziej reaktywny w reakcji z zasadą Bronsteda niż zwykły mrówczan, przez co generowanie CO jest szybsze. Zasady takie jak Cs₂CO₃, K₃PO₄ czy DBU okazały się zbyt mocne – tlenek węgla był generowany natychmiast po dodaniu zasady, stała szybkości reakcji była zbyt duża by móc ją określić eksperymentalnie.

W późniejszych latach opublikowano jeszcze kilka prac prezentujących bardzo podobne metodologie do opisanych niezależnie przez zespoły Manabe i Tsuji, jednak wykorzystujące inne mrówczany niż standardowo używany mrówczan fenylu. Na odnotowanie zasługują dwa z nich. Pierwszym jest mrówczan 2,4,6-trichlorofenylu, który jest krystalicznym ciałem stałym, niewymagającym specjalnych warunków przechowania i dostępnym handlowo. Jego otrzymywanie, podobnie jak wielu innych mrówczanów, sprowadza się do prostej reakcji odpowiedniego alkoholu z mieszaniną kwasu mrówkowego i bezwodnika octowego przy udziale zasady (schemat 40).¹⁴⁴

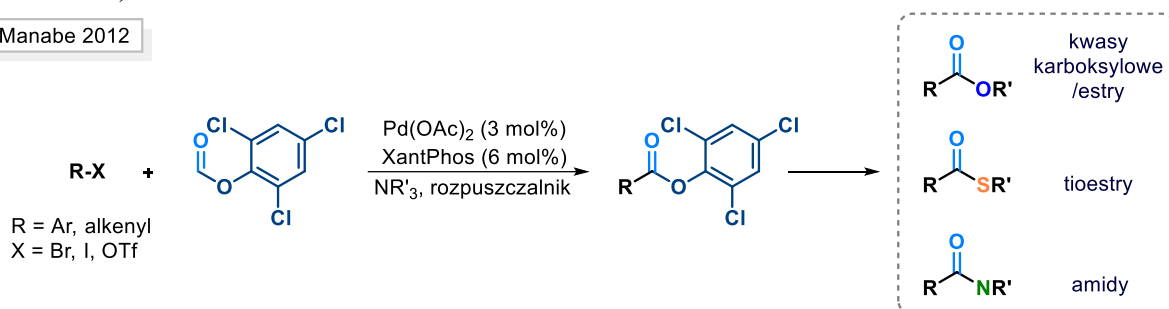


Schemat 40. Synteza mrówczanu 2,4,6-trichlorofenylu.

Generowanie tlenku węgla w przypadku mrówczanu 2,4,6-trichlorofenylu może być prowadzone przy udziale słabej zasady, bez dodatku metali przejściowych. Reakcja przebiega bardzo szybko ze względu na trzy podstawniki elektroakceptorowe stabilizujące powstały anion aryloksylowy. Ten sam układ podstawników powoduje łatwe przekształcenie otrzymanego w wyniku reakcji estru, na drodze dalszych

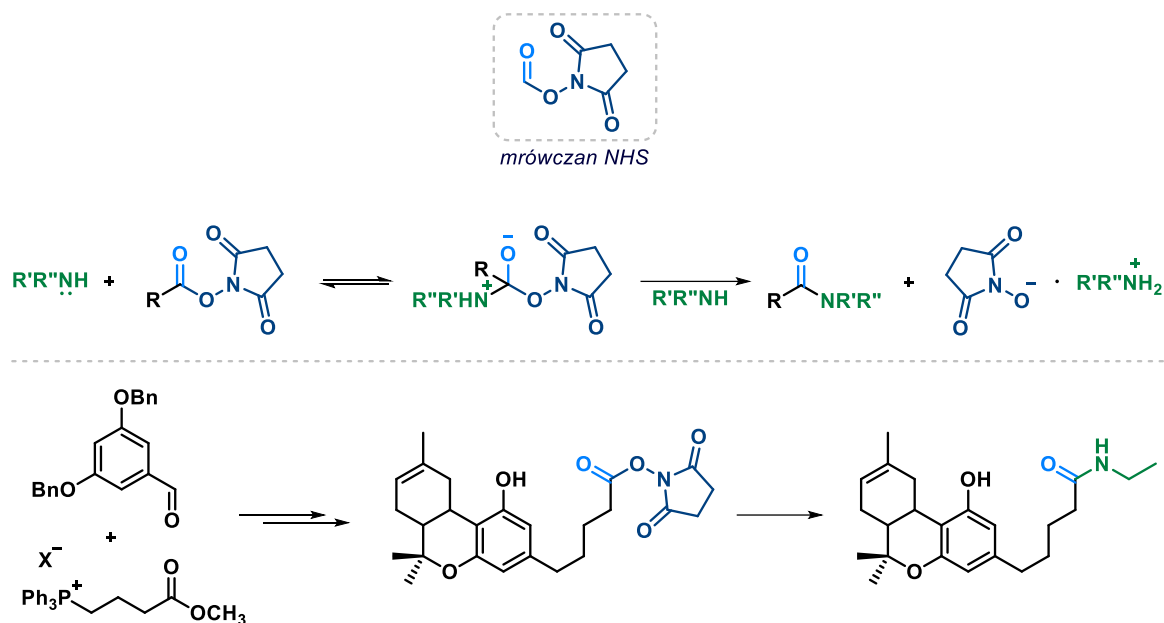
modyfikacji w reakcjach m.in. hydrolizy, transestryfikacji, amidowania czy reakcji tworzenia tioestrów (schemat 41).

Manabe 2012



Schemat 41. Wykorzystanie mrówczanu 2,4,6-trichlorofenyłu w syntezie.

Drugim ważnym związkiem jest mrówczan *N*-hydroksysukcynimidu (mrówczan NHS), który także można wykorzystać jako surogat CO (schemat 42).¹⁴⁵ Podobnie jak mrówczan 2,4,6-trichlorofenyłu, mrówczan NHS, także jest krystalicznym ciałem stałym, jednak rekomendowane jest przechowywanie go w atmosferze gazu obojętnego. Mrówczan NHS łatwo ulega reakcji dekarbonylowania, pod wpływem m.in. trietyloaminy w 60°C (w ciągu kilku minut następuje całkowity jego rozkład). Co istotne, *N*-hydroksysukcynimid jest rozpuszczalny w wodzie dzięki czemu znalazł zastosowanie w syntezie amidów, w szczególności peptydów, ze względu na dużą reaktywność estru i łatwe oczyszczanie związku po syntezie (schemat 42).¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ Warto dodać, że *N*-zabezpieczone aminokwasy powstałe w reakcji mrówczanów NHS są z reguły bezbarwnymi kryształami o dużej stabilności.¹⁴⁶

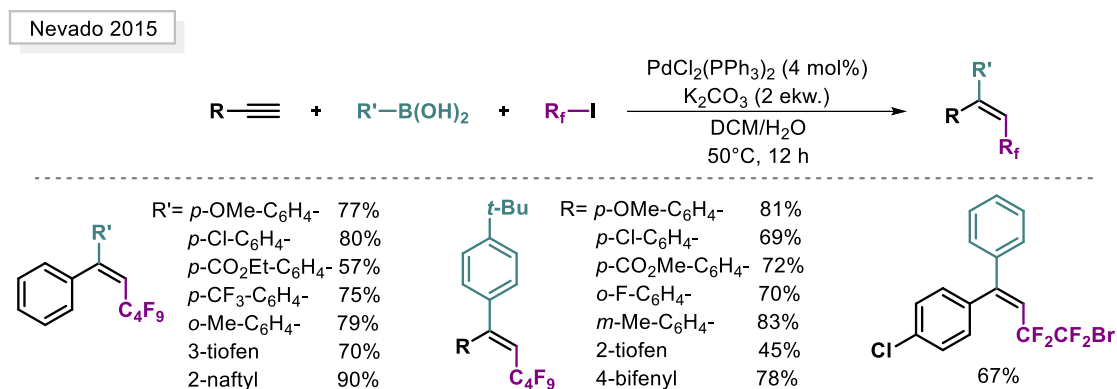


Schemat 42. Wykorzystanie mrówczanu NHS w syntezie amidów.^{147,149}

5.10. Reakcje multikomponentowe jodków perfluoroalkilowych

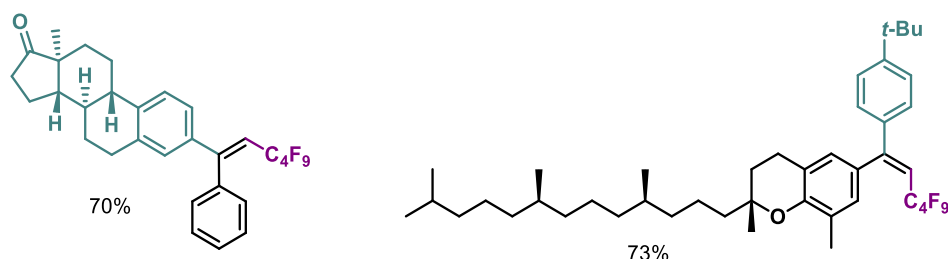
5.10.1. Reakcje wykorzystujące etap perfluoroalkilowania alkinów

Reakcja jodków perfluoroalkilowych z alkinami prowadząca do utworzenia rodnika winylowego i dalej w skutek transferu jodu, odpowiedniego jodku winylowego od lat stosowana jest jako jeden z etapów reakcji multikomponentowych. Początki stosowania jodków winylowych w syntezie opierały się na odrębnych reakcjach, najpierw wytworzenia i wydzielenia jodku winylowego, a następnie na jego dalszej funkcjonalizacji, na drodze kolejnych przekształceń.^{71,76,78} Dalszym rozwinięciem tego podejścia, była reakcja *one-pot* zaprezentowana przez grupę Oshimy w 2002 r.⁷⁴ Była to reakcja tworzenia enynu na drodze jodoperfluoroalkilowania z następczym sprzężeniem Sonogashiry (co zostało opisane w rozdziale 5.6.). Przełomowa w tym temacie okazała się praca grupy Nevado z 2015 r.¹⁵⁰ w której zaprezentowano metodę tworzenia trójpodstawionych olefin na drodze trójkomponentowej reakcji tandmowej alkinów z jodkami prefluoroalkilowymi i kwasami aryloboronowymi (schemat 43).



Schemat 43. Multikomponentowa reakcja karboperfluoroalkilowania alkinów.

Opracowane warunki pozwalały na regio- i stereoselektywne tworzenie szeregu trójpodstawionych alkenów z podstawnikami, głównie, aromatycznymi zawierającymi zarówno grupy elektronodonorowe jak i elektroakceptorowe. Dodatkowo, zaprezentowano możliwość stosowania tej metody w przypadku bardziej skomplikowanych struktur reagentów – zarówno kwasów boronowych jak i alkinów (rysunek 22).

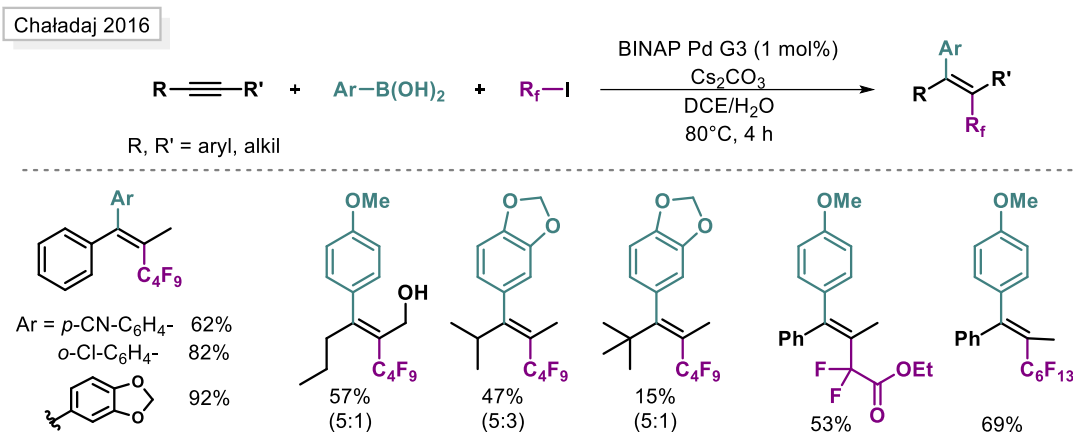


Rysunek 22. Potwierdzenie użyteczności reakcji na przykładzie pochodnej estronu i γ -tokoferolu.

Badając mechanizm opracowanej reakcji multikomponentowej, autorzy potwierdzili rodnikowość pierwszego etapu (perfluoroalkilowania alkinu). Wykluczyli jednocześnie możliwość tworzenia się jodku winylowego podstawionego grupą perfluoroalkilową w reakcji, co jest pewnego rodzaju kontrowersją, ponieważ może być to rozpatrywane jako niespójność w kontekście późniejszych badań przeprowadzonych dla podobnych metodologii opracowanych na przestrzeni kolejnych lat, przez inne grupy badawcze. Następne lata przyniosły kolejne publikacje obejmujące bardzo podobne

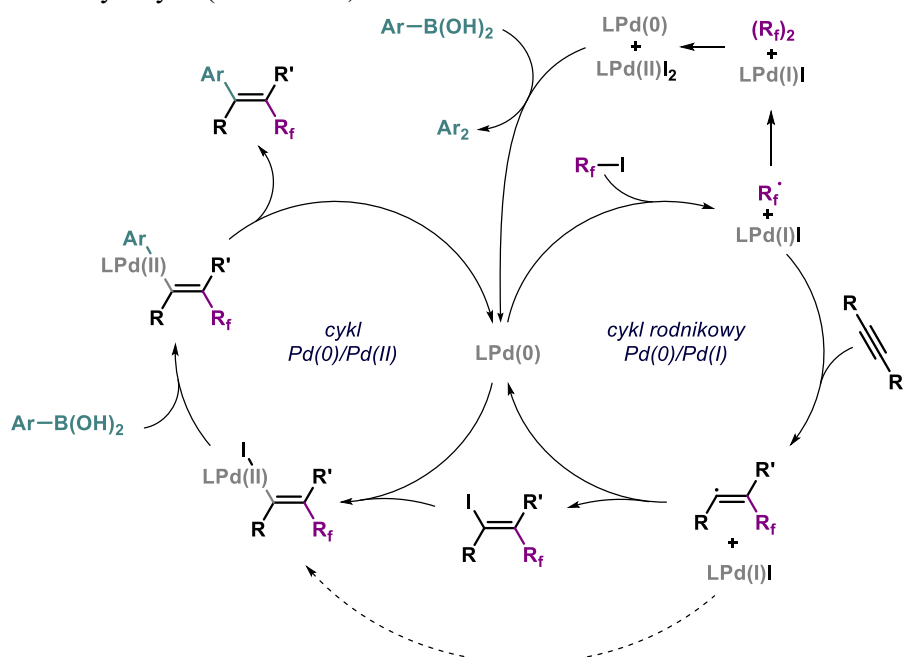
przekształcenie skupiające się na użyciu innych jodków - difluorjodooctanu etylu¹⁵¹ i 2-jodo-2,2-difluoroacetofenonów¹⁵² oraz wykorzystujące alkinów wewnętrznych w syntezie czteropodstawionych alkenów.¹⁵³

Szczególną uwagę należy zwrócić na ów trzeci wariant, ze względu na dużą trudność kontrolowania regioselektywności reakcji w przypadku alkinów wewnętrznych (schemat 44).¹⁵³



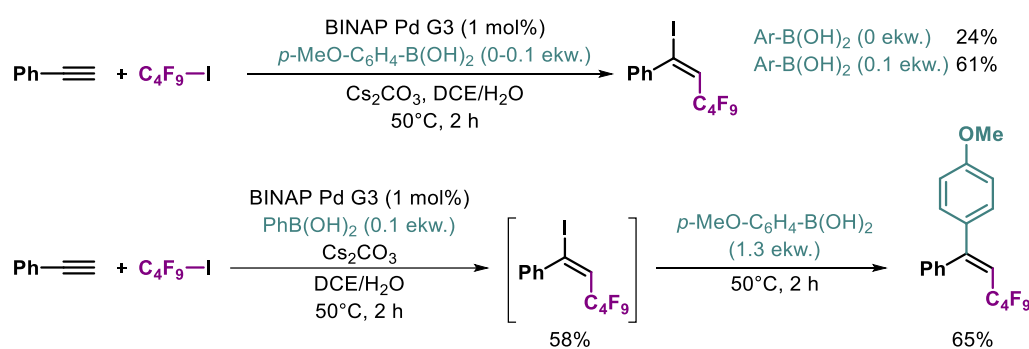
Schemat 44. Katalizowane palladem karboperfluoroalkilowanie alkinów wewnętrznych. W przypadku tworzenia się mieszaniny regioizomerów (wartości w nawiasie), na schemacie podano strukturę dominującego regioizomeru.

W przypadku reakcji arylopropenów z aromatycznymi kwasami boronowymi i jodkami fluoroalkilowymi, uzyskiwano odpowiednie produkty z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami w sposób regio- i stereoselektywny. Dla podstawionych dwiema grupami alkilowymi wewnętrznymi alkinów, o ile wydajność i regioselektywność reakcji była niska, o tyle stereoselektywność była wciąż wysoka, dla każdego z regioizomerów faworyzowany był stereoisomer *E* (*E*:*Z*, >95:5). Najlepszą regioselektywność w takich wypadkach uzyskiwano dla alkinów podstawionych grupami o różnej wielkości względem siebie. Autorzy potwierdzili również możliwość dalszego skalowania reakcji oraz przeprowadzili badania mechanistyczne, proponując mechanizm składający się z dwóch cykli katalitycznych (schemat 45).



Schemat 45. Mechanizm katalizowanego palladem karboperfluoroalkilowania alkinów wewnętrznych.

Pierwszy cykl obejmuje reakcję rodnikową, jodku perfluoroalkilowego z alkinem. Inicjowanie powstania rodnika perfluoroalkilowego następuje przez utlenienie palladu (0) do palladu (I). Utworzony w ten sposób rodnik ulega addycji do wiązania potrójnego, tworząc rodnik winylowy i kolejno odpowiedni jodek winylowy, zgodnie z mechanizmem ATRA. Powstały jodek winylowy wchodzi następnie w drugi cykl, który jest obrazem klasycznej reakcji Suzuki, reagując w etapie oksydatywnej addycji z palladem (0), tym samym tworząc kompleks palladu (II). Dalej, następuje transmetalowanie z kwasem boronowym i reduktywna eliminacja prowadząca do uzyskania finalnego produktu i odtworzenia aktywnego katalitycznie kompleksu Pd(0). Analizując proponowany mechanizm, warto zwrócić uwagę na fakt, że w pierwszym cyklu tworzy się jodek winylowy jako produkt pośredni, co zostało potwierdzone niezależnymi eksperymentami - jodek winylowy powstaje w opisanych warunkach reakcji i jest zdolny do reagowania w reakcji Suzuki tworząc żądany produkt z dobrą wydajnością (schemat 46). Fakt ten może być rozpatrywany jako sprzeczność z badaniami opublikowanymi dla podobnego przekształcenia przez grupę Nevado.¹⁵⁰



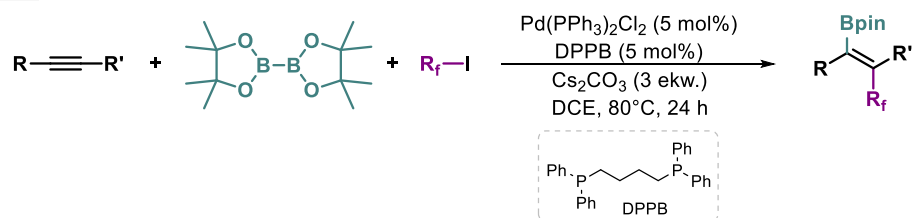
Schemat 46. Badania mechanistyczne nad tworzeniem się jodku winylowego i roli kwasu boronowego.

Drugim ważnym zagadnieniem jest możliwość ponownej redukcji części, utworzonego w czasie reakcji, kompleksu Pd(I) poprzez, najpierw, reakcję dysproporcjonowania kompleksu LPd(I)I do form LPd(0) i LPd(II)I₂, a następnie redukcję powstałego kompleksu Pd(II) przez kwas boronowy, prowadzącej do odtworzenia aktywnej formy Pd(0) i utworzenia bifenyłu jako produktu ubocznego. Dzięki temu w przypadku terminacji części rodników perfluoroalkilowych (w wyniku reakcji ubocznych), nadmiar kompleksu LPd(I)I zostaje z powrotem zredukowany do aktywnej formy katalizatora LPd(0). Eksperymenty mechanistyczne potwierdziły, że dodatek kwasu boronowego znacząco zwiększa wydajność reakcji tworzenia jodku winylowego, który na drodze reakcji Suzuki jest dalej przekształcany przy nadmiarze kwasu boronowego w odpowiednio trójpodstawioną olefinę.

Innym istotnym rozwinięciem tej metodologii była multikomponentowa reakcja alkinów z jodkami perfluoroalkilowymi i diboranami prowadząca do uzyskania odpowiednich winylowych kwasów boronowych (schemat 47). Omawiany wariant reakcji w 2018 r. zaprezentowały niemal równocześnie dwie grupy Zhanga¹⁵⁴ oraz Zhu¹⁵⁵. Szczególnie interesująca jest praca zespołu Zhanga¹⁵⁴ w której autorzy, nie tylko opisali nową metodę tworzenia boronowych alkenów, ale również przeprowadzili szereg eksperymentów kinetycznych i mechanistycznych. Po raz kolejny, potwierdzili oni rodnikowy charakter pierwszego etapu oraz możliwość tworzenia się produktu pośredniego w postaci jodku winylowego w tandemowej sekwencji reakcji. Badania mechanistyczne obejmowały, także nakreślenie profilu kinetycznego reakcji (tabela 22) i określenie rzędowości poszczególnych etapów. W reakcji fluoroalkilowego borowania alkinów, pierwszy etap reakcji (tworzenie jodku winylowego) jest zdecydowanie szybszy od drugiego (boronowanie), po godzinie zaobserwowano całkowitą konwersję alkinu. Pełna konwersja jodku winylowego do właściwego produktu wymagała za to prowadzenia reakcji przez ponad 9 godzin. Autorzy udowodnili również, że reakcja fluoroalkilowania jest reakcją zerowego rzędu, natomiast drugi etap jest reakcją pierwszego rzędu względem B₂pin₂, co

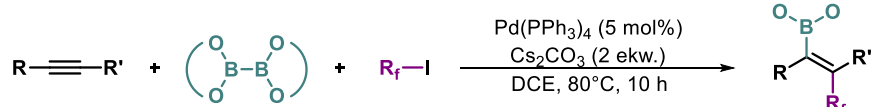
oznacza, że etap limitujący nie jest związany z oksydatywną addycją jodku winylowego do kompleksu palladu, a raczej jest z reakcją odczynnika - B₂pin₂ na którymś etapie cyklu katalizycznego palladu (insercji, bądź reduktywnej eliminacji). Autorzy przeprowadzili badania za pomocą techniki NOE oraz zanalizowali strukturę jednego z produktów za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej, w celu potwierdzenia konfiguracji uzyskanych produktów.

Zhang 2018



	R = Ph-	86% (Z:E, 65:1)			R _f = CF ₂ CONEt ₂	72% (Z:E, 20:1)
	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -	74% (Z:E, >30:1)			C ₄ F ₉	54% (Z:E, >30:1)
	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ -	81% (Z:E, >30:1)			C ₆ F ₁₃	35% (Z:E, >30:1)
	<i>m</i> -CO ₂ Et-C ₆ H ₄ -	70% (Z:E, >30:1)				
	<i>m</i> -CHO-C ₆ H ₄ -	62% (Z:E, >30:1)				

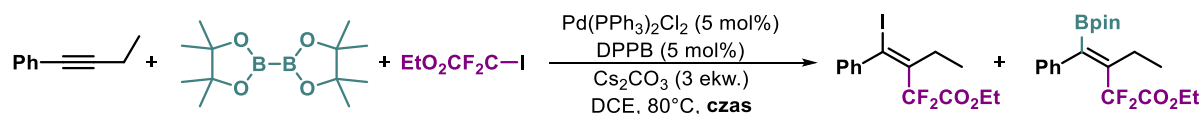
Zhu 2018



	R = <i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ -	79%			R _f = CF ₂ CONH- <i>i</i> -Pr	80%
	<i>m</i> -Me-C ₆ H ₄ -	70%			CF ₂ CONEt ₂	40%
	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄ -	45%			C ₄ F ₉	75%
	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -	81%			C ₆ F ₁₃	84%
	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ -	33%				
	2-tiofen	40%				

Schemat 47. Katalizowane palladem fluoroalkilujące borylowanie wewnętrznych i terminalnych alkinów.

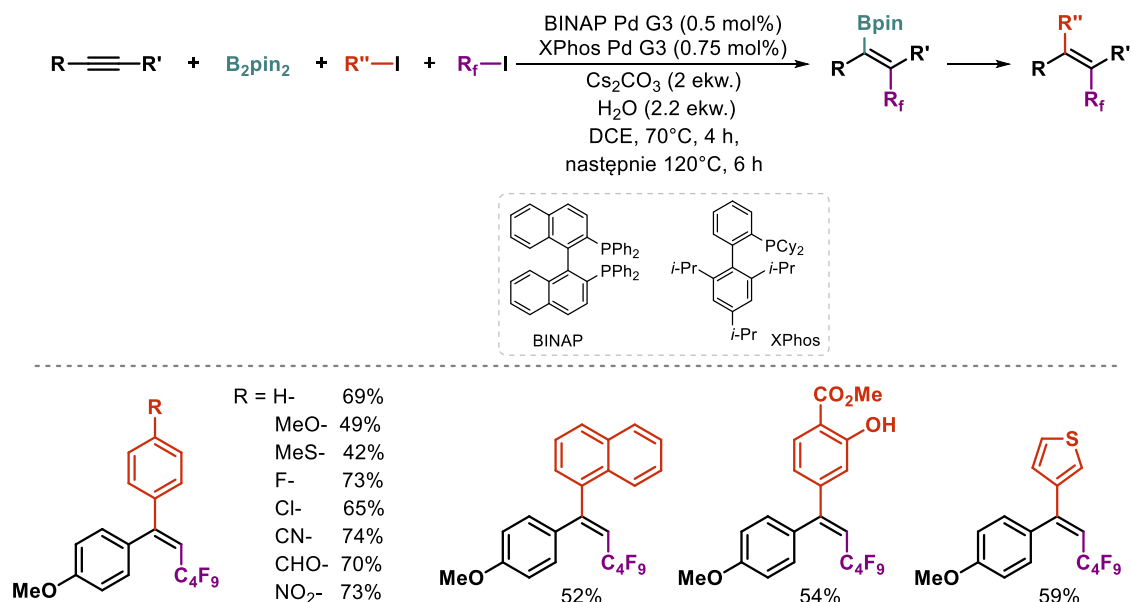
Tabela 22. Studia mechanistyczne nad reakcją fluoroalkilującego borylowania alkinów.



Lp.	Czas reakcji	Wydajność [%]	
		jodek winylowy	produkt
1	1 min	5	0
2	5 min	10	0
3	10 min	16	<1
4	15 min	21	2
5	30 min	33	6
6	1 h	86	14
7	2 h	77	21
8	9 h	24	60
9	24 h	0	86

Reakcją spinającą opisanie wcześniej metody: karboperfluorowanie alkinów opracowane przez grupę Nevado, fluoroalkilujące borylowanie alkinów opisanie przez Zhang i Zhu oraz będącą ich dopełnieniem jest reakcja karboperfluoroalkilowania alkinów zawierająca etap boronowania jodku winylowego (schemat 48).¹⁵⁶

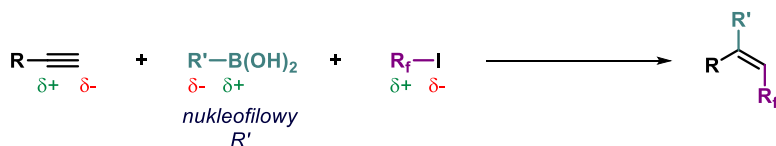
Chaładaj 2019



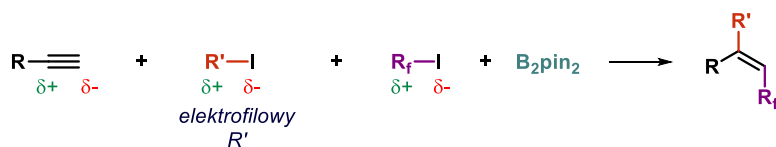
Schemat 48. Katalizowane palladem karboperfluoroalkilowanie alkinów.

Opracowana metoda pozwala, podobnie jak opisywana wcześniej praca grupy Nevado, na otrzymywanie trójpodstawionych alkenów. W przeciwieństwie jednak do pracy z 2015 r. jest to reakcja typu *umpolung* o odwróconej polarności, gdzie nukleofilowy kwas boronowy został zastąpiony elektrofilowym jodkiem arylowym oraz odpowiednim estrem boronowym (schemat 49).

Nevado 2015



Chaładaj 2019



Schemat 49. Katalizowane palladem karboperfluoroalkilowanie alkinów.

W reakcji najpierw tworzy się jodek winylowy, który następnie zostaje przekształcony w winylowy ester boronowy co pozwala na kolejną reakcję z jodkiem arylowym, skutkującą powstaniem właściwego produktu reakcji. Ze względu na wymagany charakter użytego jodku arylowego, podstawniki elektronoakceptorowe w pierścieniu znacząco zwiększają wydajność reakcji, co jest w pewien sposób komplementarne wobec metody zaproponowanej przez grupę Nevado, w której zastosowanie kwasów boronowych z pierścieniem aromatycznym podstawionym grupami elektronodonorowymi, skutkują lepszymi wydajnościami. Dodatkowo, opisano możliwość prowadzenia reakcji w programie

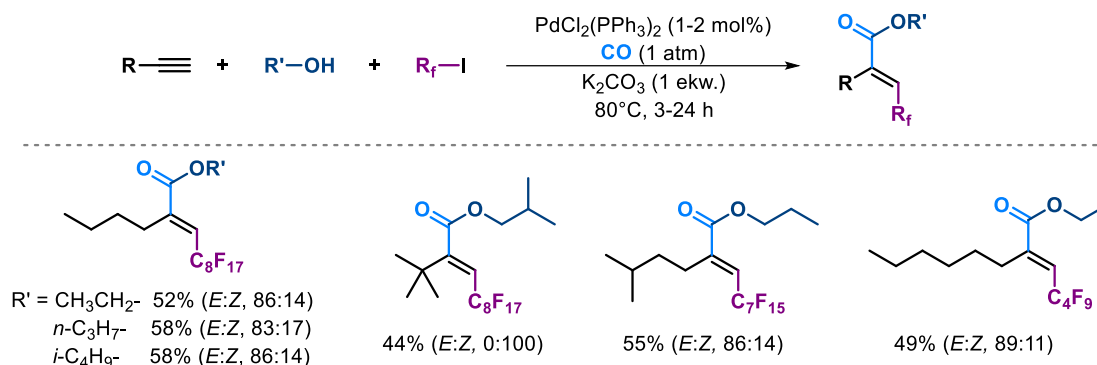
temperaturowym, gdzie odpowiedni produkt – winylowy ester boronowy, bądź diaryloalken uzyskuje się prowadząc reakcję w odpowiedniej temperaturze. Warto również podkreślić, że ze względu na opisany przez Zhanga problem z oczyszczaniem trójpodstawionych winylowych estrów boronowych,¹⁵⁴ zastąpienie dwuetapowej reakcji tworzenia estru boronowego, a następnie przekształcania go dalej w oczekiwany trójpodstawiony alken na drodze reakcji Suzuki, jedną multikomponentową reakcją, może znacząco poprawić wydajność całego procesu.

W przeciągu kilku ostatnich lat powstało wiele innych podobnych metodologii tworzenia trójpodstawionych alkenów na drodze reakcji alkinów, a jodkami perfluoroalkilowymi (lub semifluorowanymi) oraz odpowiednimi nukleofilami prowadząc do powstania m.in. α,β -nienasyconych nityli,^{157,158} enynów,^{159,160} naftochinonów¹⁶¹ czy związków fosforoorganicznych¹⁶².

5.10.2. Reakcje perfluoroalkilowania z następczym karbonylowaniem

Tandemowy wariant perfluoroalkilowania połączonego z alkoksykarbonylowaniem prowadzący do powstania α,β -nienasyconych estrów, jako pierwsza opisała w 1987 r. grupa Fuchikamiego (schemat 50).⁸

Fuchikami 1987

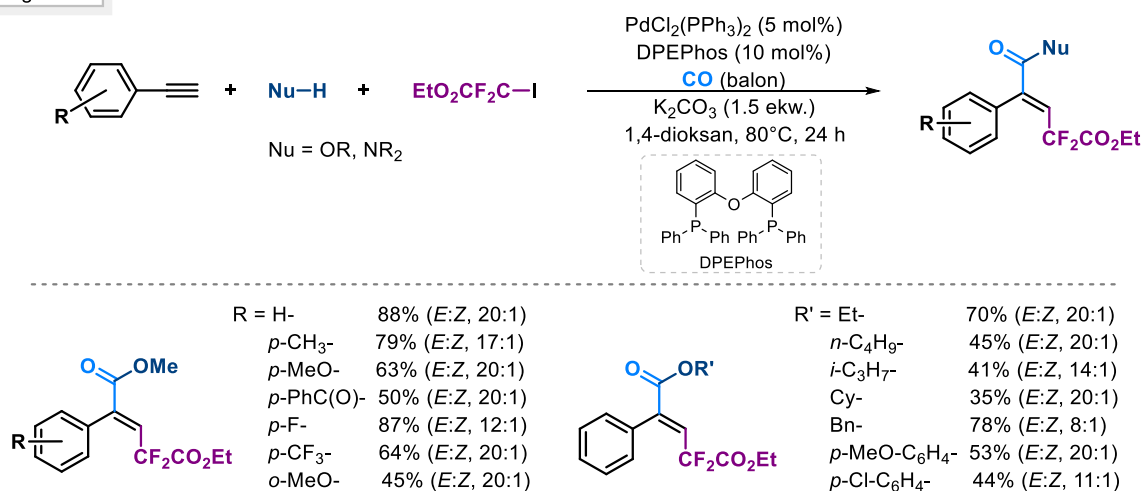


Schemat 50. Tworzenie α,β -nienasyconych estrów na drodze perfluoroalkilującego karbonylowania.

Opracowane warunki reakcji pozwoliły na uzyskanie odpowiednich estrów z dobrymi wydajnościami, jednak, na ogół, ze słabą stereoselektywnością. Reakcje prowadzone były, co prawda, pod ciśnieniem atmosferycznym, jednak wymagały wysokiej temperatury. Zakres stosowalności ograniczał się do terminalnych alkinów alkilowych oraz alkoholi niezawierających dodatkowych grup funkcyjnych. Autorzy obserwowali tworzenie się jodku winylowego jako produktu pośredniego w opisywanej reakcji, zaprezentowali oni również proponowany mechanizm tej przemiany. Mimo opracowania ciekawej metody tworzenia estrów, dalsze rozwijanie analogicznych metodologii zostało zarzucone na niemal 30 lat.

Dopiero w 2016 roku grupa Lianga opublikowała, podobną, katalizowaną palladem, reakcję multikomponentową prowadzącą do uzyskania α,β -nienasyconych estrów i amidów (schemat 51).⁹

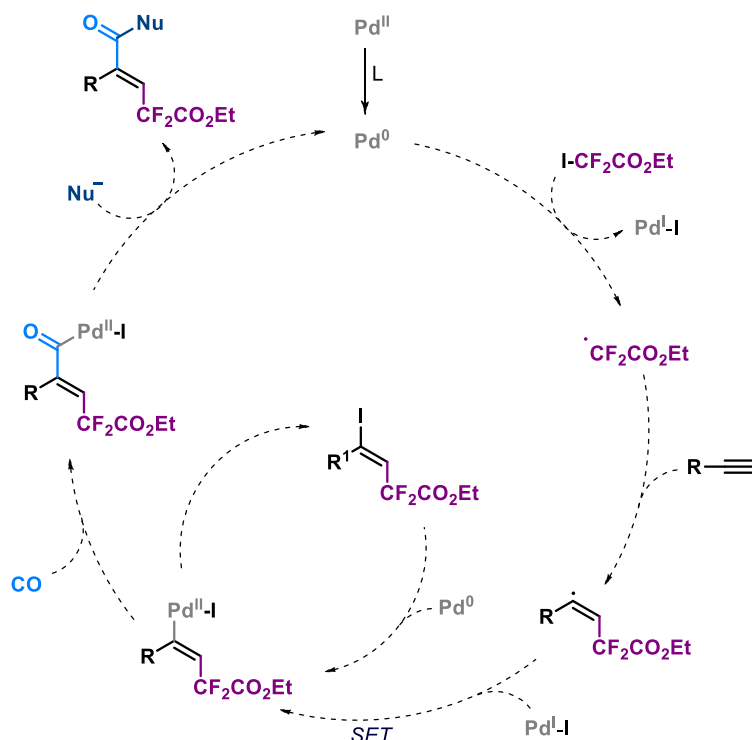
Liang 2016



Schemat 51. Katalizowane palladem difluoroalkilowanie alkinów z następczym karbonylowaniem.

Do syntezy wykorzystano tanie i łatwo dostępne substraty. Reakcję prowadzono w atmosferze tlenku węgla pod ciśnieniem atmosferycznym uzyskując produkty, na ogół, z wysokimi wydajnościami.

W reakcji tolerowane są alkininy zawierające, zarówno grupy elektronodonorowe, jak i akceptorowe, obecność halogenków, czy grupy karbonylowej nie przeszkadza w przeprowadzeniu reakcji. Analizując zakres stosowności reakcji, należy zwrócić uwagę, że podstawnik w pozycji *orto* pierścienia aromatycznego alkinu powoduje znaczące obniżenie wydajności, prawdopodobnie na skutek istnienia zawady sterycznej, co ujawnia się, także dla wielu wcześniej omawianych reakcji. Przedstawiona metoda może służyć, zarówno, do tworzenia α,β -nienasyconych estrów, jak i amidów, przy czym autorzy w swojej pracy ograniczyli się, jedynie, do jododifluorooctanu etylu i jednego przykładu użycia jodoperfluorobutanu dla którego reakcja przebiegała z niską wydajnością. Oprócz zakresu stosowności metody zaprezentowano również prawdopodobny mechanizm reakcji (schemat 52).



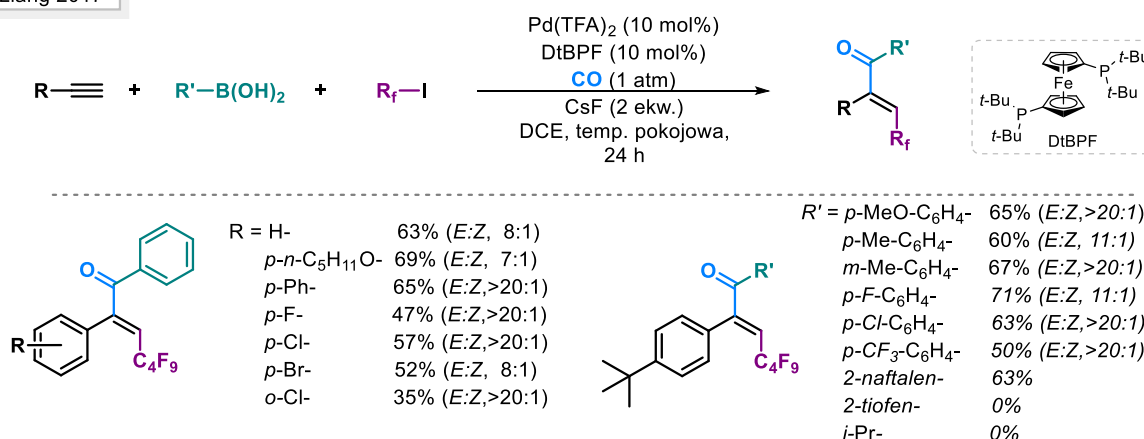
Schemat 52. Postulowany mechanizm difluoroalkilowania alkinów z następczym karbonylowaniem.

Reakcję inicjuje utworzenie rodnika difluoroalkilowego w wyniku reakcji jododifluorooctanu etylu z katalizatorem palladowym i następczej addycji rodnika do wiązania potrójnego. Autorzy postulują tworzenie się odpowiedniego kompleksu palladu (II) w następstwie transferu elektronu z rodnika winylowego na kompleks palladu (I). Dalszy cykl obejmuje: insercję tlenku węgla, koordynację nukleofila do wytworzonego kompleksu oraz reduktywną eliminację prowadzącą do uzyskaniażądanego produktu reakcji. Niejasna pozostaje rola jodku winylowego tworzącego się w mieszaninie reakcyjnej. Mimo przeprowadzonych eksperymentów mechanistycznych, potwierdzających możliwość reagowania jodku winylowego w warunkach reakcji, autorzy nie wykluczają jego możliwego uczestnictwa w cyklu katalitycznym. Jednak, ze względu na fakt uzyskiwania niskiej wydajności produktów (w reakcji jodku winylowego z metanolem w warunkach reakcji), nie postulują oni uczestnictwa jodku winylowego w głównym cyklu katalitycznym. Zakładają za to, tworzenie się kompleksu palladu (II) na drodze reakcji rodnika winylowego z Pd(I)I jako kluczowego produktu pośredniego, który na drodze reduktywnej eliminacji tworzy jodek winylowy będący produktem ubocznym reakcji.

Ta sama grupa, rok później, bazując na wcześniejszych doświadczeniach, opracowała bardzo podobną metodę tworzenia α,β -nienasyconych ketonów (schemat 53).¹⁶³ Reakcja prowadzona była

w łagodnych warunkach, w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym tlenku węgla, co pozwoliło na zastosowanie różnorodnych grup funkcyjnych. Niestety, opracowana metoda nie dawała oczekiwanych produktów w przypadku kwasów boronowych będących pochodnymi tiofenu, furanu, czy pirydyny. Autorzy zaproponowali mechanizm reakcji, który jest bardzo podobny do postulowanego wcześniej mechanizmu tworzenia α,β -nienasyconych ketonów. Bez wątpienia pierwszy etap reakcji jest procesem rodnikowym, jak w przypadku wszystkich wcześniej opisywanym metodologii. Autorzy postulują, tworzenie się jodku winylowego, podobnie jak poprzednio, raczej jako produktu ubocznego, zdolnego do ponownego wejścia w cykl katalityczny, aniżeli realnego produktu pośredniego.

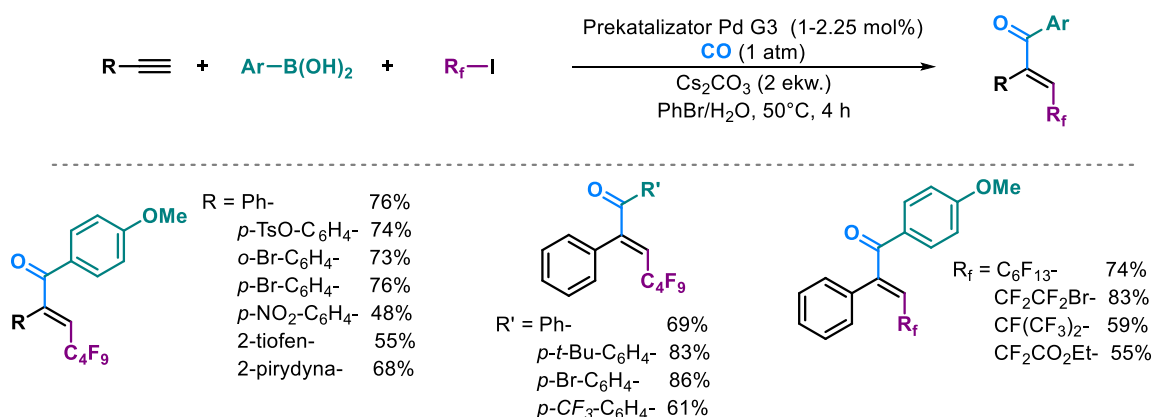
Liang 2017



Schemat 53. Katalizowane palladem regioselektywne tworzenie fluorowanych enonów.

