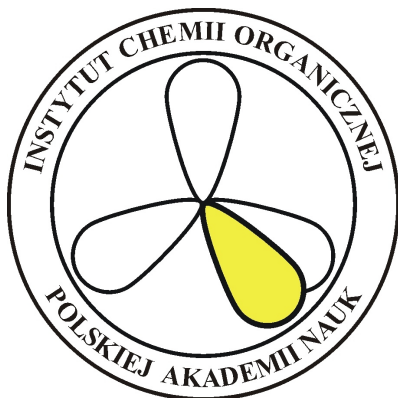


PRACA
DOKTORSKA

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK



Cezary Samojułowicz

Praca doktorska

*Trudne przypadki metatezy olefin: poszukiwanie
optymalnych warunków prowadzenia reakcji*

Praca przedstawiona Radzie Naukowej
Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Promotor:
prof. dr hab. inż. Karol Grela

Warszawa 2012



B. Org. 341 / 13

*Niniejsza praca powstała pod kierunkiem
prof. dr hab. Karola Greli, któremu pragnę
podziękować za wskazanie tematu i wszechstronną pomoc
przy wykonywaniu badań oraz ich opracowywaniu.*

Pracę wydrukowano i złożono dnia 11 września 2012 roku

*Pragnę dedykować swoją dysertację mojej cudownej żonie **Dorocie**,
dziękując jej za cierpliwość i wyrozumiałość okazaną mi podczas pisania niniejszej pracy.*

***Rodzicom i Siostram** za wsparcie w trudnych chwilach.*

Zespołowi III IChO PAN

za wspólną pracę, pokonywanie laboratoryjnych trudności dnia codziennego oraz nieustanne rozwiązywanie nawet najtrudniejszych zadań eksperymentalnych.

Dziękuję także wszystkim osobom spotkanym przed i w czasie doktoratu, od każdego z was na przestrzeni lat nauczyłem się wiele nowego i wyjątkowego, a doktorat w otoczeniu wielu z was był niezapomnianą przygodą. Dziękuję wam, że mogliśmy ją przeżyć razem. Chciałbym wymienić wszystkim razem, i każdemu z osobna podziękować, nikogo nie pomijając (jeśli o kimś zapomniałem proszę go o wybaczenie):

Michał Barbasiewicz, Michał Bieniek, Etienne Borré, Robert Bujok, Maciej Cabaj, Moira Ciardi, Wojciech Chaładaj, Justyna Czaban, Stefan Czarnocki, Rafał Gawin, Ewa Gronowska (Jabłonka), Łukasz Gułajski, Paweł Horeglad, Magdalena Jawiczuk, Renat Kadyrov, Anna Kajetanowicz (Wojtasiewicz), Radosław Kamiński, Mariusz Kędziorek, Jan Klajn, Marek Kluciar, Dariusz Kołoda, Maciej Korzyński, Joanna Krysiak, Wioletta Kośnik, Anna Kozłowska, Jan Lewtak, Anna Makal, Maura Malińska, Michał Michałak, Anna Michrowska, Aleksandra Pazio, Joanna Piechowska, Michał Pieczykolan, Bartosz Rakiel, Volodymyr Sashuk, Michał Smoleń, Adrian Sytniczuk, Anna Szadkowska, Grzegorz Szczepaniak, Paweł Śledź, Marcin Śniezek, Christian Torborg, Tomasz Wdowik, Andrzej Zarecki, Karolina Żukowska, Осман Аблялимов,

"Simplicity is the ultimate sophistication." -
- Leonardo da Vinci

INFORMACJE OGÓLNE

Część doświadczalna niniejszej pracy powstała w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w latach 2008-2011. Od października 2008 roku badania były finansowane ze środków projektu: „Nowatorskie zastosowanie aromatycznych faz fluorowanych w reakcjach katalizowanych kompleksami metali przejściowych i ligandów NHC” realizowanego w ramach programu „VENTURES” Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (Ventures/2008-1/5).



Zostałem dwukrotnym laureatem Mazowieckiego Stypendium Doktoranckiego w roku 2009 i 2011 przyznanego mi przez Samorząd Województwa Mazowieckiego.



W kwietniu 2012 zostałem laureatem stypendium dla młodych uczonych Fundacji na rzecz Nauki Polskiej „START 2012”.

Znaczna część wyników badań przedstawiona w niniejszej dysertacji została opublikowana w następujących artykułach:

1. C. Samojłowicz, M. Bieniek, A. Zarecki, R. Kadyrov, K. Grela, *Chem. Commun.*, **2008**, 6282–6284.
2. V. Sashuk, C. Samojłowicz, A. Szadkowska, K. Grela, *Chem. Commun.*, **2008**, 2468–2470.
3. T. Wdowik, C. Samojłowicz, M. Jawiczuk, A. Zarecki, K. Grela, *Synlett*, **2010**, 2931–2935.
4. C. Samojłowicz, K. Grela, *Arkivoc*, **2011** (IV), 71–81.
5. A. Szadkowska, C. Samojłowicz, K. Grela, *Pure Appl. Chem.*, **2011**, 83, 553–563.
6. C. Samojłowicz, E. Borré, M. Mauduit, K. Grela, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 1993–2002.
7. C. Samojłowicz, M. Bieniek, A. Pazio, A. Makal, K. Woźniak, A. Poater, L. Cavallo, J. Wójcik, K. Zdanowski, K. Grela, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 12981–12993.

Wyniki niniejszej pracy doktorskiej zostały zaprezentowane na konferencjach:

1. C. Samojłowicz, V. Sashuk, A. Szadkowska, K. Grela, „*Olefin Cross-Metathesis with Vinyl Halides*” JCF GDCh 10th Frühjahrssymposium, Rostock, Niemcy, 27-29 marca 2008, plakat
2. C. Samojłowicz, M. Bieniek, K. Grela „*Solvents Effect on the Rate of Ruthenium Catalysed Olefin Metathesis*” ISHC 16 (16th International Symposium on Homogenous Catalysis) Florencja, Włochy, 6-11 lipca 2008, plakat
3. C. Samojłowicz, M. Bieniek, R. Kadyrov, K. Grela „*A Remarkable Fluorinated Aromatic Solvents Effect on the Rate of Ruthenium Catalysed Olefin Metathesis*” YoungChem 2008 (6th International Congress of Young Chemists), Kraków, Polska, 15-19 października 2008, prezentacja ustna
4. C. Samojłowicz, M. Bieniek, R. Kadyrov, K. Grela „*The Doping Effect of Fluorinated Aromatic Solvent on the Rate of Ruthenium Catalyzed Olefin Metathesis*” JCF GDCh 11th Frühjahrssymposium, Essen, Niemcy, 11-15 marca 2009, plakat
5. C. Samojłowicz, M. Bieniek, R. Kadyrov, K. Grela „*The Doping Effect of Fluorinated Aromatic Solvent on the Rate of Ruthenium Catalyzed Olefin Metathesis*” ISOM 18 (18th International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry), Lipsk, Niemcy, 2-7 sierpnia 2009, prezentacja ustna
6. C. Samojłowicz, M. Bieniek, K. Grela „*The Doping Effect of Fluorinated Aromatic Solvent on the Rate of Ruthenium Catalyzed Olefin Metathesis*” JCF GDCh 12th Frühjahrssymposium, Getynga, Niemcy, 17-20 marca 2010, prezentacja ustna –
3 nagroda za najlepsze wystąpienie
7. C. Samojłowicz, M. Bieniek, K. Grela „*The Doping Effect of Fluorinated Aromatic Solvent on the Rate of Ruthenium Catalyzed Olefin Metathesis*” YoungChem 2010 (8th International Congress of Young Chemists), Reda, Polska, 6-10 października 2010, prezentacja ustna
8. C. Samojłowicz, M. Bieniek, K. Grela „*Doping Effect of Fluorinated Aromatic Solvent on the Rate of Ruthenium Catalyzed Olefin Metathesis*” 241st ACS National Meeting & Exposition Anaheim, USA, 27-31 marca 2011, plakat
9. C. Samojłowicz, E. Borré, M. Mauduit, K. Grela „*Microwave-Assisted Ruthenium Catalysed Olefin Metathesis in Fluorinated Aromatic Hydrocarbons: a Beneficial Combination*” ISOM 19 (19th International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry), Rennes, Francja, 10-15 lipca 2011, plakat
10. C. Samojłowicz, E. Borré, M. Mauduit, K. Grela „*Microwave-Assisted Ruthenium Catalysed Olefin Metathesis in Fluorinated Aromatic Hydrocarbons: a Beneficial Combination*” YoungChem 2011 (9th International Congress of Young Chemists), Kraków, Polska, 12-16 października 2011, prezentacja ustna

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW W PRACY:

Ac	– grupa acetylowa
AcOEt	– octan etylu
Ar	– grupa arylowa
ADMET	– polimeryzacja metatetyczna dienów acyklicznych (ang. <i>Acyclic Diene Metathesis Polymerization</i>)
Alkil	– grupa alkilowa
ATPH	– tris(2,6-difenylofenolan)glinu
b.d.	– brak danych
BHT	– 2,6-di- <i>tert</i> -butylo- <i>p</i> -krezol
Bn	– grupa benzylowa
Bu	– grupa butylowa
CM	– metateza krzyżowa (ang. <i>Cross Metathesis</i>)
Cy	– grupa cykloheksylowa
d	– dublet
DABCO	– 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktan
DCM	– dichlorometan (chlorek metylenu)
DCPD	– dicyklopentadien (ang. <i>dicyclopentadiene</i>)
DMF	– <i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	– dimetylosulfotlenek
DTAB	– bromek dodecylotrimetyloamoniowy
EA	– analiza elementarna (ang. <i>elemental analysis</i>)
EDG	– grupa elektronodonorowa (ang. <i>electron donating group</i>)
EI	– jonizacja elektronami
equiv.	– ekwiwalent
ESI	– jonizacja typu elektrospray
Et	– grupa etylowa
EWG	– grupa elektronoakceptorowa (ang. <i>electron withdrawing group</i>)
GC	– chromatografia gazowa (ang. <i>gas chromatography</i>)
h	– godzina
Hex	– grupa heksylowa
HOMO	– najwyższy zajęty orbital molekularny (ang. <i>highest occupied molecular orbital</i>)
HRMS	– spektrometria mas wysokiej rozdzielczości
ICP-MS	– spektrometria mas z plazmą indukcyjnie sprzężoną (ang. <i>inductively coupled plasma mass spectrometry</i>)
<i>i</i> -Pr	– grupa izopropylowa
IR	– spektroskopia w podczerwieni
$\bar{\nu}$	– stała sprzężenia
LUMO	– najniższy niezajęty orbital molekularny (ang. <i>lowest unoccupied molecular orbital</i>)
MW	– promieniowanie mikrofalowe (ang. <i>microwave irradiation</i>)