W tym samym roku pojawiły się, również, dwa inne artykuły opisujące podobne przekształcenia prowadzące do powstanie fluorowanych enonów. Pierwszym z nich jest praca dotycząca tworzenia α,β -nienasyconych ketonów (schemat 54) wykorzystująca jako źródło palladu w reakcji prekatalizatory trzeciej generacji opracowane przez grupę Buchwalda.¹⁶⁴

Chaładaj 2017

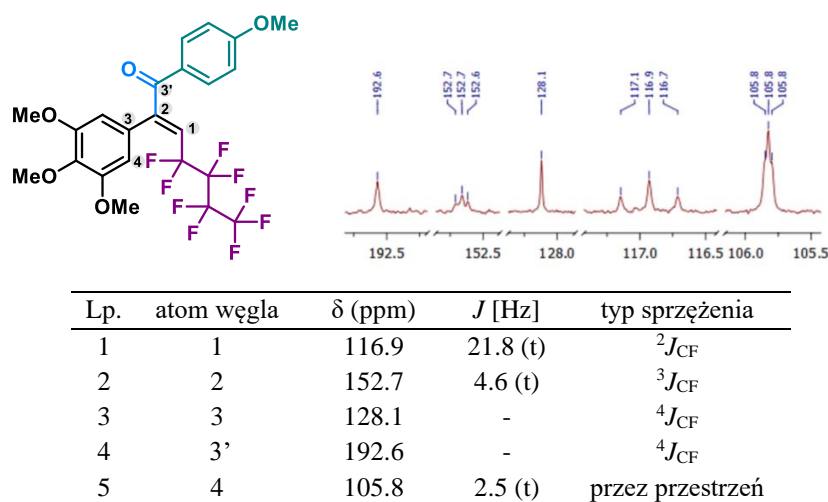


Schemat 54. Katalizowane palladem karbonylujące karboperfluoroalkilowanie alkinów.

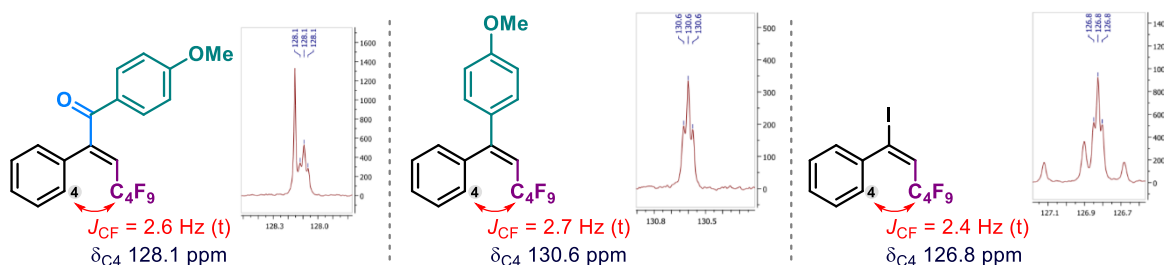
Część opisanych reakcji była prowadzona w układzie katalitycznym składającym się z dwóch prekatalizatorów: cataCXium A Pd G3 i Tol-BINAP Pd G3. Reakcja przebiega z kompletną regioselektywnością i doskonałą stereoselektywnością (zwykle *E:Z*, >95:5) z wydajnościami zwykle dobrymi i bardzo dobrymi. Wzajemne interakcje obu prekatalizatorów nie są do końca poznane. Prawdopodobnie, kompleks palladu związany z bogatym w elektrony ligandem (cataCXium A), który przypuszczalnie, może wydajnie pośredniczyć w transferze grupy arylowej kwasu boronowego na drugi

z katalizatorów (bądź też ten sam katalizator), promuje karboonylujące sprzężanie. Układ katalityczny składający się z dwóch prekatalizatorów ma zastosowanie w reakcjach zarówno bogatych w elektrony jak i ubogich w elektrony kwasów boronowych. Jednakże w przypadku neutralnych i bogatych w elektrony kwasów boronowych, można z powodzeniem użyć w reakcji tylko jednego prekatalizatora (Tol-BINAP Pd G3), bez znacznego zmniejszenia wydajności produktów. Opracowane warunki reakcji nie mają zastosowania dla bardziej wymagających wewnętrznych alkinów, dlatego zakres stosowalności ogranicza się tylko do alkinów terminalnych. Konfigurację uzyskanych związków potwierdzono zarówno na podstawie danych literaturowych jak również eksperymentów NMR. Posługując się spektroskopią ^{13}C NMR, udowodniono pośrednie sprzężenie przez przestrzeń między grupami homoallilowymi usytuowanymi Z względem siebie (tabela 23).

Tabela 23. Sprzężenie C-F przez przestrzeń będące potwierdzeniem zakładanych struktur związków.



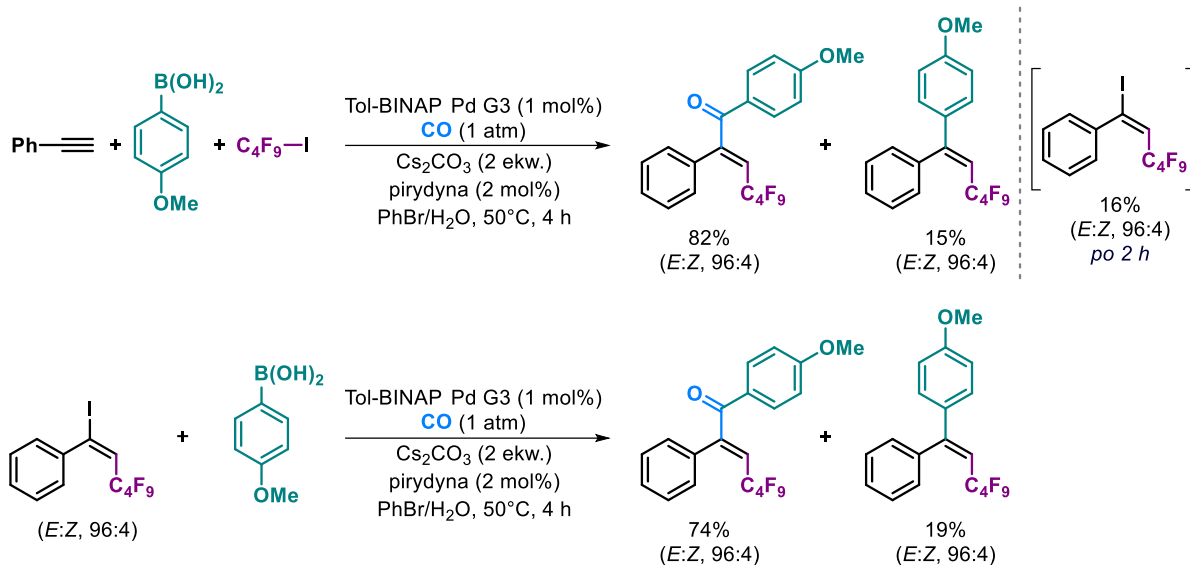
Istnienie tego typu sprzężenia przez przestrzeń może potwierdzać brak sprzężenia przez 4 wiązania atomów, zarówno, C3 jak i C3' z fluorem oraz niewielka odległość między atomem C4, a atomami fluoru łańcucha perfluorobutylowego. Mając na względzie fakt występowania sprzężeń tego typu, we wszystkich opisanych przez autorów: produktach reakcji, jodku winylowym, jak i trójpodstawiony alkenie, będącym produktem ubocznym opisanej reakcji (rysunek 23), omawiane sprzężenie może służyć jako uniwersalny sposób określania konfiguracji podobnych związków. Może okazać się to szczególnie cenne w wypadku związków, takich jak jodki winylowe, w których brak jest protonów które mogły by zostać użyte do potwierdzenia konfiguracji za pomocą eksperymentów 1D i 2D NMR oraz związków których nie da się zanalizować stosując inne metody np. na rentgenografii strukturalną.



Rysunek 23. Sprzężenie przez przestrzeń ^{13}C - ^{19}F dla alkenów z grupami perfluoroalkilowymi.

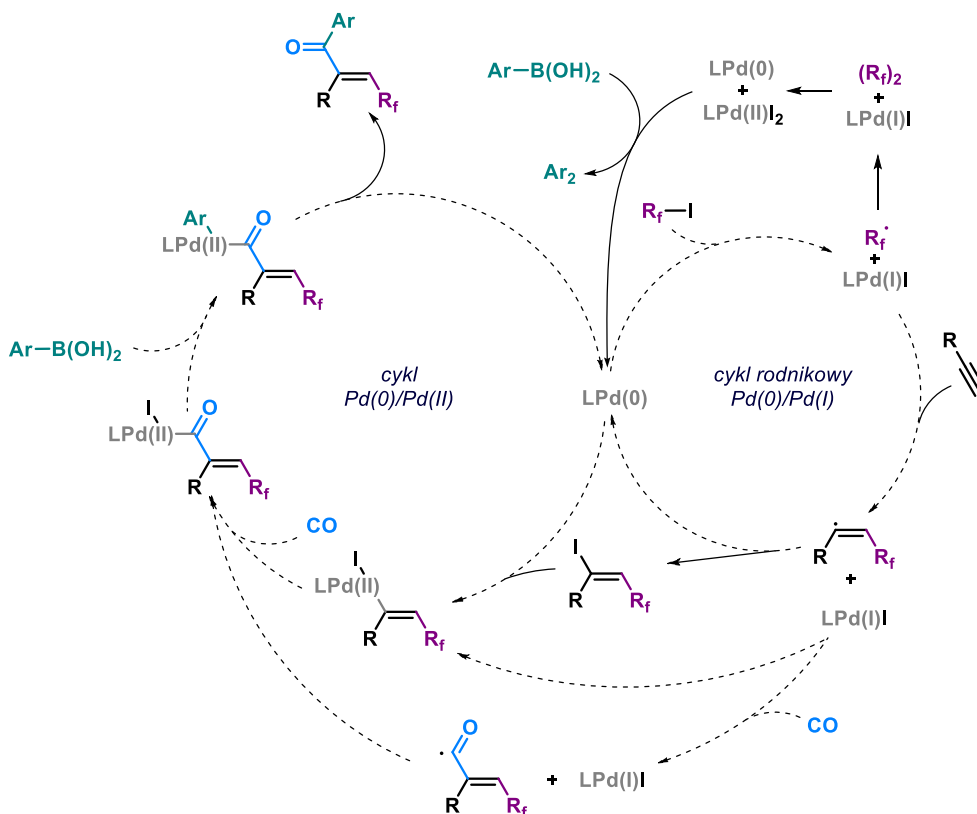
Autorzy oprócz potwierdzenia konfiguracji uzyskanych produktów, wykazali także, że etap jodoperfluoroalkilowania determinuje stereochemię całego procesu (schemat 55). Stosunek izomerów *E*:*Z*, 96:4 α,β -nienasyconego ketonu był identyczny, również, dla jodku winylowego powstającego w trakcie reakcji oraz dla alkenu będącego produktem ubocznym. Zgodnie z oczekiwaniami, także

w przypadku reakcji Suzukiego stereochemia właściwego produktu oraz produktu ubocznego jest zgodna ze stereochemią jodku winylowego.



Schemat 55. Badanie stereochemii reakcji karbonylującego karboperfluoroalkilowanie alkinów.

Autorzy zaproponowali mechanizm opisywanych przemian, który składa się z dwóch cykli katalitycznych, palladu (0)/(I) oraz palladu (0)/(II) (schemat 56).



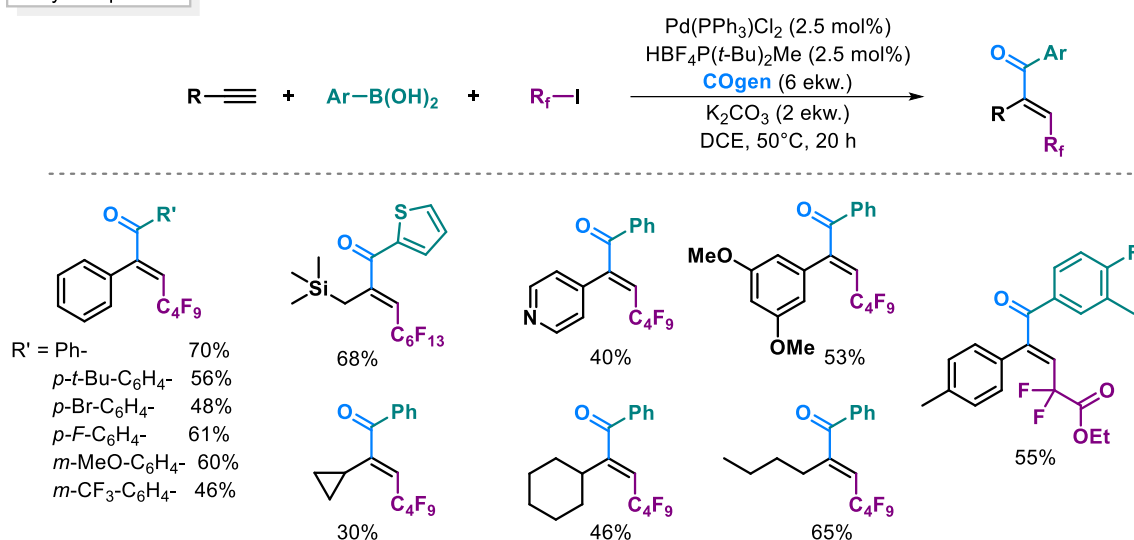
Schemat 56. Postulowany mechanizm reakcji perfluoroalkilującego karbonylowania alkinów.

Etap perfluoroalkilowania alkinu jest etapem rodnikowym, w wyniku którego tworzy się jodek winylowy jako produkt pośredni reakcji. Alternatywnie, możliwe jest, również, tworzenie się acylowego rodnika na drodze bezpośredniego karbonylowania wcześniej wygenerowanego rodnika winylowego

i jego dalszą rekombinację z kompleksem palladu (I) oraz końcową reakcją z kwasem boronowym prowadzącą do powstaniażądanego produktu reakcji. Mając na uwadze, tworzenie się rodnika winylowego w trakcie reakcji oraz jego efektywną transformację, można przyjąć, że to właśnie wytworzenie jodku winylowego jest elementem głównego cyklu katalitycznego, co nie oznacza, że inne możliwe ścieżki reakcyjne mogą zostać wykluczone. Dodatkowo, tworzenie się trójpodstawionego alkenu niebędącego produktem karbonylowania, może pośrednio potwierdzać rolę jodku winylowego jako związku pośredniego. Drugi cykl katalityczny dla jodku winylowego jest obrazem klasycznego karbonylowania Suzuki w którym, kolejno, następują insercja tlenku węgla do utworzonego związku palladu i koordynacja kwasu boronowego z utworzeniem odpowiedniego kompleksu, który ulega reduktywnej eliminacji, skutkując powstaniem odpowiedniego enonu.

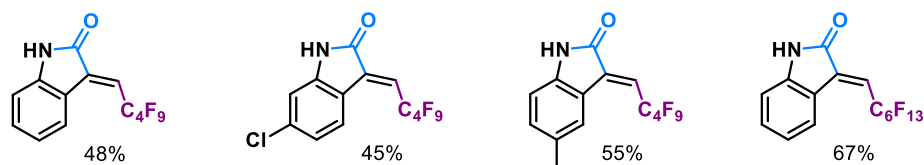
Dalszym rozwinięciem opracowanej metody była praca zespołu Skrydstrupa, którzy jako źródło tlenku węgla, generowanego *ex situ*, zastosowali COgen (schemat 57).⁶

Skrydstrup 2017



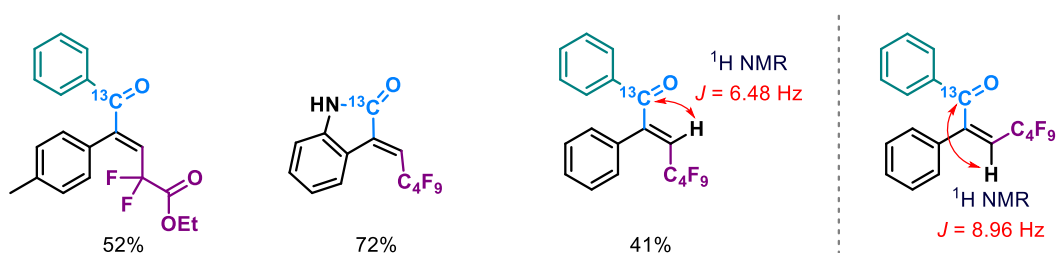
Schemat 57. Otrzymywanie enonów podstawionych łańcuchami fluorowanymi.

Opracowane warunki reakcji, pozwoliły autorom na otrzymanie szerokiego zakresu enonów, wykorzystując terminalne alkiiny alkilowe oraz aryłowe (także układy heterocykliczne). Kwas boronowy mógł zawierać zarówno z podstawniki elektronodonorowe jak i elektroakceptorowe. Z reguły, produkty otrzymywano z umiarkowanymi lub dobrymi wydajnościami, mimo że oprócz żądanego produktu reakcji powstawał trójpodstawiony alken, będący produktem ubocznym w reakcji bezpośredniego sprzęgania (niezawierającego etapu karbonylowania). Produkt ten zwykle tworzył się z wydajnościami 10-20%, ale ze względu na niższą polarność, był łatwo separowany przy użyciu chromatografii kolumnowej. Przedstawiona procedura nie miała zastosowania dla alkinów wewnętrznych, wprawdzie otrzymywano żądany produkt, jednak z bardzo słabymi wydajnościami dochodzącymi, jedynie, do 10% przy bardzo małej konwersji wyjściowego alkinu. Oprócz α,β -nienasyconych ketonów, opracowane warunki pozwoliły na otrzymanie pochodnych indolino-2-onu (rysunek 24). Ze względu na kontekst mechanistyczny, warto tutaj zaznaczyć, że mimo iż kwas boronowy nie bierze formalnie udziału w reakcji tworzenia pochodnych indolino-2-onu, to okazał się on niezbędny do uzyskania żądanych produktów. W przypadku, gdy reakcja prowadzona była bez dodatku kwasu boronowego, uzyskiwano produkty reakcji, jedynie w śladowych ilościach. Natomiast, kwas boronowy w ilościach 1.3 ekw. oraz 0.1 ekw. skutecznie zwiększał wydajność reakcji (w obu tych przypadkach wydajności otrzymanych produktów były porównywalne).



Rysunek 24. Pochodne inolino-2-onu.

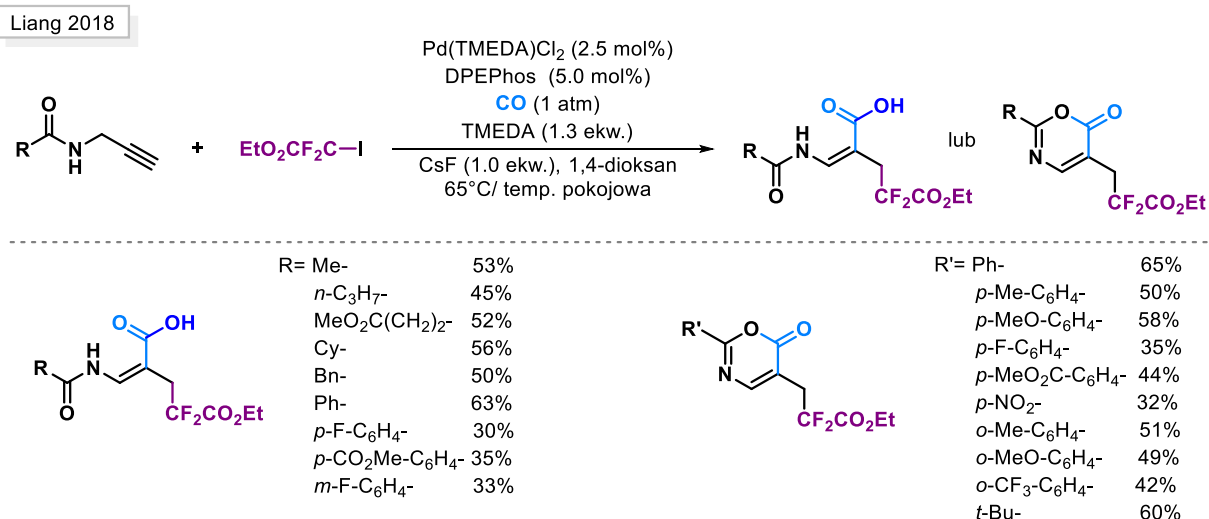
Na podstawie tego można wnioskować, że podobnie jak było to postulowane we wcześniejszych pracach, kwas boronowy może być niezbędny do redukcji kompleksów palladu na wyższych stopniach utlenienia do kompleksów Pd(0), zdolnych do katalizowania opisywanej reakcji. Autorzy opisali także możliwość tworzenia produktów znakowanych izotopowo atomami ^{13}C (rysunek 25).



Rysunek 25. Związki znakowane izotopowo atomem ^{13}C .

W przypadku związków znakowanych izotopowo grupą karbonylową z atomem ^{13}C , istnieje możliwość określenia konfiguracji na podstawie widma ^1H NMR za pomocą stałej sprzężenia $^3J_{13\text{C}-\text{H}}$. W tym przypadku, stała sprzężenia izomeru *E* będzie niższa ($^3J = 6.48$ Hz) w porównaniu do izomeru *Z* ($^3J = 8.96$ Hz) ze względu na lepsze ułożenie się orbitali molekularnych dla izomeru *Z*.

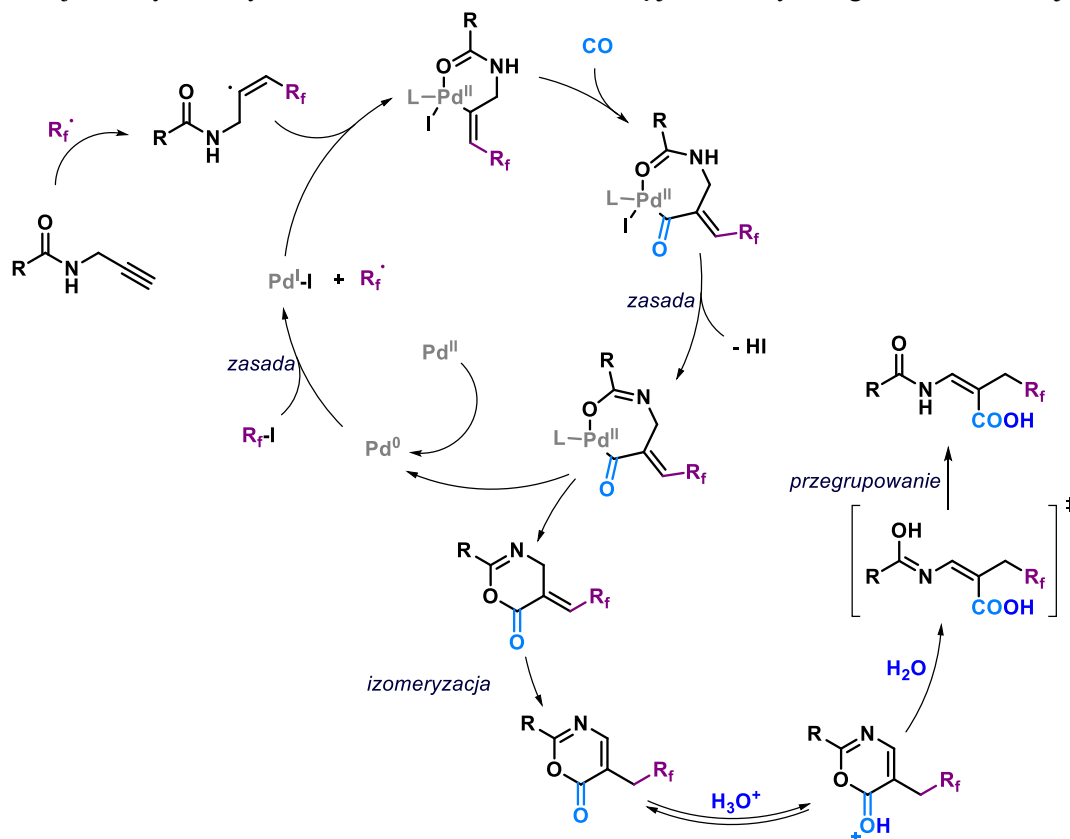
Inny wariant reakcji multikomponentowej wykorzystującej etap jodoperfluoroalkilowania z następczym karbonylowaniem zaprezentował zespół Lianga w 2018 r. (schemat 58).¹⁶⁵



Schemat 58. Synteza difluoroalkilowych nienasyconych β -aminokwasów oraz pochodnych 1,3-oksazyno-6-onów.

Za pomocą tej metody można otrzymać zarówno difluoroalkilowe nienasycone β -aminokwasy jak i pochodne 1,3-oksazyno-6-onów, zależnie od tego czy stosowany jest wodny kwas solny na etapie gaszenia reakcji. Produkty uzyskiwane były zwykle z umiarkowanymi i dobrymi wydajnościami. Autorzy zaprezentowali szeroki zakres stosowalności metody, obejmujący produkty z podstawnikami zarówno elektronodonorowymi jak i elektronoakceptorowymi w pierścieniu oraz grupy alkilowe.

Przedstawili oni również postulowany mechanizm na podstawie przeprowadzonych eksperymentów (schemat 59). Pierwszym etapem reakcji jest wytworzenie rodnika winylowego na drodze reakcji *N*-propargilowej pochodnej z jodkiem perfluoroalkilowym. Wygenerowany rodnik winylowy reaguje następnie z kompleksem palladu (I), tworząc kompleksu palladu (II). Karbonylowanie, a następnie reduktywna eliminacja prowadzą do powstania produktu cyklicznego, którego pierścień ulega otwarciu pod wpływem kwasu co ostatecznie skutkuje powstaniem nienasyconego β -aminokwasu. W przypadku opisywanej metody autorzy nie zaobserwowali tworzenia się jodku winylowego w czasie reakcji.



Schemat 59. Postulowany mechanizm reakcji.

Wykorzystanie reakcji multikomponentowych prowadzonych, zwłaszcza w reżimie tandemowym, w których wykorzystano proste i łatwodostępne substraty w celu uzyskania złożonych i cennych syntetycznie związków wydaje się być szczególnie atrakcyjne. Takie podejście, ze względu m.in. na koszty jak i szybkość potencjalnej syntezy jest szeroko rozwijane od wielu lat. Złożona natura procesów i zdolności kompleksów palladu do występowania na wielu stopniach utlenienia oraz uczestniczenie zarówno w reakcjach rodnikowych Pd(0)/Pd(I) jak i cyklach dwuelektronowych Pd(0)/Pd(II), warunkuje występowanie wielu możliwych scenariuszy przemian. Stąd, opracowywanie reakcji multikomponentowych pozostaje, wciąż, procesem bardzo wymagającym, a jednocześnie dającym duże możliwości tworzenia nowych wariantów. Mimo tego, że do tej pory opracowano wiele metodologii tworzenia *one-pot* trój- i cztero-podstawionych alkenów, wykorzystujących etap perfluoroalkilowania alkinu i następczego karbonylowania, pozostaje nadal wiele niewiadomych związanych z samym mechanizmem reakcji oraz wiele kontrowersji np. co do tworzenia się jodku perfluoroalkilowego podczas badanej sekwencji reakcji. Z tej przyczyny, istnieje wciąż duża potrzeba opracowywania i dokładniejszego badania nowych metod tworzenia tego typu związków w reakcjach multikomponentowych. Jednak samo tworzenie reakcji multikomponentowych to nie wszystko. Tego typu metody można dalej rozwijać, łącząc różne koncepcje prowadzenia reakcji np. usuwając z reakcji związki potencjalnie toksyczne i zastępując je innymi w najlepszym wypadku, nietoksycznymi,

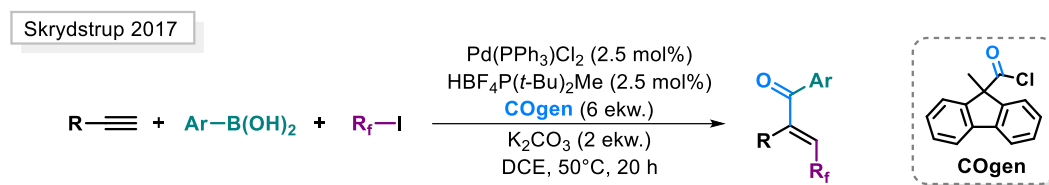
będącymi źródłem zastępowanego związku w prowadzonej reakcji. Takie podejście można zastosować m.in. w przypadku reakcji karbonylowania, gdzie powszechnie stosowany, toksyczny tlenek węgla można zastąpić jednym z jego licznych surogatów. Niemniej warto podkreślić, że opracowywanie kolejnych metodologii wykorzystujących takie podejście ze względu na mnogość parametrów, które należy wziąć pod uwagę podczas planowania reakcji (a następnie optymalizacji), zwiększa znacząco stopień trudności prowadzonych badań.

6. Badania własne

6.1. Wprowadzenie

Wysokie toksyczny, łatwopalny i bezwonny charakter tlenku węgla, wywołuje liczne problemy podczas jego stosowania w warunkach laboratoryjnych. O ile w syntezach przemysłowych zastosowanie gazowego tlenku węgla jest opłacalne z uwagi na niską cenę samego reagenta, o tyle w przypadku reakcji prowadzonych w małej skali koszt zakupu butli wraz z innym niezbędnym wyposażeniem takim jak: reduktor czy detektor CO, może znacząco przekraczać koszt pozostałych reagentów. Problem ten staje się szczególnie uciążliwy, gdy użycia tlenku węgla wymaga pojedyncze przekształcenie lub jedynie kilka reakcji. Kwestia stosowania CO nie ogranicza się jednak, wyłącznie, do aspektów ekonomicznych, jest ona znacznie szersza, bo obejmuje także liczne zagadnienia związane z bezpieczeństwem (m.in. szczelnością aparatury, czy zasadami pracy z tego typu odczynnikami). Z tego powodu, już od wielu lat prowadzone są badania nad otrzymywaniem nowych związków będących potencjalnymi źródłami tlenku węgla generowanego *in situ* lub *ex situ* oraz próby ich implementacji do jak najszerszej grupy reakcji, głównie przekształceń jednoetapowych z nielicznymi przykładami reakcji multikomponentowych.^{6,7,117}

Zastąpienie gazowego tlenku węgla, poprzez zastosowanie innego związku (w formie cieczy lub ciała stałego) będącego jego źródłem wydaje się być szczególnie atrakcyjne, zwłaszcza w przypadku reakcji multikomponentowych prowadzących do uzyskania cennych cząsteczek zawierających podstawniki fluoroalkilowe. Jak wspomniano we wstępie literaturowym (rozdział 5.10.2.), do tej pory w literaturze pojawiła się tylko jedna praca opisująca możliwość zastosowania surogatu tlenku węgla w multikomponentowej reakcji perfluoroalkilującego funkcjonalizowania alkinów (schemat 60). W tym wariantcie zastosowano COgen, który pełni rolę źródła tlenku węgla *ex situ* w dwukomorowym układzie reakcyjnym.⁶



Schemat 60. Otrzymywanie enonów podstawionych łańcuchami fluorowanymi z zastosowaniem COgen jako źródła tlenku węgla.

Pomimo uzyskiwania cennych syntetycznie produktów z wysokimi wydajnościami w jednym tylko kroku syntetycznym, opracowana metoda nie była pozbawiona wad. Wymagała zastosowania drogiego surogatu tlenku węgla w dużym nadmiarze (6 ekw.). Dodatkowo z uwagi na wielkość cząsteczki COgen, proces generowania CO cechuje się niską ekonomią atomową. Na domiar złego, do wytworzenia tlenku węgla w żądanej ilości niezbędne jest zastosowanie dodatkowej porcji palladu, co znacznie zwiększa koszty prowadzonej syntezy. Ponadto, użycie COgen będącego źródłem tlenku węgla *ex situ*, wymusiło przeprowadzanie reakcji w specjalnym dwukomorowym układzie reakcyjnym (dedykowanym dla wąskiego zakresu reakcji), co skutkowało dalszym zwiększaniem kosztów syntezy. Z tej przyczyny, dalsze badania prowadzone w kierunku poszukiwania nowych, łatwiejszych w stosowaniu i tańszych metodologii, opartych na multikomponentowych reakcjach fluoroalkilowania alkinów z następczym karbonylowaniem z zastosowaniem surogatów CO są szczególnie istotne.

Stąd właśnie narodził się pomysł opracowania dogodnej metody tworzenia α,β -nienasyconych estrów z grupą perfluorowaną w pozycji β na drodze reakcji perfluoroalkilo alkoksy- lub

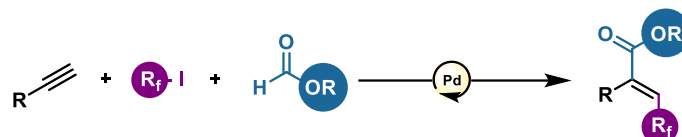
aryloksykarbonylowania alkinów z zastosowaniem możliwie taniego źródła tlenu węgla, który w najlepszym przypadku, będzie generowany *in situ* - bezpośrednio w mieszaninie reakcyjnej. Ponadto, ze względu na pojawiające się w literaturze niejasności i kontrowersje związane z kolejnymi etapami takiego przekształcenia, należało również, uważniej przejrzeć się zagadnieniom mechanistycznym opracowanej metody. W tym celu przeprowadziłam liczne eksperymenty zawierające m.in. badania kinetyczne, które poparłam analizą wyników uzyskanych na drodze obliczeń DFT, co pozwoliło poszerzyć obraz mechanistyczny reakcji.

6.2. Optymalizacja

Według założeń, opracowywana multikomponentowa reakcja tworzenia α,β -nienasyconych estrów z grupą perfluorowaną w pozycji β , powinna przebiegać przez etap jodoperfluoroalkilowania alkinu z jodkiem perfluoroalkilowym z następczą reakcją karbonylowania w pozycji winylowej. Jednym z największych wyzwań, które pojawiło się podczas opracowywania tej metody, było właściwe dobranie źródła tlenu węgla. Stosowany surogat CO, powinien spełniać szereg wymagań:

- być handlowo dostępnym i tani, opcjonalnie być łatwy do syntezy
- nie wymagać przechowywania w specjalnych warunkach, być trwały na powietrzu
- być cieczą lub ciałem stałym - co ułatwi jego stosowanie
- być jak najmniej toksyczny
- być źródłem tlenu węgla *in situ* - tym samym reakcja rozkładu winna być prowadzona w warunkach optymalnych dla pozostałych przekształceń nie zakłócając ich przebiegu
- generować tlenek węgla z możliwie jak największą ekonomią atomową.

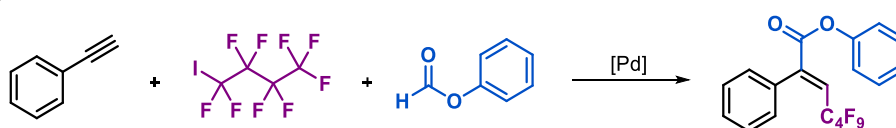
Na podstawie analizy literaturowej, wytypowałam mrówczany jako, przypuszczalnie, najbardziej optymalne źródło tlenu węgla, a także możliwe źródło grupy alkoksylowej/aryloksylowej w tej reakcji (schemat 61).



Schemat 61. Perfluoroalkilowanie alkinów z następczym karbonylowaniem z mrówczanami jako źródłem CO.

Mrówczany są handlowo dostępne, tanie i łatwe w syntezie, nie wymagają przechowywania w specjalnych warunkach, a do tego z powodzeniem były stosowane w wielu reakcjach karbonylowania katalizowanych palladem (rozdział 5.9.2.). Generowanie tlenu węgla odznacza się o wiele wyższą ekonomią atomową niż w przypadku innych surogatów CO, takich jak COgen czy *N*-formylosacharyna. Reakcja potencjalnie może być prowadzona przy użyciu słabej zasady, a mrówczany mogą być, także, źródłem grupy alkoksylowej/aryloksylowej w reakcji.

Reakcją modelową, którą wybrałam do tego etapu badań, było przekształcenie fenyloacetylenu w reakcji z jodkiem perfluorobutylowym oraz mrówczanem fenylu, mające prowadzić w założeniu, do uzyskania α,β -nienasyconego estru, w którym grupa estrowa w całości pochodziłaby z mrówczanu (schemat 62).

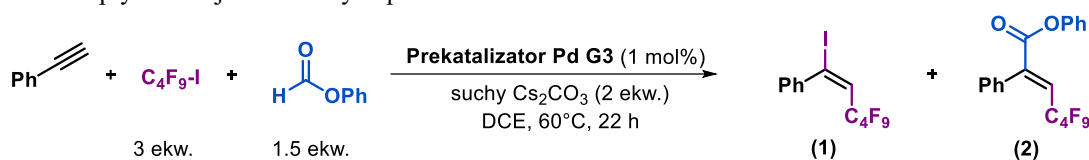


Schemat 62. Reakcja modelowa.

Zastosowany w tej reakcji mrówczan fenylu wybrałam uwzględniając jego handlową dostępność oraz łatwość prowadzenia syntezy (ciecz o temp. wrzenia 62°C) i późniejszego oczyszczania związku (większa masa – mniejsza lotność). Pozostałe reagenty dobrałam m.in. uwzględniając ich cenę, a także biorąc pod uwagę wcześniejsze doświadczenia przeprowadzania podobnych przekształceń w zespole,^{153,164} jak również uwzględniając doniesienia literaturowe.^{6,8,9} Warunki startowe wynikały zaś z dwóch ostatnich czynników.

Początkowo, skupiałam się na dobraniu odpowiedniego systemu katalitycznego, który byłby jak najbardziej efektywny oraz możliwie łatwy w stosowaniu z perspektywy eksperymentatora. Ze względu na łatwość aktywacji prekatalizatorów Buchwalda trzeciej generacji Pd G3 (już w niskiej temperaturze przy użyciu słabej zasady), ich powszechność stosowania w różnorodnych reakcjach katalitycznych, jak również ich trwałość na wilgoć i tlen (tym samym łatwość przechowywania), wybrałam je jako możliwe źródło palladu(0) dla opisanego przekształcenia.^{166–168} Zbadałam szereg tego typu prekatalizatorów z różnymi ligandami o bardzo zróżnicowanych właściwościach elektronowych, zawadzie sterycznej, zarówno jednokleszczowe, jak i dwukleszczowe (tabela 24).

Tabela 24. Optymalizacja stosowanych prekatalizatorów.



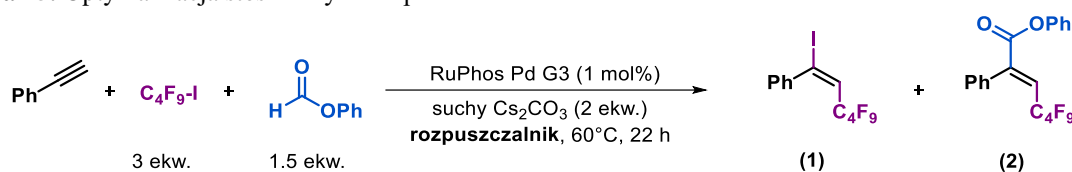
Lp.	Ligand Pd G3	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]	Wydajność 2 [%]
1	BINAP	100	32	30
2	Tol-BINAP	100	55	8
3	(<i>R</i>)-DM-BINAP	100	-	62
4	MonoPhos	100	-	5
5	RuPhos	100	16	58
6	Xphos	100	38	33
7	<i>t</i> -BuXphos	100	58	-
8	BrettPhos	100	83	3
9	JackiePhos	100	41	3
10	Sphos	100	22	23
11	DavePhos	100	-	19
12	CyJohnPhos	100	-	40
13	XantPhos	100	14	17
14	APhos	100	-	20
15	DPPF	100	-	55
16	DCyPF	100	49	19
17	DPPE	100	27	16
18	DPPB	100	3	44
19	DPPPY	100	-	-
20	CataCXium	100	-	51
21	PPh ₃	100	-	7
22	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	100	80	-
23	P(Cy) ₃	100	-	7
24	P(<i>t</i> -Bu) ₃	100	-	17

Warunki reakcji: Ligand Pd G3 (1 mol%), C₄F₉I (0.375 mmol, 3 ekw.), fenylacetylen (0.125 mmol), mrówczan fenylu (0.188 mmol, 1.5 ekw.), suchy Cs₂CO₃ (0.251 mmol, 2 ekw.), suchy DCE (0.5 ml), 60°C, 22 godz. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

Próżno jednak szukać tu jakichkolwiek wyraźnych tendencji ułatwiających dobór odpowiedniego liganda na podstawie jego budowy. W mieszaninach reakcyjnych obserwowałam pojawienie się, zarówno oczekiwanego estru **2** jak i jodku winylowego **1** (postulowany związek pośredni). Nawet w przypadku pochodnych BINAPu wydajności uzyskiwania produktu **2** wahają się od 8% (Tol-BINAP) do 62% ((*R*)-DM-BINAP), mimo pozornie niewielkiej zmiany w ich strukturze (patrz rozdział 7.2.2.5. - struktury stosowanych ligandów). Nie odnotowałam powstawania produktu **2** dla ligandów: *t*-BuXphos, DPPPY oraz (*o*-Tol)₃P (mimo dużej wydajności powstawania jodku winylowego **1**). Najbardziej obiecującymi okazały się za to sterycznie zatłoczony (*R*)-DM-BINAP (62% wydajności produktu **2**), RuPhos (58% wydajności **2**) oraz DPPF (55% wydajności **2**). Ze względu na wciąż wysoką zawartość jodku winylowego **1** w mieszaninie reakcyjnej, będącego prawdopodobnym produktem pośrednim reakcji, spośród tych trzech prekatalizatorów zdecydowałam o wyborze RuPhosu Pd G3 jako kompleksu stosowanego w dalszej optymalizacji.

Kolejnym krokiem był wybór właściwego rozpuszczalnika, musiał on zostać dobrany w taki sposób, aby możliwie najlepiej rozpuszczał wszystkie reagenty użyte w reakcji oraz umożliwiał jak najefektywniejsze prowadzenie w nim wszystkich etapów reakcji (tabela 25).

Tabela 25. Optymalizacja stosowanych rozpuszczalników.



Lp.	Rozpuszczalnik	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]	Wydajność 2 [%]
1	heksan	100	-	42
2	benzen	100	-	18
3	ksylen	100	-	16
4	mezytylen	100	-	24
5	DCB	100	-	36
6	chlorobenzen	100	-	28
7	bromobenzen	100	-	19
8	fluorobenzen	100	-	3
9	heksafluorobenzen	100	-	27
10	suchy DCM	100	30	26
11	suchy DCE	100	19	43
12	formamid	100	71	-
13	DMF	100	-	-
14	1,4-dioksan	100	-	30
15	THF	100	-	11
16	DMSO	100	-	-
17	acetonitryl	100	-	2
18	aceton	100	-	41

Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol %), C₄F₉I (0.375 mmol, 3 ekw.), rozpuszczalnik (0.5 ml), fenyloacetylen (0.125 mmol), mrówczan fenylu (0.188 mmol; 1.5 ekw.), suchy Cs₂CO₃ (0.251 mmol, 2 ekw.), 60°C, 22 godz. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

Trzeba w tym miejscu nadmienić, że w teorii, rozpuszczalniki polarne aprotyczne powinny zwiększać szybkość pierwszego etapu, rodnikowej reakcji – jodoperfluoroalkilowania alkinu (rozdział 5.4.1.), podobnie rozpuszczalniki polarne zwiększają szybkość rozpadu mrówczanu pod wpływem zasady (rozdział 5.9.2.), stabilizując tworzący się polarny stan przejściowy. Niemniej, ze względu na prawdopodobny rozpad mrówczanu pod wpływem zasady, należało w pierwszej kolejności wykluczyć alkohole jako potencjalne rozpuszczalniki, z uwagi na prawdopodobną konkurencyjność jonów

alkoksy/aryloksylowych (pochodzących z rozpuszczalnika i rozpadu mrówczanu) w reakcji tworzenia estrów, powodującą obniżenie wydajności reakcji. Dodatkowo, wszystkie rozpuszczalniki protyczne mogą znacząco zmniejszać efektywność tworzenia α,β -nienasyconych estrów, dlatego nie zostały przez mnie uwzględnione podczas etapu optymalizacji rozpuszczalnika. Jednakowoż, rozważając wpływ rozpuszczalnika na reakcje jodoperfluoroalkilowania alkinu i rozpadu mrówczanu, warto zaznaczyć, że procesy te są relatywnie szybkie, dlatego dobór odpowiedniego rozpuszczalnika powinien skupić się przede wszystkim na wolniejszej reakcji aryloksykarbonylowania, a co za tym idzie potencjalnej stabilizacji aktywnego kompleksu palladu (która może być modulowana na skutek np. koordynacji rozpuszczalnika do centrum metalicznego) oraz rozpuszczalności (a przez to dostępności) tlenku węgla w roztworze. Analizując otrzymane wyniki, trudno tutaj mówić o konkretnej zależności między polarnością rozpuszczalnika, a wydajnością reakcji multikomponentowej. Najlepsze rezultaty uzyskałam, zarówno dla niepolarnego heksanu (42%) i słabo polarnego suchego DCE (43%), jak również, dla o wiele bardziej polarnego acetonu (41%). Niemniej, kwestia polarności rozpuszczalnika jest ściśle związana z możliwością rozpuszczenia reagentów – tym samym, musiałam wziąć ją pod uwagę rozważając możliwy zakres stosowalności opracowanej metody. Innym istotnym czynnikiem, który należało rozpatrzyć była temperatura wrzenia rozpuszczalnika. Związki perfluorowane odznaczają się o wiele niższymi temperaturami wrzenia w stosunku do ich niefluorowanych odpowiedników, dlatego w przypadku doboru rozpuszczalnika o zbyt wysokiej temperaturze wrzenia istnieje ryzyko usunięcia produktu (w części lub w całości) razem z rozpuszczalnikiem podczas odparowywania/dosuszania związku. Równocześnie, rozpuszczalnik powinien umożliwiać prowadzenie reakcji, także w warunkach podwyższonej temperatury. Niemniej, w przypadku zastosowania zarówno heksanu (temp. wrzenia = 69°C), DCE (temp. wrzenia = 83.5°C) jak i acetonu (temp. wrzenia = 56°C) możliwe jest, zarówno efektywne prowadzenie reakcji jak i wydajne oczyszczenie produktu. Z uwagi na wszystkie wyżej omówione kwestie i relatywnie dużą wydajność produktu **2** (43%) w mieszaninie oraz obecność wciąż nieprzereagowanego jodku winylowego **1** (19%) wybrałam DCE jako rozpuszczalnik w dalszych etapach optymalizacji. Pod uwagę wzięłam, również, możliwe uboczne reakcje acetonu zarówno w reakcji z tworzącym się alkoksylanem jak i możliwej reakcji rodnikowej oraz prawdopodobną słabą rozpuszczalność części reagentów w niepolarnym heksanie.

Kolejno, przeanalizowałam wpływ zasady na prowadzoną reakcję (tabela 26). Zasada w tym procesie powinna spełniać dwa główne zadania: aktywować prekatalizator do wytworzenia aktywnego kompleksu Pd(0)-L oraz powodować rozpad mrówczanu z wydzielaniem gazowego tlenku węgla (rozdział 5.9.2.), stąd nie może być zbyt słaba – słaba wydajność produktu lub jej brak, nie może też być zbyt mocna by nie powodować reakcji ubocznych obniżających w ten sposób wydajność oraz zakres stosowalności metody. Spośród szeregu przetestowanych zasad, użycie tylko dwóch (Cs_2CO_3 i K_3PO_4) skutkowało powstawaniemżądanego produktu **2**. Dodatkowo, zaobserwowałam większe wydajności w przypadku zasad, które dodatkowo dosuszałam przed reakcją. Biorąc pod uwagę fakt, że przy zastosowaniu wodnego roztworu węglanu cezu nie obserwowałam tworzenia się produktu **2**, istniała silna przesłanka ku możliwemu hamowaniu reakcji na skutek dodatku wody. Najlepszą kompatybilność z testowaną reakcją wykazywał suchy węglan cezu, dlatego został on wytypowany do dalszych badań optymalizacyjnych.

Następnie, zoptymalizowałam procedurę pod kątem zastosowanej temperatury i czasu prowadzenia reakcji (tabela 27 i 28). Przeprowadziłam dwie serie eksperymentów przy dodatku 1.5 ekw. (tabela 27) oraz 2.0 ekw. (tabela 28) mrówczanu fenylu (ze względu na niecałkowite przereagowanie jodku winylowego **1** dla wszystkich prób pierwszej serii). Najlepsze wyniki obserwowałam dla temperatur 50°C i 60°C przy zastosowaniu 2 ekw. mrówczanu (odpowiednio 84% i 80%), już po

Tabela 26. Optymalizacja reakcji pod kątem doboru zasady.

Lp.	Zasada	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]	Wydajność 2 [%]
1	suchy Cs ₂ CO ₃	100	19	43
2	Cs ₂ CO ₃	100	27	30
3	2 M wodny Cs ₂ CO ₃	100	-	-
4	suchy K ₃ PO ₄	100	-	42
5	K ₃ PO ₄	100	60	-
6	K ₂ HPO ₄	-	-	-
7	NaHCO ₃	51	43	-
8	KHCO ₃	89	-	-
9	BaCO ₃	28	26	-
10	NaOH	100	66	-
11	LiOH	79	55	-
12	KOH	100	67	-
13	Ba(OH) ₂ · 8 H ₂ O	32	29	-
14	NaOAc	35	36	-
15	LiNH ₂	100	-	-
16	LiHMDS	89	-	-
17	KHMDS	13	-	-
18	NaHMDS	28	-	-
19	trietyloamina (TEA)	100	-	-
20	pirydyna	-	-	-

Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), C₄F₉I (0.375 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (0.5 ml), fenyloacetylen (0.125 mmol), mrówczan fenylu (0.188 mmol, 1.5 ekw.), zasada (0.251 mmol, 2 ekw.), 60°C, 22 godz. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

Tabela 27. Optymalizacja temperatury i czasu reakcji dla 1.5 ekw. mrówczanu.

Lp.	Temperatura	Czas [h]	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]	Wydajność 2 [%]
1	40°C	2	100	53	27
2	40°C	4	100	40	40
3	50°C	2	100	36	39
4	50°C	4	100	21	48
5	60°C	4	100	16	53
6	60°C	5	100	20	52
7	70°C	3	100	22	41
8	70°C	18	100	15	43
9	70°C	26	100	17	39
10	80°C	2	100	17	42
11	80°C	3	100	13	46
12	80°C	18	100	8	41
13	80°C	26	100	6	46

Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), C₄F₉I (0.375 mmol, 3 ekw.), suche DCE (0.5 ml), fenyloacetylen (0.125 mmol), mrówczan fenylu (0.188 mmol; 1.5 ekw.), suchy Cs₂CO₃ (0.251 mmol, 2 ekw.), temperatura, czas. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

Tabela 28. Optymalizacja temperatury i czasu reakcji dla 2 ekw. mrówczanu.

Lp.	Temperatura	Czas	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]	Wydajność 2 [%]
1	40°C	4 h	100	20	65
2	50°C	4 h	100	-	84
3	60°C	4 h	100	-	80
4	70°C	4 h	100	-	72
6	40°C	5 h	100	-	68
7	50°C	5 h	100	-	88
8	70°C	5 h	100	-	70
10	80°C	5 h	100	-	62
11	temp. pokojowa	6 h	100	47	35
12	temp. pokojowa	cała noc	100	9	72

Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), C₄F₉I (0.375 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (0.5 ml), fenyloacetylen (0.125 mmol), mrówczan fenylu (0.25 mmol, 2 ekw.), suchy Cs₂CO₃ (0.251 mmol, 2 ekw.), temp., czas. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

4 godzinach obserwovałam pełną konwersję fenyloacetyleny oraz całkowite przereagowanie jodku winylowego **1**. Zastosowanie wyższych temperatur nie powodowało dalszego wzrostu wydajności, a w przypadku reakcji prowadzonej w 70°C uzyskałam mniejszą wydajność (72%) niż dla 50°C (84%). Warto odnotować, że reakcja może przebiegać w niższej temperaturze, zarówno w 40°C jak i w temperaturze pokojowej, jednak szczególnie w drugim przypadku wymaga znacznie dłuższego czasu reakcji.

Kolejnym krokiem było ustalenie optymalnej ilości dodawanych reagentów: mrówczanu fenylu i jodku perfluorobutylowego (tabela 29).

Tabela 29. Optymalizacja ilości użytych reagentów.

Lp.	Reagent	Ilość [ekw.]	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]	Wydajność 2 [%]
1	mrówczan fenylu ^a	2.0	100	-	84
2	mrówczan fenylu ^a	2.5	100	-	72
3	C ₄ F ₉ I ^b	1.5	100	-	62
4	C ₄ F ₉ I ^b	2.0	100	-	69
5	C ₄ F ₉ I ^b	2.5	100	-	72
6	C ₄ F ₉ I ^b	3.0	100	-	84

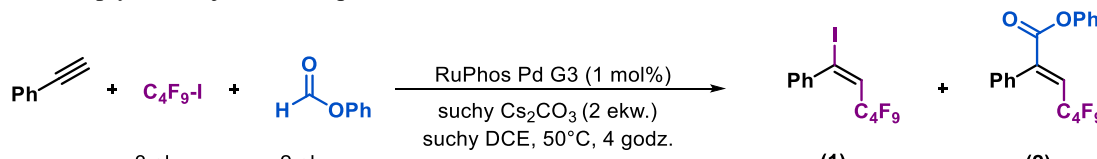
Warunki reakcji: ^a) RuPhos Pd G3 (1 mol%), C₄F₉I (0.375 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (0.5 ml), fenyloacetylen (0.125 mmol), mrówczan fenylu (x ekw.), suchy Cs₂CO₃ (0.251 mmol, 2 ekw.), 50°C, 4 godz.; ^b) RuPhos Pd G3 (1 mol%), C₄F₉I (x ekw.), suchy DCE (0.5 ml), fenyloacetylen (0.125 mmol), mrówczan fenylu (0.25 mmol, 2 ekw.), suchy Cs₂CO₃ (0.251 mmol, 2 ekw.), 50°C, 4 godz. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

W przypadku zastosowania mrówczanu fenylu w ilości większej niż 2 ekw. obserwovałam zmniejszenie wydajności produktu z 84% dla 2 ekw. do 72% dla dodatku 2.5 ekw. Dzieje się to, prawdopodobnie, na skutek zwiększenia ciśnienia tlenu węgla w układzie w wyniku rozpadu większej ilości mrówczanu, a przez to zwiększenia możliwej koordynacji CO do Pd(0) z utworzeniem kompleksu

niezdołnego do wejścia w etap oksydatywnej addycji z jodkiem winylowym **1** (rozdział 5.8.), co ostatecznie prowadzi do zmniejszenia dostępnej ilości aktywnego katalizatora. W przypadku próby zmniejszenia ilości stosowanego jodku perfluorobutyłowego obserwowałam spadek wydajności uzyskiwanego produktu **2**, już przy zmniejszeniu dodatku jodku o 0.5 ekw. (z 3 ekw. do 2.5 ekw.) odnotowałam zmniejszenie wydajności o 12%.

Zbadałam również wpływ stężenia reagentów w mieszaninie reakcyjnej na cały proces (tabela 30). Dla 0.25 ml i 0.50 ml suchego DCE użytego w reakcji, uzyskałam porównywalne wyniki, odpowiednio 84% i 85% wydajności otrzymywania produktu **2**. Jednak, zastosowanie zbyt dużej ilości rozpuszczalnika skutkuje zmniejszeniem wydajności reakcji, w przypadku 0.75 ml DCE obserwowałam zmniejszenie wydajności do 75%.

Tabela 30. Optymalizacja ilości rozpuszczalnika.

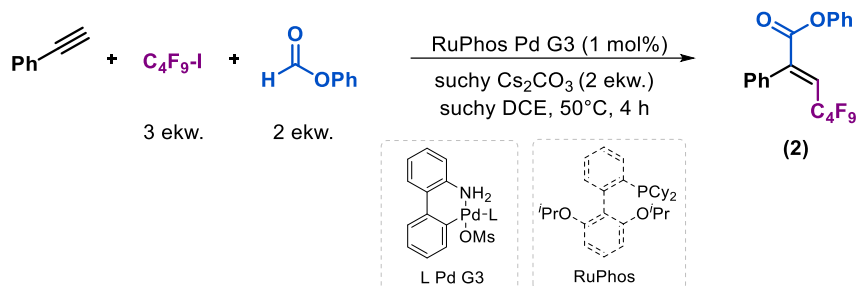


Lp.	Ilość DCE [ml]	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]	Wydajność 2 [%]
1	0.25	100	-	84
2	0.50	100	-	85
3	0.75	100	-	75

Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs₂CO₃ (0.251 mmol, 2 ekw.), fenyloacetylen (0.125 mmol), mrówczan fenylu (0.25 mmol, 2 ekw.), C₄F₉I (0.375 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (x ml), 50°C, 4 godz. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

W przypadku reakcji katalitycznych kolejność dodawania poszczególnych reagentów może mieć ogromny wpływ na uzyskiwaną wydajności produktu.^{164,169,170} Z tej przyczyny, ostatnim etapem optymalizacji było zbadanie czy kolejność dodatku reagentów ma wpływ na wydajność reakcji multikomponentowej, a jeśli tak, to jaka sekwencja jest najbardziej optymalna dla badanego procesu (tabela 31). Przez wzgląd na potencjalne trudności precyzyjnego, a przez to nierzadko długiego odważania reagentów sybkich (np. prekatalizator, zasada) do roztworu zawierającego lotne związki oraz z uwagi na wygodę eksperymentatora do badań wybrałam sekwencje rozpoczynające się od naważenia w pierwszej kolejności odpowiedniej ilości prekatalizatora i zasady. Jak wynika z otrzymanych wyników, w istocie, kolejność dodawania odczynników ma ogromny wpływ na efektywność procesu. Otrzymane wydajności wahają się w zakresie od 40% do 85% otrzymywania produktu **2**. Najbardziej optymalną kolejnością okazało się być: RuPhos Pd G3 → suchy Cs₂CO₃ → mrówczan fenylu → fenyloacetylen → C₄F₉I → suchy DCE, dla której uzyskałam 85% wydajności.

Podsumowując, w toku eksperymentów optymalizacyjnych udało mi się dobrać warunki pozwalające na efektywne przekształcenie fenyloacetyleny w reakcji z jodkiem perfluorobutylyowym i mrówczanem fenylu na drodze reakcji multikomponentowej w odpowiedni α,β -nienasycony ester **2** (schemat 63). Tym samym w jednym kroku syntetycznym, możliwe stało się uzyskanie wysoce sfunkcjonalizowanego produktu wychodząc z tanich i łatwo dostępnych substratów.



Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs_2CO_3 (0.251 mmol, 2 ekw.), mrówczan fenylu (0.25 mmol, 2 ekw.), fenyloacetylen (0.125 mmol), $\text{C}_4\text{F}_9\text{I}$ (0.375 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (0.5 ml), 50°C , 4 godz.

Schemat 63. Zoptymalizowane warunki prowadzenia reakcji perfluoroalkilującego karboksyarylowania fenyloacetyleny.

Zoptymalizowana procedura wymaga zastosowania handlowo dostępnego prekatalizatora w bardzo małej ilości (1 mol%) i może być efektywnie prowadzona już 50°C w ciągu 4 godzin. Co ważne, reakcja może przebiegać efektywnie także w niższej temperaturze, jednak wymaga to znacznego wydłużenia czasu prowadzenia reakcji. Kombinacja 1,2-dichloroetanu (DCE) i Cs_2CO_3 okazała się być najlepszym połączeniem rozpuszczalnika i zasady dla tego przekształcenia. Proces ten wymaga zastosowania ściśle bezwodnych warunków, dlatego zoptymalizowana metoda wymusza użycie zarówno suchego rozpuszczalnika jak i suchej zasady (dodatkowo osuszonej przed reakcją). Kluczowym aspektem wpływającym na powtarzalność i wydajność reakcji jest również kolejność dodawania reagentów oraz ich czystość.

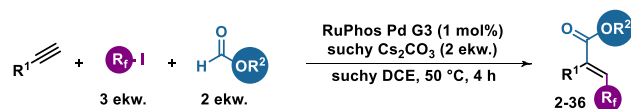
6.3. Zakres stosowalności metody

Opracowanie satysfakcjonujących warunków dla modelowej reakcji perfluoroalkilującego aryloksykarbonylowania fenyloacetyleny, otworzyło drogę do zbadania zakresu stosowalności metody (schemat 64). Zbadałam serię aromatycznych i alifatycznych alkinów, mrówczanów, jodków perfluorowanych oraz związków znakowanych izotopowo. Generalnie, reakcja przebiegała z umiarkowaną lub bardzo dobrą wydajnością, kompletną regioselektywnością i doskonałą stereoselektywnością prowadząc do powstawania produktów w większości ze stosunkiem izomerów $E:Z > 95:5$.

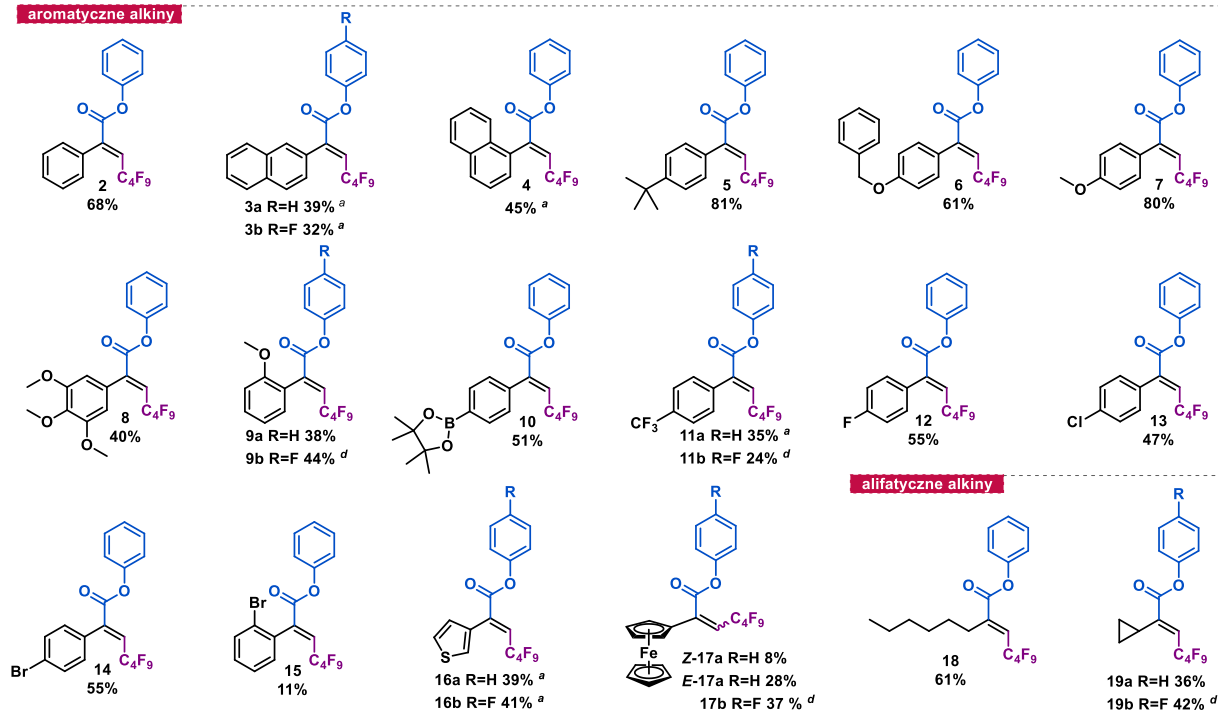
Na początku, przebadałam szereg aromatycznych alkinów terminalnych (**2-17**), wykazałam, że pochodne fenyloacetyleny, zarówno z grupami elektronodonorowymi (**5-9**) jak i elektronoakceptorowymi (**11-15**) są tolerowane w tej reakcji. W większości, oczekiwane produkty były izolowane z zadowalającą wydajnością 40-81%. Zgodnie z oczekiwaniami pochodne fenyloacetyleny z grupami elektronodonorowymi powinny odznaczać się wyższymi wydajnościami w stosunku do tych zawierających grupy elektronoakceptorowe, jednak trendy te nie są do końca zachowane. W istocie, najlepsze rezultaty uzyskiwałam dla pochodnych fenyloacetyleny z grupami *p-tert*-Bu- i *p*-MeO- (elektronodonorowymi) otrzymując produkty z wydajnościami, odpowiednio 81% (**5**) i 80% (**7**). Natomiast, w przypadku grup silnie elektronoakceptorowych takich jak -CF₃ obserwowałam znaczący spadek wydajności w porównaniu ze słabo-elektronoakceptorowymi grupami (halogenki). Nawet w przypadku prowadzenia reakcji z 2 mol% RuPhos Pd G3, dla 4'-trifenylometylofenyloacetyleny uzyskałam produkt **11a** jedynie z 35% wydajnością. Obniżenie wydajności widoczne było również w przypadku związku **8** dla którego mimo podstawienia pierścienia trzema grupami MeO- wyizolowałam jedynie 40% produktu. Spadek wydajności jest widoczny również dla związków z podstawnikami w pozycji *orto*, niezależnie od natury elektronowej, reagują one zdecydowanie słabiej w porównaniu do *para* podstawionych odpowiedników. W przypadku grup MeO- i Br- uzyskane wydajności, dla podstawienia *orto* spadają do odpowiednio 38% (**9a**) i 11% (**15**) w stosunku do produktów z tymi samymi grupami w pozycji *para* w pierścieniu fenylowym (odpowiednio 80% dla **7** i 55% dla **14**). Alkiny zawierające w swej strukturze tiofen czy ferrocen skutkują powstawaniem produktów z umiarkowanymi wydajnościami (odpowiednio 39% dla **16** oraz 36% dla **17a**). W przypadku produktu **17a** reakcja przebiega ze znacznie niższą stereoselektywnością ($E:Z$, 78:22) w stosunku do pozostałych, wydzielonych podczas badania zakresu stosowalności produktów ($E:Z > 95:5$). Dla reakcji pochodnej ferrocenowej produkty uzyskałam w postaci mieszaniny izomerów **Z-17a** i **E-17b** możliwych do rozdzielenia za pomocą chromatografii kolumnowej z wydajnościami odpowiednio 8% i 28%. W przypadku alkinów terminalnych zawierających w swojej strukturze grupy aminowe oraz karbonylowe, a także alkinów wewnętrznych, obserwowałam powstawanie produktów z bardzo słabymi wydajnościami lub nie obserwowałam ich w ogóle.

Następnie przetestowałam alifatyczne terminalne alkiny uzyskując produkty **18-22** z wydajnościami dochodzącymi do 61%. Co ciekawe, w przypadku użycia 5-heksyn-1-olu otrzymany produkt (**22**) zawierał także grupę formylową powstałą w reakcji transestryfikacji użytego mrówczanu fenyly z grupą hydroksylową alkinu. Opracowana przeze mnie metoda pozwala, również na uzyskanie produktów zawierających grupy: cyklopropylową (**19**) i cykloheksenową (**20**) z zadowalającymi wydajnościami, pomimo faktu, że ugrupowania te są podatne na uleganie innym ubocznym reakcjom (np. otwarciu naprężonego pierścienia cyklopropanowego czy addycji 1,4).

Kolejno, zbadałam szereg mrówczanów o różnych właściwościach elektronowych (**23-30**), zawierających zarówno podstawniki elektronodonorowe jak i elektronoakceptorowe. W przypadku mrówczanów zawierających podstawnik metoksyowy w pierścieniu fenylowym (prowadzących do



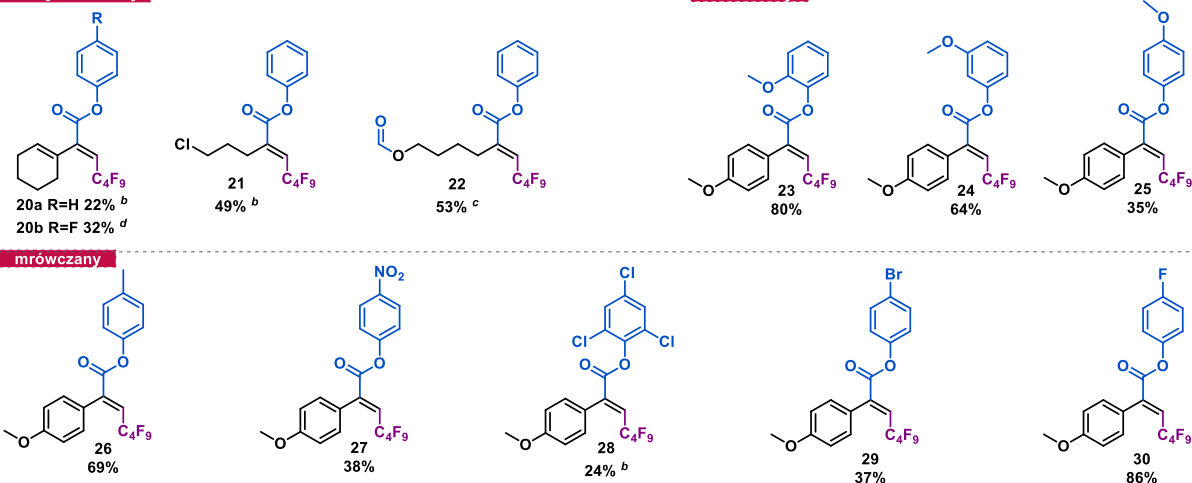
aromatyczne alkiiny



alifatyczne alkiiny

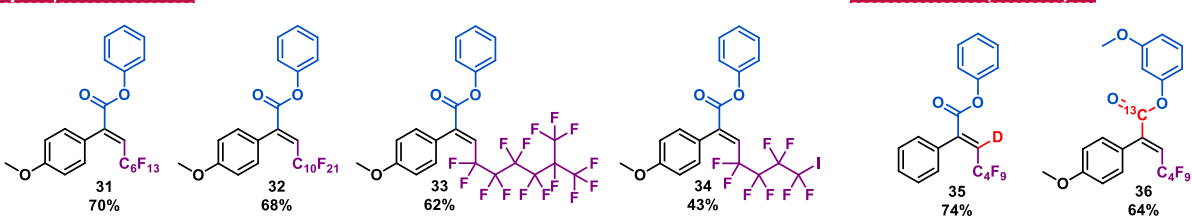
alifatyczne alkiiny

mrówczany



mrówczany

znakowane izotopowo związki



Standardowe warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs_2CO_3 (1.0 mmol, 2 ekw.), mrówczan fenylu (1.0 mmol, 2 ekw.), fenyloacetylen (0.5 mmol, 1 ekw.), $\text{C}_4\text{F}_9\text{I}$ (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (2.0 ml), 50°C, 4 godz. ^a RuPhos Pd G3 (2 mol%). ^b RuPhos Pd G3 (5 mol%). ^c Mrówczan fenylu (2.0 mmol, 4 ekw.). ^d Wydajność wyznaczona za pomocą NMR z CH_2Br_2 jako wzorca wewnętrznego.

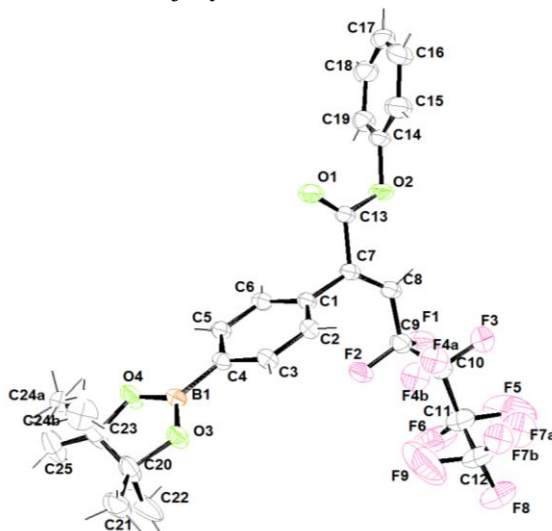
Schemat 64. Zakres stosowalności metody perfluoroalkilującego aryloksykarbonylowania alkinów.

uzyskania produktów **23-25**), obserwowałam największą wydajność dla reakcji mrówczanu z podstawnikiem MeO- w pozycji *orto* (**23**, 80% wydajności), podczas gdy produkt z podstawnikiem w pozycji *para* uzyskiwałam ze znacznie mniejszą wydajnością (**25**, 35%). Przepuszczalnie grupa metoksylowa w pozycji *orto* pomaga w koordynacji do centrum metalicznego, powodując zwiększenie wydajności reakcji. Dla mrówczanu z grupą MeO- w pozycji *meta* uzyskałam produkt **24** z 64% wydajnością. Produkty powstałe z mrówczanów zawierających zarówno grupy o słabych właściwościach elektronodonorowych (**26**) jak i podstawionych fluorem w pozycji *para* (**30**) otrzymywałam z wysokimi wydajnościami (odpowiednio 69% i 86%). Mrówczany zawierające grupy silnie elektronoakceptorowe takie jak -NO₂, grupę -Br lub też sterycznie zatłoczony mrówczan 2,4,6-trichlorofenyłu prowadziły do otrzymywania związków z umiarkowanymi lub słabymi wydajnościami, (dla **27-29** wydajność wyniosła 24-38%). Mrówczany alkilowe w przeciwieństwie do pochodnych arylowych, niezdolne do rozkładu pod wpływem zasady w opracowanych warunkach, są zupełnie niereaktywne w opisywanej reakcji.

Przetestowałam także szereg jodków perfluoroalkilowych, uzyskując produkty **31-33** z bardzo dobrymi wydajnościami (62-70%), zgodnie z przewidywaniami długość łańcucha perfluoroalkilowego nie wpływa znacząco na wydajność reakcji (rozdział 5.4.1.). Możliwe jest również zastosowanie 1,4-dijodoperfluorobutanu uzyskując monopodstawiony produkt **34** z wydajnością 43%. Badając zakres stosowalności metody udowodniłam także, że opracowaną metodę można wykorzystać do tworzenia związków znakowanych izotopowo (**35**, **36**). W przypadku zastosowania fenyloacetyleny znakowanego atomem deuteru w pozycji terminalnej, uzyskałam produkt **35** z wydajnością wyższą niż w przypadku nieznakowanego izotopowo związku **2** (wydajność odpowiednio 74% i 68%). Zastosowanie znakowanego węglem ¹³C mrówczanu 3-metoksyfenyłu nie wpłynęło na wzrost wydajności, otrzymałam produkt **36** z wydajnością 64%.

6.4. Potwierdzenie konfiguracji produktów i ich syntetyczna użyteczność

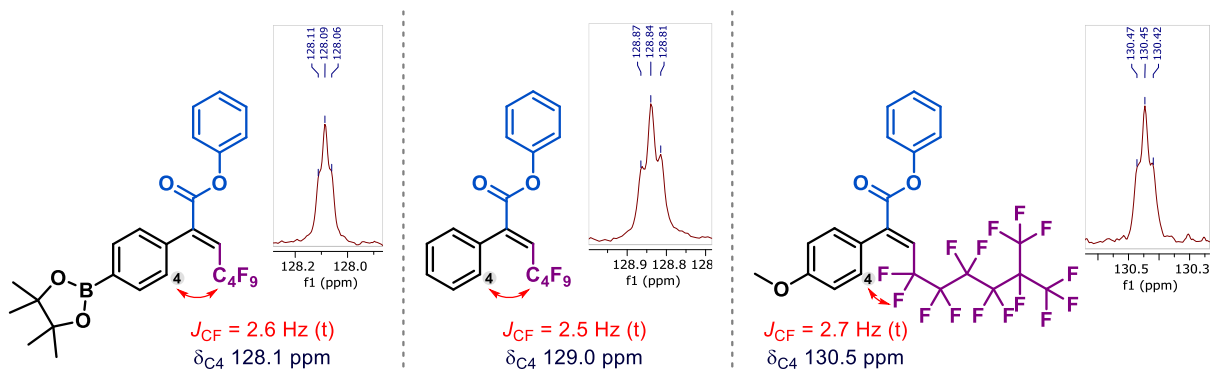
W celu potwierdzenia struktury i konfiguracji uzyskanych związków, otrzymałam kryształ produktu (**10**) zawierającego w swej strukturze ugrupowanie estru boronowego, które następnie poddano rentgenowskiej analizie strukturalnej (rysunek 26).



Rysunek 26. Struktura krystalograficzna związku **10** (izomeru *E*).

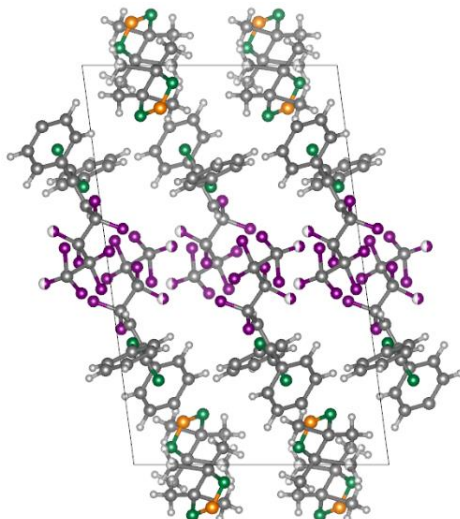
Przedstawiona struktura wykazuje pewien stopień nieuporządkowania w łańcuchu perfluoroalkilowym oraz we fragmencie grupy estru boronowego. Nieuporządkowanie to jest spowodowane drganiami termicznymi, jednakże nie wpływa na konfigurację wiązania podwójnego, dlatego nie ma wątpliwości, że uzyskano produkt o izomerii *E*.

Dalszego potwierdzenia struktur otrzymanych związków można szukać analizując widma ^{13}C NMR produktów, odnajdując pośrednie sprzężenia J_{CF} przez przestrzeń między grupami homoallilowymi usytuowanymi *Z* względem wiązania podwójnego (rozdział 5.10.2.).^{164,171} Tego typu analizę przeprowadziłam dla uzyskanych związków, porównując sygnały występujące na widmach ^{13}C NMR produktów z sygnałem δ_{C4} związku **10**, którego konfiguracja jest znana (rysunek 27). Obserwacje tego typu sprzężeń w kolejnych widmach otrzymanych produktów są potwierdzeniem ich zakładanej konfiguracji.



Rysunek 27. Potwierdzenie struktury związków przykładowych produktów, poprzez porównanie sprzężenia przez przestrzeń ^{13}C - ^{19}F , dla sygnału węgla C4.

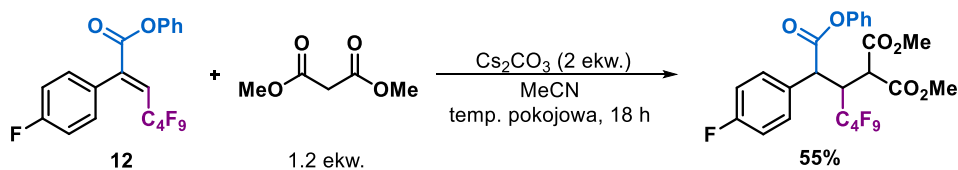
Kryształ otrzymany dla związku **10** posłużył nie tylko potwierdzeniu otrzymanej struktury, ale przyczynił się do ciekawej obserwacji. Mianowicie, związek ten tworzy strukturę krystaliczną zbudowaną w taki sposób, że niezależnie grupy perfluoroalkilowe i grupy estru boronowego cząsteczek tworzą oddzielne warstwy ułożone w kierunku *b* w komórce elementarnej (rysunek 28). Taka samoorganizacja polifilowej cząsteczki ze względu na fluorofilowe, lipofilowe i/lub hydrofobowe oddziaływania, może potencjalnie stać się dobrą platformą do badań w dziedzinie inżynierii materiałowej m.in. w zastosowanie do tworzenia tzw. materiałów inteligentnych.



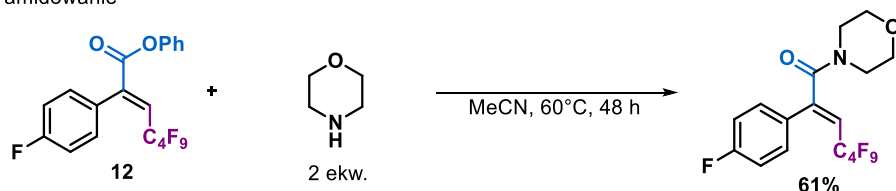
Rysunek 28. Upakowanie sieci krystalicznej dla związku **10**; Kod kolorów: C – ciemny szary, H – jasny szary, O – zielony, B – pomarańczowy, F – fioletowy.

Dodatkowo w przypadku związku **10**, dzięki występowaniu licznych ugrupowań: zarówno grupy karbonylowej, estru boronowego jak i wiązania podwójnego, istnieje potencjalnie duże pole do możliwych modyfikacji struktury. W celu sprawdzenia użyteczności syntetycznej otrzymanych związków, przetestowałam kilka teoretycznych możliwości modyfikacji tego typu struktur (schemat 65).

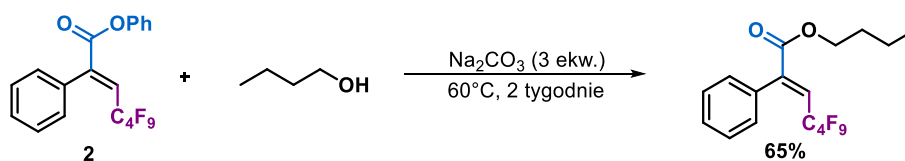
a) addycja Michaela



b) amidowanie



c) transestryfikacja



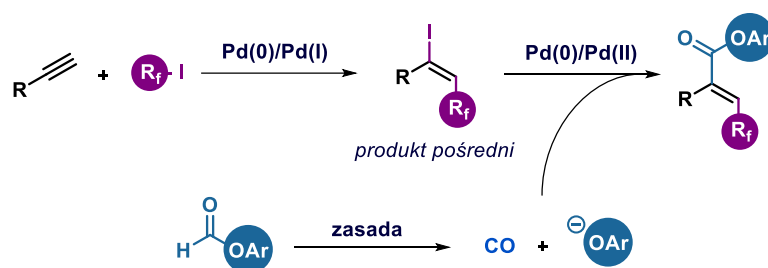
Schemat 65. Syntetyczna użyteczność α,β -nienasyconych estrów z grupą perfluoroalkilową w pozycji β .

O ile przykłady reakcji transestryfikacji i amidowania mogą wydawać się w pewien sposób oczywiste, o tyle addycja Michaela nie przebiega, zwykle, wydajnie w przypadku sterycznie zatłoczonych układów nienasyconych.¹⁷² Niemniej w wypadku prezentowanych układów, grupa perfluoroalkilowa powoduje znaczne obniżenie gęstości elektronowej w układzie α,β -nienasyconego estru (rozdział 5.2.2.), przez co, mimo zatłoczenia sterycznego staje się on dobrym akceptorem Michaela. W przypadku reakcji związku **12** z malonianem dimetylu uzyskałam produkt z 55% wydajnością. Warto podkreślić, że prezentowane procedury nie były optymalizowane, dlatego prawdopodobne jest uzyskanie lepszych wyników po odpowiednim dopracowaniu warunków prowadzenia reakcji.

6.5. Badania mechanistyczne

W celu lepszego poznania aspektów mechanistycznych omawianego procesu, przeprowadziłam bardzo wnikliwe badania eksperymentalne obejmujące szereg reakcji, zawierające wszystkie etapy procesu m.in. pozwalające na analizę kinetyki reakcji. Kompleksowa analiza literatury oraz studia wykorzystujące wyniki obliczeń DFT pozwoliły mi na szersze spojrzenie na badane zagadnienie. W charakterze reakcji modelowej, ponownie wybrałam reakcję fenyloacetyleny z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu, którą prowadziłam w zoptymalizowanych warunkach. Otrzymane wyniki wskazują na mechanizm reakcji składający się z trzech etapów (schemat 66):

1. jodoperfluoroalkilowania alkinu z utworzeniem jodku winylowego (jako produktu pośredniego), będące reakcją rodnikową inicjowaną kompleksem Pd(0),
2. klasyczną reakcją karbonylowania, zachodzącą w cyklu Pd(0)/Pd(II),
3. rozkładu mrówczanu pod wpływem zasady z wytworzeniem tlenku węgla i anionu aryloksylovowego.



Schemat 66. Postulowany mechanizm reakcji.

Otrzymane wyniki omówiłam w dalszej części, opisując oddzielnie mechanizmy każdej składowej reakcji multikomponentowej, jak również prezentując analizę całościową, dającą szersze spojrzenie na badany proces.

6.5.1. Etap jodoperfluoroalkilowania

Reakcja jodków perfluoroalkilowych z alkinami jest znana w literaturze jako reakcja rodnikowa przebiegająca zgodnie z mechanizmem ATRA (rozdziały 5.6. i 5.10.), dlatego pierwszym krokiem w badaniu etapu jodoperfluoroalkilowania alkinu, było potwierdzenie jego rodnikowego charakteru. W tym celu przeprowadziłam reakcję fenyloacetyleny z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach z dodatkiem wygaszacza rodników w różnych ilościach (0.5 - 2 ekw.) (tabela 32). W charakterze wygaszaczy rodników zastosowałam TEMPO (2,2,6,6-tetrametylo-1-piperidynyloksyl) oraz BHT (butylowany hydroksytoluen). W przypadku TEMPO, dodanie już 0.5 ekw. związku skutecznie hamowało reakcje jodoperfluoroalkilowania, nie obserwowałam powstawania ani jodku winylowego **1**, ani produktu **2**. Zastosowanie TEMPO w reakcji prowadziło również do zmniejszenia konwersji użytego fenyloacetyleny, przy czym dla większych ilości wygaszacza obserwowany był wzrost konwersji substratu, jednak nie powodowało to uzyskiwania w reakcji ani jodku winylowego **1**, ani estru **2**, co może świadczyć o wspomaganie reakcji ubocznych przez użyty związek. Dodatek BHT, nie wpływał aż tak znacząco na wydajność reakcji, aczkolwiek, również powodował obniżenie wydajności całego procesu, dla dodatku 0.5 ekw. BHT odnotowałam zmniejszenie wydajności produktu **2** do 74%, przy jednoczesnej 5% wydajności jodku **1**. Obserwowana obecność jodku winylowego **1** w mieszaninie reakcyjnej może sugerować, albo spowolnienie szybkości etapu perfluoroalkilowania przy jednoczesnej wolnej reakcji karbonylowania lub też hamowanie

również drugiego etapu na skutek dodatku BHT (co może sugerować zmniejszanie wydajności tworzenia produktu **2** przy jednoczesnym zwiększaniu ilości jodku **1** w mieszaninie reakcyjnej, przy zwiększaniu ilości BHT). Tym niemniej, przeprowadzone eksperymenty wskazują na rodnikowy charakter pierwszego etapu.

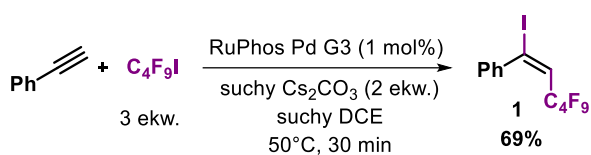
Tabela 32. Badanie rodnikowego charakteru perfluoroalkilującego aryloksykarbonylowania fenyloacetyleny.