m	- multiplet
m.m.	- masa molowa
Me	- grupa metylowa
Mes	- grupa 2,4,6-trimetylofenylowa, mezytylowa (ang. <i>mesityl</i>)
MS	- spektrometria mas
Ms	- grupa metanosulfonylowa
NHC	- N-heterocykliczny karben (ang. <i>N-heterocyclic carbene</i>)
NMR	- spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
PDCPD	- polidicyklopentadien (ang. <i>polydicyclopentadiene</i>)
Ph	- grupa fenylowa
Pr	- grupa propylowa
PTS	- sebacynian polioksoetanylowo α -tokoferylowy (ang. <i>polyoxyethanyl α-tocopheryl sebacate</i>)
py	- pirydyna
q	- kwartet
RCM	- metatetyczne zamknięcie pierścienia (ang. <i>Ring Closing Metathesis</i>)
ROM	- metateza z otwarciem pierścienia (ang. <i>Ring Opening Metathesis</i>)
ROMP	- polimeryzacja metatetyczna z otwarciem pierścienia (ang. <i>Ring Opening Metathesis Polymerization</i>)
rt	- temperatura pokojowa (ang. <i>room temperature</i>)
δ	- przesunięcie chemiczne
s	- singlet
SDS	- dodecylosiarczan(VI) sodu
t	- tryplet
<i>t</i> -Am	- grupa <i>tert</i> -amylowa, 2-metylobutan-2-owa
TBS	- grupa <i>tert</i> -butylodimetylosililowa
TEMPO	- N-tlenek 2,2,6,6-tetrametylopiperydyny
Tf	- grupa trifluorometylosulfonowa
THF	- tetrahydrofuran
TLC	- chromatografia cienkowarstwowa (ang. <i>thin layer chromatography</i>)
TMS	- grupa trimetylosililowa
TOF	- częstotliwość cykli katalitycznych katalizatora (ang. <i>turn over frequency</i>)
Tol	- grupa 2-metylofenylowa, toлилowa (ang. <i>tolyl</i>)
TON	- ilość cykli katalitycznych katalizatora (ang. <i>turn over number</i>)
Ts	- grupa <i>p</i> -toluenosulfonowa
tt	- temperatura topnienia
tw	- temperatura wrzenia
v/v	- stosunek objętości użytych rozpuszczalników
ν	- długość falowa

Spis treści

Cel i założenia pracy.....	5
I. Przegląd literatury.....	9
1.1. Historia metatezy olefin.....	9
1.2. Mechanizm metatezy olefin.....	13
1.3. Homogeniczne katalizatory metatezy olefin.....	15
1.3.1. Kompleksy wolframu i molibdenu.....	16
1.3.2. Kompleksy rutenu.....	19
1.3.2.1. Alkilidenowe kompleksy typu Grubbsa.....	20
1.3.2.2. Alkilidenowe kompleksy typu indenylidenowego.....	23
1.3.2.3. Alkilidenowe kompleksy typu Hoveydy-Grubbsa.....	24
1.3.3. Mechanizm inicjacji alkilidenowych kompleksów rutenu.....	27
1.4. Rodzaje reakcji metatezy olefin.....	29
1.4.1. Metateza zamykania pierścienia.....	30
1.4.2. Metateza krzyżowa.....	32
1.4.3. Metateza alkeninów.....	35
1.4.4. Polimeryzacja.....	36
1.5. Warunki prowadzenie reakcji metatezy olefin.....	37
1.5.1. Rozpuszczalniki.....	38
1.5.1.1. Chlorowcowane alkany.....	38
1.5.1.2. Rozpuszczalniki aromatyczne.....	39
1.5.1.3. Etery i węglowodory.....	40
1.5.1.4. Węglany i estry.....	41
1.5.1.5. Roztwory wodne.....	42
1.5.1.6. Ciecze jonowe.....	45
1.5.1.7. Alifatyczne rozpuszczalniki fluorowane.....	48
1.5.1.8. Nadkrytyczny dwutlenek węgla.....	51
1.5.1.9. Reakcje bez rozpuszczalnika.....	52
1.5.2. Wpływ stężenia substratów na przebieg reakcji metatezy.....	53
1.5.3. Wpływ temperatury na przebieg reakcji metatezy.....	55
1.5.4. Sposób ogrzewania mieszaniny reakcyjnej.....	55
1.5.5. Wpływ czasu reakcji.....	58
1.5.5. Ilość katalizatora w reakcjach metatezy.....	58
1.5.5. Sposób dostarczania (pre)katalizatora.....	60
1.5.6. Dodatki wspomagające proces metatezy olefin.....	62
1.5.6.1. Sole miedzi.....	62
1.5.6.2. Chinony.....	64
1.5.6.3. Fenole.....	66
1.5.6.4. Kwasy Lewisa.....	67
1.5.6.5. Kwasy Brønsteda.....	73
1.5.6.6. Synteza cyklofanów.....	74
1.5.6.7. Synteza helicenów.....	76
1.6. Podsumowanie przeglądu literatury.....	77
II. Badania własne.....	79
2.1. Wprowadzenie.....	79
2.2. Optymalizacja reakcji metatezy poprzez dobór rozpuszczalników.....	80

2.2.1. Badanie reakcji RCM.....	80
2.2.1.1. Tworzenie dwupodstawionego wiązania podwójnego w reakcji RCM.....	80
2.2.1.2. Tworzenie trójpodstawionego wiązania podwójnego w reakcji RCM.....	81
2.2.1.3. Tworzenie czteropodstawionego wiązania podwójnego w reakcji RCM.....	82
2.2.2. Badanie przebiegu trudnej reakcji RCM w czasie.....	85
2.2.3. Badanie czasu aktywności (pre)katalizatorów w reakcji RCM.....	87
2.2.4. Badanie cykloizomeryzacji alkeninów	88
2.2.4. Badanie reakcji metatezy krzyżowej.....	89
2.2.5. Wykorzystanie optymalizowanych warunków reakcji do otrzymywania związków wielofunkcyjnych.....	92
2.2.5.1. Reakcje RCM w aromatycznych rozpuszczalnikach fluorowanych.....	92
2.2.5.2. Reakcje CM w aromatycznych rozpuszczalnikach fluorowanych.....	94
2.2.5.3. Poprawa rozpuszczalności związków organicznych w rozpuszczalnikach fluorowanych. Reakcje metatezy związków o działaniu biologicznym.....	96
2.3. Próby wyjaśnienia wpływu aromatycznych rozpuszczalników fluorowanych na przebieg reakcji metatezy.....	100
2.3.1. Wpływ aromatycznych rozpuszczalników fluorowanych na kompleksy pierwszej generacji.....	100
2.3.2. Próba korelacji aktywności kompleksów rutenu z właściwościami fizyko-chemicznymi medium reakcyjnego.....	101
2.3.3. Efekt różnych dodatków zewnętrznych na przebieg reakcji RCM.....	102
2.3.4. Badanie wpływu mieszaniny rozpuszczalników na przebieg reakcji RCM.....	104
2.3.5. Badanie wpływu gazu obojętnego na przebieg reakcji RCM.....	105
2.3.6. Rentgenowska analiza strukturalna kompleksów rutenu.....	106
2.3.6.1. Analiza kryształów typu Hoveydy zawierających perfluorobenzen.....	106
2.3.6.2. Analiza kryształów typu Grubbsa zawierających perfluorobenzen.....	108
2.3.7. Badanie stabilności kompleksów Grubbsa w roztworach perfluorobenzenu.....	111
2.3.8. Obliczenia oddziaływań kompleksów rutenu z rozpuszczalnikami.....	112
2.4. Badanie trudnych reakcji metatezy wspomaganych promieniowaniem mikrofalowym.....	115
2.4.1. Badane reakcje RCM.....	115
2.4.2. Badania reakcji cykloizomeryzacji alkeninów.....	120
2.4.3. Badania reakcji CM.....	123
2.4.4. Modyfikacje związków pochodzenia naturalnego na drodze metatezy.....	127
2.5. Optymalizacja otrzymywania halogenków winylowych.....	130
2.6. Optymalizacja otrzymywania β,γ -nitroolefin.....	138
2.7. Podsumowanie badań własnych.....	145
III. Część eksperymentalna.....	147
3.1. Aparatura i metody analityczne.....	147
3.2. Reakcje metatezy z wykorzystaniem konwencjonalnego ogrzewania.....	149
3.2.1. Wstęp.....	149
3.2.2. Procedura ogólna reakcji metatezy RCM.....	150
3.2.3. Procedura ogólna reakcji cykloizomeryzacji alkeninów.....	151
3.2.4. Procedura ogólna reakcji krzyżowej metatezy.....	152
3.2.5. Procedura ogólna badania przebiegu reakcji RCM	153
3.2.6. Otrzymywanie cyklopent-3-en-1,1-dikarboksylanu dietylu (50).....	153
3.2.7. Otrzymywanie S-tleneku-2,5-dihydrotiofenu (169).....	153
3.2.8. Otrzymywanie 3-metylocyklopent-3-en-1,1-dikarboksylanu dietylu (170).....	154
3.2.9. Otrzymywanie 3,4-dimetylo-2,5-dihydro-1-[(4-metylofenylo)sulfonylo]-1H-pirolu	