Lp.	Wygaszacz rodników	Ilość [ekw.]	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]	Wydajność 2 [%]
1	TEMPO	0.5	38 (↓)	- (~)	- (↓)
2	TEMPO	1.0	49 (↓)	- (~)	- (↓)
3	TEMPO	2.0	57 (↓)	- (~)	- (↓)
4	BHT	0.5	100 (~)	5 (↑)	74 (↓)
5	BHT	1.0	100 (~)	11 (↑)	65 (↓)
6	BHT	2.0	100 (~)	19 (↑)	55 (↓)
7	-	-	100	-	85

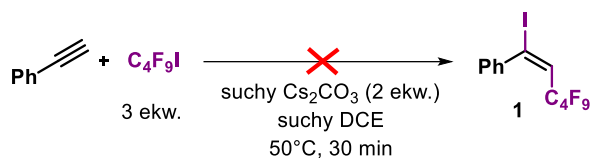
Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs₂CO₃ (1.0 mmol, 2 ekw.), wygaszacz rodników (x ekw.), fenyloacetylen (0.5 mmol), mrówczan fenylu (1.0 mmol, 2 ekw.), C₄F₉I (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (2 ml), 50°C, 4 godz. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

Kolejną istotną kwestią było określenie roli zasady i kompleksu palladu w tym procesie. W tym celu przeprowadziłam szereg eksperymentów w których sprawdzałam wydajności uzyskiwanego jodku winylowego **1** w reakcji fenyloacetyleny i jodku perfluorobutyłowego, kolejno przy braku prekatalizatora, braku zasady oraz z kompleksami palladu na (0) i (II) stopniu utlenienia przy jednoczesnym braku dodatku zasady (schemat 67). W przypadku reakcji prowadzonych w standardowych warunkach w których nie zastosowano prekatalizatora (reakcję potencjalnie mogłaby inicjować Cs₂CO₃ lub temperatura, schemat 67, b) oraz reakcji w której nie użyto zasady (inicjatorem mógł być sam prekatalizator Pd(II); schemat 67, c) nie zaobserwowałam powstawania jodku winylowego **1**. Świadczy to o niezdolności inicjowania reakcji rodnikowej ani przez prekatalizator (kompleks palladu (II)), ani przez zasadę, ani też na drodze termicznej. Stąd, kolejnym krokiem było sprawdzenie czy kompleks palladu (0) oraz inne kompleksy Pd(II) są zdolne do generowania rodnika w opracowanych warunkach (schemat 67; d, e). Uzyskane wyniki potwierdzają, że kompleks palladu na zerowym stopniu utlenienia może efektywnie inicjować reakcję rodnikową tego typu, powodując powstanie jodku **1** z wydajnością 25%. W przypadku kompleksów palladu (II), pojawia się pozorna niezgodność uzyskanych rezultatów. Co prawda kompleksy palladu (II) takie jak PdI₂ oraz PdCl₂ nie są zdolne do inicjowania reakcji rodnikowej (podobnie jak sam ligand użyty w reakcji), jednak zastosowanie kompleksu Pd(OAc)₂ przy braku zasady zdolnej do redukcji Pd(II) do Pd(0), powoduje tworzenie się jodku winylowego **1** z 17% wydajnością. Wyjaśnienia tej pozornej sprzeczności można doszukiwać się w doniesieniach literaturowych, raportujących możliwą redukcję Pd(OAc)₂ z stopnia (II) do kompleksu (0) przez sam ligand pod nieobecność zasady.¹⁷³⁻¹⁷⁵ W konsekwencji czego to tworzący się kompleks Pd(0) jest inicjatorem rodnikowym, a nie kompleks Pd(II). Analiza otrzymanych wyników pozwala uznać, że w przypadku reakcji fenyloacetyleny z jodkiem perfluorobutyłowym, kompleks palladu na zerowym stopniu utlenienia jest niezbędny do efektywnego przebiegu tego procesu. Niemniej, takie stwierdzenie nie oddaje w pełni mechanistycznego obrazu pierwszego etapu.

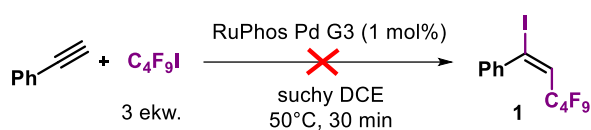
a) standardowe warunki reakcji



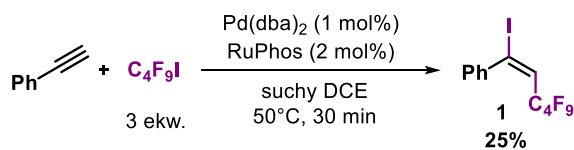
b) reakcja bez prekatalizatora



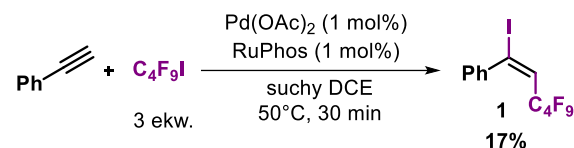
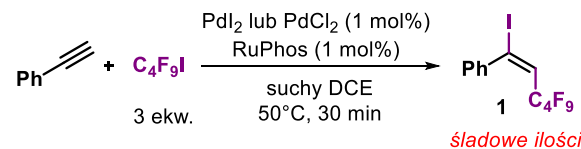
c) reakcja bez zasady



d) reakcja z kompleksem Pd(0) bez zasady



e) reakcja z kompleksem Pd(II) bez zasady

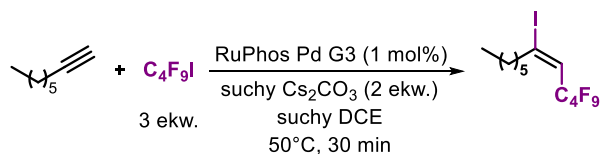


Standardowe warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs₂CO₃ (1.0 mmol, 2 ekw.), fenyloacetylen (0.5 mmol), C₄F₉I (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (0.5 ml), 50°C, 30 min. ^{a)} Pd(dba)₂ (1 mol%), RuPhos (2 mol%), fenyloacetylen (0.5 mmol), C₄F₉I (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (0.5 ml), 50°C, 30 min. ^{b)} kompleks palladu (II) (1 mol%), RuPhos (1 mol%), fenyloacetylen (0.5 mmol), C₄F₉I (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (0.5 ml), 50°C, 30 min. Wyznaczone na podstawie badań GC i NMR.

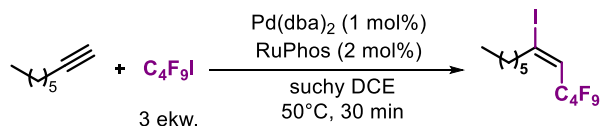
Schemat 67. Rola zasady i formy zastosowanego kompleksu palladu w reakcji jodoperfluoroalkilowania fenyloacetyleny.

W 2008 r. grupa Hu, wykazała, że w przypadku doboru odpowiedniego jodku fluoroalkilowego oraz alkinu terminalnego, tego typu proces rodnikowy może być inicjowany przez Cs₂CO₃ bez udziału kompleksu metalu przejściowego i przebiegać efektywnie w dioksanie w 60°C.⁷⁸ Autorzy obserwowali wysokie wydajności otrzymywania jodku winylowego, jedynie w przypadku użycia 1-oktynu, dla innych alkinów nie obserwowano powstawania żądanego produktu lub notowano niską wydajność reakcji. Doniesienia te stały się bodźcem do dokładniejszego przyjrzenia się reakcji inicjacji rodnikowej dla alkinów alifatycznych. Wybrałam reakcję 1-oktynu z jodkiem perfluorobutyłowym prowadzoną w standardowych warunkach, jako reakcję modelową. W toku badań przeprowadziłam, analogiczne do omówionych poprzednio, reakcje: z kompleksem palladu (0) bez udziału zasady, bez dodatku prekatalizatora, bez zasady, a także przy jednoczesnym braku prekatalizatora i zasady w mieszaninie reakcyjnej oraz z kompleksami Pd(II) (schemat 68, rysunek 29). Podobnie jak w wypadku reakcji fenyloacetyleny, termiczne generowanie rodnika jest niemożliwe w standardowych warunkach reakcji (schemat 68 i rysunek 29, e). Kompleksy palladu (0) efektywnie inicjują reakcję rodnikową zarówno w reakcji: prekatalizatora zredukowanego dodatkiem zasady, kompleksu Pd(dba)₂ jak i zredukowanego ligandem kompleksu Pd(OAc)₂ (schemat 68 i rysunek 29: a, b, f). Kompleksy palladu (II) takie jak: RuPhos Pd G3, PdI₂, PdCl₂ są niezdolne do efektywnego inicjowania reakcji w przypadku braku dodatku zasady. W przeciwieństwie do reakcji fenyloacetyleny z jodkiem perfluorobutyłowym, 1-oktyn może z powodzeniem być przekształcany na drodze reakcji jodoperfluoroalkilowania w odpowiedni jodek winylowy, już przy udziale samej zasady Cs₂CO₃ bez dodatku kompleksu palladu (schemat 68 i rysunek 29, c) co zdaje się potwierdzać doniesienia grupy Hu. Dane literaturowe oraz otrzymane eksperymentalnie wyniki świadczą o niejednoznacznym przebiegu inicjowania reakcji rodnikowej. Zależnie od użytych substratów generowanie rodnika może odbywać

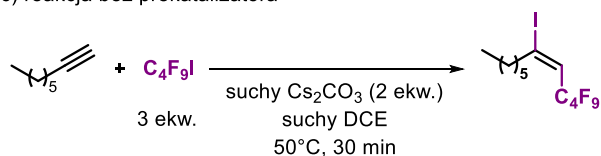
a) standardowe warunki reakcji



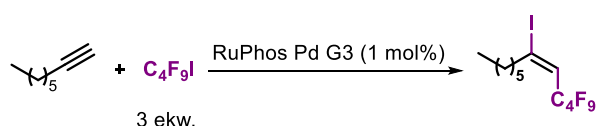
b) reakcja z kompleksem Pd(0) bez zasady ^a



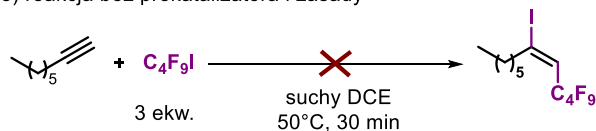
c) reakcja bez prekatalizatora



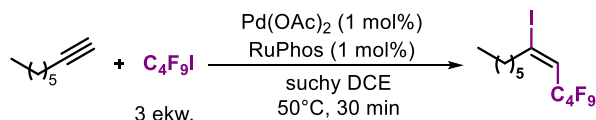
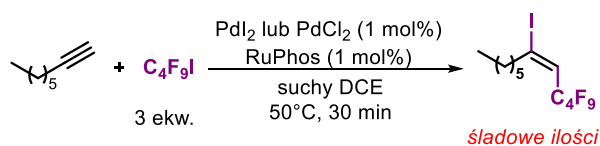
d) reakcja bez zasady



e) reakcja bez prekatalizatora i zasady



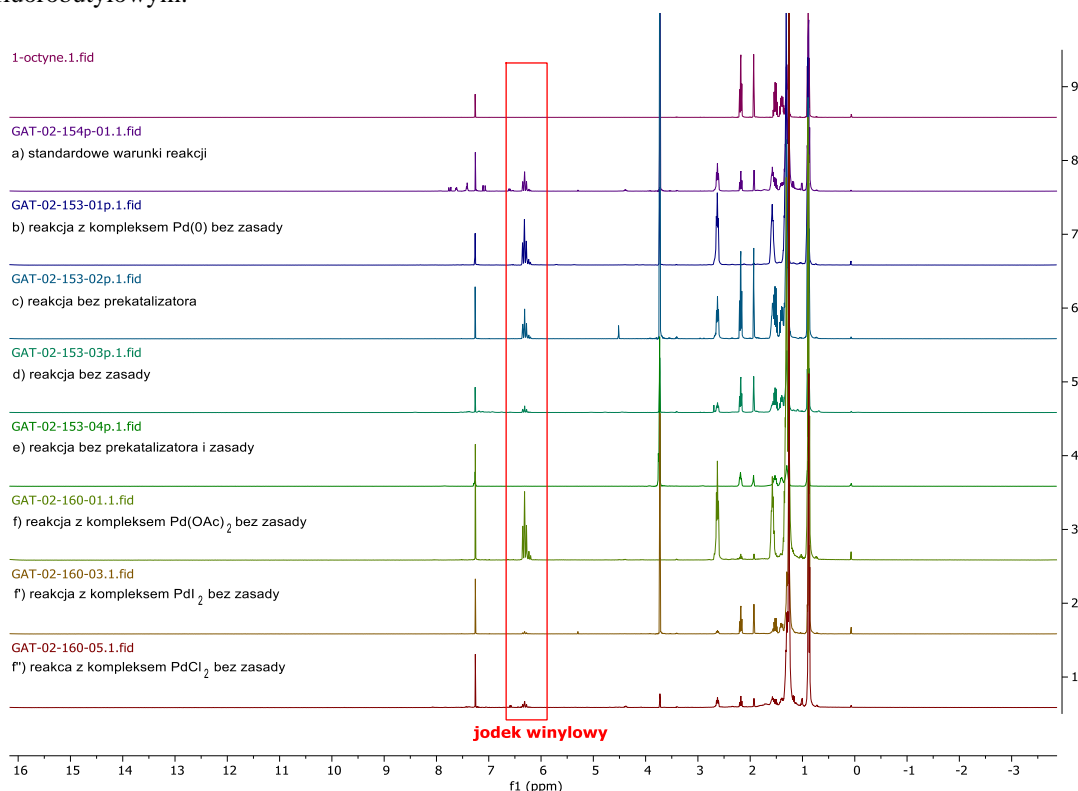
f) reakcja z kompleksem Pd(II) bez zasady ^b



Standardowe warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs₂CO₃ (1.0 mmol, 2 ekw.), 1-oktyn (0.5 mmol), C₄F₉I (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (0.5 ml), 50°C, 30 min.. ^a) Pd(dba)₂ (1 mol%), RuPhos (2 mol%), 1-oktyn (0.5 mmol), C₄F₉I (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (0.5 ml), 50°C, 30 min. ^b) kompleks palladu (II) (1 mol%), RuPhos (1 mol%), 1-oktyn (0.5 mmol), C₄F₉I (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (0.5 ml), 50°C, 30 min. Wyznaczone na podstawie badań GC i NMR.

Schemat 68. Rola zasady i formy zastosowanego kompleksu palladu w reakcji jodoperfluoroalkilowania fenyloacetyleny.

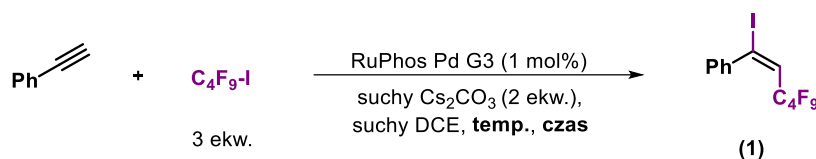
Rysunek 29. Porównanie widm mieszanin reakcyjnych uzyskanych w reakcji 1-oktynu z jodkiem perfluorobutyłowym.



się zarówno na drodze reakcji z zasadą (lub co bardziej prawdopodobne, zanieczyszczeniami w niej obecnymi) jak i z kompleksem palladu (0). Co więcej, oba te procesy mogą prowadzić do efektywnego otrzymywania rodników winylowych. Z dużym prawdopodobieństwem można wykluczyć możliwość efektywnego inicjowania reakcji jodoperfluoroalkilowania na drodze termicznej oraz przy udziale samego kompleksu palladu (II) lub też samego liganda.

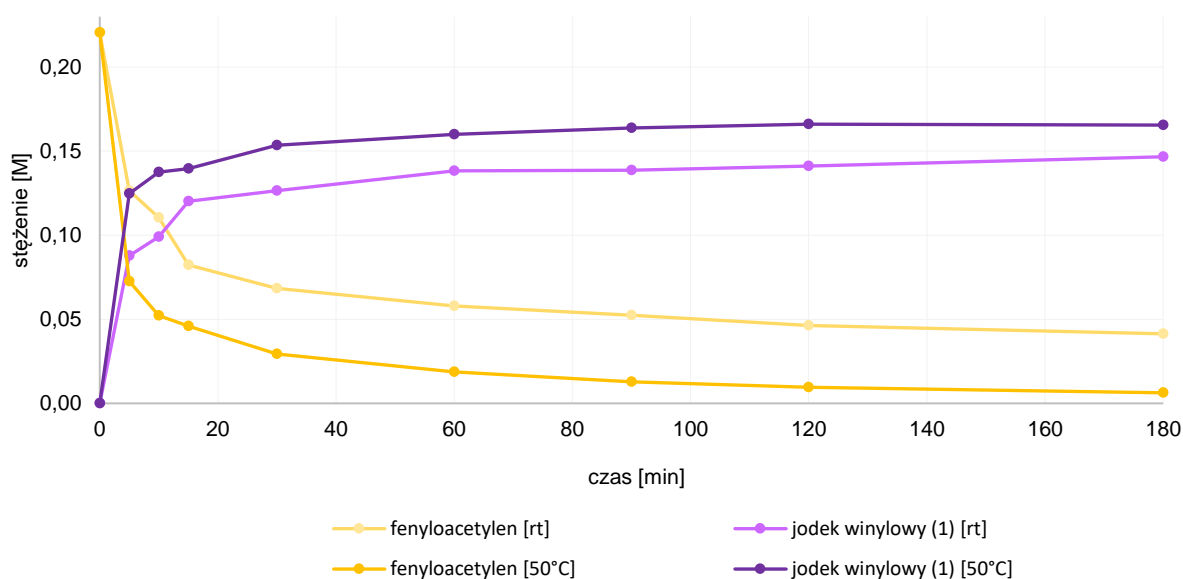
Dalszym rozwinięciem badań mechanistycznych, było dokładne przyjrzenie się kinetyce reakcji jodoperfluoroalkilowania fenyloacetyleny. Badania profilu kinetycznego reakcji przeprowadziłam w 50°C oraz w temperaturze pokojowej (tabela 33, wykres 3).

Tabela 33. Wydajność reakcji jodoperfluoroalkilowania fenyloacetyleny w zależności czasu.



Lp.	Czas	Reakcja prowadzona w 50°C		Reakcja prowadzona w temp. pokojowej	
		Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]
1	5 min	68	55	45	39
2	10 min	76	62	49	42
3	15 min	79	63	64	53
4	30 min	87	69	69	57
5	1 h	92	72	75	61
6	1.5 h	94	74	77	62
7	2 h	96	75	79	63
8	3 h	97	75	82	65

Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs₂CO₃ (1.0 mmol, 2 ekw.), fenyloacetylen (0.5 mmol), C₄F₉I (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (0.5 ml), temperatura, czas. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

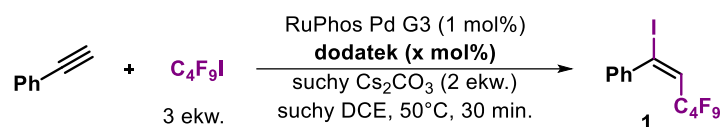


Wykres 3. Kinetyczny profil reakcji jodoperfluoroalkilowania fenyloacetyleny.

Przeprowadzone eksperymenty ujawniły gwałtowną naturę pierwszego etapu. W przypadku prowadzenia reakcji w 50°C w ciągu pierwszych 5 min reakcji obserwowałam 68% konwersję fenyloacetyleny i 55% wydajność tworzenia jodku winylowego **1**. Obniżenie temperatury prowadzenia reakcji z 50°C do temperatury pokojowej nie powodowało znacznego zmniejszenia szybkości reakcji, po 5 min odnotowałam 45% konwersję fenyloacetyleny oraz 39% wydajność produktu **1**. Analizując otrzymane wyniki można stwierdzić, że zasadniczo reakcja jodoperfluoroalkilowania fenyloacetyleny zamyka się w czasie 1 godziny. Gwałtowny przebieg reakcji na samym jej początku, może wskazywać, że jodoperfluoroalkilowanie jest reakcją łańcuchową, a kompleks palladu nie uczestniczy bezpośrednio w tworzeniu wiązania C(sp²)-R_f (addycji rodnika perfluoroalkilowego utworzonego z jodku perfluoroalkilowego do wiązania potrójnego), lecz raczej jest, jedynie inicjatorem powstania rodnika perfluoroalkilowego z jodku perfluoroalkilowego (R_f-I). Gdyby pallad był zaangażowany w tworzenie wiązania C(sp²)-R_f reakcja przebiegałaby o wiele wolniej w momencie inicjacji. Taką konkluzję potwierdzać mogą doniesienia literaturowe, w których pokazano, że kompleksy palladu (II) tworzące się w reakcji jodku perfluoroalkilowego z kompleksem Pd(0) są związkami trwałymi, stabilnymi na powietrzu, słabo rozpuszczalnymi w rozpuszczalnikach organicznych i nieaktywnymi w reakcji addycji do wiązań wielokrotnych.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸

W celu lepszego zrozumienia mechanizmu oraz wpływu innych etapów na efektywność reakcji jodoperfluoroalkilowania, zbadalam wpływ różnych dodatków na efektywność reakcji (tabela 34).

Tabela 34. Wpływ dodatków na pierwszy etap – jodoperfluoroalkilowania fenyloacetyleny.



Lp.	Dodatek	Ilość	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]
1	kwas fenyloboronowy	1 mol%	91 (↑)	73 (↑)
2	mrówczan fenylu	2 mol%	97 (↑)	75 (↑)
3	fenol	2 mol%	98 (↑)	75 (↑)
4	CO (1 atm)	-	16 (↓)	10 (↓)
5	acetylenodikarboksylan dimetylu (DMAD)	2 mol%	73 (↓)	59 (↓)
6	związek 2	2 mol%	89 (~)	70 (~)
7	-	-	87	69

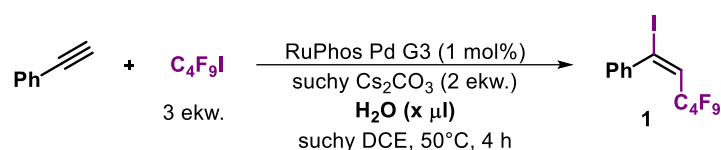
Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs₂CO₃ (1.0 mmol), fenyloacetylen (0.5 mmol), C₄F₉I (1.5 mmol), suchy DCE (2.0 ml), dodatek (x mol%), 50°C, 30 min. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

Kwas fenyloboronowy znany jest z możliwości redukcji kompleksów palladu do Pd(0).¹⁷⁹ Jego użycie było kluczowe dla uzyskania dobrych wydajności dla podobnych reakcji multikomponentowych, poprzez zakładaną redukcję kompleksu Pd(I) do Pd(0) na etapie jodoperfluoroalkilowania alkinu (rozdział 5.10.2.).^{153,164} Z tego powodu został on przetestowany w pierwszej kolejności, jednak jego wpływ na badany proces wydaje się być niewielki. Zaobserwowałam, jedynie, nieznaczny wzrost konwersji fenyloacetyleny (91%) oraz zwiększenie wydajności reakcji (73%). Niemniej, uzyskany wynik powinien być rozważany, także w szerszym kontekście, tzn. ze względu na wykorzystanie kompleksu palladu również w reakcji karbonylowania, jego ponowna redukcja może mieć znacząco większy wpływ na wydajność całej reakcji multikomponentowej, a nie tylko etapu, w którym pallad służy wyłącznie do inicjowania powstania rodnika perfluoroalkilowego. Stąd też, ponowna redukcja Pd(I) lub Pd(II) do Pd(0) w przypadku reakcji izolowanej (nie przebiegającej w procesie multikomponentowym) nie zwiększa znacząco ilości dostępnego palladu zdolnego do inicjowania

reakcji rodnikowej. Zarówno mrówczan fenylu będący jednym z reagentów reakcji multikomponentowej, jak i fenol będący produktem jego rozkładu mają podobny wpływ na konwersję i wydajność reakcji rodnikowej w przypadku ich niewielkich stężeń w mieszaninie (97-98% konwersji, 75% wydajności produktu **1**). Mimo słabej rozpuszczalności tlenku węgla w DCE (współczynnik Bunsena $\alpha = 0.134$, 298.15 K przy ciśnieniu 1 atm)¹⁸⁰ może on efektywnie hamować reakcję już przy ciśnieniu 1 atm (konwersja 16%, wydajność 10%). Dzieje się to prawdopodobnie na skutek tworzenia trwałych kompleksów CO z palladem (rozdział 5.8.), niezdolnych do generowania rodników perfluoroalkilowych, a tym samym ograniczających ilość aktywnego kompleksu Pd(0) w mieszaninie reakcyjnej. Obniżenie wydajności obserwowalam również w przypadku użycia acetylenodikarboksylanu dimetylu (DMAD), który ze względu na swój elektrofilowy charakter jest przypuszczalnie zdolny do koordynacji do bogatego w elektrony centrum metalicznego kompleksu Pd(0). Podobnie jak poprzednio także w tym wypadku dochodzi do ograniczenia dostępności aktywnej formy kompleksu, przez to obserwowane jest zmniejszenie, zarówno, konwersji, jak i wydajności reakcji (odpowiednio 73% i 59%). Wprowadzenie do mieszaniny reakcyjnej finalnego produktu reakcji multikomponentowej, α,β -nienasyconego estru **2**, nie wpływa zauważalnie na przebieg pierwszego etapu.

Z uwagi na obserwację zmniejszania się wydajności reakcji multikomponentowej, w przypadku zastosowania nieosuszanej wcześniej zasady, przetestowałam, także wpływ dodatku wody na etap jodoperfluoroalkilowania fenyloacetyleny (tabela 35).

Tabela 35. Wpływ dodatku wody na reakcję jodoperfluoroalkilowania fenyloacetyleny.



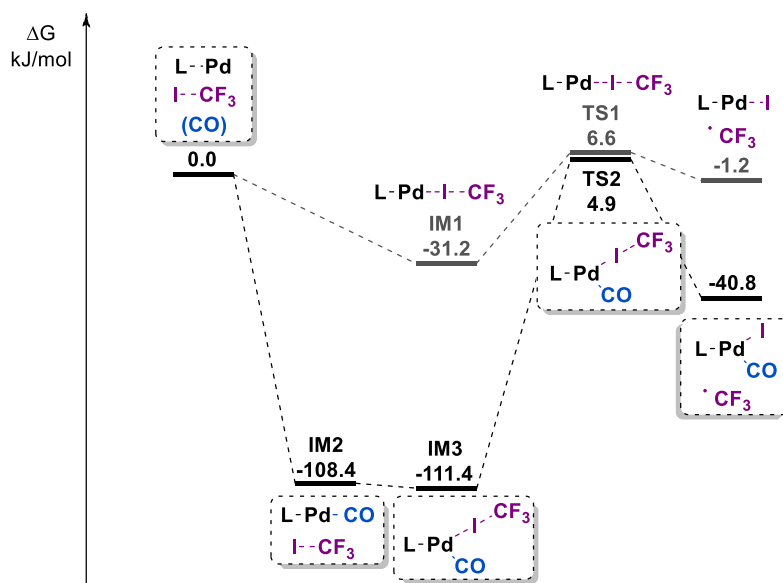
Lp.	Dodatek wody [μ l]	Liczba ekw.	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]
1	1	0.1	99 (~)	72 (~)
2	10	1.1	99 (~)	73 (~)
3	100	11.1	97 (~)	73 (~)
4	-	-	98	73

Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs_2CO_3 (1.0 mmol, 2 ekw.), fenyloacetylen (0.5 mmol), $\text{C}_4\text{F}_9\text{I}$ (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (2 ml), woda ($x \mu\text{l}$), 50°C, 4 godz. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

Zastosowałam dodatek wody w ilości 0.1 ekw., 1.1 ekw. i 11.1 ekw., jednakże, nawet przy użyciu dużej ilości wody (11,1 ekw.) w układzie, nie obserwovałam zmniejszenia wydajności reakcji rodnikowej.

Chcąc jeszcze lepiej zrozumieć mechanizm inicjacji reakcji jodoperfluoroalkilowania, zanalizowałam przeprowadzone uprzednio odpowiednie obliczenia DFT (schemat 69), dla których jodotrifluorometan jest związkiem modelowym. Koordynacja jodotrifluorometanu do kompleksu RuPhos Pd(0) jest termodynamicznie uprzywilejowana ($\Delta G = -31.2$ kJ/mol) i prowadzi do utworzenia związku pośredniego **IM1**. Dalej, możliwy jest homolityczny rozpad wiązania C(R_f)-I ($\Delta G^\ddagger = 37.8$ kJ/mol) prowadzący do utworzenia kompleksu jodku palladu (I) oraz wygenerowania rodnika trifluorometylowego zdolnego do addycji do wiązania potrójnego w dalszym etapie reakcji. W przypadku obecności tlenku węgla w mieszaninie reakcyjnej koordynacja cząsteczki CO będzie zdecydowanie bardziej uprzywilejowana ($\Delta G = -108.4$ kJ/mol), względem koordynacji jodku trifluorometylowego ($\Delta G = -31.2$ kJ/mol) do tego samego kompleksu. Po utworzeniu się kompleksu **IM2** następuje dalsza koordynacja jodku trifluorometylowego z utworzeniem kompleksu **IM3**

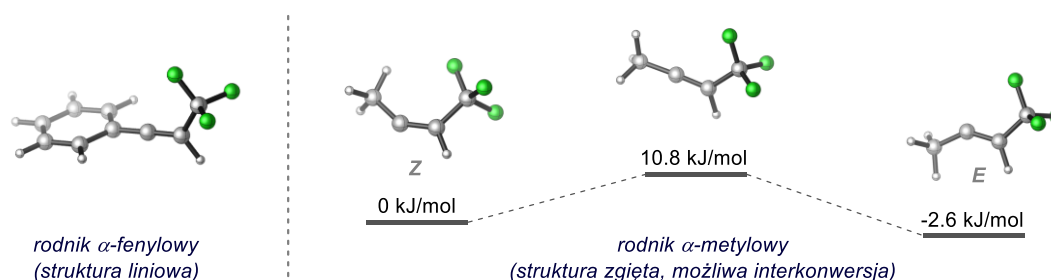
($\Delta G = -3.0$ kJ/mol). Dalsza reakcja homolitycznego rozpadu kompleksu **IM3** z utworzeniem rodnika perfluorowanego, przebiegająca przez stan przejściowy **TS2**, będzie zarówno kinetycznie jak i termodynamicznie niekorzystna, ze względu na wysoką barierę energetyczną $\Delta G^\ddagger = 106.5$ kJ/mol, jak i wyższą energię uzyskanego związku -40.8 kJ/mol względem **IM3** (-111.4 kJ/mol). Przedstawione wyniki obliczeń potwierdzają, zarówno doniesienia literaturowe o możliwym tworzeniu się kompleksów L-Pd-CO jak i poczynione w trakcie badań obserwacje związane z niekorzystnym wpływem tlenku węgla na pierwszy etap reakcji.



Schemat 69. Profil energii swobodnej Gibbsa dla aktywowania jodoperfluoroalkanów przez Pd(0). Wyniki uzyskane na drodze obliczeń DFT: optymalizacja struktur minimów i stanów przejściowych B3LYP i LANL2DZ dla Pd i I oraz bazy 6-31G(d) dla pozostałych atomów; wartości energii i solwatacji M06 baza SDD dla Pd i I oraz baza 6-311++g(d,p) dla pozostałych atomów.

Kolejną istotną kwestią związaną z pierwszym etapem reakcji jest stereoselektywność reakcji (podstawy teoretyczne regio- i stereoselektywności opisano w rozdziałach 5.4.1. oraz 5.7.2.). Jak wspomniano we wstępie literaturowym na stereoselektywność jodoperfluoroalkilowania duży wpływ ma struktura powstałego rodnika winylowego. Obliczenia wykazały, że w przypadku reakcji addycji rodnika trifluorometylowego do fenyloacetyleny tworzy się rodnik winylowy o strukturze liniowej (typ π), natomiast reakcja z propynem skutkuje powstaniem rodnika zgiętego (typ σ) (rysunek 30).

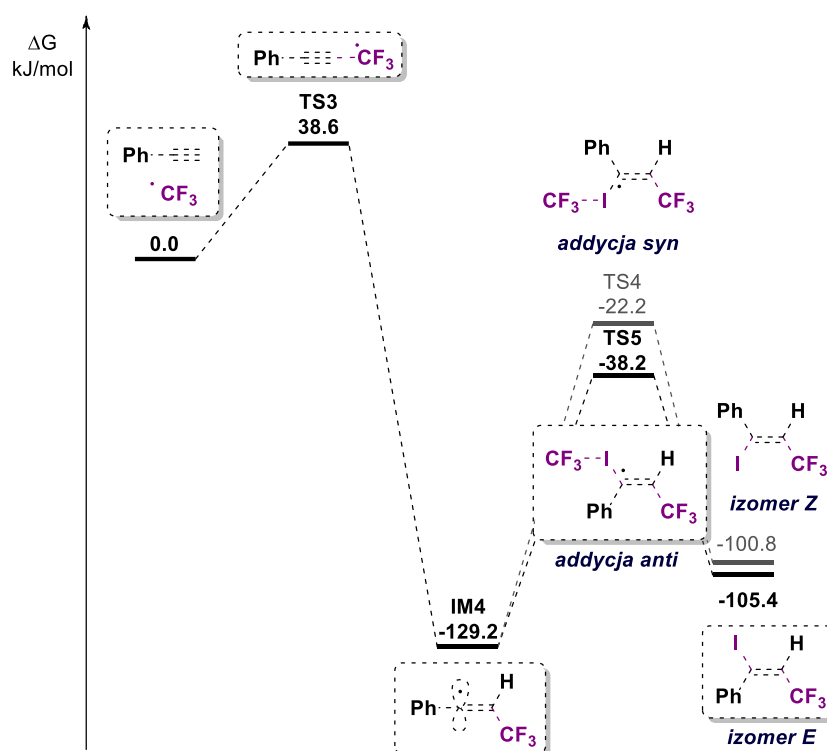
Rysunek 30. Obliczone struktury dla α -fenylo- i α -metylo- podstawionych rodników winylowych. Wyniki uzyskane na drodze obliczeń DFT: optymalizacja struktur minimów i stanów przejściowych B3LYP i LANL2DZ dla Pd i I oraz bazy 6-31G(d) dla pozostałych atomów; wartości energii i solwatacji M06 baza SDD dla Pd i I oraz baza 6-311++g(d,p) dla pozostałych atomów.



Ze względu na zgiętą strukturę rodnik α -metylowy zdolny jest do interkonwersji przez formę liniową tworząc zbliżone energetycznie rodniki *E* i *Z*, przy czym interkonwersja rodników $E \rightarrow Z$ ma wyższą

barierę energetyczną (13.4 kJ/mol), niż $Z \rightarrow E$ (10.8 kJ/mol). Niemniej, energie aktywacji przejścia jednej formy w drugą są bardzo niskie, stąd interkonwersja w warunkach reakcji jest bardzo szybka.

Warto przypomnieć, że niezależnie od typu powstałego rodnika winylowego obserwuje się zawsze silną preferencję w kierunku tworzenia jodków winylowych o konfiguracji *E* (co było obserwowane przy okazji badania zakresu stosowalności opracowanej metody). W następstwie tego, należało przyjrzeć się bliżej zagadnieniu stereosektywności reakcji jodoperfluoroalkilowania, w tym celu przeprowadzono odpowiednie obliczenia dla modelowych reakcji fenyloacetyleny z rodnikiem trifluorometylowym (powstanie rodnika liniowego) (schemat 70) oraz propynu z rodnikiem perfluorobutyłowym (powstanie rodnika zgiętego) (schemat 71).

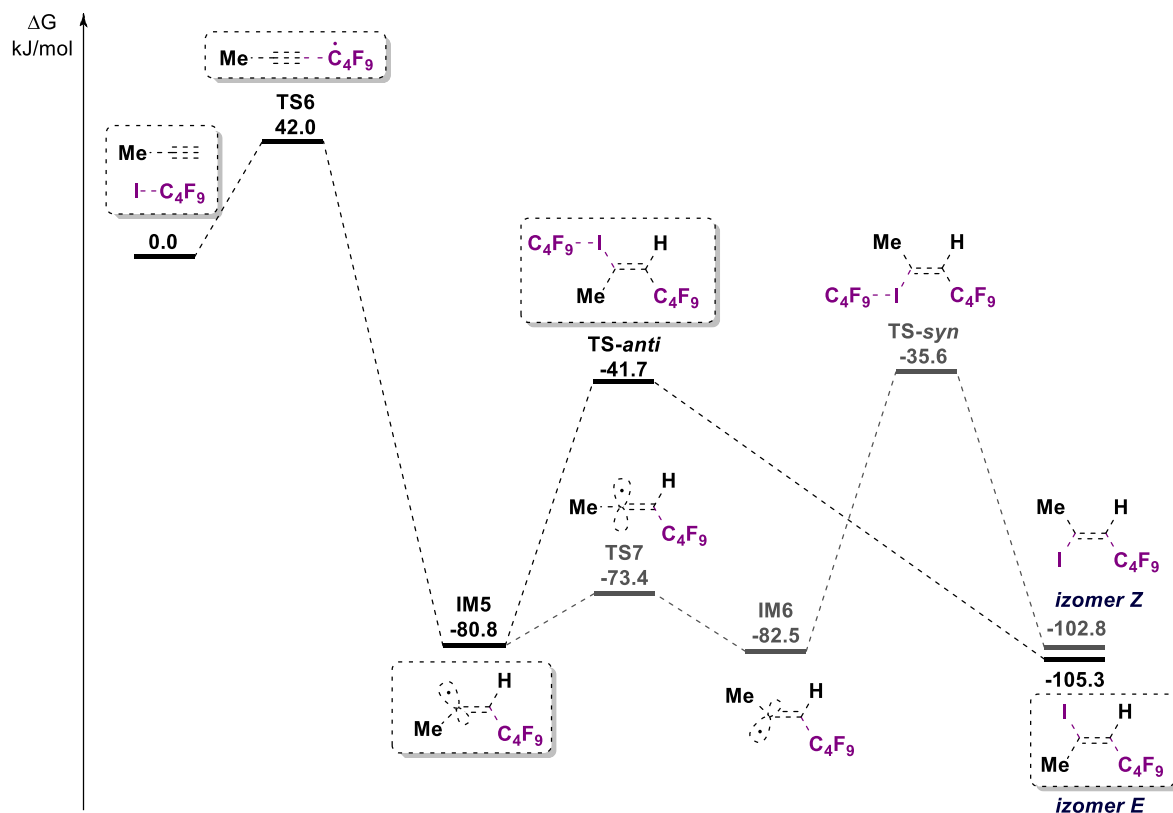


Schemat 70. Profil energii swobodnej Gibbsa dla reakcji jodoperfluoroalkilowania fenyloacetyleny. Wyniki uzyskane na drodze obliczeń DFT: optymalizacja struktur minimów i stanów przejściowych B3LYP i LANL2DZ dla Pd i I oraz bazy 6-31G(d) dla pozostałych atomów; wartości energii i solwatacji M06 baza SDD dla Pd i I oraz baza 6-311++g(d,p) dla pozostałych atomów.

Reakcja rodnika trifluorometylowego z fenyloacetylenem obejmuje w pierwszym etapie, stosunkowo łatwą addycję rodnika do wiązania potrójnego z utworzeniem **IM4** ($\Delta G^\ddagger = 38.6$ kJ/mol). Dalej, następuje wolny etap przeniesienia atomu jodu na rodnik winylowy, który przebiega preferencyjnie na drodze ataku *anti* względem grupy trifluorometylowej ($\Delta G^\ddagger = 91.0$ kJ/mol) przez stan przejściowy **TS5** z utworzeniem produktu o izomerii *E*. Alternatywnie, powstanie jodku winylowego o konfiguracji *Z* prowadzi przez stan pośredni **TS4** z wyższą barierą energetyczną ($\Delta G^\ddagger = 107.0$ kJ/mol). Tym samym utworzenie produktu o konfiguracji *E* jest uprzywilejowane o 16 kJ/mol względem produktu *Z*, a sami izomer *E* jest również termodynamicznie trwalszy o 4.6 kJ/mol w porównaniu do *Z*.

W przypadku reakcji propynu z jodoperfluorobutanem, proces addycji jodku do wiązania wielokrotnego z utworzeniem **IM5** również jest szybki ($\Delta G^\ddagger = 42.0$ kJ/mol). Przeniesienie atomu jodu

na skutek ataku *anti* na powstały rodnik winylowy **IM5** skutkuje powstaniem izomeru *E* ($\Delta G^\ddagger = 39.1$ kJ/mol). W przypadku rodnika zgiętego pojawia się możliwość interkonwersji między winylowymi rodnikami **IM5** \rightarrow **IM6** przez barierę energetyczną równą 7.4 kJ/mol oraz **IM6** \rightarrow **IM5** przez wyższą barierę 9.1 kJ/mol. Przeniesienie jodu na rodnik **IM6** z utworzeniem produktu o izomerii *Z* jest mniej korzystne ($\Delta G^\ddagger = 46.9$ kJ/mol) w porównaniu z analogicznym procesem dla rodnika **IM5**, różnica energii w tym przypadku wynosi 7.8 kJ/mol. Przedstawione wyniki obliczeń są zgodne z doniesieniami pojawiającymi się w literaturze, zarówno jeśli chodzi o preferencje tworzenia produktów o izomerii *E* jak i różnicę barier energetycznych podczas interkonwersji form *E* i *Z* przez formę liniową.

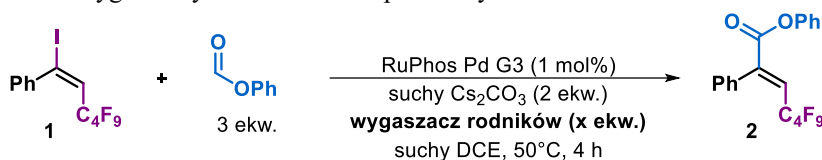


Schemat 71. Profil energii swobodnej Gibbsa dla reakcji jodoperfluoroalkilowania fenylacetyleny. Wyniki uzyskane na drodze obliczeń DFT: optymalizacja struktur minimów i stanów przejściowych B3LYP i LANL2DZ dla Pd i I oraz bazy 6-31G(d) dla pozostałych atomów; wartości energii i solwatacji M06 baza SDD dla Pd i I oraz baza 6-311++g(d,p) dla pozostałych atomów.

6.5.2. Aryloksykarbonylowanie jodku winylowego

Badanie reakcji aryloksykarbonylowania jodku winylowego, rozpoczęto podobnie jak w przypadku poprzedniego etapu od sprawdzenia wpływu wygaszaczy rodnikowych na wydajność reakcji (tabela 36). Jako reakcję modelową wybrałam reakcję jodku winylowego **1** z mrówczanem fenylu biegnącą w standardowych warunkach.

Tabela 36. Wpływ dodatku wygaszaczy rodników na etap karbonylowania.



Lp.	Wygaszacz rodników	Ilość [ekw.]	Konwersja [%]	Wydajność 2 [%]
1	TEMPO	0.5	100 (~)	99 (↑)
2	TEMPO	1.0	100 (~)	100 (↑)
3	TEMPO	2.0	100 (~)	96 (↑)
4	BHT	0.5	95 (↓)	90 (↑)
5	BHT	1.0	88 (↓)	87 (↑)
6	BHT	2.0	70 (↓)	66 (↓)
7	-	-	100	75

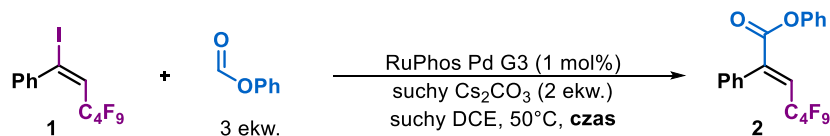
Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs₂CO₃ (1.0 mmol, 2 ekw.), wygaszacz rodników (x ekw.), jodek winylowy **1** (0.5 mmol), mrówczan fenylu (1.0 mmol, 2 ekw.), suchy DCE (2.0 ml), 50°C, 4 godz. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

Podobnie jak w przypadku jodoperfluoroalkilowania, w charakterze wygaszaczy rodników zastosowano TEMPO i BHT w ilościach 0.5 – 2.0 ekw. W przypadku TEMPO niezależnie od ilości dodanego związku uzyskiwałam 100% konwersje jodku winylowego **1**, jednocześnie obserwując zwiększenie wydajności uzyskiwanego produktu **2** wahające się od 96% do 100%. Obecność BHT w mieszaninie reakcyjnej skutkowała zmniejszeniem konwersji jodku winylowego **1**, przy zwiększeniu wydajności uzyskiwanego produktu dla dodatku 0.5 i 1.0 ekw. BHT (odpowiednio 90% i 87%), w przypadku zwiększania dodatku wygaszacza wydajność reakcji stopniowo malała, a dla dodatku 2.0 ekw. obserwowałam mniejszą wydajność w porównaniu do standardowych warunków reakcji. Opisane tendencje widoczne były również przy okazji badania reakcji fenyloacetyleny z jodkiem perfluorobutylowym i mrówczanem fenylu (tabela 32). Uzyskane wyniki wskazują: po pierwsze, że w etapie karbonylowania nie jest procesem rodnikowym (co było wynikiem spodziewanym), a po drugie, obecność wygaszacza rodników już w bardzo małej ilości zwiększa znacząco wydajność aryloksykarbonylowania, prawdopodobnie poprzez hamowanie ubocznych reakcji rodnikowych.