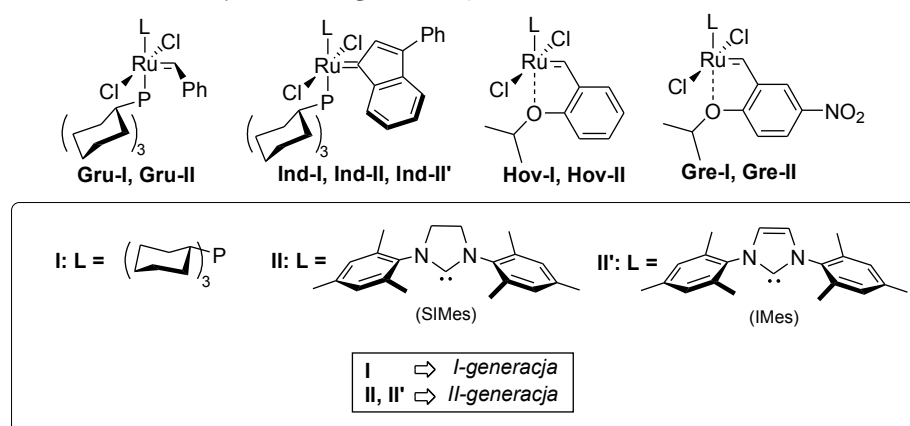
(172).....	154
3.2.10. Otrzymywanie 3,4-dimetylocyklopent-3-en-1,1-dikarboksylanu dietylu (174).....	154
3.2.11. Otrzymywanie pochodnej izopulegolu (175).....	155
3.2.12. Cyklizacja pochodnej izopulegolu (176).....	155
3.2.13. Otrzymywanie 2-allilo-2-benzenosulfonylopent-4-enoinianu etylu (175).....	156
3.2.14. Otrzymywanie 1-benzenosulfonylcyklopent-3-enekarboksylanu etylu (176).....	157
3.2.15. Otrzymywanie 4-metylo-2,2-difenylo-3-winylo-2,5-dihydrofuranu (178).....	158
3.2.16. Otrzymywanie 8-(acetoksy)-6-metylo-6-okteonianu izopropylu (180).....	158
3.2.17. Otrzymywanie 7-[1-(tert-butylo)-1,1-dimetylsilyl]oksy-2-metylohept-2-ennitrylu (182).....	159
3.2.18. Otrzymywanie tert-butylo-dimetylo-(7-benzylsulfinylhept-5-enyloksy)silanu (184).....	159
3.2.19. Otrzymywanie pochodnej witaminy D2 (185).....	160
3.2.20. Cyklizacja pochodnej witaminy D2 (186).....	161
3.2.21. Cyklizacja pochodnej sklareolu (188).....	162
3.2.22. Cyklizacja pochodnej β -laktamu (190).....	162
3.2.23. Otrzymywanie pochodnej androsteronu (191).....	163
3.2.24. Funkcjonalizacja pochodnej androsteronu (192).....	164
3.2.25. Homo-metateza pochodnej androsteronu (193).....	165
3.2.26. Funkcjonalizacja pochodnej estronu (195).....	166
3.2.27. Otrzymywanie pochodnej moksyflokscyny (196).....	167
3.2.28. Funkcjonalizacja pochodnej moksyflokscyny (197).....	167
3.2.29. Otrzymywanie fluorowanej pochodnej kwasu fusydowego (198).....	168
3.2.30. Funkcjonalizacja fluorowanej pochodnej kwasu fusydowego (199).....	170
3.2.31. Otrzymywanie fluorofilowej pochodnej estronu	171
3.2.32. Otrzymywanie fluorofilowej pochodnej estradiolu (202).....	172
3.2.33. Funkcjonalizacja pochodnej estradiolu (201).....	173
3.2.34. Funkcjonalizacja fluorofilowej pochodnej estradiolu (203).....	174
3.2.35. Funkcjonalizacja pochodnej estradiolu (204).....	175
3.2.36. Funkcjonalizacja fluorowanej pochodnej estradiolu (205).....	175
3.2.37. Otrzymywanie pochodnej kwasu fusydowego (206).....	176
3.3. Reakcje metatezy z wykorzystaniem ogrzewania mikrofalowego.....	177
3.3.1. Wstęp.....	177
3.3.2. Procedura ogólna reakcji RCM w reaktorze mikrofalowym oraz w łaźni olejowej.....	178
3.3.3. Procedura ogólna reakcji cykloizomeryzacji alkeninów w reaktorze mikrofalowym	178
3.3.4. Procedura ogólna reakcji CM w reaktorze mikrofalowym oraz w łaźni olejowej.....	179
3.3.5. Otrzymywanie laktonu (209).....	180
3.3.6. Otrzymywanie chlorowcowanej cyklicznej pochodnej malonianu (211).....	180
3.3.7. Otrzymywanie amidu (212).....	181
3.3.8. Otrzymywanie laktamu (213).....	182
3.3.9. Otrzymywanie chlorowcowanego eteru (214).....	183
3.3.10. Cykloizomeryzacja prowadząca do dienu endo (215).....	183
3.3.11. Otrzymywanie pochodnej cyklobutenu (217).....	184
3.3.12. Otrzymywanie olefiny (219).....	185
3.3.13. Otrzymywanie olefiny (220).....	185
3.3.14. Otrzymywanie olefiny (222).....	186
3.3.15. Otrzymywanie olefiny (224).....	187
3.3.16. Funkcjonalizacja S-(+)-karwonu (225).....	188
3.3.17. Funkcjonalizacja chryszantemianu etylu (227).....	189

3.3.18. Otrzymywanie dienu (228).....	189
3.3.19. Cyklizacja pochodnej sklareoidu (229).....	190
3.4. Otrzymywanie halogenków winylowych w metatezie krzyżowej.....	191
3.4.1. Wstęp.....	191
3.4.2. Procedura ogólna optymalizacji reakcji CM z 1,2-dichloroetenem.....	191
3.4.3. Otrzymywanie 1-[(E,Z)-2-chloroetenilo]-4-metoksybenzenu (230a).....	192
3.4.4. Otrzymywanie 4-[(E,Z)-2-chloroetenilo]-tert-butylobenzenu (230b).....	193
3.4.5. Otrzymywanie 4-[(E,Z)-2-chloroetenilo]-chlorometylobenzenu (230c).....	193
3.4.6. Otrzymywanie [(E,Z)-3-chloropropenylo]-benzenu (230d).....	194
3.4.7. Otrzymywanie sulfidu (E,Z)-2-chloroeteniloetylowego (230e).....	195
3.4.8. Otrzymywanie sulfidu [(Z)-2-chloroetenilo]fenylowego (230f).....	195
3.4.9. Otrzymywanie sulfidu benzylo-(Z)-2-chloroeteniloetylowego (230g).....	196
3.4.10. Otrzymywanie eteru tert-butyldimetylosililowo-(5-E,Z)-6-chloroheks-5-enyloвого (230h).....	197
3.4.11. Otrzymywanie (1-E,Z)-10-bromo-1-chloro-1-decenu (230i).....	197
3.4.12. Otrzymywanie 1-[(Z)-2-chloroetenilo]-2-pirolidonu (230j).....	198
3.4.13. Otrzymywanie 2-H-(2-E,Z)-chloroperdeuterostyrenu (230k).....	199
3.4.14. Otrzymywanie 1-(4-chlorobuta-1,3-dienylo)-4-metoksybenzenu (230l).....	199
3.4.15. Otrzymywanie (1-E,Z)-1,10-dibromodec-1-enu (231).....	200
3.5. Otrzymywanie β,γ -nitroalkenów w metatezie krzyżowej.....	201
3.5.1. Wstęp.....	201
3.5.2. Procedura optymalizacji reakcji CM z 3-nitropropenem.....	201
3.5.3. Otrzymywanie eteru tert-butyldimetylosililowo-(5-E, Z)-7-nitrohept-5-enyloвого (232a).....	202
3.5.4. Otrzymywanie (2-E,Z)-1-nitropentadec-2-enu (232b).....	202
3.5.5. Otrzymywanie (2-E,Z)-1-nitro-4-fenylobut-2-enu (232c).....	203
3.5.6. Otrzymywanie (2-E,Z)-1-nitro-6,7-epoksyhept-2-enu (232d).....	204
3.5.7. Otrzymywanie [(2-E,Z)-4-nitrobut-2-enyl]malonianu dietylu (232e).....	205
3.5.8. Otrzymywanie (2-E,Z)-11-bromo-1-nitroundec-2-enu (232f).....	205
3.5.9. Otrzymywanie (5-E,Z)-7-nitrohept-5-enoianu metylu (232g).....	206
3.5.10. Otrzymywanie (5-E,Z)-7-nitrohept-5-en-2-onu (232h).....	207
3.5.11. Otrzymywanie (5-E)-5-metylo-7-nitrohept-5-en-2-onu (232l).....	207
3.5.12. Otrzymywanie nitronianowego kompleksu rutenu (233).....	208
4. Piśmiennictwo.....	210

Cel i założenia pracy

Tworzenie nowego wiązania węgiel-węgiel ma niebagatelne znaczenie w syntezie organicznej złożonych cząsteczek. Synteza wielofunkcyjnych molekuł o pożądanych właściwościach, szczególnie: produktów naturalnych, związków o działaniu biologicznym, farmakologicznym, środków ochrony roślin, polimerów czy związków zapachowych; wymusza ciągle poszukiwanie nowych oraz ulepszanie już istniejących metod syntetycznych. Praca ze złożonymi, często nietrwałymi związkami, wymaga wyboru takich transformacji chemicznych, które zachodzą z wysoką wydajnością i selektywnością w możliwie łagodnych warunkach. We współczesnej chemii organicznej pilnie poszukiwane są metody i odczynniki syntetyczne, które przyczyniają się do zmniejszenia ilości etapów, podwyższenia całkowitej wydajności syntezy oraz zwiększenia jej selektywności bez konieczności stosowania grup zabezpieczających.¹

Jedną z nowoczesnych, efektywnych i ciągle rozwijających się metod syntezy jest reakcja metatezy olefin. Reakcja ta została odkryta w drugiej połowie ubiegłego stulecia, a burzliwy jej rozwój (wyrazem którego są stabilne homogeniczne katalizatory metatezy olefin, Schemat 1), doprowadził do stosowania reakcji metatezy olefin jako standardowego narzędzia laboratoryjnego modyfikacji wiązania C=C w syntezie organicznej.¹



Schemat 1. Najpopularniejsze, handlowo dostępne rutenowe (pre)katalizatory metatezy

W 2005 roku Szwedzka Królewska Akademia Nauk potwierdziła znaczenie tej tezy, przyznając Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii dla Y. Chauvina, R. R. Schrocka oraz R. H. Grubbsa za „rozwój metatezy olefin w syntezie organicznej” (Schemat 2).²

Początki reakcji metatezy olefin sięgają lat 60-ych XX wieku. Historycznie metateza olefin wywodzi się z odkrycia heterogenicznych katalizatorów na bazie tlenków tytanu, wolframu,

¹ R. H. Grubbs (Ed.), *Handbook of Metathesis*, 2003 Wiley-VCH, Weinheim, Niemcy

² http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/advanced-chemistryprize2005.pdf

molibdenu oraz renu. Metateza wymagała ówczasie stosowania temperatur rzędu 400°C, co ograniczało jej zastosowanie wyłącznie do prostych alkenów (często gazowych), uniemożliwiając zastosowanie tej transformacji w syntezie bardziej złożonych cząsteczek.¹

„for the development of the metathesis method in organic synthesis”



Yves Chauvin

Robert Howard Grubbs

Richard Royce Schrock

Schemat 2. Laureaci Nagrody Nobla w dziedzinie chemii z 2005 roku³

Współcześnie, spośród wielu znanych kompleksów metali promujących reakcję metatezy, kompleksy rutenowe są najczęściej używanymi katalizatorami, ze względu na ich wysoką stabilność, dużą tolerancję grup funkcyjnych, szeroki zakres zastosowań temperaturowych oraz kompatybilność ze środowiskiem wodnym i brak konieczności użycia gazu obojętnego. Bardzo ważnym czynnikiem nieustannego rozwoju metatezy olefin jest ciągle poszukiwanie nowych efektywnych katalizatorów, pozwalających na przeprowadzenie wymienionego procesu w łagodnych warunkach reakcji w sposób wydajny i selektywny. Wiele grup badawczych skupiło się na poszukiwaniu zależności pomiędzy strukturą katalizatora a jego aktywnością. Doprowadziło to do odkrycia wielu doskonałych katalizatorów dedykowanych konkretnym aplikacjom syntetycznym, tj.: reakcjom polimeryzacji (ROMP i ADMET), transformacjom enancjo- i diastereo-selektywnym, procesom nisko- oraz wysokotemperaturowym, itp. Pomimo wielu nowych doskonałych katalizatorów metatezy olefin, najbardziej popularne i szeroko stosowane pozostają niezmiennie od kilkunastu lat te same struktury alkilidenu kompleksów rutenowych (Schemat 1).⁴ Swego rodzaju konserwatyzm środowiska syntetyków-organików, spowodowany jest tym, że grupy badawcze zajmujące się na co dzień syntezą (w tym również totalną) traktują metatezę jako „handlowo dostępne narzędzie”. Wielu eksperymentatorów sięgających po narzędzie metatezy olefin, nie modyfikuje struktur dobrze poznanych handlowo dostępnych katalizatorów na drodze inżynierii ligandów w celu poprawy ich właściwości. Wielu spośród tych naukowców zdecydowanie preferuje stosować dobrze poznane gotowe rozwiązania

³ Źródło zdjęć – internet: Zdjęcie Y. Chauvina: fot. Hans Mehlin, © Nobel Media AB 2005.
Zdjęcie R. H. Grubbsa: © California Institute of Technology.
Zdjęcie R. R. Schrocka: © L. Barry Hetherington.