Kinetykę reakcji karbonylowania zbadałam, ponownie wybierając reakcję jodku winylowego **1** z mrówczanem fenylu w standardowych warunkach (tabela 37). Karbonylowanie jodku winylowego nie jest tak gwałtowną reakcją jak jodoperfluoroalkilowanie fenyloacetyleny. Całkowitą konwersję jodku **1** obserwowałam po 1.5 godziny, uzyskując wydajność na poziomie 95%. W przypadku badanego etapu obserwowałam kinetykę zerowego rzędu (wykres 4, rysunek 31). Oznacza to, że szybkość reakcji nie zależy ani od stężenia jodku winylowego **1**, ani od stężenia mrówczanu, warunkuje ją jedynie stężenia aktywnego katalizatora w mieszaninie reakcyjnej, przy czym można założyć, że dla tej reakcji stężenie kompleksu palladu(0) powinno być stałe w ciągu całej reakcji (wykres 4). Zerowy rząd reakcji może być silną przesłanką ku stwierdzeniu, iż etap dwucząsteczkowy reakcji przy udziale kompleksu Pd nie może być etapem limitującym tzn. etap oksydacyjnej addycji powinien przebiegać szybko.

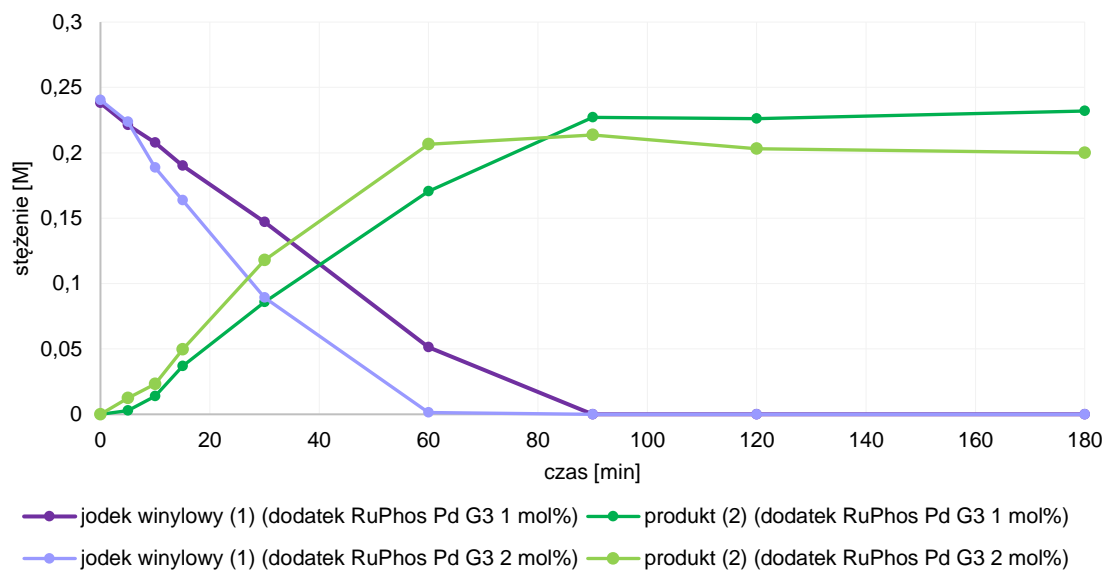
Przewidywalnie to etap jednocząsteczkowy (insercja tlenku węgla lub reduktywna eliminacja) powinien determinować szybkość całego procesu.

Tabela 37. Wydajność reakcji karbonylowania jodku winylowego **1** w zależności czasu.



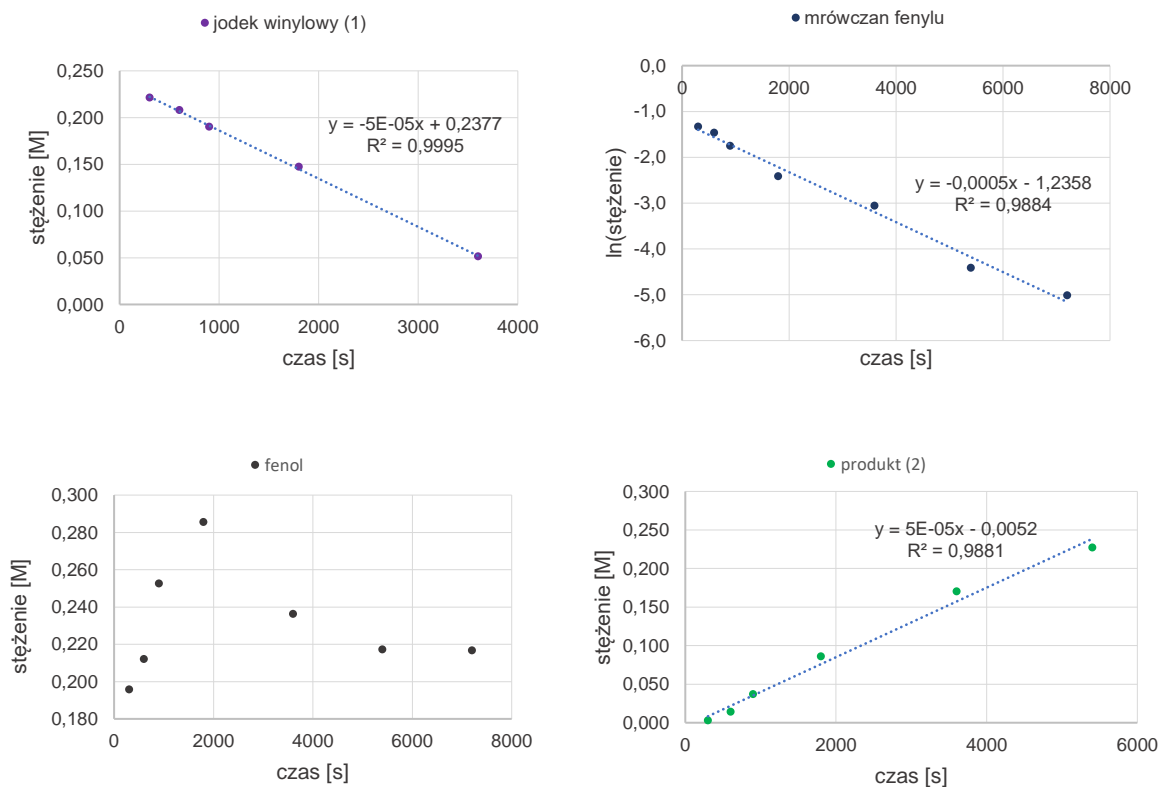
Lp.	Czas	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]
1	5 min	7	1
2	10 min	13	6
3	15 min	20	15
4	30 min	40	35
5	1 h	78	72
6	1.5 h	100	95
7	2 h	100	94
8	3 h	100	93

Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs₂CO₃ (1.0 mmol, 2 ekw.), fenyloacetylen (0.5 mmol), C₄F₉I (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (2.0 ml), 50°C, czas. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.



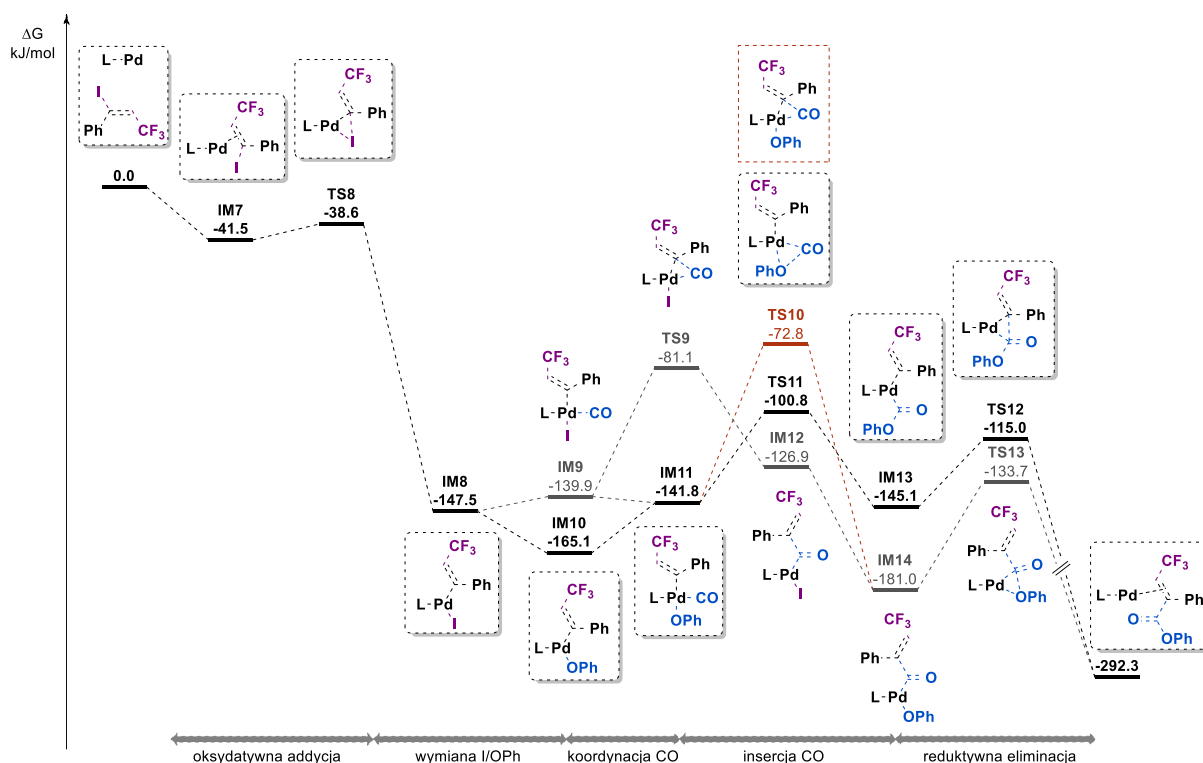
Wykres 4. Kinetyczny profil reakcji karbonylowania jodku winylowego **1**, w standardowych warunkach reakcji oraz przy dodatku 2 mol% prekatalizatora.

Rysunek 31. Badania kinetyki reakcji karbonylowania jodku winylowego **1**.



Celem dopełnienia mechanistycznego obrazu etapu karbonylowania oraz potwierdzenia przewidywań związanych z obserwowaną kinetyką reakcji, przeprowadziłam analizę wyników obrazujących prawdopodobną ścieżkę mechanistyczną tego etapu, uzyskanych na drodze obliczeń DFT (schemat 72). Otrzymane wyniki prezentują klasyczny obraz reakcji karbonylowania przebiegającej w cyklu katalitycznym Pd(0)/Pd(II) składającym się z etapu oksydatywnej addycji, wymiany atomu jodu na grupę fenoksyłową, koordynacji i następczej insercji CO oraz reduktywnej eliminacji prowadzącej do uzyskaniażądanego produktu. Opiswany cykl rozpoczyna koordynacja jodku winylowego do centrum metalicznego palladu Pd(0) i dalej etap oksydatywnej addycji z utworzeniem kompleksu **IM8**, który zgodnie z oczekiwaniami jest procesem bardzo szybkim ($\Delta G^\ddagger = -2.9$ kJ/mol). Następnie, w obecności jonu fenoksyłowego, zachodzi termodynamicznie korzystna wymiana I/OPh prowadząc do **IM10** ($\Delta G = -17.6$ kJ/mol). Dalej, następuje koordynacja i insercja tlenu węgla w dwóch możliwych wariantach tzn. insercji do wiązania Pd-O lub Pd-C, przy czym pierwsza ścieżka ma niższą barierę energetyczną ($\Delta G^\ddagger = 64.3$ kJ/mol dla insercji do Pd-O oraz $\Delta G^\ddagger = 92.3$ kJ/mol dla Pd-C) wychodząc z kompleksu **IM10**). Utworzony kompleks **IM13** ulega reduktywnej eliminacji przez stan przejściowy **TS12** ($\Delta G^\ddagger = 30.1$ kJ/mol) z utworzeniem produktu reakcji i odtworzeniem kompleksu palladu (0). Reduktywna eliminacja dla termodynamicznie bardziej uprzywilejowanego, a kinetycznie mniej dostępnego kompleksu **IM14** przez **TS13** jest nieco trudniejsza ($\Delta G^\ddagger = 30.1$ kJ/mol). Alternatywna ścieżka dla insercji do kompleksu Pd-I z utworzeniem **IM9** i dalszej wymianie I/OPh oraz reduktywnej eliminacji (schemat 72, szara ścieżka) wymaga o wiele większej energii. Podsumowując, zarówno badania kinetyczne jak i obliczenia DFT wykazały, że etapem limitującym reakcję jest insercja tlenu węgla do kompleksu palladu. Najbardziej prawdopodobną ścieżką przemian jest sekwencja: oksydatywnej addycji, wymiany jodu na jon fenoksyłowy, koordynacji i następczej insercji CO do wiązania Pd-O (przez stan przejściowy **TS11**) oraz końcowej reduktywnej eliminacji kompleksu **IM13**

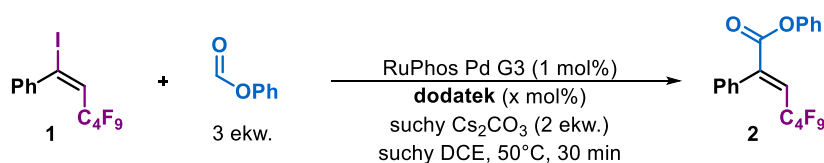
prowadzącej do powstania żądanego produktu. Postulowany mechanizm potwierdza tym samym ścieżkę mechanistyczną karbonylowania jodków arylowych przy użyciu alkoksylanów (rozdział 5.8.).



Schemat 72. Profil energii swobodnej Gibbsa dla reakcji aryloksykarbonylowania jodku winylowego. Wyniki uzyskane na drodze obliczeń DFT: optymalizacja struktur minimów i stanów przejściowych B3LYP i LANL2DZ dla Pd i I oraz bazy 6-31G(d) dla pozostałych atomów; wartości energii i solwatacji M06 baza SDD dla Pd i I oraz baza 6-311++g(d,p) dla pozostałych atomów.

Podobnie jak w przypadku reakcji jodoperfluoroalkilowania, także dla reakcji karbonylowania zbadalam wpływ różnych dodatków na wydajność reakcji aryloksykarbonylowania (tabela 38).

Tabela 38. Wpływ dodatków na reakcję karbonylowania.



Lp.	Dodatek	Ilość	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]
1	fenyloacetylen	2 mol%	51 (↑)	42 (↑)
2	C ₄ F ₉ I	2 mol%	49 (↑)	43 (↑)
3	izopropanol	10 mol%	49 (↑)	42 (↑)
4	kwas fenyloboronowy	1 mol%	47 (~)	38 (~)
5	acetylenodikarboksylan dimetylu (DMAD)	2 mol%	50 (↑)	41 (↑)
6	-	-	47	37

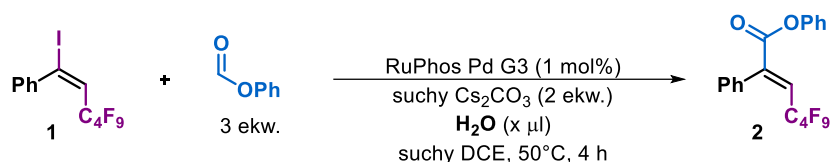
Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs₂CO₃ (1.0 mmol), dodatek (x mol %), jodek winylowy **1** (0.5 mmol), mrówczan fenylu (1.0 mmol), suchy DCE (2 ml), 50°C, 30 min. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

W przypadku wszystkich badanych dodatków z wyjątkiem kwasu fenyloboronowego, obserwovalam nieznaczne zwiększenie konwersji jodku winylowego **1** i wydajności otrzymywania produktu **2**, oznacza

to, że użyte w pierwszym etapie reagenty nie zakłócają przebiegu drugiego etapu, co być może jest związane m.in. z bardzo szybkim etapem oksydatywnej addycji i stosunkowo wolną reakcją z tlenkiem węgla.

Zbadałam również wpływ dodatku wody na reakcję karbonylowania z użyciem takich samych ilości wody jak w przypadku badania poprzedniego etapu (tabela 39).

Tabela 39. Wpływ dodatku wody na karbonylowania jodku winylowego **1**.



Lp.	Dodatek wody [μl]	Liczba ekw.	Konwersja [%]	Wydajność 2 [%]
1	1	0.1	100	79
2	10	1.1	41	22
3	100	11.1	18	0
4	-	-	100	79

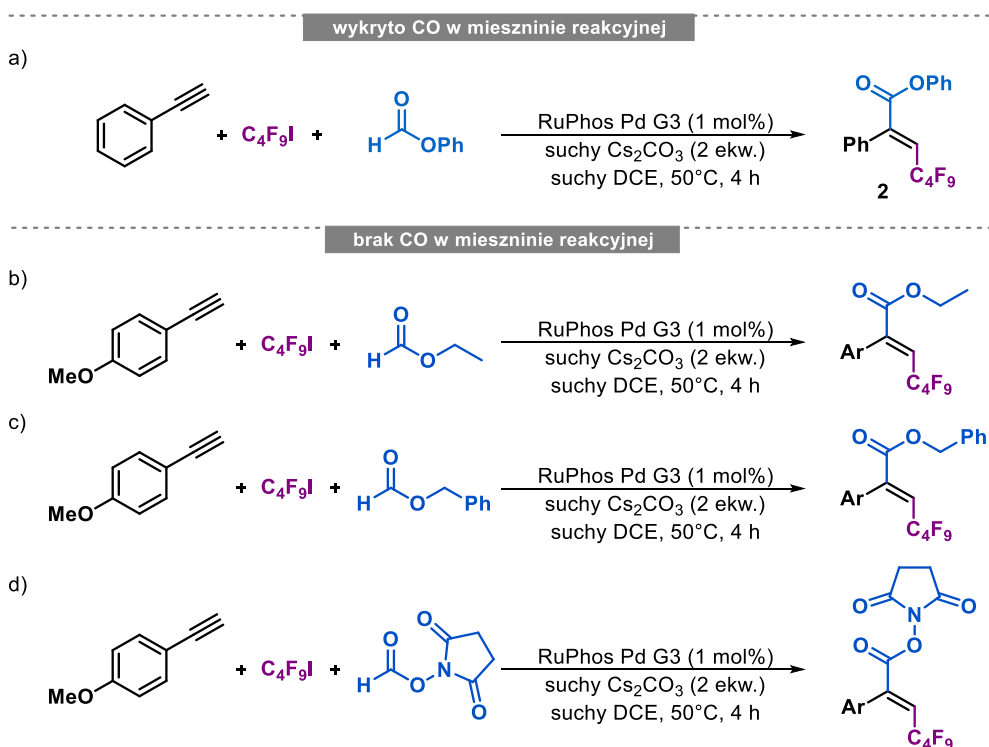
Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs₂CO₃ (1.0 mmol, 2 ekw.), jodek winylowy **1** (0.5 mmol), mrówczan fenylu (1.0 mmol, 2 ekw.), suchy DCE (2 ml), woda (x μl), 50°C, 4 godz. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

W przeciwieństwie do jodoperfluoroalkilowania, w przypadku drugiego etapu woda ma znaczący wpływ na wydajność reakcji. O ile bardzo niewielki dodatek wody (0.1 ekw.) nie wpływa widocznie na zmianę wydajności reakcji, o tyle przy większej ilości wody w układzie obserwowano znaczny spadek konwersji i wydajności; w przypadku dodatku 1.1 ekw. wody nie otrzymywanożądanego produktu reakcji. Można jedynie spekulować, że woda w tym procesie może efektywnie hamować przebieg reakcji poprzez koordynacje do centrum metalicznego z utworzeniem hydrokso- lub okso- kompleksów niezdolnych do wejścia w etap oksydatywnej addycji z jodkiem winylowym **1**, ale zdolnych do reduktywnej eliminacji prowadzącej do odtworzenia aktywnej formy palladu.

6.5.3. Rola mrówczanu jako źródła tlenu węgla

Najistotniejszą kwestią związaną z zastosowaniem mrówczanu w reakcji, było sprawdzenie czy użyty do reakcji mrówczan w istocie rozkłada się w opracowanych warunkach pod wpływem zasady z wydzieleniem tlenu węgla. Odpowiedź na to z pozoru błahe pytanie pociąga za sobą bardzo wyraźne konsekwencje, zarówno jeśli chodzi o same rozważania mechanistyczne jak i zakres stosowalności metody. Powstawanie CO może spowalniać reakcję przez tworzenie trwałych kompleksów z palladem, a utworzony anion alkoksylowy/aryloksylowy będzie reagował z grupami elektrofilowym ograniczając tym samym zakres stosowalności metody. Doniesienia literaturowe wskazują, że taka reakcja rozkładu mrówczanu jest możliwa już przy udziale słabej zasady (rozdział 5.9.2.).

Pierwszym podstawowym, a zarazem najprostszym eksperymentem jaki przeprowadziłam ażeby odpowiedzieć na to pytanie, było sprawdzenie przy użyciu detektora CO czy w przypadku modelowej reakcji obecny jest tlenek węgla w układzie reakcyjnym (schemat 73, a). Analogiczne eksperymenty przeprowadziłam również dla reakcji z mrówczanami, dla których nie obserwowałam powstawania produktu reakcji multikomponentowej, czyli dla: mrówczanu etylu, mrówczanu benzylu oraz *N*-formyloksysukcynimidu (schemat 73, b-d).

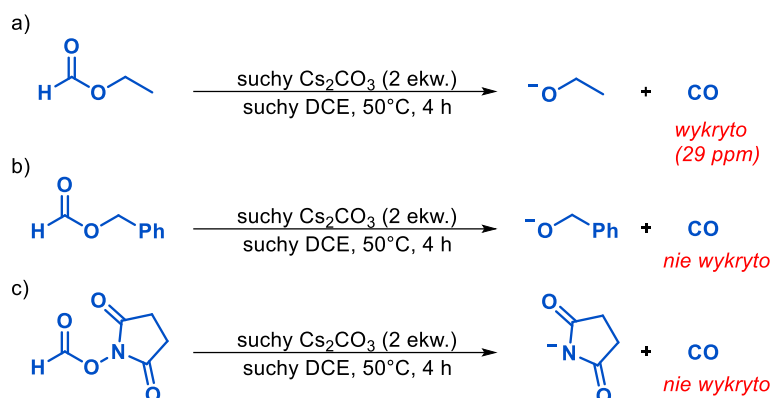


Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs₂CO₃ (1.0 mmol, 2 ekw.), fenyloacetylen (0.5 mmol), mrówczan (1.0 mmol, 2 ekw.), C₄F₉I (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (2 ml), 50°C, 4 godz.

Schemat 73. Wykrywanie tlenu węgla w mieszaninach reakcyjnych różnych mrówczanów z jodkiem perfluorobutylowym i fenyloacetylenem.

Zgodnie z oczekiwaniami, tlenek węgla wykryłam, jedynie w układzie reakcyjnym, reakcji mrówczanu fenyłu z jodkiem perfluorobutylowym i fenyloacetylenem (schemat 73, a), dla której notowałam bardzo dobre wydajności powstawania α,β -nienasyconego estru. W przypadku pozostałych reakcji nie wykryłam nawet minimalnych ilości tlenu węgla. Aby wykluczyć możliwość przebiegu reakcji ubocznych, które przypuszczalnie mogłyby powodować obniżenie ilości CO w mieszaninach reakcyjnych mrówczanów, dla których nie wykryto tlenu węgla w poprzednim eksperymencie,

z badałam czy sama zasada może generować rozkład mrówczanu w standardowych warunkach (schemat 74).

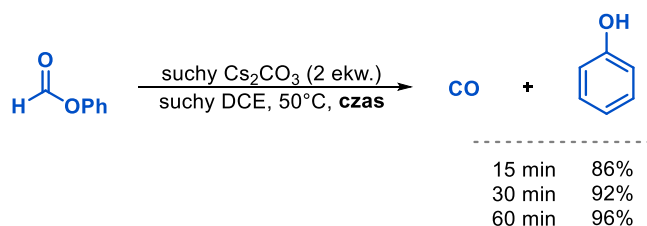


Warunki reakcji: suchy Cs_2CO_3 (1.0 mmol, 2 ekw.), mrówczan (1.0 mmol), suchy DCE (2 ml), 50°C , 4 godz.

Schemat 74. Rozkład mrówczanów pod wpływem zasady.

Jedynie dla mrówczanu etylu odnotowałam śladowe ilości tlenu węgla w układzie reakcyjnym. W przypadku pozostałych mrówczanów, rozkład pod wpływem zasady nie następował w opisanych warunkach.

Kolejnym krokiem było sprawdzenie szybkości rozpadu mrówczanu fenylu pod wpływem zasady (schemat 75).



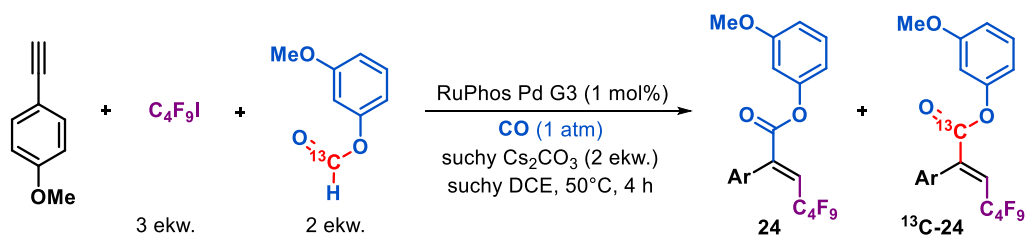
Warunki reakcji: suchy Cs_2CO_3 (1.0 mmol, 2 ekw.), mrówczan fenylu (1.0 mmol), suchy DCE (2 ml), 50°C , czas. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

Schemat 75. Rozkład mrówczanu fenylu pod wpływem zasady.

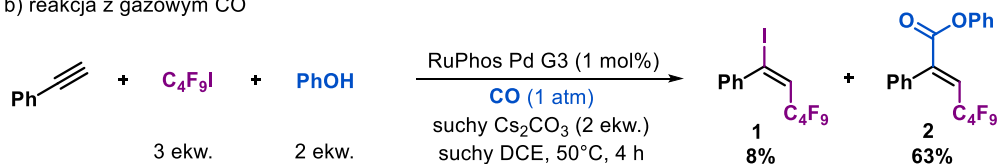
Reakcja generowania tlenu węgla z mrówczanu fenylu w standardowych warunkach reakcji jest procesem bardzo szybkim, zdecydowanie szybszym niż reakcja karbonylowania jodku winylowego **1**. Już po 15 min obserwowałam 86% konwersję mrówczanu fenylu do anionu fenoksylogo i tlenu węgla.

W celu dalszego potwierdzenia zakładanego mechanizmu, przeprowadziłam eksperymenty kontrolne z gazowym tlenkiem węgla (schemat 76). W reakcji wykorzystującej znakowany izotopowo mrówczan fenylu, przeprowadzonej w atmosferze tlenu węgla, oprócz produktu znakowanego izotopowo ^{13}C -**24**, powstawał, również związek **24** niezawierający węgla ^{13}C . Wynik ten potwierdza możliwy rozpad mrówczanu w warunkach reakcji, który prowadzi w następstwie karbonylowania do powstania nieznakowanego izotopowo związku **24**. Drugi eksperyment prowadzony z fenolem w atmosferze tlenu węgla udowadnia z kolei możliwość przebiegu klasycznej reakcji karbonylowania wykorzystującej gazowy tlenek węgla w standardowych warunkach reakcji.

a) eksperyment ze znakowanym izotopowo mrówczanem



b) reakcja z gazowym CO



Warunki reakcji: ^{a)} RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy CS_2CO_3 (1.0 mmol, 2 ekw.), 4-metoksyfenyloacetylen (0.5 mmol), ^{13}C -mrówczan 3-metoksyfenyłu (1.0 mmol, 2 ekw.), C_4F_9I (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (2 ml), CO 1 atm, 50°C, 4 godz. ^{b)} RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy CS_2CO_3 (1.0 mmol, 2 ekw.), fenyloacetylen (0.5 mmol), fenol (1.0 mmol, 2 ekw.), C_4F_9I (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (2 ml), CO 1 atm, 50°C, 4 godz. Obecność produktów reakcji a) wyznaczono na podstawie analizy MS. Wydajności wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

Schemat 76. Eksperymenty kontrolne z gazowym CO.

6.5.4. Tandemowa reakcja perfluoroalkilującego aryloksykarbonylowania alkinów

Oprócz badań skupiających się na poszczególnych składowych reakcji multikomponentowej przeprowadziłam eksperymenty dające szersze spojrzenie na omawiany proces jako całość. W pierwszej kolejności przeprowadziłam badania kinetyczne multikomponentowej reakcji fenyloacetylenu z jodkiem perfluorobutylovym oraz mrówczanem fenylu w standardowych warunkach (tabela 40, wykres 5).

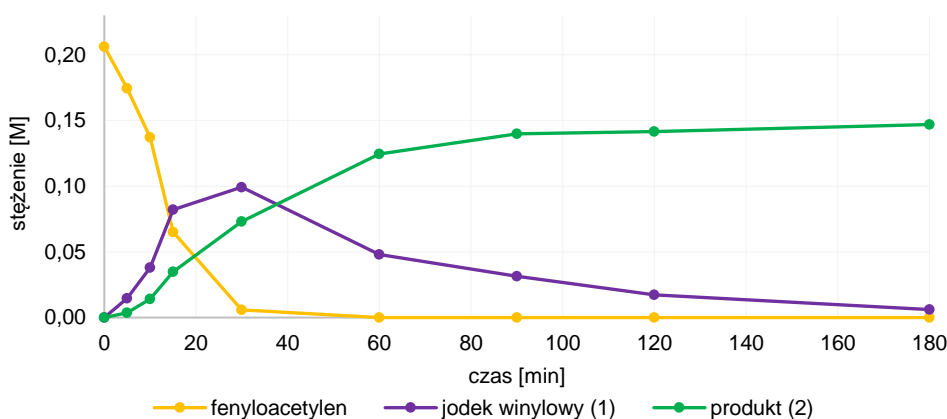
Tabela 40. Profil kinetyczny multikomponentowej reakcji perfluoroalkilującego aryloksykarbonylowania fenyloacetylenu.

$\text{Ph-C}\equiv\text{C-H} + \text{C}_4\text{F}_9\text{-I} + \text{H-C(=O)-OPh} \xrightarrow[\text{suchy DCE, 50}^\circ\text{C, czas}]{\text{RuPhos Pd G3 (1 mol\%)} \text{ suchy Cs}_2\text{CO}_3 \text{ (2 ekw.)}}$

(1)
(2)

Lp.	Czas	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]	Wydajność 2 [%]
1	5 min	16	7	2
2	10 min	33	18	7
3	15 min	69	40	17
4	30 min	97	48	35
5	1 h	100	23	60
6	1.5 h	100	15	68
7	2 h	100	8	69
8	3 h	100	3	71

Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs₂CO₃ (1.0 mmol, 2 ekw.), fenyloacetylen (0.5 mmol), mrówczan fenylu (1.0 mmol, 2 ekw.), C₄F₉I (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (2 ml), 50°C, czas. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.



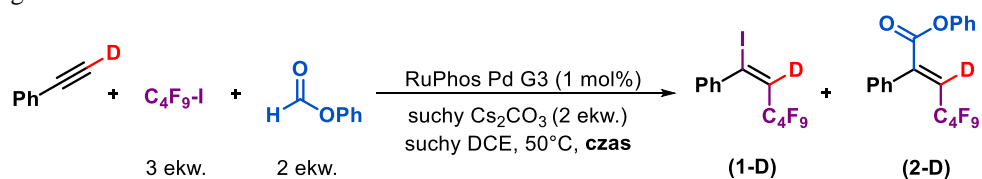
Wykres 5. Profil kinetyczny reakcji perfluoroalkilującego aryloksykarbonylowania fenyloacetylenu.

Przeprowadzone badania kinetyczne potwierdzają tworzenie się jodku winylowego **1** jako produktu pośredniego w tej reakcji. Ze względu na dużą szybkość reakcji jodoperfluoroalkilowania fenyloacetylenu względem karbonylowania, początkowo obserwuje się wzrost stężenia jodku winylowego **1**, który jest stopniowo zużywany w czasie reakcji. Tworzenie się jodku winylowego **1** w trakcie reakcji multikomponentowej w początkowej fazie jest wolniejsze niż dla tej samej reakcji prowadzonej w warunkach izolowanych pod nieobecność mrówczanu. W przypadku reakcji multikomponentowej po 10 min odnotowałam konwersję fenyloacetylenu na poziomie 33% i wydajność

jodku winylowego **1** 18% przy bardzo niskiej wydajności produktu **2** 7%, natomiast w warunkach izolowanych konwersja wynosiła 76%, a wydajność jodku **1** 62% po tym samym czasie. Co ciekawe, niewiele wolniejszy etap reakcji rodnikowej raportowała grupa Zhanga (rozdział 5.10.1.).¹⁵⁴ W przeprowadzonej przez nich reakcji fluoroalkilującego borylowania użyto wewnętrznego alkinu w bardzo podobnych warunkach, także w reakcji multikomponentowej prowadzonej w 80°C. Po 10 min reakcji autorzy obserwowali 16% wydajność jodku winylowego, nie odnotowując tworzenia się ostatecznego produktu reakcji. Mimo tego że reakcja perfluoroalkilującego aryloksykarbonylowania fenyloacetyleny biegnie wolniej niż w przypadku izolowanego procesu rodnikowego, to w przypadku prowadzonej przez mnie reakcji, proces ten przebiega wydajniej w wariancie multikomponentowym. Dla reakcji multikomponentowej pełną konwersję fenyloacetyleny obserwowałam po godzinie reakcji, natomiast dla izolowanego procesu notowałam 92% konwersję po tym samym czasie. Obniżenie szybkości reakcji multikomponentowej może być rozpatrywane w kontekście wejścia kompleksu palladu w cykl katalityczny Pd(0)/Pd(II) lub np. tworzenia się kompleksu CO powstałego przez rozpad mrówczanu, a tym samym ograniczeniu dostępności aktywnej formy palladu. Wiąże się to z mniejszym stężeniem rodników w mieszaninie reakcyjnej i mniejszym prawdopodobieństwem terminacji łańcuchowego procesu rodnikowego na drodze reakcji dwucząsteczkowej. Analizując szybkość reakcji karbonylowania w reakcji multikomponentowej widać wyraźne zmniejszanie się szybkości reakcji, wraz z czasem jej prowadzenia. W ciągu pierwszej godziny reakcji notowałam 60% wydajność, podczas gdy w ciągu kolejnej godziny to tylko 9% przy wciąż dostępnym jodku winylowym **1**. Wydaje się to pozornie sprzeczne z zerowym rzędem reakcji karbonylowania notowanym dla izolowanego procesu, niemniej wytłumaczeniem tej zależności może być zmniejszająca się dostępność aktywnej formy katalizatora, skutkująca brakiem możliwości przebiegu etapu karbonylowania. Mniejsza dostępność prawdopodobnie jest następstwem utlenienia kompleksu Pd(0) do LPd(I)I na etapie jodoperfluoroalkilowania.

Zbadałam również profil kinetyczny reakcji multikomponentowej dla tworzenia się produktu znakowanego izotopowo atomem deuteru w pozycji winylowej (tabela 41). Otrzymany profil kinetyczny reakcji nie różni się znacząco od analogicznego profilu dla nieznakowanego związku. Oznacza to, że wodór w pozycji winylowej nie ma znaczącego wpływu na szybkość reakcji.

Tabela 41. Kinetyczny profil perfluoroalkilowania z następczym karbonylowaniem fenyloacetyleny znakowanego deuterem.

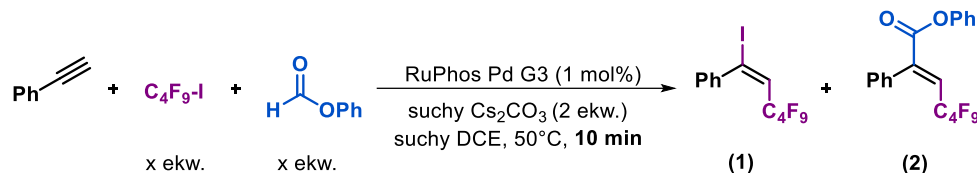


Lp.	Czas	Konwersja [%]	Wydajność 1-D [%]	Wydajność 2-D [%]
1	5 min	10	12	4
2	10 min	37	25	8
3	15 min	69	39	16
4	30 min	96	42	37
5	1 h	100	24	61
6	1.5 h	100	11	74
7	2 h	100	6	82
8	3 h	100	-	86

Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs₂CO₃ (1.0 mmol, 2 ekw.), fenyloacetylen-d (0.5 mmol), mrówczan fenylu (1.0 mmol, 2 ekw.), C₄F₉I (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (2 ml), 50°C, czas. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

Sprawdziłam również wpływ stężenia reagentów na wczesnym etapie reakcji multikomponentowej, chcąc lepiej poznać zależności decydujące o wydajności poszczególnych etapów (tabela 42).

Tabela 42. Wpływ stężenia reagentów na multikomponentową reakcję perfluoroalkilującego aryloksykarbonylowania fenyloacetyleny.



Lp.	Reagent	Ilość	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]	Wydajność 2 [%]
1		1 ml	55 (↑)	33 (↑)	9 (~)
2	DCE	3 ml	22 (↓)	15 (↓)	6 (~)
3		1 ekw.	38 (~)	24 (~)	7 (~)
4	suchy Cs ₂ CO ₃	4 ekw.	30 (~)	22 (~)	6 (~)
5		1 ekw.	37 (~)	27 (↑)	5 (↓)
6	mrówczan fenylu	4 ekw.	31 (~)	15 (↓)	11 (↑)
7		1.5 ekw.	16 (↓)	7 (↓)	8 (~)
8	C ₄ F ₉ I	6 ekw.	63 (↑)	48 (↑)	7 (~)
9		0.25 mmol	-	29 (↑)	8 (~)
10	fenyloacetylen	1.0 mmol	-	15 (↓)	8 (~)
11		0.5 mol%	14 (↓)	12 (↓)	4 (↓)
12	RuPhos Pd G3	2 mol%	75 (↑)	42 (↑)	15 (↑)
13	Standardowe warunki		35	18	8

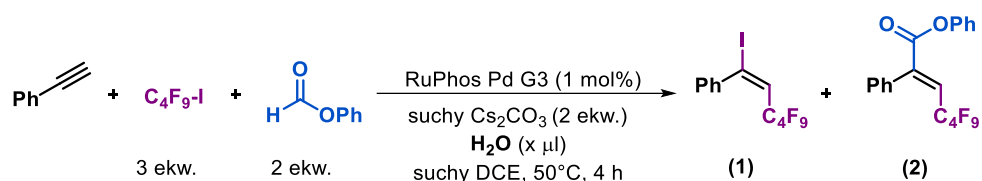
Wydajności obliczono w odniesieniu do standardowej ilości fenyloacetylanu (0.5 mmol). Przykładowe warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs₂CO₃ (1.0 mmol), fenyloacetylen (0.5 mmol), mrówczan fenylu (1.0 mmol), C₄F₉I (1.5 mmol), suchy DCE (2 ml), 50°C, 10 min. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

Stopień rozcieńczenia mieszaniny reakcyjnej wpływa jedynie na pierwszy etap reakcji. Zmniejszenie ilości 1,2-dichloroetanu powoduje wzrost wydajności jodoperfluoroalkilowania, co może być w pełni zrozumiałe mając na uwadze rodnikowy charakter tej przemiany. Spośród wszystkich przebadanych związków, jedynie stężenie węglańca cezu nie wpływa zauważalnie na badany proces, może być to skutkiem słabej rozpuszczalności zasady w rozpuszczalniku, a przez to ograniczonej jej dostępności lub też faktu, że służy ona jedynie do aktywacji katalizatora oraz rozkładu mrówczanu (w obu przypadkach mamy do czynienia z szybkimi procesami). Zmniejszenie stężenia mrówczanu fenylu powoduje zwiększenie wydajności pierwszego etapu, przy jednoczesnym zmniejszeniu szybkości reakcji karbonylowania. W przypadku zastosowania 4 ekw. mrówczanu obserwuje się odwrotną tendencję, co wiąże się z udowodnionym uprzednio faktem, że rozpad mrówczanu powoduje uwolnienie cząsteczki CO, która łączy się z kompleksem palladu (0) efektywnie zmniejszając wydajność jodoperfluoroalkilowania alkinu. Wzrost wydajności karbonylowania przy zwiększeniu stężenia mrówczanu fenylu, wyjaśnia oczywista kwestia zwiększenia dostępności substratów potrzebnych do zajścia tego etapu. Zwiększenie ilości jodku perfluoroalkilowego wpływa korzystnie na wydajność pierwszego etapu, jednak zmiana jego stężenia w mieszaninie reakcyjnej nie wpływa na etap karbonylowania. Podobnie zmiana stężenia fenyloacetyleny wpływa, jedynie, na pierwszy etap reakcji. Co ważne, zmniejszenie stężenia fenyloacetyleny powoduje wyraźny wzrost wydajności jodku winylowego **1**, trudno w pełni wyjaśnić obserwowaną zależność, jednak można przyjąć, że podobnie jak w przypadku innych zasad Lewisa np. CO i DMAD (tabela 34), również fenyloacetylen może koordynować do palladu, ograniczając w ten sposób ilość aktywnego katalizatora, co uwidacznia się

przy znacznej zmianie stężenia fenyloacetyleny. Ostatnimi badanym czynnikiem było stężenie samego katalizatora w mieszaninie, który, co zrozumiale, ma wpływ na oba etapy, powodując zwiększenie wydajności obu reakcji przy zwiększonym jego dodatku.

Przetestowałam, również, wpływ dodatku wody na multikomponentową reakcję (tabela 43). Otrzymane wyniki są zbieżne z poprzednimi rezultatami uzyskanymi dla poszczególnych etapów: jodoperfluoroalkilowania fenyloacetyleny i aryloksykarbonylowania jodku winylowego **1**. Bardzo mały wkład wody rzędu 0.1 ekw. nie wpływa widocznie na wydajność obu reakcji, natomiast w przypadku dużego jej nadmiaru (11.1 ekw.), reakcja zostaje całkowicie zahamowana po etapie jodoperfluoroalkilowania.

Tabela 43. Wpływ dodatku wody na wydajność perfluoroalkilującego aryloksykarbonylowania fenyloacetyleny.

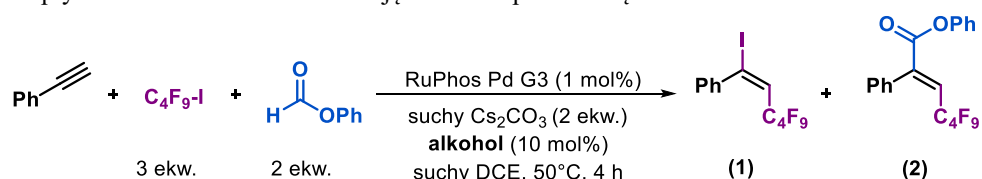


Lp.	Dodatek wody [μL]	Liczba ekw.	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]	Wydajność 2 [%]
1	1	0.1	100	0	60
2	10	1.1	100	55	13
3	100	11.1	100	68	0
4	-	-	100	0	59

Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs_2CO_3 (1.0 mmol, 2 ekw.), fenyloacetylen (0.5 mmol), mrówczan fenylu (1.0 mmol, 2 ekw.), $\text{C}_4\text{F}_9\text{I}$ (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (2 ml), woda ($x \mu\text{L}$), 50°C , 4 godz. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

Z uwagi na fakt, że dla podobnego przekształcenia opublikowanego przez grupę Lianga, w reakcji karbonylowania wykorzystującej alkohole i gazowy tlenek węgla, uzyskiwano dobre wydajności, przetestowałam także wpływ dodatku alkoholi oraz zamiany zasady (z Cs_2CO_3 na metoksylian sodu) na wydajność reakcji multikomponentowej (tabela 44 i schemat 77). Zarówno dodatek metanolu, jak i butanolu nie poprawia ogólnej wydajności całej reakcji, za to obserwowana jest niepełna konwersja jodku winylowego **1**. W przypadku zastąpienia suchego Cs_2CO_3 przez NaOMe, obserwuje się całkowite zahamowanie reakcji karbonylowania i uzyskanie jodku winylowego **1** ze słabą wydajnością 40%.