⁴ IUPAC zaleca określenie *kompleksy alkilidenu* dla związków metalorganicznych posiadających wiązanie podwójne metal-węgiel o charakterze karbenu Schrocka, zamiast często stosowanych określeń: *kompleksy karbenów* bądź *kompleksowe karbeny*.

obecne już w literaturze naukowej.⁵

Alternatywną dla modyfikacji struktury katalizatora metodą jest optymalizacja trudnych reakcji metatezy olefin przy użyciu niezmodyfikowanych, handlowo dostępnych katalizatorów rutenowych, zmieniając jedynie warunki prowadzenia procesu, w szczególności:

- 1) rozpuszczalnik
- 2) stężenie
- 3) temperaturę
- 4) sposób ogrzewania
- 5) sposób dostarczenia katalizatora
- 6) użycie dodatków do reakcji

W drodze optymalizacji reakcji metatezy można skutecznie zrealizować procesy, które były uważane do tej pory za bardzo trudne lub nawet niemożliwe do przeprowadzenia, np.: wydajne tworzenie czteropodstawionego wiązania podwójnego węgiel-węgiel w reakcji RCM, tworzenie trójpodstawionego wiązania węgiel-węgiel w reakcji CM, reakcje metatezy z udziałem olefin bogatych lub ubogich w elektrony, halogenków winylowych, synteza makrocyclicznych alkenów oraz układów z naprężonymi pierścieniami.

Nowoczesne aplikacje metatezy olefin coraz bardziej zmieniają poglądy chemików organicznych dotyczące tej reakcji, dzięki czemu staje się ona coraz powszechniej stosowaną metodą syntetyczną. Do pewnego czasu standardem było stosowanie katalizatora w prostych reakcjach modelowych w ilości 1-5%mol, co obecnie jest coraz rzadziej spotykaną praktyką w literaturze naukowej. Spowodowane jest to rosnącą ceną kosztownych kompleksów rutenu (szacuje się, że rezerwy tego cennego metalu wynoszą na kuli ziemskiej zaledwie 5000 ton, a jego roczne wydobycie to 12 ton),⁶ jak również toksycznością pozostałości rozpadu katalizatora w produkcie końcowym. Coraz głośniejsze mówi się również o przemysłowych możliwościach transformacji olejów roślinnych (np. oleinianu metylu) na drodze metatezy olefin do krótkich alkenów wykorzystywanych później w przemyśle. Ceny katalizatorów metatezy są natomiast kluczowym elementem w bilansie ekonomicznym procesów w wielkoskalowej syntezie olefin ze źródeł odnawialnych. W takich sytuacjach zmniejszenie ilości użytego katalizatora (nawet w ułamku części procenta) ma niebagatelny wpływ na cenę finalnego produktu.

⁵ J. Cossy, S. Arseniyadis, C. Meyer, (Eds.) *Metathesis in Natural Product Synthesis*, 2010, Wiley-VCH, Weinheim, Niemcy.

⁶ J. Emsley, "Ruthenium" *Nature's Building Blocks: An A-Z Guide to the Elements*. 2003 Oxford University Press, Oxford, Wielka Brytania, 368-370.

Drugi aspekt, czyli toksyczność rutenu oraz wyśrubowane normy odnośnie zawartości tego pierwiastka w finalnym produkcie farmaceutycznym (obecnie jest to 10 ppm Ru), spowodowały konieczność zmniejszania ilości używanego katalizatora w reakcjach modelowych, aby móc sprostać warunkom stawianym przez przemysł farmaceutyczny w syntezie związków biologicznie aktywnych.⁷

Głównym celem badawczym jaki sobie postawiłem była optymalizacja „trudnych” reakcji metatezy olefin przy zastosowaniu niezmodyfikowanych, dobrze poznanych i handlowo dostępnych, alkilidenowych kompleksów rutenu. Wyniki pracy eksperymentalnej wykonanej przeze mnie w czasie studiów doktoranckich IChO PAN w latach 2008-2011 zostały w przeważającej większości opublikowane w 7 artykułach, a w przedstawionej dysertacji podzielone w zależności od sposobu modyfikacji warunków reakcji: zmiany rozpuszczalników, sposobu ogrzewania, sposobu dostarczenia katalizatora oraz dodatków zewnętrznych do reakcji metatezy.

Początkowe wyniki procesu optymalizacji z udziałem znanych związków modelowych, potwierdzałem w reakcjach złożonych wielofunkcyjnych cząsteczek, pochodnych związków naturalnych i biologicznie aktywnych.

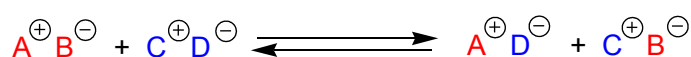
W celu utrzymania klasycznego układu dysertacji oraz łatwego zrozumienia przeprowadzonych przeze mnie badań laboratoryjnych, pierwszy rozdział poświęcony jest przeglądowi aktualnego stanu wiedzy na temat reakcji metatezy olefin, a kolejne badaniom własnym oraz pracy eksperymentalnej.

⁷ a) J. W. Morzycki, *Steroids*, **2011**, 76, 949–966; b) I. Dragutan, V. Dragutan, A. Demonceau, *RSC Advances*, **2012**, 2, 719–736.

I. Przegląd literatury

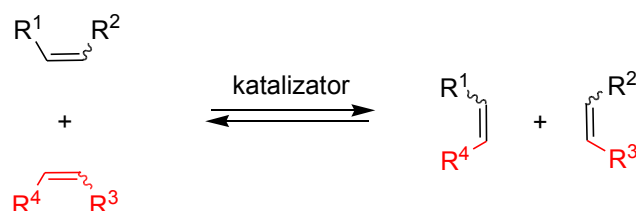
1.1. Historia metatezy olefin

Geneza słowa metateza wywodzi się z greckiego „μετάθεσις” (ang. *metathesis*) oznaczającego zamianę miejscami, transpozycję, przestawienie. W sensie chemicznym terminem metateza określa się ogólnie reakcje podwójnej wymiany. W tym więc znaczeniu o reakcji metatezy można mówić w przypadku wymiany jonów w roztworze zawierającym sole (tzw. reakcja podwójnej wymiany, Schemat 3).



Schemat 3. Wymiany jonów w roztworze

Niemniej jednak współcześnie termin metateza odnosi się niemal wyłącznie do określenia reakcji z udziałem olefin, w której dwa fragmenty =CH-R^x w olefinie mogą zostać wymienione tak, by utworzyć dwa nowe alkeny (Schemat 4).⁸ W niniejszej dysertacji termin metateza odnosi się jedynie do równowagowej reakcji katalitycznej transalkilidowania, w wyniku której następuje rozpad podwójnego wiązania C=C alkenu i ponowne jego utworzenie:



Schemat 4. Metateza olefin

Pierwsza obserwacja procesu metatezy propenu w wysokich temperaturach została odnotowana już w 1931 roku i opisana przez Schneidera i Frolicha.⁹ Autorzy zaprezentowali pirolityczną konwersję propenu prowadzącą do etenu i butenu w temperaturze bliskiej 1000 K. Reakcja ta nie była jednak katalitycznym wariantem metatezy olefin.⁹

Katalityczna metateza olefin została odkryta jednocześnie w kilku różnych laboratoriach przemysłowych, podczas badań nad zupełnie innymi zagadnieniami. Powstało kilka patentów na ten temat zanim jeszcze chemicy uświadomili sobie, że odkryto nowy typ reakcji. Wiele początkowych wyników pochodzi z prac nad poznaniem oddziaływania metali przejściowych na

⁸ J. Handzlik, J. Ogonowski, *Metateza Olefin*, 1998, Kraków, i literatura tam cytowana.

⁹ V. Schneider, P. K. Frolich, *Ind. Eng. Chem.*, 1931, 23, 1405

bazie rozszerzenia wyników Zieglera-Natty, dotyczących katalitycznych własności związków metaloorganicznych.¹⁰ Pierwsza wzmianka dotycząca katalitycznej reakcji metatezy pochodzi z lat 50-tych XX wieku.

W 1954 roku Anderson i Merckling (z koncernu DuPont) opisali pierwszą katalityczną reakcję metatezy na przykładzie polimeryzacji norbornenu w obecności TiCl_4 , prowadzącą do krystalicznego polinorbornenu.¹¹ Wkrótce po tym, Eluerto (pracujący w tej samej firmie) zaobserwował konwersję propylenu do etenu i but-2-enu. Nastąpiło to w trakcie badań dotyczących polimeryzacji propylenu wobec katalizatora $\text{MoO}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$.¹² Szczegółowa analiza struktury otrzymanego polimeru wykazała, że częściowo jest on kopolimerem propylenowo-etylenowym, zaś w strumieniu produktów gazowych wykryto etylen i but-2-en.

Otrzymane rezultaty były wówczas zaskakujące i wykraczające poza znaną chemię. Domyślano się jedynie, że katalitycznymi centrami aktywnymi mogą być formy typu karbenowego, ale nawet w ten sposób nie potrafiono wyjaśnić np. polimeryzacji norbornenu, w trakcie której podwójne wiązania były rozrywane, a następne odtwarzane. Istotny przełom w badaniach nastąpił w latach 60-tych ubiegłego wieku, szczególnie dzięki wkładowi wniesionemu przez trzy zespoły badawcze związane z laboratoriami firm: DuPont, Standard Oil oraz Philips Petroleum.⁸

W skład pierwszego z zespołów badawczych wchodził Banks i Bailey z Phillips Petroleum, prowadzący badania nad reakcjami alkilowania izoalkanów olefinami na katalizatorach heterogenicznych ($\text{Mo}(\text{CO})_6/\text{Al}_2\text{O}_3$; WO_3/SiO_2 ; $\text{Re}_2\text{O}_7/\text{Al}_2\text{O}_3$) w celu otrzymania paliw o wyższej liczbie oktanowej. W 1964 roku opublikowali pierwszą pracę opisującą „dysproporcjonację” olefin liniowych na katalizatorach heterogenicznych w temperaturze 160°C .¹³ W wielu późniejszych artykułach tę właśnie pracę cytuje się, podając datę odkrycia metatezy olefin. Wkrótce potem na fundamentach tego odkrycia koncern wdrożył technologię otrzymywania wysokiej jakości etylenu i but-2-enu z propylenu, pod nazwą: „proces trójolefinowy”. Później jednak wycofał się z niej ze względu na rosnącą cenę propylenu.