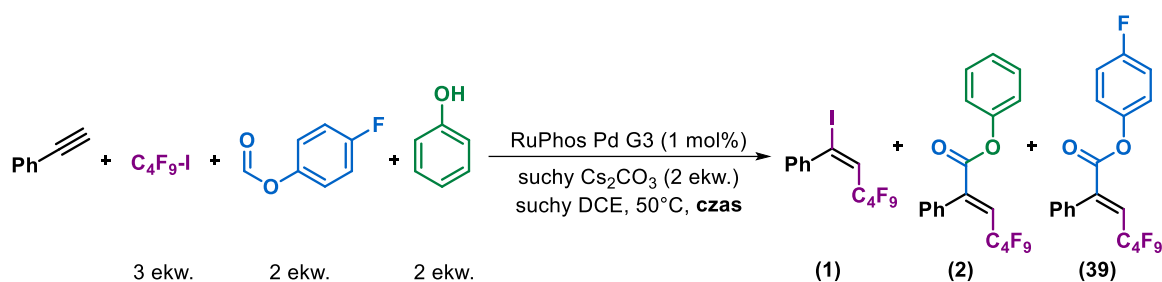
Tabela 44. Wpływ dodatku alkoholu na reakcję multikomponentową.



Lp.	Alkohol	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]	Wydajność 2 [%]
1	metanol	100	3	57
2	<i>n</i> -butanol	100	1	62
3	-	100	0	63

Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs_2CO_3 (1.0 mmol, 2 ekw.), fenyloacetylen (0.5 mmol), mrówczan fenylu (1.0 mmol, 2 ekw.), $\text{C}_4\text{F}_9\text{I}$ (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (2 ml), alkohol (10 mol%), 50°C , 4 godz. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

Tabela 46. Konkurencyjna reakcja między grupami fenoksylową i 4-fluorofenoksylową pochodzących z fenolu i mrówczanu 4-fluorofenyłu.

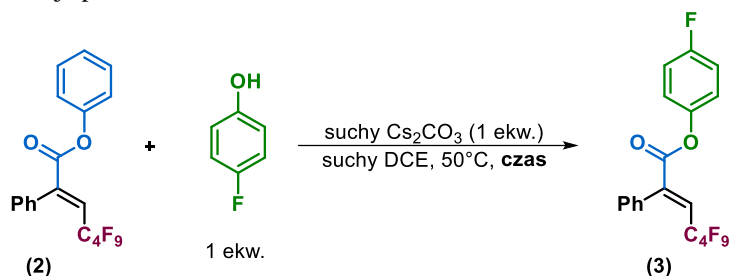


Lp.	Czas	Konwersja [%]	Wydajność 1 [%]	Wydajność 2 [%]	Wydajność 39 [%]
1	5 min	4	3	1	1
2	10 min	16	10	3	5
3	15 min	27	13	5	7
4	30 min	71	25	13	19
5	1 h	100	31	19	26

Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs₂CO₃ (1.0 mmol, 2 ekw.), fenol (1.0 mmol, 2 ekw.), mrówczan 4-fluorofenyłu (1.0 mmol, 2 ekw.), fenyloacetylen (0.5 mmol), C₄F₉I (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (2 ml), 50°C, czas. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

Dla pierwszego wariantu po 30 min notowałam 51% konwersję fenyloacetyleny, przy jednoczesnej wydajności produktu **2** i **39** odpowiednio 9% i 12%. W przypadku drugiej reakcji konwersja wyniosła 71%, natomiast wydajności produktów **2** i **39** wyniosły 13% i 19%. Analizując wyniki warto zwrócić uwagę na dużą różnicę konwersji fenyloacetyleny, która może być spowodowana użytym niedomiarem zasady względem ilości reagentów, a przez to możliwą utrudnioną aktywacją prekatalizatora. Warto również zaznaczyć, że w przypadku opisanych eksperymentów istnieje, również możliwość potencjalnej transestryfikacji produktu na drodze reakcji z anionem 4-fluorofenoksylowym (tabela 47).

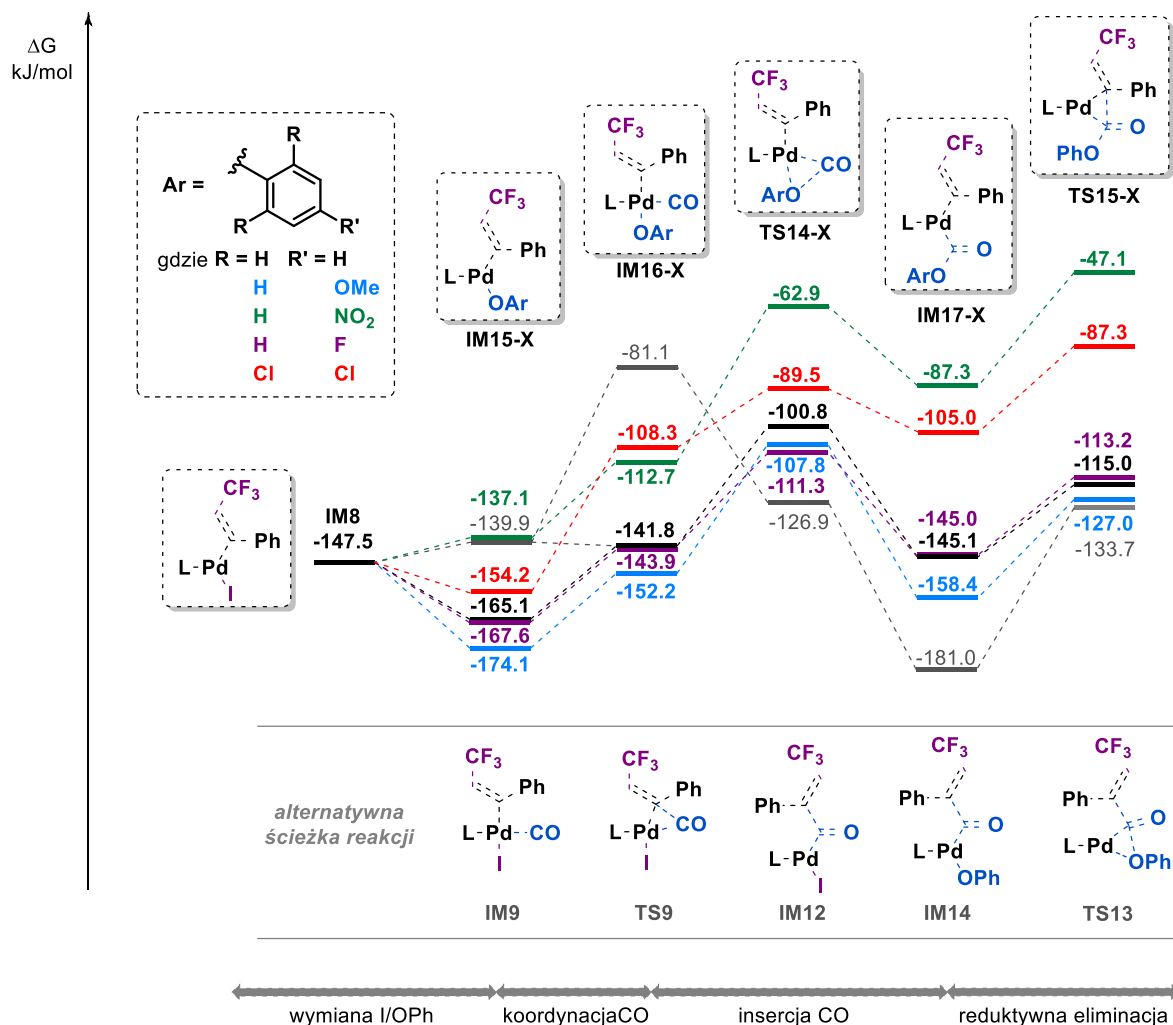
Tabela 47. Transestryfikacja produktu **2**.



Lp.	Czas	Konwersja 2 [%]	Wydajność 3 [%]
1	5 min	75	62
2	10 min	76	58
3	15 min	77	56
4	30 min	79	50
5	1 h	83	40

Warunki reakcji: suchy Cs₂CO₃ (1.0 mmol, 1 ekw.), związek **2** (1.0 mmol), 4-fluorofenol (1.0 mmol, 1 ekw.), suchy DCE (2 ml), 50°C, czas. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

Z uwagi braku możliwości jednoznacznej interpretacji uzyskanych wyników, jak również w celu lepszego zrozumienia zależności między naturą anionu alkoksyłowego, a szybkością reakcji, przeprowadzono obliczenia DFT dla stosowanych w reakcjach mrówczanów o różnych właściwościach elektronowych (schemat 78).



Schemat 78. Profil energii swobodnej Gibbsa dla reakcji aryloksykarbonylowania z zastosowaniem grup fenyloksylowych o różnych właściwościach elektronowych. Wyniki uzyskane na drodze obliczeń DFT: optymalizacja struktur minimów i stanów przejściowych B3LYP i LANL2DZ dla Pd i I oraz bazy 6-31G(d) dla pozostałych atomów; wartości energii i solwatacji M06 baza SDD dla Pd i I oraz baza 6-311++g(d,p) dla pozostałych atomów.

W przypadku pochodnej fenolu z silnie elektronoakceptorową grupą NO₂ wymiana atomu jodu na grupę 4-nitrofenoksylową z utworzeniem wyżej energetycznego **IM15-NO₂** wymaga dostarczenia energii do układu ($\Delta G = 10.4$ kJ/mol), dla pozostałych pochodnych etap ten prowadzi do tworzenia niższych energetycznie kompleksów **IM15-X**. Generalnie można przyjąć, że im bardziej elektrondonorowa natura grupy -OAr tym termodynamicznie stabilniejszy kompleks **IM15-X**, w przypadku najbardziej elektrondonorowego podstawnika -OMe różnica energii między **IM8**, a **IM15-OMe** wynosi 26.6 kJ/mol. Etapem limitującym w przypadku wszystkich omawianych grup jest koordynacja tlenu węgla połączona z następczą insercją do wiązania Pd-O z utworzeniem kompleksu **IM17-X**, niemniej w tym procesie nie można mówić o konkretnej zależności natury elektronowej grupy -OAr, a barierą energetyczną tego procesu. W przypadku podstawnika -NO₂ obserwuje się najwyższą barierę energetyczną reakcji ($\Delta G^\ddagger = 74.2$ kJ/mol), jednak dla -OMe, także widać dużą wartość bariery energetycznej, większą niż w przypadku np. -F (odpowiednio $\Delta G^\ddagger = 66.3$ kJ/mol dla -OMe i $\Delta G^\ddagger = 56.3$ kJ/mol dla -F). Podobnie w przypadku reduktywnej eliminacji, proces przebiega najwolniej dla grupy NO₂ ($\Delta G = 40.2$ kJ/mol), najszybciej zaś dla grupy 2,4,6-trifluorofenoksylowej ($\Delta G = 17.7$ kJ/mol). W przypadku badanych eksperymentalnie grup fenoksylowej

i 4-fluorofenoksylowej, obliczona energia powstałych związków pośrednich nie różni się znacząco między sobą, jednak etap insercji tlenu węgla następuje z niższą barierą energetyczną dla podstawnika fluorowanego ($\Delta G^\ddagger = 32.6$ kJ/mol dla -F, $\Delta G^\ddagger = 41.0$ kJ/mol dla -H). Natomiast, w przypadku reduktywnej eliminacji, proces ten dla podstawnika fluorowanego przebiega nieco wolniej ($\Delta G^\ddagger = 31.8$ kJ/mol dla -F, $\Delta G^\ddagger = 30.1$ kJ/mol dla -H). Analizując uzyskane wyniki można stwierdzić, że w przypadku silnie elektronoakceptorowego podstawnika w pozycji *para*, reakcja aryloksykarbonylowania będzie przebiegać najwolniej, co nie oznacza, że dla grup elektronodonorowych (-OMe) proces będzie przebiegał najszybciej. Jednakże, na samo zagadnienie należy patrzeć o wiele szerzej, gdyż jak pokazały poprzednie eksperymenty, w przypadku mrówczanów z grupami destabilizującymi tworzący się ładunek ujemny (grupy elektronodonorowe), w warunkach reakcji może w ogóle nie dochodzić do rozkładu mrówczanu, co uniemożliwia jednocześnie zajęcie etapu karbonylowania. I odwrotnie dla mrówczanów, które bardzo łatwo będą ulegać reakcji z zasadą z utworzeniem tlenu węgla (posiadające grupy silnie elektronoakceptorowe), reakcja karbonylowania może przebiegać bardzo powoli, powodując uzyskiwanie niskich wydajności produktów.

Ostatnim etapem badań mechanistycznych było sprawdzenie względnej reaktywności zróżnicowanych elektronowo alkinów: fenyloacetyleny i jej pochodnych z grupami elektronodonorową (-OMe) lub silnie elektronoakceptorową (-CF₃) w pozycji *para* (tabela 48). Zgodnie z przewidywaniami reakcja addycji elektrofilowego rodnika perfluoroalkilowego jest najszybsza w przypadku bogatego w elektrony 4-metoksyfenyloacetyleny, natomiast najwolniejsza dla 4'-trifluorometylofenyloacetyleny zarówno standardowych warunkach prowadzenia reakcji, jak i w temperaturze pokojowej (podstawy teoretyczne - rozdział 5.4.1.).

Tabela 48. Reakcja konkurencyjna dla różnych pochodnych fenyloacetyleny.

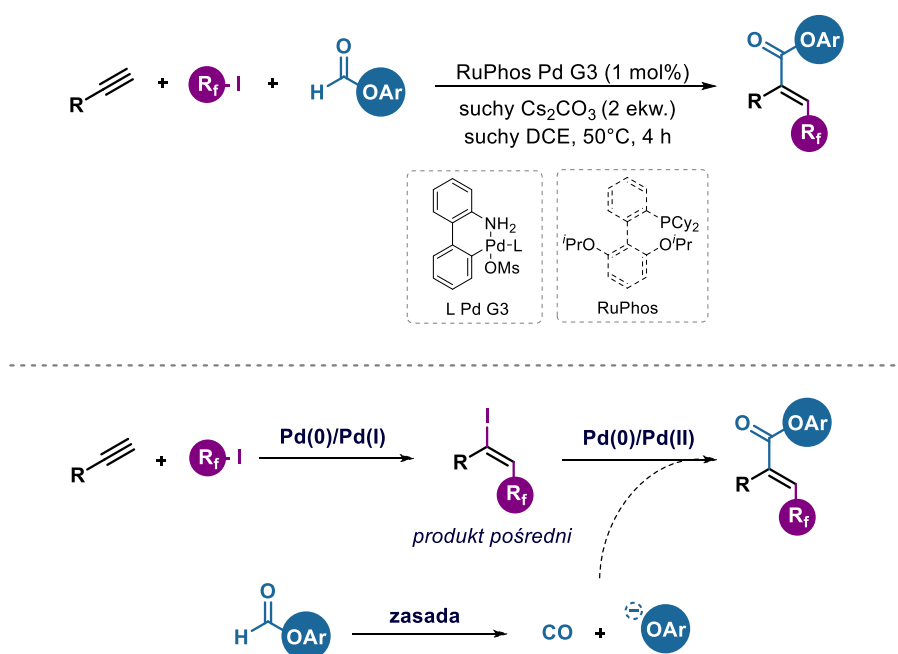


Lp.	Czas, temp.	Konwersja alkinu [%]			Wydajność [%]					
		H-	MeO-	F ₃ C-	1 (H-)	37 (MeO-)	38 (F ₃ C-)	2 (H-)	7 (MeO-)	11a (F ₃ C-)
1	1 h, 50°C	30	50	28	-	-	-	13	23	6
2	2 h, 50°C	43	67	47	-	1	-	18	30	7
3	4 h, 50°C	81	93	82	9	8	4	19	32	6
4	1 h, temp. pokojowa	1	15	8	-	5	-	2	5	1
5	2 h, temp. pokojowa	6	19	13	-	2	-	4	10	2
6	4 h, temp. pokojowa	6	23	14	-	2	-	5	12	2

Warunki reakcji: RuPhos Pd G3 (1 mol%), suchy Cs₂CO₃ (1.0 mmol, 2 ekw.), mrówczan fenylu (1.0 mmol, 2 ekw.), 4-metoksyfenyloacetylen (0.5 mmol, 1 ekw.), fenyloacetylen (0.5 mmol), 4'-trifluorometylofenyloacetylen (0.5 mmol, 1 ekw.), C₄F₉I (1.5 mmol, 3 ekw.), suchy DCE (2 ml), 50°C, czas. Wartości wyznaczone za pomocą GC z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorca wewnętrznego.

6.6. Podsumowanie

W toku przeprowadzonych badań, opracowałam tandemową reakcję tworzenia α,β -nienasyconych estrów z grupą perfluoroalkilową w pozycji β , która pozwala na uzyskanie potencjalnie cennego syntetycznie i wysoce sfunkcjonalizowanego produktu w reakcji tanich i łatwo dostępnych substratów (alkinów terminalnych, jodków perfluoroalkilowych i mrówczanów) w jednym tylko kroku syntetycznym (schemat 79). Reakcja przebiega w łagodnych warunkach z doskonałą regioselektywnością i na ogół bardzo dobrą stereoselektywnością (zwykle $E:Z > 95:5$). Opracowana procedura opiera się na zastosowaniu wygodnych w użyciu prekatalizatorów Buchwalda Pd G3 i wymaga prowadzenia jej w ściśle bezwodnych warunkach (w celu uzyskania dobrych wydajności i zachowania powtarzalności wyników). Zoptymalizowane warunki reakcji można stosować zarówno dla różnorodnych alkinów terminalnych (m.in. pochodnych fenyloacetyleny oraz alkinów alkilowych), szeregu mrówczanów arylowych, jodków perfluoroalkilowych, jak również związków znakowanych izotopowo.



Schemat 79. Opracowana multikomponentowa reakcja perfluoroalkilowania alkinów z następczym aryloksykarbonylowaniem, katalizowana palladem.

Oprócz opracowania nowej metody, równie istotnym celem pracy było wnikliwe zbadanie mechanizmu reakcji, zarówno analizując reakcje składowe jako izolowane procesy, jak i rozpatrując proces multikomponentowy w sposób całościowy w którym poszczególne reakcje oddziałują na siebie. Przeprowadziłam kompleksowe badania obejmujące liczne eksperymenty w tym sprawdzenie kinetyki reakcji czy wpływu dodatków na wydajność otrzymywania produktów. Uzyskane dane eksperymentalne zostały poparte wnikliwą analizą literaturową oraz wynikami obliczeń DFT, które pozwoliły jeszcze bardziej poszerzyć obraz mechanistyczny reakcji. W toku badań udało mi się ustalić, że na opisany proces składają się trzy reakcje: jodoperfluoroalkilowania alkinu, aryloksykarbonylowania jodku winylowego powstałego w pierwszym etapie oraz rozpadu mrówczanu pod wpływem zasady z utworzeniem tlenku węgla i anionu aryloksylogowego (schemat 79). Pierwszy etap jodoperfluoroalkilowania jest łańcuchową reakcją rodnikową inicjowaną przez kompleks Pd(0), choć w przypadku niektórych substratów możliwe jest generowanie rodnika także przez zasadę (bądź zanieczyszczenia w niej obecne). W wyniku reakcji rodnikowej preferencyjnie tworzy się jodek

winylowy o konfiguracji *E* niezależnie od typu powstającego rodnika winylowego. Bez wątplenia powstały w wyniku tej reakcji jodek winylowy jest produktem pośrednim, który następnie etapie ulega katalizowanemu palladem aryloksykarbonylowaniu z utworzeniem żądanego α,β -nienasyconego estru. Reakcja karbonylowania, jak pokazały badania, przebiega zgodnie z kinetyką zerowego rzędu, co oznacza, że szybkość reakcji nie jest zdeterminowana, ani stężeniem jodku winylowego, ani mrówczanu fenylu w reakcji. Na szybkość reakcji wpływa jedynie ilość aktywnego katalizatora w mieszaninie, która w przypadku izolowanej reakcji powinna być stała. Jak pokazały obliczenia DFT etapem limitującym reakcję karbonylowania jest koordynacja tlenu węgla z następczą insercją do wiązania Pd-O. Tlenek węgla, który jest niezbędny w reakcji karbonylowania, powstaje na skutek rozkładu mrówczanu pod wpływem zasady. Co istotne, mrówczan w tej reakcji, przeciwie do wielu innych surogatów CO opisanych w literaturze, nie jest jedynie źródłem tlenu węgla, jego rozkład powoduje wytworzenie anionu aryloksyloвого będącego, także, substratem w reakcji karbonylowania. Można więc stwierdzić, że mrówczany są zużywane niemal w całości, przez co ekonomia atomowa tego przekształcenia jest niezwykle wysoka. Opisany mechanizm reakcji karbonylowania pociąga za sobą jeszcze jedną ważną konsekwencję, a mianowicie mrówczany, które nie są zdolne do rozkładu w opracowanych warunkach reakcji nie będą mogły wejść w cykl katalityczny Pd(0)/Pd(II) (etap karbonylowania). Opisaną reakcję multikomponentową zobrazowałam, także w szerszym kontekście, ukazując wpływ poszczególnych reagentów oraz konkretnych reakcji na składowe reakcje badanego procesu.

7. Część eksperymentalna

7.1. Stosowania metodologia

W ramach prowadzonych badań wykorzystano komercyjnie dostępne substraty zamawiane u dostawców takich jak: ABCR, Fluorochem, TCI, Sigma-Aldrich, MERCK, Strem Chemicals, Alfa Aesar, Acros Organics, POCh oraz Chempur. Użyte ligandy fosfinowe pochodzą od firm Sigma-Aldrich i Fluorochem. Prekatalizatory Buchwalda trzeciej generacji (Pd G3) zostały przygotowane na podstawie przepisów literaturowych i wykazują porównywalną aktywność w stosunku do związków handlowo dostępnych.

Ważna uwaga, efektywność i odtwarzalność wyników silnie zależy od czystości użytych reagentów, dlatego aby zapewnić powtarzalność reakcji zastosowano następujące procedury:

- 1) **Rozpuszczalniki.** Suche rozpuszczalniki stosowane w reakcjach były przygotowywane z wykorzystaniem aparatury *MBRAUN Solvent Purification System SPS-5*, bądź destylowane nad właściwym dla danego rozpuszczalnika środkiem suszącym. Użyty w reakcji DCE osuszany był poprzez destylację nad CaH_2 i przechowywany nad mieszkanką sit molekularnych 3Å i 4Å w atmosferze gazu obojętnego.
- 2) **Jodki fluorowane.** Jodki perfluoroalkilowe, które stosowano, pochodziły z firmy Fluorochem i zwykle wykazywały wystarczającą czystość (jodki dobrej jakości są zwykle bezbarwnymi cieczami, różowe, czerwone, bądź brązowe zabarwienie może wskazywać na ich rozkład pod wpływem światła). W przypadku braku pewności co do czystości jodku, związek był oczyszczany poprzez przefiltrowanie go przez tiosiarczan sodu ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$).
- 3) **Zasada.** Węglan cezu (Cs_2CO_3) był używany bądź w formie dostarczonej przez producenta, bądź w przypadku oznaczenia „suchy Cs_2CO_3 ”, dodatkowo dosuszany pod próżnią 10^{-1} mbar w temperaturze 180°C przez całą noc i przechowywany w atmosferze gazu obojętnego w warunkach bezwodnych.

Ważna uwaga: kolejność zapisu reagentów jest odzwierciedleniem kolejności dodawania odczynników dla danej procedury i jest ściśle związana z ich odtwarzalnością.

Większość eksperymentów przeprowadzono w warunkach gazu obojętnego, chyba że odnotowano inaczej. Reakcje przygotowywano w komorze rękawicowej *MBRAUN UNIlab plus* w atmosferze azotu, wykorzystywano, również linię Schenka podłączoną do butli z argonem. Chromatografię kolumnową wykonywano przy użyciu żelu krzemionkowego *Merck silica gel 60 (230-400 mesh)*, do chromatografii kolumnowej w układzie odwróconych faz stosowano *Merck LiChroprep RP-18 (40-63 μm)*, wykorzystywano również płytki chromatograficzne *Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄* oraz *Merck TLC Silica gel 60 RP-18 F_{254S}*.

Dezaktywowany żel krzemionkowy został przygotowany przez dodanie 12.5 g wody dejonizowanej do 100 g żelu krzemionkowego *Merck silica gel 60 (230-400 mesh)*, otrzymany w ten sposób żel mieszano jeszcze przez 2 godziny.

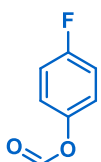
Do analizowania uzyskanych związków lub mieszanin reakcyjnych stosowano metody spektroskopowe, chromatograficzne, a także spektrometryczne. Prowadzone optymalizacje opierają się przede wszystkim na zastosowaniu chromatografii gazowej (*aparatury Agilent 7890B GC System*) poprzez przygotowywanie odpowiednich krzywych kalibracyjnych potrzebnych do interpretacji uzyskanych chromatogramów. Analizy GC były przeprowadzane najczęściej z dodatkiem *n*-dodekanu jako wzorcem wewnętrznym. Widma ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR wykonywano w temperaturze pokojowej przy użyciu spektrometru *Bruker AV 400 spectrometer*. Przesunięcia chemiczne w widmach ^1H i ^{13}C podano w częściach na milion (ppm) w odniesieniu do sygnałów resztkowych użytych rozpuszczalników (CDCl_3 $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 77.16$ ppm). Stałe sprzężenia (*J*) podano w hercach (Hz), do opisu multipletowości sygnałów zostały użyte następujące skróty: s = singlet, d = dublet, t = tryplet, q = kwartet, m = multiplet, dd = dublet dubletów, dt = dublet trypletów.

Pełna charakterystyka otrzymanych związków opiera się na analizie widm: NMR, IR (*aparatury Jasco FTIR-6200 spectrometer*), masowych wysokiej rozdzielczości EI-HR (*aparatury Autospec Premier (Waters Inc) mass spectrometer*), ESI-HR (*aparatury MALDISynapt G2-S HDMS (Waters Inc) mass spectrometer* zaopatrzonego w analizator czasu przelotu *q-TOF type mass analyzer*), w przypadku związków krystalicznych wykorzystano rentgenowską analizę strukturalną otrzymanych kryształów (*dyfraktometr monokrystaliczny Bruker AXS z czytnikiem pozycyjnie czułym typu APEX II*).

7.2. Synteza i charakterystyka otrzymanych związków

7.2.1. Niedostępne handlowo mrówczany

Mrówczan 4-fluorofenyłu

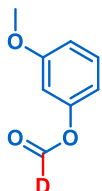


Do 100 ml kolby okrągłodennej zaopatrzonej w chłodnicę dodano bezwodnik octowy (29.1 g, 0.285 mol, 8.00 ekw.), który następnie został schłodzony do 0°C. Po schłodzeniu bezwodnika, powoli dodano kwas mrówkowy (16.4 g, 0.357 mol, 10.00 ekw.), a uzyskaną w ten sposób mieszaninę ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano przez 10 min, po czym roztwór ponownie ogrzano do 60°C mieszając go przez 1 godzinę. Po upływie tego czasu mieszaninę schłodzono do temperatury pokojowej, następnie dodano *p*-fluorofenol (4.0 g, 0.036 mol, 1.00 eq) i NaHCO₃ (6.0 g, 0.071 mol, 2.00 ekw.) i mieszano jeszcze przez 4 godziny w temperaturze pokojowej. Do uzyskanej w ten sposób mieszaniny dodano wodę i ekstrahowano przy pomocy DCM (trzy razy). Fazy organiczne połączono ze sobą, osuszono za pomocą bezwodnego Na₂SO₄, który następnie odsączono i odparowano rozpuszczalnik. Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt poddano destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem (ciśnienie 4.3 mbar, temperatura par 44°- 46°C). Otrzymano związek w postaci blado żółtego oleju (3.206 g, 0.023 mol, 64 % wydajności).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.27 (s, 1H), 7.18 – 7.00 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 160.66 (d, ¹J_{C-F} = 245.1 Hz), 159.18, 145.79 (d, ⁴J_{C-F} = 2.9 Hz), 122.78 (d, ³J_{C-F} = 8.5 Hz), 116.48 (d, ²J_{C-F} = 23.5 Hz).

Mrówczan 3-metoksyfenyłu-¹*d*

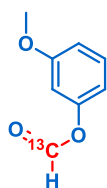


W 25 ml dwuszyjnej kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w chłodnicę i zabezpieczonej septum, schłodzono bezwodnik octowy (4.63 g, 0.045 mol, 8.00 ekw.) do 0°C. Następnie powoli dodano kwas octowy-*d*₂ (2.72 g, 0.057 mol, 10.00 ekw.), po czym mieszaninę ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano jeszcze przez 10 min, po czym roztwór podgrzano do 60°C i dalej mieszano w tej temperaturze przez godzinę. Po tym czasie reakcję ochłodzono do temperatury pokojowej. Kolejno dodano 3-metoksyfenol (0.70 g 0.006 mol, 1.00 eqiv) i NaHCO₃ (0.95 g, 0.011 mmol, 2.00 ekw.) i mieszano przez całą noc. Następnie, do mieszaniny reakcyjnej dodano wodę i ekstrahowano przy pomocy DCM (trzy razy). Fazy organiczne połączono ze sobą, osuszono za pomocą bezwodnego Na₂SO₄, który następnie odsączono i odparowano rozpuszczalnik. Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt oczyszczano za pomocą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym w układzie MTBE:heksan (95:5) jako eluent. Produkt otrzymano w postaci przezroczystego oleju (0.734 g, 0.005 mol, 85% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.30 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 8.4, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 6.73 (ddd, *J* = 8.1, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 160.9, 151.0, 130.3, 113.3, 112.3, 107.4, 55.6.

Mrówczan 3-metoksyfenylu-¹³C



W 25 ml dwuszyjnej kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w chłodnicę i zabezpieczonej septum, schłodzono bezwodnik octowy (1.64 g, 0.016 mol, 4.00 ekw.) do 0°C. Następnie powoli dodano kwas octowy-¹³C (0.95 g, 0.020 mol, 5.00 ekw.), po czym mieszaninę ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano w tej temperaturze jeszcze przez 10 min. Roztwór ogrzano do 65°C i dalej mieszano przez 3 godziny, a po tym czasie ochłodzono do temperatury pokojowej. Kolejno dodano 3-metoksyfenol (0.50 g 0.004 mol, 1.00 ekw.) i NaHCO₃ (0.67 g, 0.008 mmol, 2.00 ekw.) i mieszano przez 2 dni. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano wodę i ekstrahowano przy pomocy DCM (trzy razy). Fazy organiczne połączono ze sobą, osuszono za pomocą bezwodnego Na₂SO₄, który następnie odsączono i odparowano rozpuszczalnik. Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt oczyszczano za pomocą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym w układzie MTBE:heksan (95:5) jako eluent. Produkt otrzymano w postaci przezroczystego oleju (0.374 g, 0.002 mol 61% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.29 (d, *J* = 231.5 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 160.8, 159.3, 151.0 (d, *J* = 3.3 Hz), 130.3, 113.3 (d, *J* = 1.8 Hz), 112.3, 107.3 (d, *J* = 1.8 Hz), 55.6.

7.2.2. Tworzenie α,β -nienasyconych estrów perfluoroalkilowych

7.2.2.1. Procedury stosowane podczas optymalizacji i badań mechanistycznych

Ważna uwaga: właściwa kolejność dodawania odczynników jest istotna i gwarantuje uzyskanie powtarzalnych wyników (kolejność zapisu reagentów jest odzwierciedleniem, kolejności dodawania odczynników dla danej procedury).

Wszystkie reakcje były przeprowadzane w atmosferze gazu obojętnego w 4 ml fiolkach z ciemnego szkła zabezpieczonych korkiem. Do przenoszenia cieczy stosowano gazoszczelne szklane strzykawki.

Przykładowa procedura optymalizacyjna:

Do 4 ml fiołki odważono RuPhos Pd G3 (1.25 μmol , 1 mol%). Fiołkę wypełniono argonem i przeniesiono do komory rękawicowej, po czym dodano kolejno: suchy Cs_2CO_3 (0.250 mmol, 2.0 ekw.), mrówczan (0.188 mmol, 1.5 ekw.), alken (0.125 mmol), jodek perfluoroalkilowy (0.375 mmol, 3.0 ekw.), suchy DCE (0.5 ml). W fiołce umieszczono dodatkowo element mieszający i zamknięto ją szczelnie korkiem. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do 60°C i mieszano przez 22 godziny. Po upływie tego czasu układ schłodzono, mieszaninę rozcieńczono przy użyciu MTBE (2 ml) i zgaszono dodatkiem nasyconego, wodnego roztworu NH_4Cl (0.5 ml). Do fiołki dodano 25 μl *n*-dodekanu (jako wzorca wewnętrznego do badań GC) po czym całość wymieszano.

Przykładowa procedura stosowana podczas badania kinetyki reakcji:

Przygotowano zestaw 8 fiołek reakcyjnych o pojemności 4 ml zabezpieczonych korkami, do każdej z nich odważono porcję RuPhos Pd G3 (5.0 μmol , 1 mol%). Następnie fiołki wypełniono argonem i przeniesiono do komory rękawicowej. Kolejne reakcje przygotowywano oddzielnie stosując tę samą sekwencję dodawania odczynników, jednak różny czas reakcji. Do fiołki dodano: suchy Cs_2CO_3 (1.0 mmol, 2.0 ekw.), fenyloacetylen (0.5 mmol), mrówczan fenylu (1.0 mmol, 2.0 ekw.), jodek perfluorobutyłowy (1.5 mmol, 3.0 ekw.), suchy DCE (2 ml). Umieszczono w niej, również element mieszający i zamknięto ją szczelnie korkiem. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do 60°C i mieszano przez zadany okres czasu, po czym schłodzono. Otrzymaną mieszaninę rozcieńczono przy użyciu MTBE (2 ml) i zgaszono dodatkiem nasyconego, wodnego roztworu NH_4Cl (0.5 ml). Do fiołki dodano *n*-dodekanu (jako wzorca wewnętrznego do badań GC) po czym całość wymieszano. Otrzymane wyniki są średnią z co najmniej dwóch eksperymentów.

Przykładowa procedura badania obecności CO w mieszaninie przy użyciu detektora

Badaną reakcję przeprowadzono według właściwej dla niej procedury po czym fiołkę schłodzono do temperatury pokojowej. Do odpowiedniej wielkości worka strunowego włożono detektor wraz z fiołką umieszczoną na podstawie. Worek szczelnie zamknięto w taki sposób aby pozbyć się możliwie dużej ilości powietrza, po czym delikatnie odkręcano fiołkę z mieszaniną reakcyjną, monitorując ilość uwolnionego tlenu węgla na detektorze. Czas pomiaru wynosił maksymalnie 10 min, jeśli po tym czasie nie wykryto tlenu węgla kończono pomiar, notując brak tlenu węgla w układzie.

7.2.2.2. Procedury stosowane podczas badania zakresu stosowalności metody

Standardowe warunki reakcji:

Do 4 ml fiolki odważono RuPhos Pd G3 (0.005 mmol, 1 mol%). Fiolkę wypełniono argonem i przeniesiono do komory rękawicowej, po czym dodano kolejno: suchy Cs_2CO_3 (1.0 mmol, 2.0 ekw.), mrówczan (1.0 mmol, 2.0 ekw.), alken (0.5 mmol), jodek perfluoroalkilowy (1.5 mmol, 3.0 ekw.), suchy DCE (0.5 ml). W fiolce umieszczono dodatkowo element mieszający i zamknięto ją szczelnie korkiem. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do 50°C i mieszano w tej temperaturze przez 4 godziny. Po upływie tego czasu układ schłodzono, a mieszaninę reakcyjną przesączono przez celit stosując CHCl_3 jako rozpuszczalnik, który następnie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

Warunki B

Do 4 ml fiolki odważono RuPhos Pd G3 (0.010 mmol, 2 mol%). Fiolkę wypełniono argonem i przeniesiono do komory rękawicowej, po czym dodano kolejno: suchy Cs_2CO_3 (1.0 mmol, 2.0 ekw.), mrówczan (1.0 mmol, 2.0 ekw.), alken (0.5 mmol), jodek perfluoroalkilowy (1.5 mmol, 3.0 ekw.), suchy DCE (0.5 ml). W fiolce umieszczono dodatkowo element mieszający i zamknięto ją szczelnie korkiem. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do 50°C i mieszano w tej temperaturze przez 4 godziny. Po upływie tego czasu układ schłodzono, a mieszaninę reakcyjną przesączono przez celit stosując CHCl_3 jako rozpuszczalnik, który następnie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

Warunki C

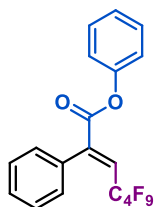
Do 4 ml fiolki odważono RuPhos Pd G3 (0.025 mmol, 5 mol%). Fiolkę wypełniono argonem i przeniesiono do komory rękawicowej, po czym dodano kolejno: suchy Cs_2CO_3 (1.0 mmol, 2.0 ekw.), mrówczan (1.0 mmol, 2.0 ekw.), alken (0.5 mmol), jodek perfluoroalkilowy (1.5 mmol, 3.0 ekw.), suchy DCE (0.5 ml). W fiolce umieszczono dodatkowo element mieszający i zamknięto ją szczelnie korkiem. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do 50°C i mieszano w tej temperaturze przez 4 godziny. Po upływie tego czasu układ schłodzono, a mieszaninę reakcyjną przesączono przez celit stosując CHCl_3 jako rozpuszczalnik, który następnie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

Warunki D

Do 4 ml fiolki odważono RuPhos Pd G3 (0.005 mmol, 1 mol%). Fiolkę wypełniono argonem i przeniesiono do komory rękawicowej, po czym dodano kolejno: suchy Cs_2CO_3 (2.0 mmol, 4.0 ekw.), mrówczan (2.0 mmol, 4.0 ekw.), alken (0.5 mmol), jodek perfluoroalkilowy (1.5 mmol, 3.0 ekw.), suchy DCE (0.5 ml). W fiolce umieszczono dodatkowo element mieszający i zamknięto ją szczelnie korkiem. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do 50°C i mieszano w tej temperaturze przez 4 godziny. Po upływie tego czasu układ schłodzono, a mieszaninę reakcyjną przesączono przez celit stosując CHCl_3 jako rozpuszczalnik, który następnie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

7.2.2.3. Synteza i charakterystyka otrzymanych α,β -nienasyconych estrów

(2) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-fenilohept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji penyloacetyleny (51.1 mg) z jodkiem perfluorobutylowym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 68 %, 150.5 mg, 0.340 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (9:1). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 – 7.29 (m, 7H), 7.25 (tt, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 3H).

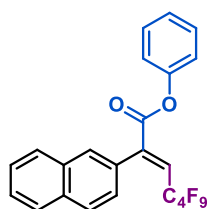
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.1, 150.7, 144.5 (t, *J* = 4.3 Hz), 132.2, 129.7, 129.1, 128.8 (t, *J* = 2.5 Hz), 128.0, 126.5, 126.0 (t, *J* = 21.8 Hz), 121.3.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.99 (m, 3F), -107.01 (m, 2F), -123.64 (m, 2F), -125.70 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3475, 3065, 2929, 2856, 1746, 1493, 1223, 1194, 1135 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₁₉H₁₁F₉O₂: 442.0615, zidentyfikowano 442.0625.

(3a) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(naftalen-2-yl)hept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 2-etylnonaftalenu (76.3 mg) z jodkiem perfluorobutylowym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 30 %, 73.6 mg, 0.149 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (9:1). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

Produkt uzyskano, również, w reakcji 2-etylnonaftalenu (76.1 mg) z jodkiem perfluorobutylowym i mrówczanem fenylu w warunkach B (wydajność: 39 %, 95.7 mg, 0.194 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (9:1). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.93 – 7.86 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 7.07 (m, 3H).

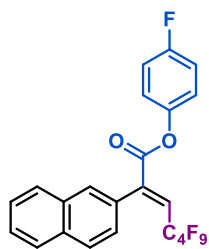
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.2, 150.7, 144.6, 133.4, 132.7, 129.9, 129.7, 129.6, 128.6, 128.5, 127.9, 127.8, 127.1, 126.7, 126.5, 126.5, 126.3, 126.2, 126.0, 121.3.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.95 (m, 3F), -106.82 (t, 2F), -123.58 (m, 2F), -125.66 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3062, 1743, 1224, 1196, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₂₃H₁₃F₉O₂: 492.0772, zidentyfikowano 492.0776.

(3b) – (E)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(naftalen-2-ylo)hept-2-enian 4-fluorofenyłu



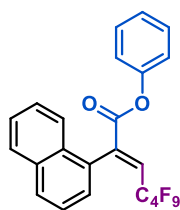
Produkt uzyskano w reakcji 2-etylnonaftalenu (76.3 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem 4-fluorofenyłu w warunkach B (wydajność: 32 %, 82.7 mg, 0.162 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (95:5). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.93 – 7.86 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.43 (dt, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 14.0, 3.4 Hz, 1H), 7.14 – 7.01 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.17, 161.89, 159.45, 146.46 (d, *J* = 3.0 Hz), 144.38, 144.34, 144.30, 133.41, 132.73, 129.50, 128.90, 128.54 (t, *J* = 2.6 Hz), 128.45, 128.01, 127.95, 127.81, 127.39, 127.13, 126.79, 126.48 (t, *J* = 21.8 Hz), 126.13, 122.80, 122.72, 116.48, 116.24.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.97 (m, 3F), -106.85 (m, 2F), -115.95 (s, 1F), -123.58 (m, 2F), -125.66 (m, 2F)

(4) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(naftalen-1-ylo)hept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 1-etylnonaftalenu (75.8 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 21 %, 52.0 mg, 0.105 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (85:15). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

Produkt uzyskano, również, w reakcji 1-etylnonaftalenu (76.2 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w warunkach B (wydajność: 45 %, 111.5 mg, 0.226 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (8:2). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.96 – 7.86 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 3H), 7.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H).

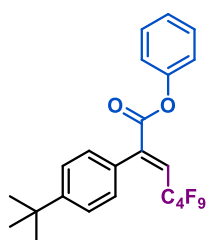
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.3, 150.6, 143.8 (t, *J* = 4.1 Hz), 133.4, 131.6, 129.9, 129.7, 129.6, 128.8, 128.0 (t, *J* = 21.8 Hz), 127.0 (t, *J* = 2.8 Hz), 127.0, 126.5, 126.4, 125.0, 124.7, 121.2.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.98 (tt, *J* = 9.6, 2.9 Hz, 3F), -107.45 (m, 1F), -109.27 (m, 1F), -123.60 (m, 2F), -125.70 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3063, 1743, 1492, 1231, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₂₃H₁₃F₉O₂: 492.0772, zidentyfikowano 492.0773.

(5) – (2E)-2-(4-*tert*-butylofenylo)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluorohept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 4-*tert*-butylofenyloacetyleny (79.0 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 81 %, 202.2 mg, 0.405 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan: AcOEt (8:2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 – 7.32 (m, 4H), 7.30 – 7.22 (m, 3H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 7.06 (t, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 0.7$ Hz, 9H).

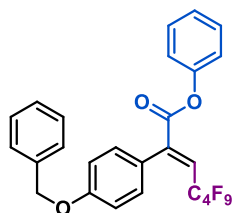
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.4, 152.3, 150.8, 144.6, 129.7, 129.1, 128.7 (t, $J = 2.6$ Hz), 126.5, 125.4 (t, $J = 21.6$ Hz), 125.0, 121.4, 34.9, 31.4.

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.97 (t, $J = 10.0$ Hz, 3F), -106.81 (m, 2F), -123.71 (m, 2F), -125.68 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3478, 3071, 2965, 2909, 2872, 1747, 1490, 1228, 1196, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, m/z – obliczono dla C₂₃H₁₉F₉O₂: 498.1241, zidentyfikowano 498.1235.