Drugim zespołem badawczym, który położył podwaliny pod metatezę olefin była grupa Natty. Prowadził on badania nad kopolimeryzacją etylenu z olefinami liniowymi i cyklicznymi

10 Katalizatory Zieglera-Natty znalazły wiele zastosowań w polimeryzacji terminalnych olefin, również w wersji stereokontrolowanej, patrz: Y. V. Kissin, *Alkene Polymerization Reactions with Transition Metal Catalysts*, 2008 Elsevier, Amsterdam, Holandia. Karl Ziegler i Giulio Natta otrzymali za badania nad katalizatorami polimeryzacji olefin Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii w 1963 roku.

11 A. W. Anderson, N. G. Merckling, *US Patent 2721189*, 1955, Du Pont.

12 H. S. Eluerto, *Chem. Abstr.*, 1961, 55, 160005.

13 R. L. Banks, G. C. Bailey, *Int. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, 1964, 3, 170–173.

oraz polimeryzację cyklicznych alkenów realizowaną na drodze rozpadu wiązania podwójnego. Stwierdzono, że cyklobuteny i cyklopenteny ulegają polimeryzacji typu ROMP w obecności homogenicznych układów katalitycznych ($\text{TiCl}_4/\text{AlEt}_3$; $\text{MoCl}_5/\text{AlEt}_3$; $\text{WCl}_6/\text{AlEt}_3$) już w temperaturze -50°C .^{14,15} Ówczesnie nie kojarzono jeszcze powyższych procesów z dysproporcjonowaniem olefin opisanym przez Banksa i Bailey, głównie ze względu na różnicę w temperaturach prowadzenia procesu.¹³

Trzecim zespołem pionierów metatezy była grupa pracująca w firmie GoodYear Tire and Rubber Co. pod kierunkiem Calderona. Termin metateza olefin (ang. *olefin metathesis*), który jest bardziej adekwatny do stosowanego wcześniej pojęcia „dysproporcjonacja”, po raz pierwszy został użyty w artykułach Calderona.^{16,17,18} Zespół ten otrzymał w 1967 roku heterogeniczny układ katalityczny $\text{WCl}_6/\text{EtAlCl}_2/\text{EtOH}$ (1:4:1), odznaczający się wysoką aktywnością w temperaturze pokojowej w procesie polimeryzacji cyklooktenu, 1,5-cyklooktadienu oraz metatezie pent-2-enu. Wyniki te potwierdzono w reakcjach polimeryzacji z użyciem znakowanego propenu (w pozycji β) promieniotwórczym izotopem węgla ^{14}C , w obecności katalizatora $\text{Re}_2\text{O}_7/\text{Al}_2\text{O}_3$ prowadzącej do „nieaktywnego” izotopowo etylenu.¹⁹

Wiele spośród pierwszych heterogenicznych układów katalitycznych metatezy olefin opartych było na tlenkach metali osadzonych na stałym nośniku, takim jak WO_3/SiO_2 stosowanym w przemyśle do przekształcania propenu w etylen i but-2-en, albo pochodne niezidentyfikowanych kompleksów Zieglera-Natty typu WCl_6 (lub MoCl_5 , Re_2Cl_7 , TiCl_4) + $\text{AlX}_n\text{R}_{3-n}$ (lub SnR_4). Z uwagi na niskie koszty oraz łatwość ich wytwarzania, systemy tego typu znalazły szereg zastosowań w przemyśle, np. w procesie SHOP (ang. *Shell Higher Olefin Process*) oraz FEAST (ang. *Further Exploitation of Advanced Shell Technology*). Użyteczność multikomponentowych układów była jednak znacznie ograniczona ze względu na konieczność stosowania wysokiej temperatury i kwasów Lewisa. Pomimo licznych wad oraz ograniczeń związanych z niekompatybilnością wielu grup funkcyjnych, utrudnioną kontrolą etapu inicjacji i przebiegu reakcji oraz niską selektywnością, wczesne układy katalityczne odegrały istotną rolę w rozwoju metatezy olefin. Rewolucyjną zmianą dla metatezy było znalezienie i wyizolowanie trwałych nukleofilowych kompleksów karbenowych metali przejściowych, które są obecnie homogenicznymi katalizatorami metatezy olefin.¹

14 G. Dall'Asta, G. Mazzanti, G. Natta, L. Porri, *Makromol. Chem.*, **1962**, 56, 244.

15 G. Natta, G. Dall'Asta, G. Mazzanti, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1964**, 3, 723–729.

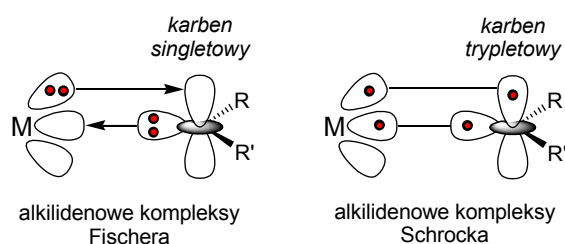
16 N. Calderon, H. Y. Chen, K. W. Scott, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 34, 3327–3329.

17 N. Calderon, *Chem. Eng. News*, **1967**, 45, 51–53.

18 N. Calderon, E. A. Ofstead, J. P. Ward, W. A. Judy, K. W. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 4133–4140.

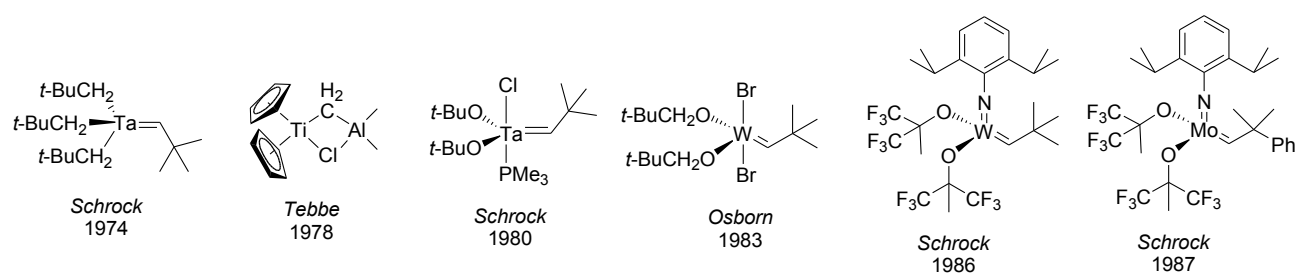
19 J. C. Mol, J. A. Moulijn, C. Boelhouwer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1968**, 633.

Alkilidene kompleksy metali przejściowych dzielimy na kompleksy karbenowe typu Fischera i typu Schrocka (Schemat 5).²⁰



Schemat 5. Porównanie kompleksów alkilidenu Fischera i Schrocka

Karbenowe kompleksy Fischera,²¹ po raz pierwszy opisane w 1964 roku, są to elektrofilowe kompleksy metali charakteryzujące się niskim stopniem utleniania metalu. Centralnym metalem w kompleksie przeważnie są tzw. późne metale przejściowe (grup 6-8: Fe, Mo, Cr), kompleksy zawierają ligandy π -akceptorowe (często jest to tlenek węgla) oraz podstawniki elektronodonorowe przy węglu alkilidenu (C_{α}).²⁰ Kompleksy Schrocka odkryte w 1974 roku, są natomiast kompleksami nukleofilowymi i charakteryzują się wysokim stopniem utleniania metalu. Są to często wczesne metale przejściowe (Ti, Ta, W, V), a ich kompleksy zawierają ligandy π -donorowe oraz atomy wodoru lub podstawniki elektronakceptorowe przy alkilidenu atomie węgla (C_{α}).²⁰ Kolejne lata badań przyniosły sukces w syntezie i izolacji alkilidenu kompleksów typu Schrocka: tantal (1980),²² wolframu (1982),²³ molibdenu (1990),²⁴ rutenu (1992) oraz innych metali (Schemat 6).²⁵



Schemat 6. Kamienie milowe homogenicznej metatezy olefin

Podsumowując ten podrozdział, można zaryzykować stwierdzenie, że to najpierw przypadek, a później równoległy wysiłek wielu badaczy przyczynił się do odkrycia i opisanie procesu metatezy. Ukoronowanie metatezy olefin nastąpiło po upływie blisko 50 lat gdy przyznano Nagrodę Nobla, niemniej jednak pozostało jeszcze wiele pracy w celu zbadania i zrozumienia

20 C. Elschenbroich, *Organometallics*, 2006, Wiley-VCH, Weinheim, Niemcy.

21 E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1964, 3, 580–581.

22 R. R. Schrock, S. M. Rocklage, J. H. Wengrovius, G. Rupprecht, J. Feldmann, *J. Mol. Catal.*, 1980, 8, 73–83.

23 J. Kress, M. Wesolek, J. A. Osborn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1982, 514–516.

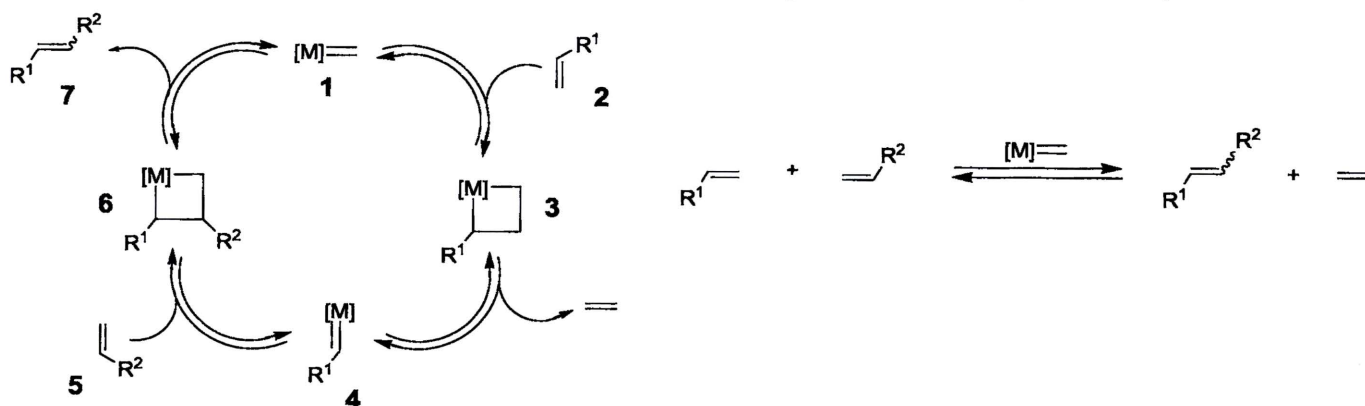
24 R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 3875–3886.

25 S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 3974–3975.

wszystkich zagadnień związanych z procesem metatezy. Ogromne znaczenie procesu metatezy w laboratoryjnej syntezie organicznej, a także rosnące zainteresowanie przemysłu tą transformacją wiązania C=C sprawiły, że badania w tym obszarze stanowią nadal jeden z głównych nurtów rozwoju współczesnej katalizy metaloorganicznej.