(6) – (2E)-2-(4-(benzyloksy)fenylo)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluorohept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 4'-benzyloksyfenyloacetyleny (104.4 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 61 %, 168.3 mg, 0.307 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan: AcOEt (99.5:0.5).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.49 – 7.33 (m, 7H), 7.33 – 7.22 (m, 3H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 7.09 – 6.98 (m, 3H), 5.10 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H).

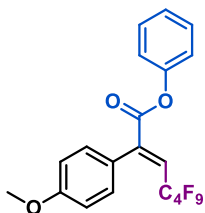
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.4, 159.7, 150.7, 144.2, 136.8, 130.5 (t, $J = 2.7$ Hz), 129.7, 128.8, 128.3, 127.7, 126.5, 125.3 (t, $J = 21.7$ Hz), 124.5, 121.3, 114.4, 70.3.

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.95 (m, 3F), -106.66 (m, 2F), -123.64 (m, 2F), -125.66 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3474, 3067, 3037, 2929, 1744, 1607, 1512, 1235, 1194, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, m/z – obliczono dla C₂₆H₁₇F₉O₃: 548.1034, zidentyfikowano 548.1033.

(7) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(4-metoksyfenylo)hept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 1-etynylo-4-metoksybenzenu (67.5 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 80 %, 194.0 mg, 0.411 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan: AcOEt (99.5:0.5).

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 3H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 14.4$ Hz, 1H), 6.97 – 6.91 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

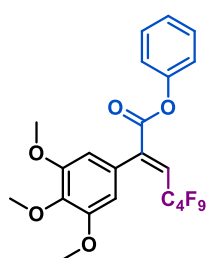
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.5, 160.4, 150.8, 144.3, 130.5 (t, $J = 2.4$ Hz), 129.7, 126.5, 125.3 (t, $J = 21.5$ Hz), 124.3, 121.3, 113.6, 55.4.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.99 (m, 3F), -106.71 (m, 2F), -123.68 (m, 2F), -125.69 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3472, 3071, 3007, 2961, 2937, 2842, 2548, 2056, 1889, 1745, 1609, 1514, 1223, 1195, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, m/z – obliczono dla C₂₀H₁₃F₉O₃: 472.0721, zidentyfikowano 472.0718.

(8) – (2*E*)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(3,4,5-trimetoksyfenylo)hept-2-enian fenylu



acetonitrylem.

Produkt uzyskano w reakcji 3,4,5-trimetoksyfenyloacetyleny (96.0 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 40 %, 107.2 mg, 0.201 mmol) w postaci żółtego ciała stałego. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:AcOEt (95:5). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 14.1$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 6H).

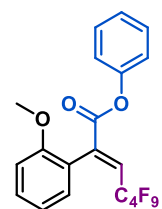
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.1, 152.9, 150.6, 144.3 (t, $J = 4.2$ Hz), 139.0, 129.7, 127.2, 126.6, 125.6 (t, $J = 21.6$ Hz), 121.3, 106.6, 61.1, 56.3.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.97 (m, 3F), -107.12 (t, $J = 12.2$ Hz, 2F), -123.55 (m, 2F), -125.67 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3461, 3076, 2963, 2944, 2837, 1741, 1584, 1415, 1223, 1216, 1196, 1131 (cm⁻¹).

HRMS, m/z – obliczono dla C₂₂H₁₇F₉O₅: 532.0932, zidentyfikowano 532.0942.

(9a) – (2*E*)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(2-metoksyfenylo)hept-2-enian fenylu



odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

Produkt uzyskano w reakcji 2-etynyloanisolu (65.0 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 38 %, 88.6 mg, 0.188 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan: CHCl₃ (99:1) → heksan:CHCl₃ (1:1). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.11 – 7.03 (m, 3H), 7.01 (tdd, $J = 7.5, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

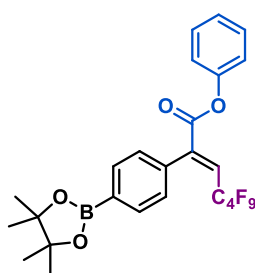
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.4, 157.1, 151.0, 142.3, 130.9, 130.5 (t, $J = 3.1$ Hz), 129.6, 126.3, 125.9 (t, $J = 22.0$ Hz), 121.9, 121.4, 120.3, 110.6, 55.8.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -81.00 (m, 3F), -107.96 (m, 2F), -123.82 (m, 2F), -125.74 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3070, 2943, 2842, 1747, 1493, 1223, 1195, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, m/z – obliczono dla C₂₀H₁₃F₉O₃ 472.0721, zidentyfikowano 472.0727.

(10) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(4-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksaborolan-2-ylo)fenylo)hept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji estru pinakolowego kwasu 4-etynylofenyloboronowego (65.0 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 51 %, 146.7 mg, 0.258 mmol) w postaci białego krystalicznego ciała stałego. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na dezaktywowanym wodą żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:MTBE (97:3). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 4H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 3H), 1.36 (s, 12H).

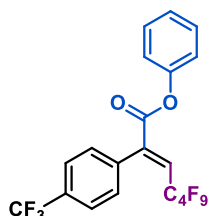
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.9, 150.7, 144.5 (t, $J = 4.6$ Hz), 134.9, 134.4, 129.7, 128.1 (t, $J = 2.6$ Hz), 126.5, 126.1 (t, $J = 21.9$ Hz), 121.3, 84.2, 25.0.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -81.00 (m, 3F), -107.05 (t, $J = 12.2$ Hz, 2F), -123.62 (m, 2F), -125.71 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3073, 2981, 2934, 1746, 1361, 1222, 1194, 1135 (cm⁻¹).

HRMS, m/z – obliczono dla C₂₅H₂₂BF₉O₄: 568.1467, zidentyfikowano 568.1491.

(11a) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(4-(trifluorometylo)fenylo)hept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 4-(trifluorometylo)fenyloacetyleny (86.2 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 22 %, 55.9 mg, 0.110 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (9:1). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

Produkt uzyskano, również, w reakcji 4-(trifluorometylo)fenyloacetyleny (65.0 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w warunki B (wydajność: 35 %, 89.5 mg, 0.175 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu

krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (9:1). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.19 (t, *J* = 14.2 Hz, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 2H).

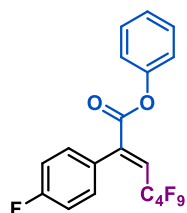
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.4, 150.5, 143.2, 135.9, 131.4 (q, *J* = 32.5 Hz), 129.9, 129.8, 129.3 (t, *J* = 2.6 Hz), 127.4, 127.3 (t, *J* = 22.1 Hz), 126.9, 126.7, 125.4, 125.13 (q, *J* = 3.8 Hz), 122.7, 121.2, 121.2.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -62.92 (m, 3F), -81.00 (m, 3F), -107.15 (m, 2F), -123.62 (m, 2F), -125.71 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3475, 3074, 1746, 1493, 1327, 1225, 1195, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₂₀H₁₀F₁₂O₂: 510.0489, zidentyfikowano 510.0508.

(12) – (2*E*)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(4-fluorofenylo)hept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 4-fluorofenyloacetyleny (60.0 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 55 %, 126.8 mg, 0.275 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (8:2). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 3H), 7.15 – 7.05 (m, 5H).

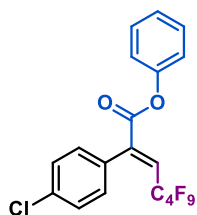
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.5, 163.9, 162.1, 150.6, 143.6 (t, *J* = 4.1 Hz), 131.0, 130.9 (dt, *J* = 8.3, 2.4 Hz), 129.7, 128.0 (d, *J* = 3.63 Hz), 126.6, 126.5 (t, *J* = 21.7 Hz), 121.2, 115.3 (d, *J* = 22.0 Hz).

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.98 (m, 3F), -106.97 (m, 2F), -112.00 (s, 1F), -123.64 (m, 2F), -125.72 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3475, 3076, 1745, 1512, 1229, 1194, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₁₉H₁₀F₁₀O₂: 460.0521, zidentyfikowano 460.0524.

(13) – (2*E*)-2-(4-chlorofenylo)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluorohept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 4-chlorofenyloacetyleny (68.6 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 47 %, 111.9 mg, 0.234 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (7:3). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.45 – 7.33 (m, 4H), 7.30 – 7.22 (m, 3H), 7.18 – 7.06 (m, 3H).

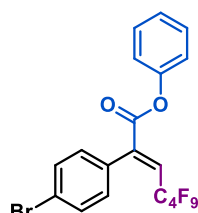
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.7, 150.6, 143.4 (t, $J = 3.7$ Hz), 135.5, 130.5, 130.3 (t, $J = 2.6$ Hz), 129.7, 128.4, 126.7 (t, $J = 22.1$ Hz), 126.7, 121.2.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.96 (m, 3F), -106.99 (m, 2F), -123.61 (m, 2F), -125.70 (m, 2F).

IR (CH_2Cl_2): 3476, 3073, 1745, 1493, 1223, 1194, 1135 (cm^{-1}).

HRMS, m/z – obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{F}_9\text{O}_2\text{Cl}$: 476.0226, zidentyfikowano 476.0229.

(14) – (2*E*)-2-(4-bromofenylo)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluorohept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 4-bromofenyloacetyleny (90.6 mg) z jodkiem perfluorobutylowym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 55 %, 143.7 mg, 0.276 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan \rightarrow heksan: CHCl_3 (9:1). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.18 – 7.09 (m, 3H).

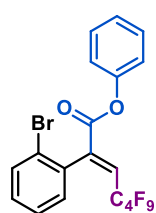
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.6, 150.6, 143.4 (t, $J = 3.9$ Hz), 131.4, 131.0, 130.5 (t, $J = 2.6$ Hz), 129.7, 126.9, 126.7, 126.4, 123.7, 121.2.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.96 (m, 3F), -106.99 (m, 2F), -123.61 (m, 2F), -125.69 (m, 2F).

IR (CH_2Cl_2): 3475, 3071, 1744, 1491, 1222, 1193, 1134 (cm^{-1}).

HRMS, m/z – obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{BrF}_9\text{O}_2$: 519.9720, zidentyfikowano 519.9724.

(15a) – (2*E*)-2-(2-bromofenylo)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluorohept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 1-bromo-2-etynylobenzenu (90.2 mg) z jodkiem perfluorobutylowym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 11 %, 27.7 mg, 0.053 mmol) w postaci bezbarwnego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan \rightarrow heksan: CHCl_3 (98:2). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.68 – 7.61 (m, 1H), 7.41 – 7.15 (m, 7H), 7.15 – 7.09 (m, 2H).

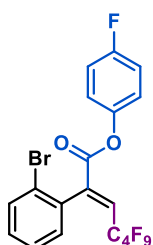
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.0, 150.7, 143.6 (t, $J = 4.6$ Hz), 133.9, 132.5, 130.7, 130.7, 129.7, 127.5 (t, $J = 22.0$ Hz), 127.2, 126.6, 122.8, 121.3.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ 80.95 (m, 3F), -107.50 (m, 1F), -109.71 (m, 1F), -123.70 (m, 2F), -125.71 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3068, 1746, 1492, 1225, 1194, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, m/z – obliczono dla C₁₉H₁₀BrF₉O₂: 519.9720, zidentyfikowano 519.9712.

(15b) – (2E)-2-(2-bromofenylo)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluorohept-2-enian 4-fluorofenyłu



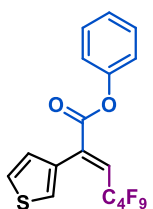
Produkt uzyskano w reakcji 1-bromo-2-etynylobenzenu (90.2 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem 4-fluorofenyłu w warunkach B (wydajność: 4 %, 10.1 mg, 0.002 mmol) w postaci bezbarwnego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (98:2). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.64 (m, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.18 (t, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.13 – 7.02 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 146.50, 133.70, 132.53, 130.78, 127.61, 127.21, 122.85, 122.76, 116.48, 116.25.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.94 (m, 3F), -108.34 (m, 2F), -115.97 (s, 1F), -123.69 (m, 2F), -125.70 (m, 2F).

(16a) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(tiofen-3-ylo)hept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 3-etynylotiofenu (53.9 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 23 %, 50.4 mg, 0.112 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (95:5). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

Produkt uzyskano, również, w reakcji 3-etynylotiofenu (54.0 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w warunkach B (wydajność: 39 %, 87.5 mg, 0.195 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (95:5). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 7.06 (t, *J* = 14.2 Hz, 1H).

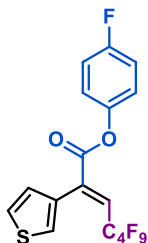
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.9, 150.7, 139.7, 131.2, 129.7, 128.7 (t, *J* = 2.1 Hz), 126.9 (t, *J* = 3.5 Hz), 126.6, 125.7 (t, *J* = 21.7 Hz), 125.3, 121.3.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.97 (m, 3F), -106.92 (m, 2F), -123.68 (m, 2F), -125.67 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3111, 1746, 1492, 1233, 1135 (cm⁻¹).

HRMS, m/z – obliczono dla C₁₇H₉F₉O₂S: 448.0180, zidentyfikowano 448.0184.

(16b) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(tiofen-3-ylo)hept-2-enian 4-fluorofenyłu



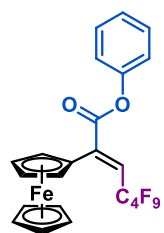
Produkt uzyskano w reakcji 3-etynylotiofenu (53.9 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem 4-fluorofenyłu w warunkach B (wydajność: 40 %, 93.7 mg, 0.201 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (95:5). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.44 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.17 – 7.00 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.94, 160.70 (d, *J* = 245.4 Hz), 146.43 (d, *J* = 3.0 Hz), 139.50, 131.03, 128.63 (t, *J* = 2.0 Hz), 126.94 (t, *J* = 3.3 Hz), 125.98 (t, *J* = 21.8 Hz), 125.39, 122.80 (d, *J* = 8.6 Hz), 116.42 (d, *J* = 23.6 Hz).

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.90 – -81.09 (m), -106.88 – -107.08 (m), -115.91, -123.51 – -123.79 (m), -125.57 – -125.81 (m).

(E-17a) – (2E)-2-ferrocenylo-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluorohept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji etynyloferrocenu (105.3 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 28 %, 76.2 mg, 0.138 mmol) w postaci ciemnoczerwonego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (92:8). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.46 (t, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.86 – 4.78 (m, 2H), 4.48 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 5H).

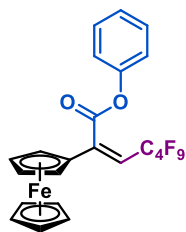
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.5, 150.5, 145.0 (t, *J* = 3.6 Hz), 130.0, 126.6, 121.5, 116.7 (t, *J* = 21.7 Hz), 74.2, 71.0, 71.0, 70.9, 70.1.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.96 (m, 3F), -106.16 (m, 2F), -123.86 (m, 2F), -125.58 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3099, 1754, 1493, 1235, 1187, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, m/z – obliczono dla C₂₃H₁₅F₉FeO₂: 550.0278, zidentyfikowano 550.0284.

(Z-17a) – (Z)-2-ferrocenylo-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluorohept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji etynyloferrocenu (105.3 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 8 %, 21.7 mg, 0.039 mmol) w postaci ciemnoczerwonego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (9:1). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.54 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 2H), 5.81 (t, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.49 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.28 (s, 5H).

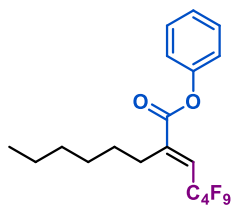
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.4, 150.4, 145.8, 129.9, 126.6, 121.4, 107.6 (t, *J* = 23.0 Hz), 71.3, 70.5, 67.2.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.90 (m, 3F), -107.72 (m, 2F), -123.68 (m, 2F), -125.65 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3097, 1761, 1491, 1236, 1188, 1132 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₂₃H₁₅F₉FeO₂: 550.0278, zidentyfikowano 550.0282.

(18) – (E)-2-(2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentylideno)octanian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 1-oktynu (56.9 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 61 %, 140.9 mg, 0.313 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (95:5). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.50 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 2H), 6.80 (t, *J* = 15.3 Hz, 1H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 2H), 1.46 – 1.36 (m, 2H), 1.36 – 1.26 (m, 4H), 0.95 – 0.82 (m, 3H).

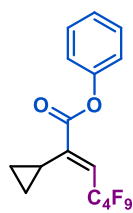
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.7, 150.7, 146.1 (t, *J* = 4.3 Hz), 129.8, 126.5, 124.5 (t, *J* = 23.3 Hz), 121.5, 31.5, 29.6, 29.5, 28.5, 22.6, 14.1.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.98 (m, 3F), -108.14 (m, 2F), -124.05 (m, 2F), -125.68 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3077, 2959, 2933, 2862, 1747, 1494, 1235, 1195, 1136 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₁₉H₁₉F₉O₂: 450.1241, zidentyfikowano 450.1247.

(19a) – (2E)-2-cyklopropylo-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluorohept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji etynylocyklopropanu (34.3 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 36 %, 76.6 mg, 0.189 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (95:5). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 6.57 (t, *J* = 15.3 Hz, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 1.26 – 1.16 (m, 2H), 1.04 – 0.94 (m, 2H).

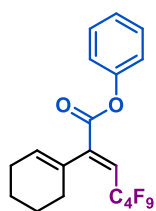
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.6, 150.3, 147.3 (t, *J* = 4.3 Hz), 129.8, 126.6, 123.1 (t, *J* = 23.8 Hz), 121.5, 11.2 (t, *J* = 3.5 Hz), 8.5.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -81.00 (m, 3F), -107.02 (m, 2F), -124.00 (m, 2F), -125.70 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3083, 3023, 1749, 1493, 1235, 1192, 1135 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₁₆H₁₁F₉O₂: 406.0615, zidentyfikowano 406.0612.

(20a) – (2E)-2-(cykloheks-1-en-1-ylo)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluorohept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 1-etynylo-1-cykloheksenu (52.9 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 17 %, 38.2 mg, 0.086 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (95:5). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

Produkt uzyskano, również, w reakcji 1-etynylo-1-cykloheksenu (53.1 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w warunkach C (wydajność: 22 %, 49.0 mg, 0.109 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (95:5). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.77 (t, *J* = 14.2 Hz, 1H), 5.83 – 5.68 (m, 1H), 2.25 – 2.11 (m, 4H), 1.79 – 1.61 (m, 4H).

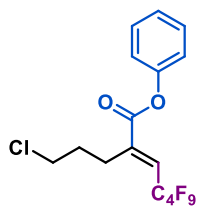
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.1, 150.8, 147.0, 130.9, 129.7, 129.4 (t, *J* = 3.1 Hz), 126.4, 124.5 (t, *J* = 21.6 Hz), 121.4, 28.7, 25.3, 22.5, 21.6.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -81.03 (m, 3F), -107.68 (t, *J* = 12.4 Hz, 2F), -123.78 (m, 2F), -125.72 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3070, 3044, 2936, 2863, 1744, 1493, 1233, 1216, 1194, 1135 (cm⁻¹).

HRMS, m/z – obliczono dla C₁₉H₁₅F₉O₂: 446.0928, zidentyfikowano 446.0937.

(21) – (2E)-2-(3-chloropropyl)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluorohept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 5-chloro-1-pentynu (52.2 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 26 %, 57.6 mg, 0.130 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (95:5). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

Produkt uzyskano w reakcji 5-chloro-1-pentynu (53.0 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 49 %, 112.7 mg, 0.255 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (95:5). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 6.91 (t, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.61 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.82 (tt, *J* = 7.9, 2.3 Hz, 2H), 2.13 – 2.01 (m, 2H).

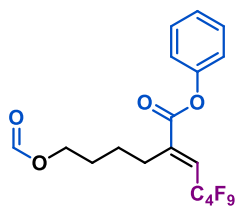
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.2, 150.5, 144.4 (t, *J* = 4.2 Hz), 129.8, 126.6, 126.0 (t, *J* = 23.5 Hz), 121.4, 44.3, 32.3, 26.2.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.95 (m, 3F), -108.25 (m, 2F), -124.00 (m, 2F), -125.66 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3077, 2963, 1744, 1493, 1234, 1196, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, m/z – obliczono dla C₁₆H₁₂ClF₉O₂: 442.0382, zidentyfikowano 442.0397.

(22) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(4-(formyloksy)butyl)hept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 5-heksyno-1-olu (49.2 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w warunkach D (wydajność: 53 %, 124.0 mg, 0.266 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan: AcOEt (95:5). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.04 (s, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 6.86 (t, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H).

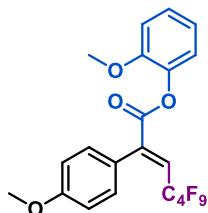
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.3, 161.1, 150.6, 145.2 (t, *J* = 4.3 Hz), 129.8, 126.6, 125.3 (t, *J* = 23.4 Hz), 121.4, 63.4, 28.6, 27.9 (t, *J* = 2.5 Hz), 25.9.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.00 (m, 3F), -108.20 (m, 2F), -124.06 (m, 2F), -125.69 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3077, 2957, 1730, 1494, 1235, 1195, 1136 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₁₈H₁₅F₉O₄: 466.0827, zidentyfikowano 466.0833.

(23) – (2*E*)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(4-metoksyfenylo)hept-2-enian 2-metoksyfenyłu



Produkt uzyskano w reakcji 4'-metoksyfenyloacetyleny (66.0 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem 2-metoksyfenyłu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 80 %, 200.9 mg, 0.400 mmol) w postaci bezbarwnego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (1:1). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.17 (m, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 2H), 7.01 – 6.89 (m, 4H), 3.84 (s, 6H).

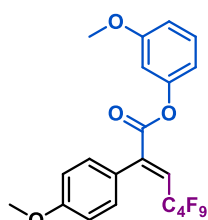
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.3, 160.4, 151.0, 144.1 (t, *J* = 3.9 Hz), 139.9, 130.6 (t, *J* = 2.7 Hz), 127.5, 124.8 (t, *J* = 21.3 Hz), 124.4, 122.6, 120.9, 113.5, 112.7, 56.1, 55.3.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -81.00 (m, 3F), -106.55 (m, 2F), -123.76 (m, 2F), -125.69 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3073, 3008, 2962, 2945, 2912, 2842, 1749, 1609, 1502, 1234, 1172, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₂₁H₁₅F₉O₄: 502.0827, zidentyfikowano 502.0819.

(24) – (2*E*)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(4-metoksyfenylo)hept-2-enian 3-metoksyfenyłu



Produkt uzyskano w reakcji 4'-metoksyfenyloacetyleny (66.3 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem 3-metoksyfenyłu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 64 %, 162.2 mg, 0.323 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (1:1). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.32 – 7.23 (m, 3H), 7.04 (t, *J* = 14.3 Hz, 1H), 6.97 – 6.91 (m, 2H), 6.81 (ddd, *J* = 8.4, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.71 (ddd, *J* = 8.1, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

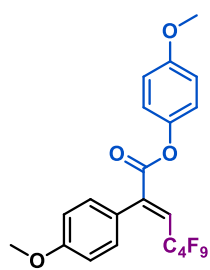
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.4, 160.7, 160.4, 151.6, 144.2, 130.5 (t, *J* = 2.7 Hz), 130.1, 125.3 (t, *J* = 21.5 Hz), 124.2, 113.6, 113.5, 112.4, 107.4, 55.6, 55.4.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.97 (tt, *J* = 9.9, 2.9 Hz, 3F), -106.69 (m, 2F), -123.66 (m, 2F), -125.69 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3007, 2961, 2841, 1745, 1610, 1514, 1491, 1220, 1171, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₂₁H₁₅F₉O₄: 502.0827, zidentyfikowano 502.0825.

(25) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(4-metoksyfenylo)hept-2-enian 4-metoksyfenyłu



acetonitrylem.

Produkt uzyskano w reakcji 4'-metoksyfenyloacetyleny (66.4 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem 4-metoksyfenyłu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 35 %, 89.5 mg, 0.178 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan: AcOEt (95:5). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.08 – 6.98 (m, 3H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

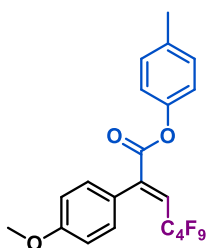
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.8, 160.3, 157.8, 144.3 (t, $J = 4.0$ Hz), 144.2, 130.4 (t, $J = 2.6$ Hz), 125.1 (t, $J = 21.3$ Hz), 124.3, 122.1, 114.7, 113.5, 55.7, 55.4.

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -81.00 (m, 3F), -106.68 (m, 2F), -123.68 (m, 2F), -125.70 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3006, 2960, 2841, 1742, 1508, 1224, 1194, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₂₁H₁₅F₉O₄: 502.0827, zidentyfikowano 502.0824.

(26) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(4-metoksyfenylo)hept-2-enian 4-metylofenyłu



acetonitrylem.

Produkt uzyskano w reakcji 4'-metoksyfenyloacetyleny (66.4 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem 4-metylofenyłu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 69 %, 169.6 mg, 0.349 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (1:1). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 7.10 – 6.97 (m, 3H), 6.97 – 6.91 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

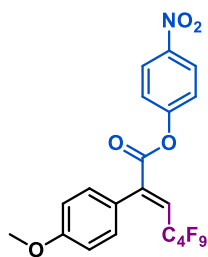
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.6, 160.4, 148.5, 144.3 (t, $J = 4.2$ Hz), 136.2, 130.5 (t, $J = 2.3$ Hz), 130.1, 125.1 (t, $J = 21.5$ Hz), 124.3, 121.0, 113.5, 55.4, 21.0.

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.99 (m, 3F), -106.66 (m, 2F), -123.68 (m, 2F), -125.70 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3039, 3006, 2960, 2937, 2841, 1744, 1609, 1509, 1224, 1196, 1134 (cm⁻¹).

ESIHR, *m/z* – obliczono dla NaC₂₁H₁₅F₉O₃: 509.0775, zidentyfikowano 509.0772.

(27) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(4-metoksyfenylo)hept-2-enian 4-nitrofenyłu



Produkt uzyskano w reakcji 4'-metoksyfenyloacetyleny (66.1 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem 4-nitrofenyłu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 38 %, 97.7 mg, 0.189 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (1:1). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.33 – 8.23 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.07 (t, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).

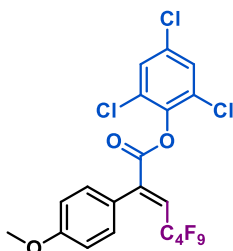
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.6, 160.6, 155.2, 145.9, 143.5, 130.4 (t, *J* = 2.6 Hz), 126.4 (t, *J* = 21.8 Hz), 125.4, 123.6, 122.4, 113.7, 55.4.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.96 (m, 3F), -106.89 (t, *J* = 12.0 Hz, 2F), -123.61 (m, 2F), -125.68 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3116, 3084, 3007, 2962, 2940, 2843, 2184, 1750, 1609, 1528, 1515, 1349, 1201, 1162, 1135 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₂₀H₁₂NF₉O₅: 517.0572, zidentyfikowano 517.0573.

(28) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(4-metoksyfenylo)hept-2-enian 2,4,6-trichlorofenyłu



Produkt uzyskano w reakcji 4'-metoksyfenyloacetyleny (66.3 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem 2,4,6-trichlorofenyłu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 20 %, 56.5 mg, 0.098 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (8:2). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

i przemywając acetonitrylem.

Produkt uzyskano, również, w reakcji 4'-metoksyfenyloacetyleny (67.8 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem 2,4,6-trichlorofenyłu w warunkach C (wydajność: 24 %, 71.1 mg, 0.124 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (8:2). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 (s, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

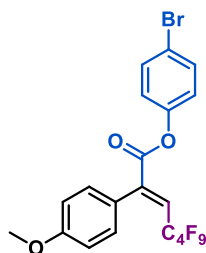
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 162.4, 160.6, 142.9, 142.8, 132.7, 130.5 (t, *J* = 2.6 Hz), 129.5, 128.9, 126.4 (t, *J* = 21.7 Hz), 123.6, 113.7, 55.4.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.97 (m, 3F), -106.87 (m, 2F), -123.76 (m, 2F), -125.69 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3500, 3083, 3007, 2961, 2939, 2841, 1762, 1515, 1448, 1237, 1135 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₂₀H₁₀Cl₃F₉O₃: 573.9552, zidentyfikowano 573.9555.

(29) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(4-metoksyfenylo)hept-2-enian 4-bromofenyłu



acetonitrylem.

Produkt uzyskano w reakcji 4'-metoksyfenyloacetyleny (66.3 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem 4-bromofenyłu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 37 %, 103.5 mg, 0.188 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (95:5). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.09 – 6.98 (m, 3H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

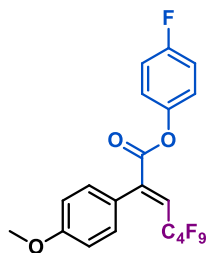
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.2, 160.5, 149.7, 143.9 (t, *J* = 3.8 Hz), 132.7, 130.4 (t, *J* = 2.7 Hz), 125.6 (t, *J* = 21.7 Hz), 124.0, 123.1, 119.6, 113.6, 55.4.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.99 (m, 3F), -106.77 (m, 2F), -123.66 (m, 2F), -125.70 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3072, 3007, 2962, 2841, 2201, 2057, 1888, 1746, 1609, 1513, 1484, 1199, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₂₀H₁₂F₉O₃Br: 549.9826, zidentyfikowano 549.9822.

(30) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoro-2-(4-metoksyfenylo)hept-2-enian 4-fluorofenyłu



acetonitrylem.

Produkt uzyskano w reakcji 4'-metoksyfenyloacetyleny (67.6 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem 4-fluorofenyłu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 86 %, 216.0 mg, 0.441 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan: AcOEt (99.5:0.5). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.33 – 7.17 (m, 2H), 7.17 – 6.98 (m, 5H), 6.98 – 6.85 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

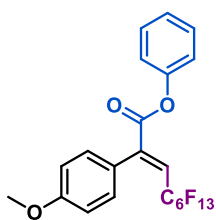
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.5, 161.9, 160.4, 159.4, 146.5, 146.5, 144.0 (t, *J* = 4.0 Hz), 130.4 (t, *J* = 2.6 Hz), 125.50 (t, *J* = 21.6 Hz), 124.1, 122.9, 122.8, 116.5, 116.2, 114.9, 114.3, 113.6, 55.4.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.99 (m, 3F), -106.76 (m, 2F), -116.08 (1F), -123.68 (m, 2F), -125.69 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3080, 3007, 2938, 2843, 2549, 2054, 1879, 1746, 1609, 1504, 1235, 1184, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₂₀H₁₂F₁₀O₃: 490.0627, zidentyfikowano 490.0635.

(31) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-tridecafluoro-2-(4-metoksyfenylo)non-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 4'-metoksyfenyloacetyleny (66.9 mg) z jodkiem perfluoro-*n*-heksylowym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 70 %, 203.3 mg, 0.355 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (7:3). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 3H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 14.2 Hz, 1H), 6.98 – 6.88 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

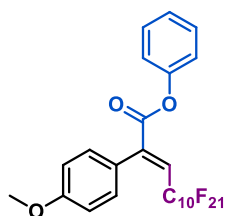
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.5, 160.4, 150.8, 144.2 (t, *J* = 4.0 Hz), 130.5 (t, *J* = 2.6 Hz), 129.7, 126.5, 125.4 (t, *J* = 21.6 Hz), 124.3, 121.3, 113.6, 55.4.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.82 (m, 3F), -106.47 (m, 2F), -121.55 (m, 2F), -122.75 (m, 4F), -126.09 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3073, 2962, 2842, 1745, 1514, 1241, 1197, 1145 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₂₂H₁₃F₁₃O₃: 572.0657, zidentyfikowano 572.0649.

(32) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,13-henikozafluoro-2-(4-metoksyfenylo)tridec-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 4'-metoksyfenyloacetyleny (66.4 mg) z jodkiem perfluorodecyłowymi i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 68 %, 247.5 mg, 0.343 mmol) w postaci białego ciała stałego. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (7:3). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając

acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 3H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 14.2 Hz, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

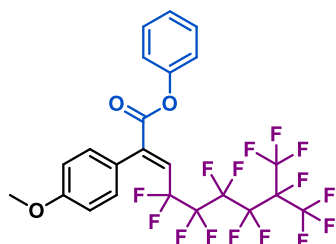
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.5, 160.4, 150.8, 144.2, 130.5 (t, *J* = 2.6 Hz), 129.7, 126.5, 125.4 (t, *J* = 21.3 Hz), 124.3, 121.3, 113.6, 55.4.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.82 (t, *J* = 10.0 Hz, 3F), -106.48 (t, *J* = 12.9 Hz, 2F), -121.35 (m, 2F), -121.78 (m, 8F), -122.70 (4F), -126.10 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3066, 2964, 2643, 1739, 1514, 1204, 1149 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₂₆H₁₃F₂₁O₃: 772.0529, zidentyfikowano 772.0521.

(33) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7,8,9,9,9-dodekafluoro-2-(4-metoksyfenylo)-8-(trifluorometylo)non-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 4'-metoksyfenyloacetyleny (66.2 mg) z jodkiem perfluoroizooheptylowym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 62 %, 192.0 mg, 0.309 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (7:3). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 3H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 14.2 Hz, 1H), 6.96 – 6.90 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

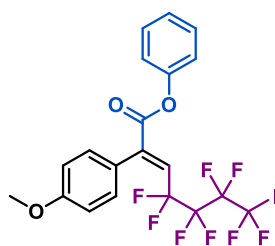
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.5, 160.4, 150.8, 144.2 (t, *J* = 4.0 Hz), 130.5 (t, *J* = 2.7 Hz), 129.7, 126.5, 125.5 (t, *J* = 21.6 Hz), 124.3, 121.3, 113.6, 55.4.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -71.82 (m, 6F), -106.42 (m, 2F), -115.00 (m, 2F), -120.36 (m, 2F), -122.21 (m, 2F), -185.99 (m, 1F).

IR (CH₂Cl₂): 3072, 2962, 2842, 1745, 1609, 1514, 1492, 1253, 1193, 1123 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₂₃H₁₃F₁₅O₃: 622.0625, zidentyfikowano 622.0621.

(34) – (2E)-4,4,5,5,6,6,7,7-oktafluoro-7-iodo-2-(4-metoksyfenylo)hept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 4'-metoksyfenyloacetyleny (66.0 mg) z 1,4-dijodoperfluorobutanem i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 43 %, 125.1 mg, 0.216 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (7:3). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 3H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 14.2 Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

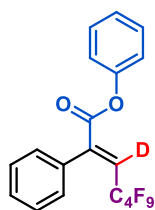
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.5, 160.3, 150.8, 143.9, 130.5 (t, *J* = 2.6 Hz), 129.7, 126.5, 125.7 (t, *J* = 21.5 Hz), 124.3, 121.3, 113.5, 55.4.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -58.51 (m, 2F), -106.53 (m, 2F), -112.50 (m, 2F), -121.85 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3071, 2961, 2840, 1743, 1608, 1513, 1492, 1252, 1188, 1124 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₂₀H₁₃F₈IO₃: 579.9782, zidentyfikowano 579.9796.

(35) – (2E)-4,4,5,5,6,7,7,7-nonafluoro-2-fenilohept-2-enian fenylu-d



Produkt uzyskano w reakcji fenylacetylenu-*d* (51.5 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 74 %, 163.2 mg, 0.368 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (9:1). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.47 – 7.30 (m, 7H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 2H).

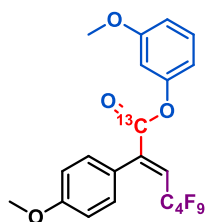
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.1, 150.7, 144.5, 132.2, 129.7, 129.1, 128.8, 128.0, 126.5, 126.0, 121.3.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -81.00 (m, 3F), -107.05 (m, 2F), -123.66 (m, 2F), -125.73 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3473, 3064, 1746, 1493, 1224, 1195, 1135 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla C₁₉H₁₀DF₉O₂: 443.0678, zidentyfikowano 443.0690.

(36) – (2E)-4,4,5,5,6,7,7,7-nonafluoro-2-(4-metoksyfenylo)hept-2-enian 3-metoksyfenylu -¹³C



Produkt uzyskano w reakcji 4-metoksyfenylacetylenu (65.9 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu-¹³C w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 64%, 159.7 mg, 0.317 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan:CHCl₃ (1:1). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.31 – 7.23 (m, 3H), 7.03 (td, *J* = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 6.80 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

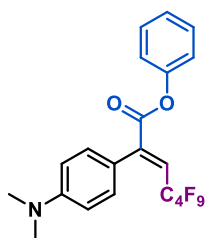
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.4 (t, *J* = 1.7 Hz), 160.7, 160.4, 151.6 (d, *J* = 3.34 Hz), 130.5 (m), 130.1, 125.3 (t, *J* = 20.2 Hz), 124.2 (d, *J* = 1.8 Hz), 113.6, 113.5 (d, *J* = 1.4 Hz), 112.4, 107.4 (d, *J* = 1.5 Hz), 55.6, 55.4.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.99 (m, 3F), -106.70 (m, 2F), -123.67 (m, 2F), -125.69 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3075, 3007, 2962, 2841, 1705, 1610, 1514, 1491, 1238, 1204, 1157, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, *m/z* – obliczono dla ¹³CC₂₀H₁₅F₉O₄: 503.0860, zidentyfikowano 503.0853.

(37) – (2E)-2-(4-(dimetyloamino)fenylo)-4,4,5,5,6,7,7,7-nonafluorohept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 4'-dimetyloaminofenylacetylenu (72.5 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 11 %, 26.3 mg, 0.054 mmol) w postaci żółtego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie CHCl₃ (99:1) → heksan:CHCl₃ (1:1). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 3H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 6.93 (t, $J = 14.5$ Hz, 1H), 6.75 – 6.69 (m, 2H), 3.01 (s, 6H).

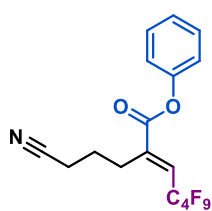
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.2, 150.9, 150.9, 144.8 (t, $J = 4.02$ Hz), 130.45 (t, $J = 2.8$ Hz), 129.6, 126.4, 123.0 (t, $J = 21.0$ Hz), 121.4, 119.4, 111.2, 40.3.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.98 (m, 3F), -106.20 (m, 2F), -123.72 (m, 2F), -125.63 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3046, 2895, 2809, 1744, 1612, 1526, 1355, 1220, 1134 (cm⁻¹).

HRMS, m/z – obliczono dla C₂₁H₁₆F₉O₂N: 485.1037, zidentyfikowano 485.1038.

(38) – (2*E*)-2-(3-cyjanopropyl)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluorohept-2-enian fenylu



Produkt uzyskano w reakcji 5-cyano-1-pentynu (46.6 mg) z jodkiem perfluorobutylovym i mrówczanem fenylu w standardowych warunkach reakcji (wydajność: 9 %, 18.6 mg, 0.043 mmol) w postaci bezbarwnego oleju. Oczyszczanie prowadzono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan → heksan: AcOEt (98:2). Uzyskany w ten sposób zanieczyszczony produkt dodatkowo oczyszczano flirtując go przez warstwę żelu krzemionkowego C18 (w układzie odwróconych faz) i przemywając acetonitrylem.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.96 (t, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.79 (tt, $J = 7.9, 2.2$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.05 – 1.89 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 162.9, 149.4, 142.3 (t, $J = 4.0$ Hz), 128.8, 126.0, 125.7, 125.5, 120.3, 117.8, 26.4, 24.3, 16.3.

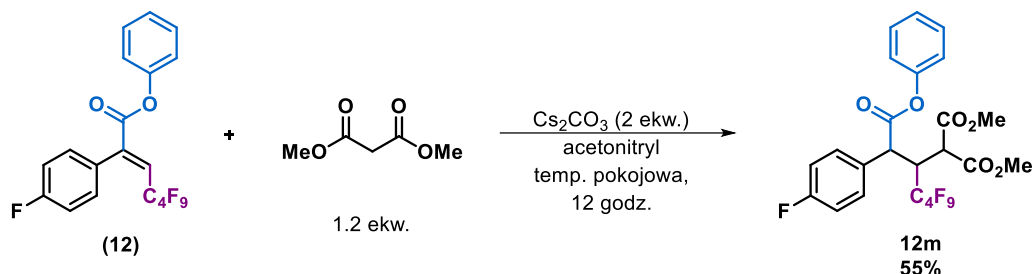
^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.91 (m, 3F), -108.21 (m, 2F), -123.96 (m, 2F), -125.61 (m, 2F).

IR (CH₂Cl₂): 3077, 2952, 2249, 1743, 1494, 1235, 1194, 1135 (cm⁻¹).

HRMS, m/z – obliczono dla C₁₇H₁₂F₉NO₂: 433.0724, zidentyfikowano 433.0727.

7.2.2.4. Syntetyczna użyteczność perfluoroalkilowych α,β -nienasyconych estrów

Addycja Michaela



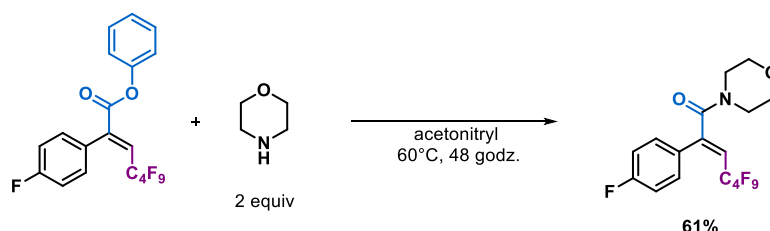
Do fiolki 4 ml odważono związek **12** (250.4 mg, 0.5 mmol), następnie dodano kolejno malonian dimetylu (0.7 mmol, 1.2 ekw.) i acetonitril (2.5 ml), uzyskany roztwór wymieszano, po czym dodano jeszcze Cs₂CO₃ (1.1 mmol, 2.0 ekw.). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez całą noc w temperaturze pokojowej. Reakcję zgaszono dodając do niej wody (5 ml), otrzymaną mieszaninę ekstrahowano z octanem etylu (8 ml \times 3). Fazy organiczne połączono i osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, po czym środek suszący odsączono, a otrzymany roztwór zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem. Związek oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan \rightarrow AcOEt:heksan (95:5), jako eluent. Produkt wydzielono w postaci białego ciała stałego (177.6 mg, 30.0 mmol, 55%).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.57 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.92 – 6.85 (m, 2H), 5.00 (dd, J = 11.4, 3.2 Hz, 1H), 4.50 – 4.32 (m, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.39 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.79, 167.33, 166.71, 164.26, 161.79, 150.60, 132.78 (d, J = 8.3 Hz), 129.59, 128.48 (d, J = 3.3 Hz), 126.27, 121.17, 115.60 (d, J = 21.6 Hz), 52.96, 52.84, 48.61 (d, J = 4.5 Hz), 47.20 (d, J = 9.1 Hz), 43.96 (t, J = 20.3 Hz).

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.85 (m, 3F), -108.20 (m, 2F), -112.46 (s, 1F), -121.93 (m, 2F), -125.78 (m, 2F).

Amidowanie



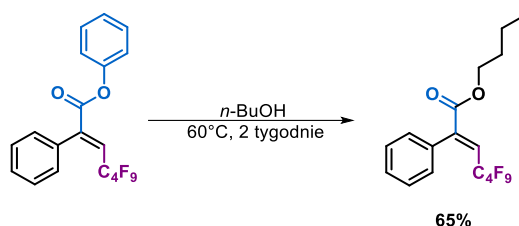
Do fiolki 4 ml zawierającej związek **12** (202.1 mg, 0.4 mmol) dodano morfolinę (0.9 mmol, 2.0 ekw.) i acetonitril (2 ml). Reakcję prowadzono w 60°C przez 48 godz. Po czym, do mieszaniny reakcyjnej dodano solankę (5 ml), a otrzymaną mieszaninę ekstrahowano z octanem etylu (8 ml \times 3). Połączono fazy organiczne i osuszono je nad bezwodnym Na₂SO₄, po czym środek suszący odsączono, a roztwór zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem. Związek oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan:AcOEt (95:5) \rightarrow AcOEt:Hexane (1:1). Produkt wydzielono w postaci żółtego oleju (121.7 mg, 0.268 mmol, 61%)

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.49 – 7.31 (m, 2H), 7.20 – 6.97 (m, 2H), 5.83 (t, J = 14.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 4H), 3.56 – 3.30 (m, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.97, 164.73, 162.24, 148.53 (t, J = 5.0 Hz), 130.03 (dt, J = 8.3, 2.9 Hz), 128.64 (d, J = 3.7 Hz), 115.89, 115.67, 66.61, 47.32, 42.33.