1.2. Mechanizm metatezy olefin

Od początku historii metatezy olefin pojawiało się wiele koncepcji dotyczących jej mechanizmu, ale żadna z nich nie wyjaśniała w pełni otrzymywanych wyników eksperymentalnych. W początkowym okresie rozwoju metatezy olefin, postulowano zagadnienie rozpadu wiązań podwójnych w trakcie reakcji opisywane jako łączenie się substratów „parami” w reakcji uzgodnionej (ang. *pairwise mechanism*). Jednak zgodnie z regułami zachowania symetrii orbitali Woodwarda-Hoffmana powstawanie pochodnych cyklobutanu z olefin w procesie jednoczesnym jest w warunkach termicznych „zabronione”. Uzasadniano ją jednak na podstawie oddziaływań orbitali HOMO i LUMO dwóch olefin w obecności katalizatora.²⁶ Ponadto, poza tą teorią istniało jeszcze kilka innych koncepcji mechanizmu metatezy postulowanych przez: Pettita,²⁷ Calderona²⁸ i Grubbsa.²⁹ Proponowane przez nich modele mechanizmu metatezy olefin wyjaśniały proces wymiany atomów w reakcji, ale pojawiały się sprzeczności w przypadku analizy stereochemicznego aspektu całego procesu. Dopiero w 1970 roku Yves Chauvin wraz ze swoim studentem Jean-Louis Hérissonem zaproponowali mechanizm „karbenowy” reakcji metatezy, który został oficjalnie przyjęty przez środowisko chemików.³⁰ Zgodnie z założeniami, reakcja metatezy jest katalizowana alkilidnowymi kompleksami metali (Schemat 7).



Schemat 7. Mechanizm metatezy zaproponowany przez Chauvina i Hérissona

26 D. Astruck, *New, J. Chem.*, 2005, 29, 42–56.

27 G. S. Lewandos, R. Pettit, *Tetrahedron Lett.*, 1971, 11, 789–793.

28 N. Calderon, *Acc. Chem. Res.*, 1972, 5, 127–132.

29 R. H. Grubbs, T. K. Brunck, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 2539–2540.

30 J. L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.*, 1971, 141, 161–176.



Mechanizm ten jest przedstawiony na ogólnym przykładzie międzycząsteczkowej reakcji metatezy CM (Schemat 7). Zgodnie z nim olefina **2** reaguje w środowisku reakcji z kompleksem alkilidenowym $[M]=CH_2$ (**1**) tworząc metalacyklobutan **3**. Następnie związek **3** ulega rozpadowi na kompleks alkilidenowy **4** oraz etylen. Nowy metalokarben **4** reaguje z wiązaniem podwójnym olefiny **5**, tworząc nowy metalacyklobutan **6**, który ulega rozpadowi na produkt **7** i pierwotny metalokarben $[M]=CH_2$ (**1**), będący właściwym katalizatorem reakcji. Metateza jest reakcją odwracalną, ponieważ wszystkie jej etapy są odwracalne. Jednak w większości przypadków równowaga reakcji przesunięta jest na korzyść produktów (zależy to od budowy substratu). Spowodowane jest to usuwaniem wydzielającego się gazowego alkenu (najczęściej etylenu) ze środowiska reakcji. Mechanizm metatezy olefin zaprezentowany w powyższy sposób tłumaczy istotę zjawiska (Schemat 7), ale nie wyjaśnia produktywnych i nieproduktywnych cykli katalitycznych oraz selektywności geometrii nowo powstającego wiązania podwójnego C=C.

Koniec XX wieku wraz z pojawieniem się handlowo dostępnych, trwałych na powietrzu, homogenicznych, katalizatorów metatezy, zaowocował ogromnym zainteresowaniem dziedziną metatezy olefin. Liczne badania nad jej mechanizmem doprowadziły do wielu doniesień na temat szczegółów przebiegu procesu reakcji. Zarówno badania eksperymentalne jak również prace obliczeniowe potwierdziły zaproponowany mechanizm metatezy olefin katalizowanej kompleksami rutenu (poprawny również dla innych alkilidenowych kompleksów typu Schrocka), jak również dostarczyły wiele ciekawych i cennych danych.^{31,32,33,34,35}

Liczne badania nad mechanizmem pozwalają zaprezentować hipotetyczną reakcję homometatezy 2-etylobut-1-enu, prowadzącą do dwóch produktów (Schemat 8): gazowego etenu oraz 3,4-dietyloheks-3-enu. Cykl katalityczny rozpoczyna się koordynacją atomu metalu katalizatora (kompleksu alkilidenowego metalu) przez olefinę i następującą po nim [2+2] cykloaddycją z utworzeniem związku pośredniego – metalacyklobutanu. Należy odnotować, że niesymetryczna olefina może zostać przyłączona na dwa różne sposoby (ścieżka (1) lub (2), Schemat 8). Powstały metalacyklobutan ulega następnie [2+2] cyklorewersji z odtworzeniem substratów lub utworzeniem nowej olefiny i związku metaloalkilidenowego. Nowo powstały kompleks metalokarbenowy bierze udział w procesie propagacji (ścieżka (3)-(6) Schemat 8), reagując z wyjściową olefiną w sekwencji procesów analogicznych do tych z początku procesu (koordynacja do olefiny, utworzenie metalacyklobutanu i jego rozpad) i prowadząc do wyjściowej

31 A. G. Wenzel, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16048–16049.

32 A. Correa, L. Cavallo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13352–13353.

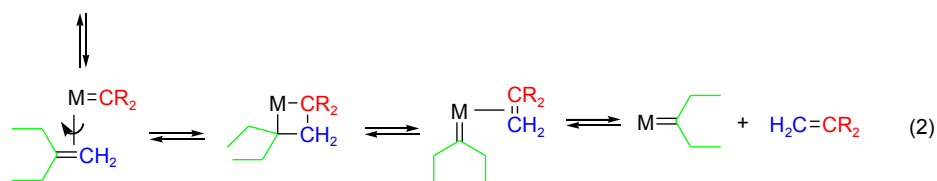
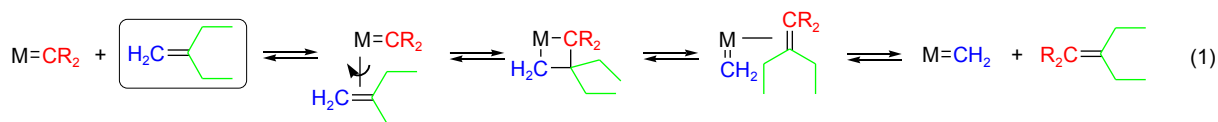
33 P. E. Romero, W. E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1698–1704.

34 J. A. Love, *Nature Chemistry*, **2010**, *2*, 524–525.

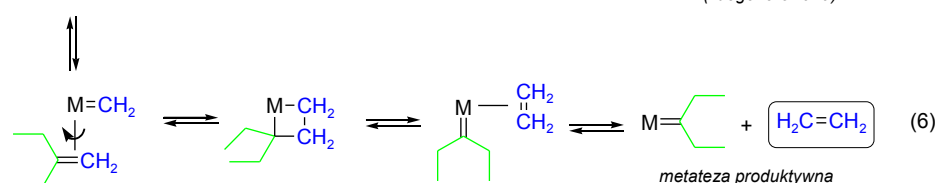
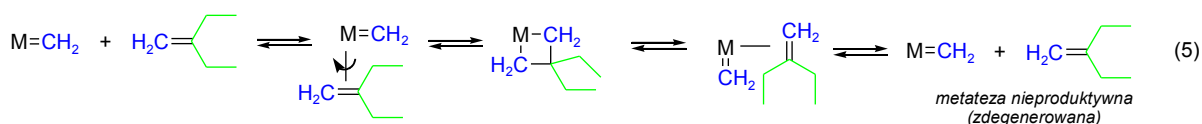
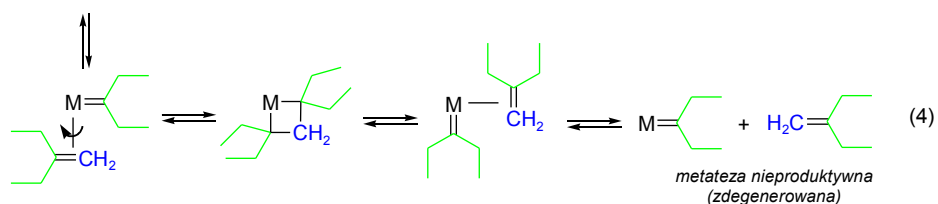
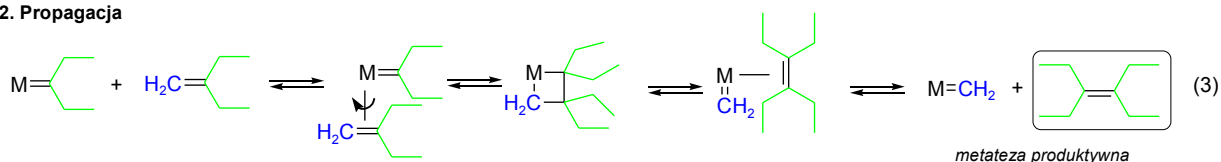
35 E. F. van der Eide, W. E. Piers, *Nature Chemistry*, **2010**, *2*, 571–576.

olefiny (mówimy wtedy o metatezie nieproduktywnej lub zdegenerowanej (degeneratywnej), ścieżka (4) i (5) Schemat 8) lub też do utworzenia nowych olefin (etenu i 3,4-dietyloheks-3-enu, mówimy wtedy o metatezie produktywnej, ścieżka (3) i (6), Schemat 8).

1. Inicjacja



2. Propagacja



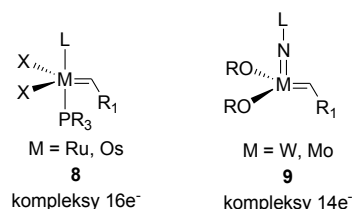
Schemat 8. Mechanizm inicjacji i propagacji metatezy olefin

Ten drugi proces można opisać ilościowo przy pomocy dwóch parametrów TON i TOF, które odzwierciedlają ilość produktywnych cykli katalitycznych zachodzących podczas procesu (TON) oraz ilość cykli katalitycznych w jednostce czasu (TOF).

1.3. Homogeniczne katalizatory metatezy olefin

Dwie ostatnie dekady zaowocowały licznymi doniesieniami w literaturze naukowej na temat homogenicznych katalizatorów metatezy. W niniejszej dysertacji chciałbym jedynie krótko

wspomnieć o katalizatorach opartych na molibdenie i wolframie,³⁶ a następnie bardziej szczegółowo omówić (pre)katalizatory³⁷ bazujące na ruteniu (Schemat 9).³⁸ Ze względu na wyższą stabilność, mniejszą wrażliwość na wilgoć i obecność gazu obojętnego oraz wysoką tolerancję grup funkcyjnych obecnych w alkenach, w badaniach własnych stosowałem jedynie kompleksy rutenu.



Schemat 9. Ogólny schemat alkilidenowych inicjatorów metatezy

Duża różnica w reaktywności oraz stabilności pomiędzy kompleksami rutenu a molibdenu wiąże się między innymi z tym, że kompleksy molibdenu są strukturami 14-elektronowymi (są to aktywne katalizatory metatezy), a kompleksy rutenu natomiast są strukturami 16-elektronowymi (będące (pre)katalizatorami), które dopiero w środowisku reakcyjnym tworzą aktywny 14-elektronowy katalizator. Konsekwencje jakie z tego wynikają zostaną omówione w kolejnych akapitach dysertacji.

1.3.1. Kompleksy wolframu i molibdenu

Pierwszy alkilidenowy kompleks wolframu został otrzymany przez Schrocka w 1980 roku i wykazywał aktywność w metatezie olefin, ale wymagał aktywacji kwasem Lewisa (AlCl_3).³⁹ Podobny kompleks otrzymany przez Osborna w 1982 roku, inicjował metatezę w temperaturze pokojowej dopiero po dodaniu AlBr_3 lub GaBr_3 przekształcając się w aktywny katalizator (Schemat 10).⁴⁰ Dopiero w 1985 roku Basset otrzymał kompleks wolframu aktywny w metatezie, który nie wymagał użycia dodatku kwasów Lewisa.⁴¹ Prawdziwy przełom nastąpił w 1986 roku, gdy Schrock otrzymał wolframowy katalizator metatezy, charakteryzujący się wysoką aktywnością i niewymagający aktywacji czynnikami zewnętrznymi.⁴²

³⁶ R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4592–4633.

³⁷ W przypadku kompleksów rutenu uzasadnione jest używanie nazwy (pre)katalizator, ze względu na to że związkiem biorącym udział i odtwarzającym się w cyklu katalitycznym jest 14-elektronowa cząsteczka niezawierająca liganda fosfinowego. Niemniej jednak w literaturze brak jest w tym zagadnieniu konsekwencji, dlatego w dalszej części dysertacji będę stosował poprawny termin (pre)katalizator dla kompleksów rutenu inicjujących cykl katalityczny metatezy: R. R. Schrock, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2004**, *213*, 21–30.

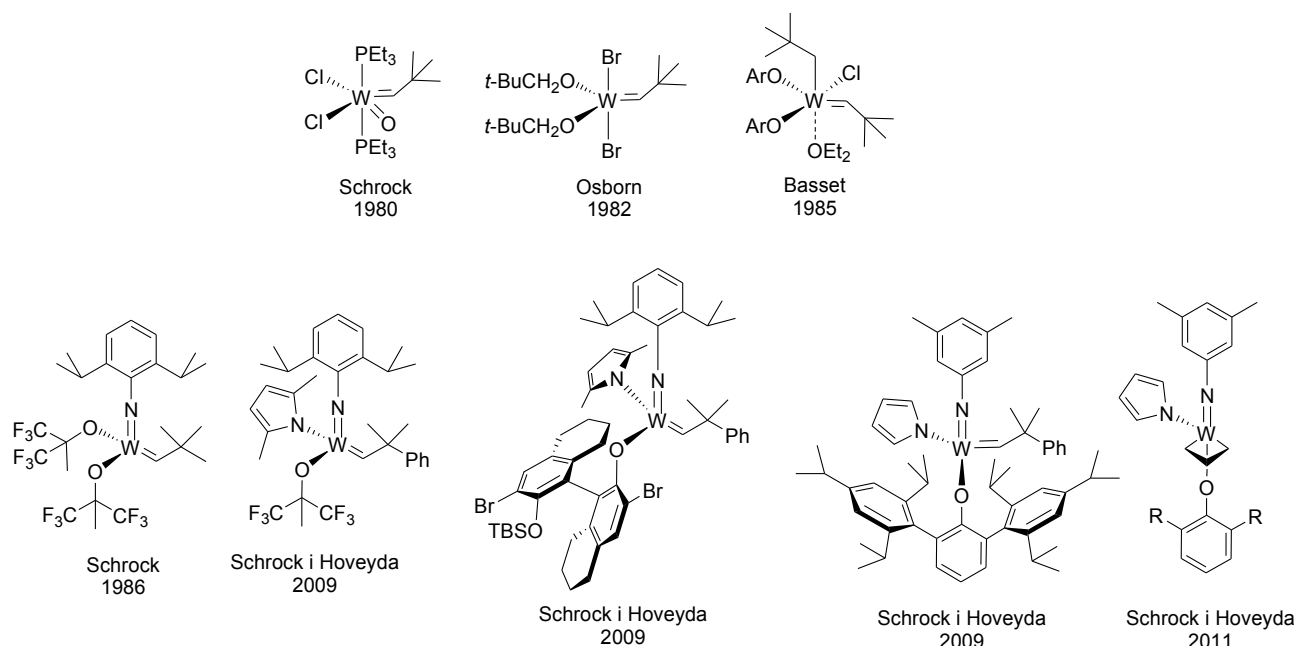
³⁸ a) G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787; b) C. Samojłowicz, M. Bieniek, K. Grela, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708–3742.

³⁹ J. H. Wengrovius, R. R. Schrock, M. R. Churchill, J. R. Missert, W. J. Youngs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4515–4516.

⁴⁰ J. Kress, M. Wesolek, A. J. Osborn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 514–516.

⁴¹ a) F. Quignard, M. Leconte, J.-M. Basset, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1816–1817; b) J. L. Couturier, C. Paillet, M. Leconte, J.-M. Basset, K. Weiss, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1992**, *31*, 628–631.

⁴² a) C. J. Schaverien, J. C. Dewan, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2771–2773; b) R. R. Schrock, J. Feldman, L. F. Cannizzo, R. H.



Schemat 10. Wybrane katalizatory metatezy oparte na wolframie

Natomiast pierwszy bliźniaczy kompleks molibdenu otrzymany również przez zespół Schrocka w 1987 roku,⁴³ wykazywał wyższą aktywność katalityczną w procesach: zamykania pierścienia (RCM) oraz polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROMP). Katalizatory metatezy olefin oparte na wolframie i molibdenie są po dziś dzień handlowo dostępne (w katalogu firmy Sigma-Aldrich, Strem itp.) oraz szeroko stosowane w syntezie organicznej. Wadą katalizatorów wolframowych i molibdenowych jest natomiast ich niekompatybilność z wieloma grupami funkcyjnymi oraz wrażliwość na wilgoć i wymóg stosowania ściśle beztlenowych warunków.¹

W 1998 roku Schrock we współpracy z Hoveydą otrzymali pierwszy katalizator molibdenowy zawierający ligand chiralny, a także zastosowali go do asymetrycznych reakcji metatezy.⁴⁴ Przy jego użyciu przeprowadzono liczne asymetryczne reakcje metatezy, uzyskując wysokie nadmiary enancjomeryczne, co nie jest możliwe przy zastosowaniu obecnie znanych (pre)katalizatorów rutenowych.⁴⁵ W ostatnim czasie ponownie wzrosło zainteresowanie

Grubbs, *Macromolecules*, **1987**, *20*, 1169–1172; c) R. R. Schrock, R. T. DePue, J. Feldman, C. J. Schaverien, J. C. Dewan, A. H. Liu *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1423–1435; d) R. R. Schrock, R. T. DePue, J. Feldman, K. B. Yap, D. C. Yang, W. M. Davis, L. Park, M. DiMare, M. Schofield, *Organometallics*, **1990**, *9*, 2262–2275.

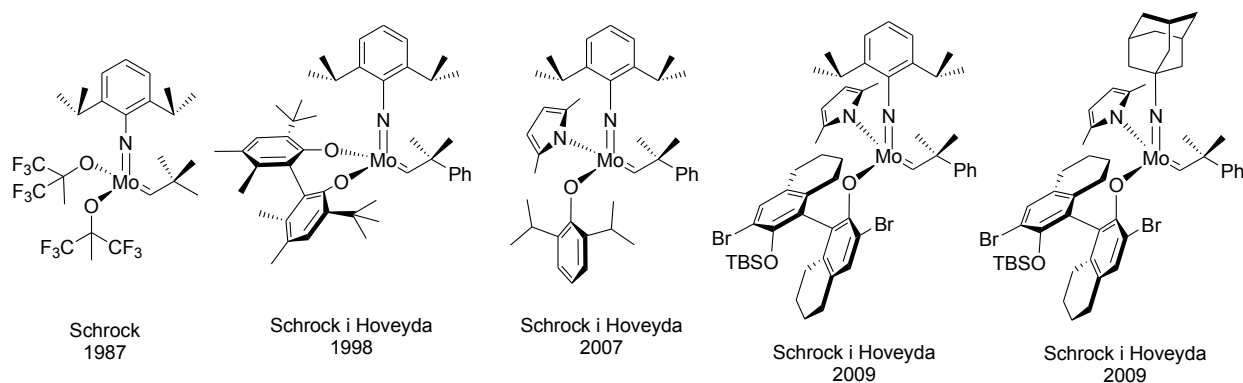
43 a) J. S. Murdzek, R. R. Schrock, *Organometallics*, **1987**, *6*, 1373–1374; b) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. Dimare, M. B. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3875–3886; c) G. C. Bazan, E. Khosravi, Richard R. Schrock, W. J. Feast, V. C. Gibson, M. B. O'Regan, J. K. Thomas, W. M. Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8378–8387; d) G. C. Bazan, J. H. Oskam, H. N. Cho, L. Y. Park, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6899–6907; e) R. R. Schrock, *Top. Organomet. Chem.*, **1999**, *1*, 1–36.

44 a) J. B. Alexander, D. S. La, D. R. Cefalo, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4041–4042; b) D. S. La, J. B. Alexander, D. R. Cefalo, D. D. Graf, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 9720–9721; c) S. S. Zhu, D. R. Cefalo, D. S. La, J. Y. Jamieson, W. M. Davis, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 8251–8259.

45 a) A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 945–950; b) S. L. Aeilts, D. R. Cefalo, P. J. Bonitatebus, Jr., J. H. Houser, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1452–1456; c) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4592–4633; d) D. G. Gillingham, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3860–3864; e) G. A. Cortez, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 4534–4538.

chiralnymi katalizatorami molibdenowymi oraz ich zastosowaniem w asymetrycznych zastosowaniach metatezy, szczególnie w asymetrycznym otwarciu pierścienia oraz asymetrycznej metatetycznej cyklizacji.⁴⁶

Kompleksy wolframowe i molibdenowe nadal są przedmiotem wielu badań.⁴⁷ Istotną modyfikacją tych katalizatorów było wprowadzenie do struktury anionu pirolu w miejsce jednego liganda alkoksylogowego (MAP – ang. *mono aryloxide pyrrolide*). Skutkowało to otrzymaniem katalizatorów molibdenowych i wolframowych posiadających centrum stereogeniczne na metalicznym centrum katalizatora (zarówno molibdenu jak i wolframu).⁴⁸ Kompleksy molibdenu i wolframu są bliźniaczo podobne do siebie strukturalnie, jednak ich aktywności w reakcjach metatezy są różne. Katalizatory oparte na wolframe są mniej aktywne od swoich bliźniaczych kompleksów molibdenu, ale przez to bardziej selektywne. W ostatnim czasie nastąpił renesans katalizatorów opartych na wolframe, szczególnie gdy zostały skutecznie zastosowane w reakcji metatezy prowadzących do powstawania produktów z przewagą izomeru *Z* (*Z*-selektywne warianty metatezy): CM, sekwencji ROM/CM, ROMP.⁴⁹ Realne utrudnienie związane z użyciem kompleksów molibdenu i wolframu (wrażliwość na wilgoć i tlen) zostały też częściowo przezwyciężone na drodze inżynierii ligandów.⁵⁰



Schemat 11. Wybrane katalizatory metatezy oparte na molibdenie

46 a) S. J. Dolman, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2003, 4899–4920; b) S. J. Malcolmson, S. J. Meek, E. S. Sattely, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature*, **2008**, 456, 933–937.