^{19}F NMR (470 MHz, Chloroform-*d*) δ -81.08 (m, 3F), -105.67 (m, 2F), -111.03 (m, 1F), -123.81 (m, 2F), -125.80 (m, 2F).

Transestryfikacja

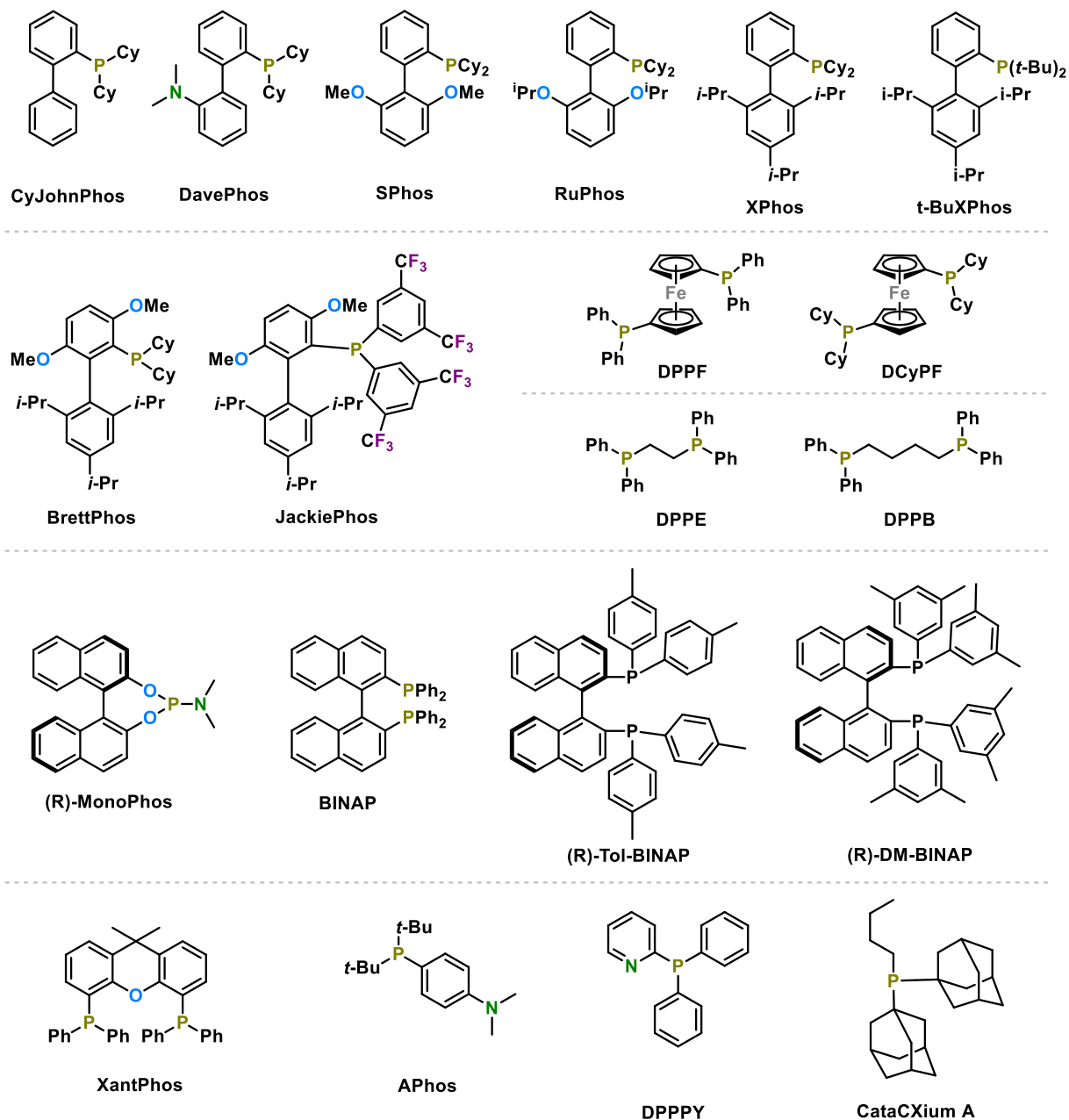


Do fiołki 4 ml zawierającej Na_2CO_3 (0.3 mmol, 3.0 ekw.), dodano związek **2** (50.0 mg, 0.1 mmol) oraz *n*-butanol (1.0 ml). Reakcję prowadzono w 60°C przez 2 tygodnie. Do mieszaniny reakcyjnej dodano wodę (5 ml), a otrzymaną mieszaninę ekstrahowano z DCM (20 ml \times 3). Fazy organiczne połączone i osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 , po czym środek suszący odsączono, a roztwór zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem. Związek oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym z heksanem jako eluentem. Produkt wydzielono w postaci żółtego oleju (30.90 mg, 0.073 mmol, 65%).

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 6.89 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.37 – 1.25 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.59, 145.10, 132.64, 128.79, 128.71 (t, J = 2.7 Hz), 127.82, 124.44 (t, J = 21.4 Hz), 66.41, 30.53, 19.15, 13.69.

7.2.2.5. Struktury ligandów stosowanych podczas optymalizacji



8. Bibliografia

- (1) Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W. Multicomponent Reactions in Organic Chemistry. *Endeavour* **1994**, *18*, 115–122.
- (2) Bégué, J. P.; Bonnet-Delpon, D. Recent Advances (1995-2005) in Fluorinated Pharmaceuticals Based on Natural Products. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 992–1012.
- (3) Bégué, J. P.; Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*; John Wiley & Sons, 2008.
- (4) Kirk, K. L. Fluorine in Medicinal Chemistry: Recent Therapeutic Applications of Fluorinated Small Molecules. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 1013–1029.
- (5) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*; Springer, 2000.
- (6) Yin, H.; Skrydstrup, T. Access to Perfluoroalkyl-Substituted Enones and Indolin-2-Ones via Multicomponent Pd-Catalyzed Carbonylative Reactions. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6474–6481.
- (7) Gautam, P.; Bhanage, B. M. Recent Advances in the Transition Metal Catalyzed Carbonylation of Alkynes, Arenes and Aryl Halides Using CO Surrogates. *Cat. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 4663–4702.
- (8) Urata, H.; Yugari, H.; Fuchikami, T. Transition-Metal Complex Catalyzed Perfluoroalkylation. A Facile Synthesis of Fluorine-Containing Esters by Carbo-Carbonylation of Alkynes and Alkenes. *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 833–836.
- (9) Wang, Q.; He, Y. T.; Zhao, J. H.; Qiu, Y. F.; Zheng, L.; Hu, J. Y.; Yang, Y. C.; Liu, X. Y.; Liang, Y. M. Palladium-Catalyzed Regioselective Difluoroalkylation and Carbonylation of Alkynes. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2664–2667.
- (10) O'Hagan, D.; Harper, D. B. Fluorine-Containing Natural Products. *J. Fluor. Chem.* **1999**, *100*, 127–133.
- (11) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*; John Wiley & Sons, 2005.
- (12) Jeschke, P. The Unique Role of Fluorine in the Design of Active Ingredients for Modern Crop Protection. *ChemBioChem.* **2004**, *5*, 570–589.
- (13) Uneyama, K. *Organofluorine Chemistry*; Blackwell Publishing, 2006.
- (14) Atkins, P. W. *Physical Chemistry, 5th Edition*; Oxford University Press, 1994.
- (15) Pauling, L.; *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals: An Introduction to Modern Structural Chemistry*; Cornell University Press, 1960.
- (16) Muller, N.; Carr, D. T. Carbon-13 Splittings in Fluorine Nuclear Magnetic Resonance Spectra. *J. Phys. Chem.* **1963**, *67*, 112–115.
- (17) Castejon, H. J.; Wiberg, K. B. Effect of Fluorine Substitution on the Carbon Acidity of Methane, Methyl Isocyanide, Acetonitrile, Acetaldehyde, and Nitromethane. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3937–3942.
- (18) Dake, S. B.; Bhoraskar, S. V.; Patil, P. A.; Narasimhan, N. S. Chemically Modified Teflon as an Effective Humidity Sensor. *Polymer.* **1986**, *27*, 910–912.
- (19) Costello, C. A.; McCarthy, T. J. Surface-Selective Introduction of Specific Functionalities onto Poly (tetrafluoroethylene). *Macromolecules.* **1987**, *20*, 2819–2828.
- (20) Dwight, D. W.; Riggs, W. M. Fluoropolymer Surface Studies. *J. Colloid Interface Sci.* **1974**, *47*, 650–660.
- (21) Mare, P. B. D.; Ridd J. H. *Aromatic Substitution, Nitration and Halogenation*; Butterworths Scientific Publications, 1959.
- (22) Dixon, D. A.; Fukunaga, T.; Smart, B. E. Structures and Stabilities of Fluorinated Carbanions: Evidence for Anionic Hyperconjugation. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4027–4031.
- (23) Park, B. K.; Kitteringham, N. R. Effects of Fluorine Substitution on Drug Metabolism: Pharmacological and Toxicological Implications. *Drug Metab. Rev.* **1994**, *26*, 605–643.
- (24) Murray-Rust, P.; Stallings, W. C.; Monti, C. T.; Preston, R. K.; Glusker, J. P. Intermolecular Interactions of the C-F Bond: The Crystallographic Environment of Fluorinated Carboxylic Acids and Related Structures. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3206–3214.
- (25) Howard, J. A. K.; Hoy, V. J.; O'Hagan, D.; Smith, G. T. How Good Is Fluorine as a Hydrogen Bond Acceptor? *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12613–12622.
- (26) Biffinger, J. C.; Kim, H. W.; DiMugno, S. G. The Polar Hydrophobicity of Fluorinated Compounds. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 622–627.
- (27) Dixon, D. A.; Smart, B. E. Conformational Energies of 2-Fluoroethanol and 2-Fluoroacetaldehyde Enol: Strength of the Internal Hydrogen Bond. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 1609–1612.
- (28) Lau, E. Y.; Gerig, J. T. Solvent Effects on Fluorine Shielding in Fluorobenzene. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1194–1200.
- (29) Dunitz, J. D.; Taylor, R. Organic Fluorine Hardly Ever Accepts Hydrogen Bonds. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 89–98.
- (30) Abraham, M. H.; Grellier, P. L.; Prior, D. V.; Morris, J. J.; Taylor, P. J. Hydrogen Bonding. Part 10. Scale

- of Solute Hydrogen-bond Basicity Using log K Values for Complexation in Tetrachloromethane. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 521–529.
- (31) Smart, B. E. Fluorine Substituent Effects (on Bioactivity). *J. Fluor. Chem.* **2001**, 109, 3–11.
- (32) Hartmann, T.; Schmitt, J. Lipophilicity - Beyond Octanol/Water: A Short Comparison of Modern Technologies. *Drug Discov. Today Technol.* **2004**, 431–439.
- (33) Nakatsuka, I.; Shimizu, H.; Asami, Y.; Katoh, T.; Hirose, A.; Yoshitake, A. Benzodiazepines and Their Metabolites: Relationship Between Binding Affinity to the Benzodiazepine Receptor and Pharmacological Activity. *Life Sci.* **1985**, 36, 113–119.
- (34) Croxtall, J. D.; McKeage Adis, K.; Carlini, P. Fulvestrant A Review of Its Use in the Management of Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women. *Drugs* **2011**, 71, 363–380.
- (35) Schultze-Mosgau, M. H.; Kaiser, A.; Zollmann, F. S. Effect of Food Intake on the Pharmacokinetics of the Selective Progesterone Receptor Modulator Vilaprisan: A Randomized Clinical Study in Healthy Postmenopausal Women. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* **2021**, 10, 675–680.
- (36) Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*; John Wiley & Sons, 2009.
- (37) Cheerlavantha, R.; Lawer, A.; Cagnes, M.; Bhadbhade, M.; Hunter, L. Sequential Deoxyfluorination Approach for the Synthesis of Protected α,β,γ -Trifluoro- δ -Amino Acids. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5562–5565.
- (38) Rablen, P. R.; Hoffmann, R. W.; Hrovat, D. A.; Borden, W. T. Is Hyperconjugation Responsible for the “Gauche Effect” in 1-Fluoropropane and Other 2-Substituted-1-Fluoroethanes? *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 1719–1726.
- (39) Gallaher, K. L.; Yokozeki, A.; Bauer, S. H. Reinvestigation of the Structure of Perfluoroethane by Electron Diffraction. *J. Phys. Chem.* **1974**, 78, 2389–2395.
- (40) Varotto, A.; Todaro, L.; Vinodu, M.; Koehne, J.; Liu, G. Y.; Drain, C. M. Self-Organization of a New Fluorous Porphyrin and C60 Films on Indium-Tin-Oxide Electrode. *Chem. Commun.* **2008**, 40, 4921–4923.
- (41) Stefani, A. P.; Herk, L.; Szwarc, M. Kinetics of Addition of CF₃ Radicals to Olefins and Their Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4732–4736.
- (42) Dolbier, W. R. Structure, Reactivity, and Chemistry of Fluoroalkyl Radicals. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1557–1584.
- (43) Avila, D.; Ingold, K.; Luszyk, J.; Dolbier, W. R.; Pan H. Q. Perfluoro-tert-Butyl, a Reactive, Neutral, Electrophilic Carbon-Centered Radical Par Excellence. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12351–12356.
- (44) Dolbier, W. R. *Fluorinated Free Radicals*; Springer, 1997.
- (45) Krusic, P. J.; Bingham, R. C. An Electron Spin Resonance Study of the Substituent Effects Easing Nonplanarity in Alkyl Radicals. Electronegativity vs. π -Conjugative Destabilization. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 230–232.
- (46) Bent, H. A. An Appraisal of Valence-Bond Structures and Hybridization in Compounds of the First-Row Elements. *Chem. Rev.* **1961**, 61, 275–311.
- (47) Fessenden, R. W.; Schuler, R. H. ESR Spectra and Structure of the Fluorinated Methyl Radicals. *J. Chem. Phys.* **1965**, 43, 2704–2712.
- (48) Bernardi, F.; Cherry, W.; Shaik, S.; Epiotis, N. D. Structure of Fluoromethyl Radicals. Conjugative and Inductive Effects. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1352–1356.
- (49) Ishihara, T.; Hayashi, K.; Ando, T.; Yamanaka, H. Stereochemical Studies on Some Reactions Proceeding via α -Fluoro- and α -Chlorocyclopropyl Radicals. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3264–3267.
- (50) Pasto, D. J.; Krasnansky, R.; Zercher, C. Stabilization Energies and Structures of Substituted Methyl Radicals. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3062–3072.
- (51) Scherer, K. V.; Ono, T.; Yamanouchi, K.; Fernandez, R.; Henderson, P.; Goldwhite, H. F-2,4-Dimethyl-3-ethyl-3-pentyl and F-2,4-Dimethyl-3-isopropyl-3-pentyl: Stable tert-Perfluoroalkyl Radicals Prepared by Addition of Fluorine or Trifluoromethyl to a Perfluoroalkene. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 718–719.
- (52) Sterlin, S.; Cherstkov, V.; Tumanskii, B. L.; Avetisyan, E.A. Stable Fluoroaliphatic Radicals Containing Functional Groups: Synthesis and Reactivity. *J. Fluor. Chem.* **1996**, 80, 77–80.
- (53) Groß, U.; Rüdiger, S.; Dimitrov, A. Persistent Fluorocarbon Radicals Generated by Elemental and Electrochemical Fluorination. *J. Fluor. Chem.* **1996**, 76, 139–144.
- (54) Tedder, J. M. Which Factors Determine the Reactivity and Regioselectivity of Free Radical Substitution and Addition Reactions? *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 401–410.
- (55) Tedder, J. The Importance of Polarity and Steric Effects in Determining the Rate and Orientation of Free Radical Addition to Olefins: Rules for Determining the Rate and Preferred. *Tetrahedron* **1980**, 36, 701–707.
- (56) Avila, D. V.; Ingold, K. U.; Luszyk, J.; Dolbier, W. R.; Pan, H.-Q. Absolute Rate Constants for Radical Additions to Alkenes in Solution. The Synergistic Effect of Perfluorination on the Reactivities of n-alkyl Radicals. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2027–2030.

- (57) Avila, D. V.; Ingold, K. U.; Lusztyk, J.; Dolbier, W. R.; Pan, H. Q.; Muir, M. Absolute Rate Constants for Some Reactions of Perfluoro-n-alkyl Radicals in Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 99–104.
- (58) Tedder, J. M.; Walton, J. C. The Kinetics and Orientation of Free-Radical Addition to Olefins. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 183–191.
- (59) Sawada, H.; Nakayama, M.; Yoshida, M.; Yoshida, T.; Kamigata, N. Trifluoromethylation of Aromatic Compounds with Bis(trifluoroacetyl) Peroxide. *J. Fluor. Chem.* **1990**, *46*, 423–431.
- (60) Sakamoto, R.; Kashiwagi, H.; Selvakumar, S.; Moteki, S. A.; Maruoka, K.. Efficient Generation of Perfluoroalkyl Radicals from Sodium Perfluoroalkanesulfonates and a Hypervalent Iodine(III) Reagent: Mild, Metal-Free Synthesis of Perfluoroalkylated Organic Molecules. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6417–6421.
- (61) Zhang, B.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. 6-Trifluoromethyl-Phenanthridines through Radical Trifluoromethylation of Isonitriles. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52*, 10792–10795.
- (62) Hafner, A.; Bihlmeier, A.; Nieger, M.; Klopffer, W.; Bräse, S. ortho-Perfluoroalkylation and Ethoxycarbonyldifluoromethylation of Aromatic Triazines. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7938–7948.
- (63) Yoshida, M.; Kamigata, N.; Sawada, H.; Nakayama, M. Recent Progress in Perfluoroalkylation by Radical Species with Special Reference to the Use of Bis(perfluoroalkanoyl) Peroxides. *J. Fluor. Chem.* **1990**, *49*, 1–20.
- (64) Wang, C.-S.; Dixneuf, P. H.; Soulé, J.-F. Photoredox Catalysis for Building C–C Bonds from C(sp²)–H Bonds. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 7532–7585.
- (65) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
- (66) Haszeldine, R. N. The Reactions of Fluorocarbon Radicals. Part II. The Reaction of Trifluoroiodomethane with Acetylene. *J. Chem. Soc.* **1950**, 3037–3041.
- (67) Fang, X.; Yang, X.; Yang, X.; Mao, S.; Wang, Z.; Chen, G.; Wu, F. AIBN-Initiated Radical Addition of gem-Difluorinated Alkyl Iodides to Alkynes and the Pd-Catalyzed Sonogashira Coupling Reaction of E-Phenyl Difluoromethylene Vinylic Iodides with Terminal Alkynes. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10684–10692.
- (68) Liu, S.; Wang, S.; Quing, F. -J. The Perfluoroallylation of Alkynes and Transformation of the Products. *J. Fluor. Chem.* **2005**, *126*, 771–778.
- (69) Ma, S.; Lu, X. Studies on Samarium Diodide Initiated Addition Reaction of Fluoroalkyl Iodides to Alkynes and Its Mechanism. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 357–364.
- (70) Takeyama, Y.; Ichinose, Y.; Oshima, K.; Utimoto, K. Triethylborane-Induced Stereoselective Radical Addition of Perfluoroalkyl Iodides to Acetylenes. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3159–3162.
- (71) Li, Y.; Li, H.; Hu, J. Free Radical (Phenylsulfonyl)difluoromethylation of Alkynes with PhSO₂CF₂I Reagent: Stereoselective Preparation of PhSO₂CF₂- and CF₂H-Substituted Alkenes. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 478–483.
- (72) Rong, G. -B.; Keese, R. The Addition of Perfluorobutyl Iodide to Carbon-Carbon Multiple Bonds and the Preparation of Perfluorobutylalkenes. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5615–5616.
- (73) Ishihara, T.; Kuroboshi, M.; Okada, Y. New Efficient Palladium-Catalyzed Perfluoroalkylation of Carbon-Carbon Multiple Bonds with F-Alkyl Iodides. An Expedient Route to F-Alkylated Alkyl and Alkenyl Iodides. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1895–1896.
- (74) Motoda, D.; Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. A Room Temperature Kharasch Reaction Catalyzed by Pd(0) in a Heterogeneous Aqueous System. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 261–265.
- (75) Fuchikami, T.; Ojima, I. Transition-Metal Complex Catalyzed Polyfluoroalkylation. I. Facile Addition of Polyfluoroalkyl Halides to Carbon-Carbon Multiple Bonds. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 303–306.
- (76) Jennings, M. P.; Cork, E. A.; Ramachandran, P. V. A Facile Synthesis of Perfluoroalkyl Vinyl Iodides and Their Palladium-Mediated Cross-Coupling Reactions. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8763–8766.
- (77) Ma, J. -J.; Yi, W. -B. Copper-Catalyzed Fluoroalkylation of Alkynes, and Alkynyl & Vinyl Carboxylic Acids with Fluoroalkyl Halides. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4295–4299.
- (78) Xu, T.; Cheung, C. W.; Hu, X. Iron-Catalyzed 1,2-Addition of Perfluoroalkyl Iodides to Alkynes and Alkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4910–4914.
- (79) Tsuchii, K.; Imura, M.; Kamada, N.; Hirao, T.; Ogawa, A. An Efficient Photoinduced Iodoperfluoroalkylation of Carbon-Carbon Unsaturated Compounds with Perfluoroalkyl Iodides. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6658–6665.
- (80) Li, K.; Zhang, X.; Chen, J.; Gao, Y.; Yang, C.; Zhang, K.; Zhou, Y.; Fan, B. Blue Light Induced Difluoroalkylation of Alkynes and Alkenes. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9914–9918.
- (81) Iqbal, N.; Jung, J.; Park, S.; Cho, E. J. Controlled Trifluoromethylation Reactions of Alkynes through Visible-Light Photoredox Catalysis. *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 549–552.
- (82) Wallentin, C. J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. J. Visible Light-Mediated Atom Transfer Radical Addition via Oxidative and Reductive Quenching of Photocatalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875–8884.

- (83) Yajima, T.; Ikegami, M. Metal-Free Visible-Light Radical Iodoperfluoroalkylation of Terminal Alkenes and Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2126–2129.
- (84) Xiao, Y.; Chun, Y. -K.; Cheng, S. -C.; Liu, R.; Tse, M. -K.; Ko, C. -C. Visible Light Photocatalytic Cross-Coupling and Addition Reactions of Arylalkynes with Perfluoroalkyl Iodides. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 8686–8693.
- (85) Behrends, I.; Bähr, S.; Czekelius, C. Perfluoroalkylation of Alkenes by Frustrated Lewis Pairs. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17177–17181.
- (86) Helmecke, L.; Spittler, M.; Schmidt, B. M.; Czekelius, C. Metal-Free Iodoperfluoroalkylation: Photocatalysis versus Frustrated Lewis Pair Catalysis. *Synthesis* **2021**, *53*, 123–134.
- (87) Besset, T.; Poisson, T.; Pannecoucke, X. Direct Vicinal Difunctionalization of Alkynes: An Efficient Approach Towards the Synthesis of Highly Functionalized Fluorinated Alkenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2765–2789.
- (88) Goumans, T. P. M.; Alem, V. K.; Lodder, G. Photochemical Generation and Structure of Vinyl Radicals. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 435–443.
- (89) Metzger, J. O.; Blumenstein, M. Stereoselectivity of the Thermally Initiated Free-Radical Chain Addition of Cyclohexane to 1-Alkynes. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2493–2499.
- (90) Galli, C.; Guarnieri, A.; Koch, H.; Mencarelli, P.; Rappoport, Z. Effect of Substituents on the Structure of the Vinyl Radical: Calculations and Experiments. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4072–4077.
- (91) Wada, N.; Tokumaru, K.; Simamura, O. Decomposition of cis- and trans- α -Phenylcinnamoyl Peroxide and t-Butyl cis- and trans- α -Phenylperoxycinnamate. Stereochemistry of 1,2-Diphenylvinyl Radical. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 1112–1118.
- (92) Samimura O. *Topics in Stereochemistry, Volume 4*; John Wiley & Sons, 1969.
- (93) Evans, P. A.; Manangan, T. Stereoselective Synthesis of Cyclic Ethers Using Vinylogous Sulfonates as Radical Acceptors: Effect of E/Z Geometry and Temperature on Diastereoselectivity. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4523–4528.
- (94) Fessenden, R. W.; Schuler, R. H. Electron Spin Resonance Studies of Transient Alkyl Radicals. *J. Chem. Phys.* **1963**, *39*, 2147–2195.
- (95) Jenkins, P. R.; Symons, M. C. R.; Booth, S. E.; Swain, C. J. Why Is Vinyl Anion Configurationally Stable but a Vinyl Radical Configurationally Unstable? *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3543–3546.
- (96) Guerra, M. Theoretical Study on the Effect of α -Substituents on the Properties of Vinyl Radicals. *Res. Chem. Intermed.* **1996**, *22*, 369–379.
- (97) Griller, D.; Cooper, J. W.; Ingold, K. U. Kinetic Applications of Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy. XVIII. Persistent Vinyl, Alkyl, and Allyl Radicals. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4269–4275.
- (98) Rhodes, C. J.; Roduner, E. Muonated Radicals Formed from Phenyl- and Silyl-Substituted Acetylenes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, *2*, 1729–1733.
- (99) Ohno, M.; Ishizaki, K.; Eguchi, S. Synthesis of Adamantane Derivatives by Bridgehead Radical Addition to Electron-Deficient Unsaturated Bonds. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1285–1288.
- (100) Ohnuki, T.; Yoshida, M.; Simamura, O.; Fukuyama, M. The Stereochemistry of the Intermediate Vinylic Radical in the Radical Cyclization of 6-Halo-1-Phenyl-1-Hexynes. Evidence for Linear 1-Phenylvinylic Radicals. *Chem. Lett.* **1972**, *1*, 999–1004.
- (101) Korth, H. G.; Luszyk, J.; Ingold, K. U. Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopic Study of the Radicals Formed during the Photodecomposition of Some Bis(alkenoyl) Peroxides, a Bis(alkenoyl) Peroxide and Some Peroxydicarbonates. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, *2*, 1997–2007.
- (102) Neilson, G. W.; Symons, M. C. R. Radicals Formed from Acetylenes by High Energy Radiation and Hydrogen Atom Bombardment: An Electron Spin Resonance Study. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1973**, 1405–1410.
- (103) Mayer, P. M.; Parkinson, C. J.; Smith, D. M.; Radom, L. An Assessment of Theoretical Procedures for the Calculation of Reliable Free Radical Thermochemistry: A Recommended New Procedure. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 604–615.
- (104) Singer, L. A.; Chen, J. Solvent Stereoselectivities in Hydrogen Atom Transfer to the α -Phenyl- β -Methylvinyl Radical. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4849–4854.
- (105) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions: Concepts, Guidelines and Synthetic Applications*; John Wiley & Sons, 1995.
- (106) Giese, B.; González-Gómez, J. A.; Lachhein, S.; Metzger, J. O. Influence of H-Donor and Temperature on the Stereoselectivity of Radical Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 479–480.
- (107) Giese, B. The Stereoselectivity of Intermolecular Free Radical Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 969–980.
- (108) Kampmeier, J. A.; Fantazier, R. M. Vinyl Radicals. II. The Thermal Decomposition of t-Butyl cis- and trans- α,β -Dimethylpercinnamates. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1959–1964.
- (109) Kopchik, R. M.; Kampmeier, J. A. Vinyl Radicals. IV. The Stereochemistry of the Free-Radical Addition

- of Chloroform to Alkylacetylenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6733–6741.
- (110) Patai, S.; Rappoport, Z. *Triple-Bonded Functional Groups (1983): Supplement C: Part 1, Volume 1*. John Wiley & Sons, 1983.
- (111) Giese, B.; Lachhein, S. Addition of Alkyl Radicals to Alkynes: Distinction between Radical and Ionic Nucleophiles. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 768–775.
- (112) Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. Palladium-Catalyzed Carboalkoxylation of Aryl, Benzyl, and Vinylic Halides. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318–3326.
- (113) Hu, Y.; Liu, J.; Lu, Z.; Luo, X.; Zhang, H.; Lan, Y.; Lei, A. Base-Induced Mechanistic Variation in Palladium-Catalyzed Carbonylation of Aryl Iodides. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3153–3158.
- (114) Ozawa, F.; Kawasaki, N.; Okamoto, H.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. Mechanisms of Double and Single Carbonylation Reactions of Aryl Iodides Catalyzed by Palladium Complexes To Give α -Keto Esters and Esters. *Organometallics* **1987**, *6*, 1640–1651.
- (115) Mägerlein, W.; Beller, M.; Indolese, A. F. Palladium-Catalyzed Carbonylation of Aryl Halides—a Detailed Investigation of the Alkoxy-carbonylation of 4-Bromoacetophenone. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2000**, *156*, 213–221.
- (116) Ozawa, F.; Soyama, H.; Yanagihara, H.; Aoyama, I.; Takino, H.; Izawa, K.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. Palladium-Catalyzed Double Carbonylation of Aryl Halides to Give α -Keto Amides. Mechanistic Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3235–3245.
- (117) Corey, E. J.; Hegedus, L. S. Base-Catalyzed Carboxylation of Organic Halides by Nickel Carbonyl in Protic Media. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1233–1234.
- (118) Chiusoli, G. P.; Dubini, M.; Ferraris, M.; Guerrieri, F.; Merzoni, S.; Mondelli, G. A Simple Method for the Carbonylation of Allylic Halides with Insertion of Acetylene. *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 2889–2890.
- (119) Cooke, M. P. Facile Conversion of Alkyl Bromides into Aldehydes Using Sodium Tetracarbonylferrate(–II). *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6080–6082.
- (120) Collman, J. P.; Winter, S. R.; Clark, D. R. Selective Syntheses of Aliphatic Ketones Using Sodium Tetracarbonylferrate(–II). *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1788–1789.
- (121) Collman, J. P.; Winter, S. R.; Komoto, R. G. Selective Syntheses of Aliphatic Carboxylic Acids, Esters, and Amides Using Sodium Tetracarbonylferrate(–II). *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 249–250.
- (122) Yamashita, M.; Watanabe, Y.; Mitsudo, T.; Takegami, Y. The Reaction of Disodium Tetracarbonylferrate(–II) with Aldehydes. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 3597–3600.
- (123) Yamashita, M.; Mizushima, K.; Watanabe, Y.; Mitsudo, T.; Takegami, Y. Synthesis of Carboxylic Esters From Alkyl Halides and Alkoxides Using Pentacarbonyliron as a Carbonylating Reagent. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 1355–1358.
- (124) Odell, L. R.; Russo, F.; Larhed, M. Molybdenum Hexacarbonyl Mediated CO Gas-Free Carbonylative Reactions. *Synlett* **2012**, *23*, 685–698.
- (125) Åkerbladh, L.; Odell, L. R.; Larhed, M. Palladium-Catalyzed Molybdenum Hexacarbonyl-Mediated Gas-Free Carbonylative Reactions. *Synlett* **2019**, *30* (2), 141–155.
- (126) van Bonn, P.; Bolm, C.; Hernández, J. G. Mechanochemical Palladium-Catalyzed Carbonylative Reactions Using Mo(CO)₆. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2576–2580.
- (127) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Dasgupta, P. Oxalyl Chloride as Carbonyl Synthone in Pd-Catalyzed Carbonylations of Triarylbiorganotin and Triaryliodonium Organometallic Nucleophiles. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4975–4980.
- (128) Markovič, M.; Lopatka, P.; Koš, P.; Gracza, T. Zn-Mediated Reduction of Oxalyl Chloride Forming CO and Its Application in Carbonylation Reactions. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5618–5621.
- (129) Hansen, S. V. F.; Ulven, T. Oxalyl Chloride as a Practical Carbon Monoxide Source for Carbonylation Reactions. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2832–2835.
- (130) Mondal, K.; Halder, P.; Gopalan, G.; Sasikumar, P.; Radhakrishnan, K. V.; Das, P. Chloroform as a CO Surrogate: Applications and Recent Developments. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5212–5222.
- (131) Grushin, V. V.; Alper, H. Novel Palladium-Catalyzed Carbonylation of Organic Halides by Chloroform and Alkali. *Organometallics* **1993**, *12*, 3846–3850.
- (132) Wang, L.; Sun, W.; Liu, C. Recent Advances in Homogeneous Carbonylation Using CO₂ as CO Surrogate. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 353–362.
- (133) Bjerglund, K.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. Palladium-Catalyzed *N*-Acylation of Monosubstituted Ureas Using Near-Stoichiometric Carbon Monoxide. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3793–3799.
- (134) Zdjęcie dwukomorowego układu reakcyjnego pochodzi ze strony: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/743267?lang=pl®ion=PL>. Dostęp: 16 marca, 2021.
- (135) Friis, S. D.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. The Development and Application of Two-Chamber Reactors and Carbon Monoxide Precursors for Safe Carbonylation Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 594–605.
- (136) Ueda, T.; Konishi, H.; Manabe, K. Palladium-Catalyzed Reductive Carbonylation of Aryl Halides with

- N-Formylsaccharin as a CO Source. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8611–8615.
- (137) Ueda, T.; Konishi, H.; Manabe, K. Palladium-Catalyzed Fluorocarbonylation Using N-Formylsaccharin as CO Source: General Access to Carboxylic Acid Derivatives. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5370–5373.
- (138) Gehrtz, P.; Hirschbeck, V.; Fleischer, I. A Recyclable CO Surrogate in Regioselective Alkoxy carbonylation of Alkenes: Indirect Use of Carbon Dioxide. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12574–12577.
- (139) Carpentier, J. F.; Castanet, Y.; Brocard, J.; Mortreux, A.; Petit, F. A Novel and Convenient Method for Palladium-Catalyzed Alkoxy carbonylation of Aryl and Vinyl Halides Using HCO₂R/NaOR System. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4705–4708.
- (140) Ko, S.; Lee, C.; Choi, M. G.; Na, Y.; Chang, S. Chelation-Accelerated Sequential Decarbonylation of Formate and Alkoxy carbonylation of Aryl Halides Using a Combined Ru and Pd Catalyst. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1607–1610.
- (141) Ueda, T.; Konishi, H.; Manabe, K. Palladium-Catalyzed Carbonylation of Aryl, Alkenyl, and Allyl Halides with Phenyl Formate. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3100–3103.
- (142) Fujihara, T.; Hosoki, T.; Katafuchi, Y.; Iwai, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. Palladium-Catalyzed Esterification of Aryl Halides Using Aryl Formates without the Use of External Carbon Monoxide. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8012–8014.
- (143) Konishi, H.; Matsubara, M.; Mori, K.; Tokiwa, T.; Arulmozhiraja, S.; Yamamoto, Y.; Ishikawa, Y.; Hashimoto, H.; Shigeta, Y.; Tokiwa, H.; Manabe, K. Mechanistic Insight into Weak Base-Catalyzed Generation of Carbon Monoxide from Phenyl Formate and Its Application to Catalytic Carbonylation at Room Temperature without Use of External Carbon Monoxide Gas. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3592–3601.
- (144) Ueda, T.; Konishi, H.; Manabe, K. Trichlorophenyl Formate: Highly Reactive and Easily Accessible Crystalline CO Surrogate for Palladium-Catalyzed Carbonylation of Aryl/Alkenyl Halides and Triflates. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5370–5373.
- (145) Barré, A.; Tintaş, M. L.; Alix, F.; Gembus, V.; Papamicaël, C.; Levacher, V. Palladium-Catalyzed Carbonylation of (Hetero)Aryl, Alkenyl and Allyl Halides by Means of N-Hydroxysuccinimidyl Formate as CO Surrogate. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6537–6544.
- (146) Anderson, G. W.; Zimmerman, J. E.; Callahan, F. M. The Use of Esters of N-Hydroxysuccinimide in Peptide Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1839–1842.
- (147) Cline, G. W.; Hanna, S. B. The Aminolysis of N-Hydroxysuccinimide Esters. A Structure-Reactivity Study. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3087–3091.
- (148) Brussel, W., V.; van Sumere, C. F. N-Acylamino Acids and Peptides VI. A Simple Synthesis of N-acylglycines of the Benzoyl- and Cinnamyl Type. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 791–797.
- (149) Schmidt, B.; Franke, I.; Witteler, F. -J.; Binder, M. Synthesis of Cannabinoid Model Compounds. Part 3. (6aR, 10aR)-N-Ethyl- Δ^8 -tetrahydrocannabinol-18-amide and (6aR, 10aR, 17RS)-N-Ethyl-17-methyl- Δ^8 -tetrahydrocannabinol-18-amide and (6aR, 10aR)-17,18-Didehydro- Δ^8 -tetrahydrocannabinol. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2564–2571.
- (150) Li, Z.; García-Domínguez, A.; Nevado, C. Pd-Catalyzed Stereoselective Carboperfluoroalkylation of Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11610–11613.
- (151) He, Y.-T.; Wang, Q.; Li, L.-H.; Liu, X.-Y.; Xu, P.-F.; Liang, Y.-M. Palladium-Catalyzed Intermolecular Aryldifluoroalkylation of Alkynes. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5188–5191.
- (152) Liang, J.; Huang, G.; Peng, P.; Zhang, T.; Wu, J.; Wu, F. Palladium-Catalyzed Benzodifluoroalkylation of Alkynes: A Route to Fluorine-Containing 1,1-Diarylethylenes. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2221–2227.
- (153) Domański, S.; Chaładaj, W. A Broadly Applicable Method for Pd-Catalyzed Carboperfluoro-Alkylation of Terminal and Internal Alkynes: A Convenient Route to Tri- and Tetrasubstituted Olefins. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3452–3456.
- (154) Guo, W. H.; Zhao, H. Y.; Luo, Z. J.; Zhang, S.; Zhang, X. Fluoroalkylation-Borylation of Alkynes: An Efficient Method to Obtain (Z)-Tri- and Tetrasubstituted Fluoroalkylated Alkenylboronates. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 38–43.
- (155) Wang, S.; Zhang, J.; Kong, L.; Tan, Z.; Bai, Y.; Zhu, G. Palladium-Catalyzed anti-Selective Fluoroalkylboration of Internal and Terminal Alkynes. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5631–5635.
- (156) Domański, S.; Gatlik, B.; Chaładaj, W. Pd-Catalyzed Boroperfluoroalkylation of Alkynes Opens a Route to One-Pot Reductive Carboperfluoroalkylation of Alkynes with Perfluoroalkyl and Aryl Iodides. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5021–5025.
- (157) Israr, M.; Xiong, H.; Li, Y.; Bao, H. Copper(I)-Catalyzed Cyanoperfluoroalkylation of Alkynes. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7078–7083.
- (158) He, Y. T.; Li, L. H.; Wang, Q.; Wu, W.; Liang, Y. M. Synthesis of β -Difluoroalkylated Acrylonitriles in the Presence of Copper Powder. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5158–5161.

- (159) Wang, X.; Hu, J.; Ren, J.; Wu, T.; Wu, J.; Wu, F. Palladium-Catalyzed One-Pot Construction of Difluorinated 1,3-Enynes from α,α -Iododifluoroacetones and Alkynes. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 130715.
- (160) Qi, X.; Ai, H. J.; Cai, C. X.; Peng, J. B.; Zheng, F.; Wu, X. F. Palladium-Catalyzed Selective Synthesis of Perfluoroalkylated Enynes from Perfluoroalkyl Iodides and Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2940–2943.
- (161) Zhang, Y.; Ye, S.; Ji, M.; Li, L.; Guo, D.; Zhu, G. Copper-Catalyzed Radical Cascade Difluoromethylation/Cyclization of 2-(3-Arylpropioyl)benzaldehydes: A Route to Difluoromethylated Naphthoquinones. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6811–6818.
- (162) Zhang, P.; Ying, J.; Tang, G.; Zhao, Y. Phosphinodifluoroalkylation of Alkynes Using P(O)H Compounds and Ethyl Difluoroiodoacetate. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2054–2057.
- (163) Wang, Q.; Zheng, L.; He, Y. T.; Liang, Y. M. Regioselective Synthesis of Difluoroalkyl/Perfluoroalkyl Enones via Pd-Catalyzed Four-Component Carbonylative Coupling Reactions. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2814–2817.
- (164) Domański, S.; Staszewska-Krajewska, O.; Chaładaj, W. Pd-Catalyzed Carbonylative Carboperfluoroalkylation of Alkynes. Through-Space 13C–19F Coupling as a Probe for Configuration Assignment of Fluoroalkyl-Substituted Olefins. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7998–8007.
- (165) Wang, Q.; Jin, J. N.; Chen, X.; Wang, X. G.; Zhang, B. S.; Ma, J. W.; Liang, Y. M. Synthesis of Difluoroalkyl Unsaturated β -Amino Acid Derivatives Exclusively through Alkyne Difunctionalization. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14626–14636.
- (166) Bruno, N. C.; Buchwald, S. L. Synthesis and Application of Palladium Precatalysts That Accommodate Extremely Bulky Di-tert-Butylphosphino Biaryl Ligands. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2876–2879.
- (167) Bruno, N. C.; Tudge, M. T.; Buchwald, S. L. Design and Preparation of New Palladium Precatalysts for C-C and C-N Cross-Coupling Reactions. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 916–920.
- (168) Ingoglia, B. T.; Wagen, C. C.; Buchwald, S. L. Biaryl Monophosphine Ligands in Palladium-Catalyzed C–N Coupling: An Updated User’s Guide. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4199–4211.
- (169) Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; Coe, D. M.; O’Connor, S. P. Catalytic Enantioselective Cyclopropanation with Bis(halomethyl)zinc Reagents. I. Optimization of Reaction Protocol. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2215–2218.
- (170) Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. Evidence for the Structure of the Enantioactive Ligand in the Phosphine–Copper-Catalyzed Addition of Diorganozinc Reagents to Imines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6525–6528.
- (171) Hierso, J.-C. Indirect Nonbonded Nuclear Spin–Spin Coupling: A Guide for the Recognition and Understanding of “Through-Space” NMR J Constants in Small Organic, Organometallic, and Coordination Compounds. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4838–4867.
- (172) Mather, B. D.; Viswanathan, K.; Miller, K. M.; Long, T. E. Michael Addition Reactions in Macromolecular Design for Emerging Technologies. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 487–531.
- (173) Amatore, C.; Jutand, A.; M’Barki, M. A. Evidence of the Formation of Zerovalent Palladium from Pd(OAc)₂ and Triphenylphosphine. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009–3013.
- (174) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M’Barki, M. A. Rates and Mechanism of the Formation of Zerovalent Palladium Complexes from Mixtures of Pd(OAc)₂ and Tertiary Phosphines and Their Reactivity in Oxidative Additions. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818–1826.
- (175) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. Generation of Tertiary Phosphine-Coordinated Pd(0) Species from Pd(OAc)₂ in the Catalytic Heck Reaction. *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 2177–2180.
- (176) Chen, Q. Y.; Yang, Z. Y.; Zhao, C. X.; Qiu, Z. M. Studies on Fluoroalkylation and Fluoroalkoxylation. Part 28. Palladium(0)-Induced Addition of Fluoroalkyl Iodides to Alkenes: an Electron Transfer Process. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 563–567.
- (177) Rosevear, D. T.; Stone, F. G. A. Perfluoroalkyl Complexes of Palladium and Platinum. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 164–167.
- (178) Zuckerman, J. J.; Hagen, A. P. *Inorganic Reactions and Methods. Volume 11. The Formation of Bonds to Elements of Group IVB (C, Si, Ge, Sn, Pb) (Part 4)*. John Wiley & Sons, 1996.
- (179) Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Expanding Pd-Catalyzed C-N Bond-Forming Processes: The First Amidation of Aryl Sulfonates, Aqueous Amination, and Complementarity with Cu-Catalyzed Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653–6655.
- (180) Cargill, R. *Solubility Data Series: Carbon Monoxide*. Elsevier, 2013; Vol. 43.