47 a) S. J. Dolman, E. S. Sattely, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 6991–6997; b) X. Teng, D. R. Cefalo, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 10779–10784; c) W. C. P. Tsang, J. A. Jernelius, G. A. Cortez, G. S. Weatherhead, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 2591–2596; d) E. S. Sattely, G. A. Cortez, D. C. Moebius, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 8526–8533.

48 a) R. Singh, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12654–12655; b) E. S. Sattely, S. J. Meek, S. J. Malcolmson, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 943–953; c) S. J. Meek, S. J. Malcolmson, B. Li, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 16407–16409.

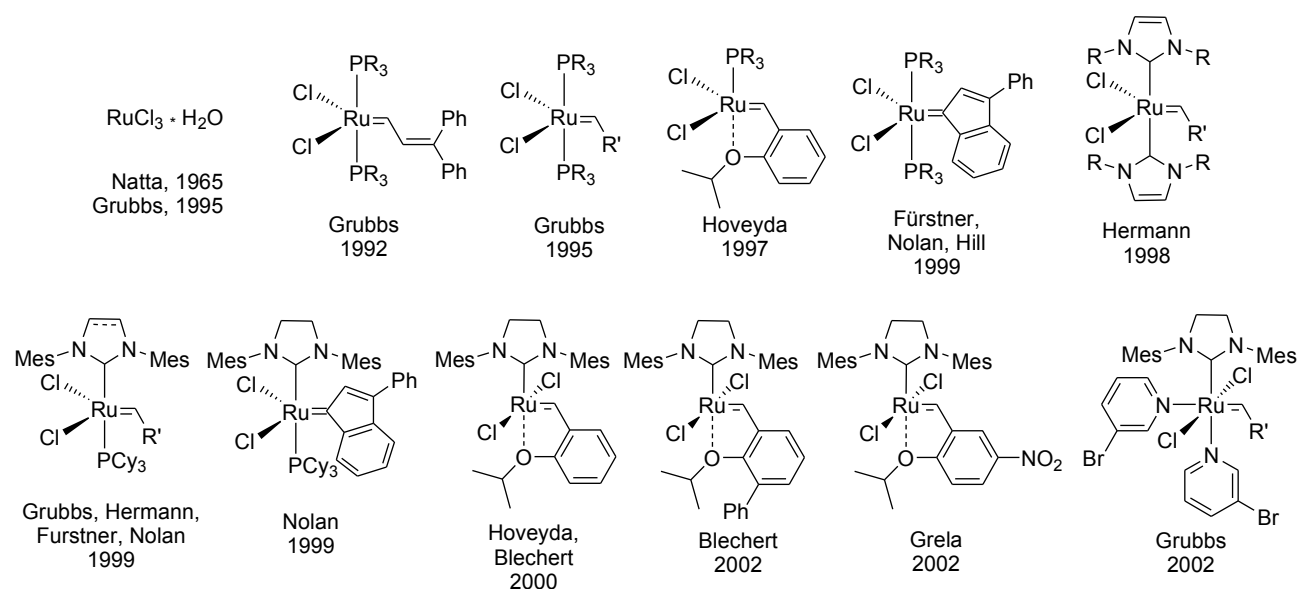
49 a) I. Ibrahim, M. Yu, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 3844–3845; M. M. Flook, A. J. Jiang, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 7962–7963; b) A. J. Jiang, Y. Zhao, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 16630–16631; c) S. C. Marinescu, R. R. Schrock, P. Müller, M. K. Takase, A. H. Hoveyda, *Organometallics*, **2011**, 30, 1780–1782; d) M. Yu, I. Ibrahim, M. Hasegawa, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 2788–2799.

50 R. R. Schrock, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 3211–3226.

Ponadto można śmiało stwierdzić, że katalizatory molibdenowe oraz (pre)katalizatory rutenowe są komplementarne wobec siebie, czego dowodzą przykłady asymetrycznej reakcji metatezy oraz cykloizomeryzacji alkeninów.⁵¹

1.3.2. Kompleksy rutenu

Chronologiczny rozwój alkilidenowych kompleksów rutenu można krótko zobrazować na schemacie poniżej (Schemat 12). Pierwsze zastosowanie chlorku rutenu(III) w reakcji polimeryzacji cyklobutenów zostało opisane przez Nattę w 1965 roku.⁵² Jednak pierwszy homogeniczny (pre)katalizator metatezy olefin został otrzymany dopiero trzy dekady później i od tamtej pory następuje ciągły rozwój i synteza nowych kompleksów do metatezy olefin.⁵³



Schemat 12. Ewolucja (pre)katalizatorów metatezy opartych na rutenie

W kolejnych akapitach zaprezentuję syntezę wybranych rutenowych kompleksów pierwszej, drugiej i trzeciej generacji typu Grubbsa, pierwszej i drugiej generacji kompleksów indenylidenowych oraz pierwszej i drugiej generacji typu Hoveydy-Grubbsa. Krótko opiszę też rozwój najważniejszych aktywnych (pre)katalizatorów opartych na rutenie oraz scharakteryzuję ich aktywność.

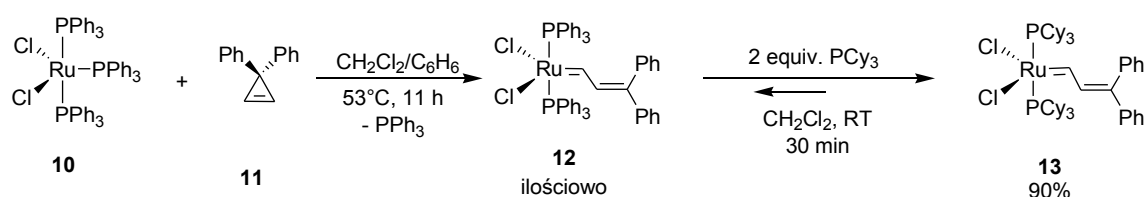
51 a) G. A. Cortez, C. A. Baxter, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2871–2874; b) Y. Zhao, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 784–787.

52 G. Natta, G. Dall'Asta, L. Porri, *Makromol. Chem.* **1965**, 81, 253–257.

53 a) P. H. Deshmukh, S. Blechert, *Dalton Trans.*, **2007**, 2479–2491; b) Y. Vidavsky, A. Anaby, N. G. Lemcoff, *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 32–43.

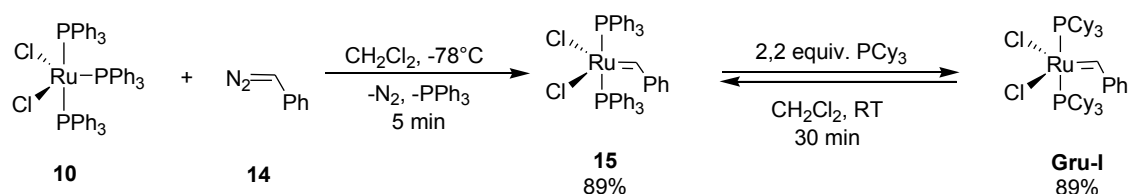
1.3.2.1. Alkilidenowe kompleksy typu Grubbsa

Pierwszy alkilidenowy kompleks rutenu **12** (Schemat 13) aktywny w metatezie olefin został otrzymany przez Grubbsa w 1992 roku na drodze ilościowej reakcji kompleksu dichloru tris(trifenylfosfiny)rutenu (**10**) z 3,3-difenylocyklopropenem (**11**).⁵⁴ (Pre)katalizator **12** wykazywał umiarkowaną aktywność w reakcjach polimeryzacji (ROMP) norbornenu. Wtedy też zaobserwowano umiarkowaną stabilność kompleksu **12** w stanie stałym, chociaż wykazywał on wysoką trwałość w wielu odtlenionych rozpuszczalnikach organicznych.



Schemat 13. Pierwsze homogeniczne (pre)katalizatory metatezy oparte na rutenie

Następnie w wyniku wymiany trifenylfosfiny na bardziej zasadową tricykloheksylofosfinę, został otrzymany kompleks **13** o znacznie wyższej aktywności i wykazujący lepsze właściwości aplikacyjne.⁵⁵ 16-Elektronowy kompleks **13** był aktywny w reakcjach CM, RCM oraz ROMP prowadzonych w odtlenionym CH_2Cl_2 , chociaż sam (pre)katalizator **13** pozostawał stabilny w roztworach eterowych, alkoholowych oraz w obecności kwasu octowego i HCl .⁵⁴



Schemat 14. Synteza kompleksu rutenowego typu Grubbsa I generacji

Pochodne cyklopropenów nie są łatwo dostępnymi związkami, ponadto powiększanie skali podczas otrzymywania kompleksów (**12-13**) nastęrczało wielu trudności syntetycznych. Dlatego w 1995 roku opisano nową drogę syntezy kompleksów rutenu (Schemat 14), wykorzystując alternatywną strategię.⁵⁶ Na drodze reakcji fenyldiazometanu i kompleksu **10** otrzymano z doskonałą wydajnością (pre)katalizator **15**, z którego po wymianie ligandów na tricykloheksylofosfinę otrzymano jeden z najpopularniejszych inicjatorów metatezy olefin **Gru-I**. Związek ten powszechnie nazywany katalizatorem Grubbsa I generacji, otrzymywany tą metodą w skali kilo-

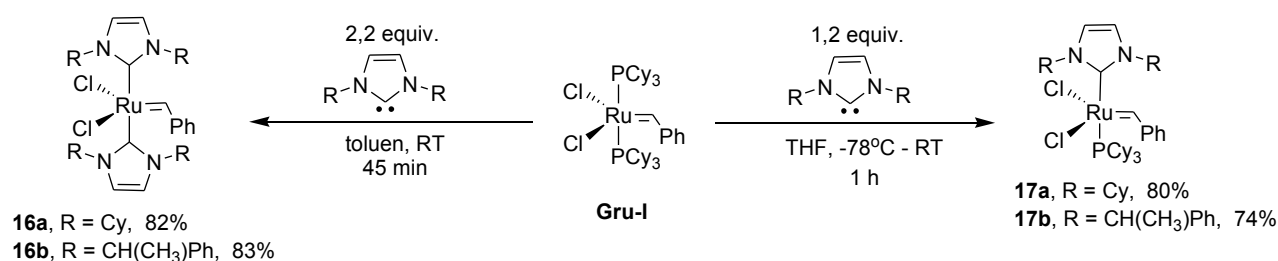
54 S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 3974–3975.

55 S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9858–9859.

56 a) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1995**, *34*, 2039–2041; b) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 100–110.

gramowej, jest obecnie dostępny handlowo (Sigma-Aldrich), relatywnie tani oraz charakteryzuje się dobrymi właściwościami aplikacyjnymi.

W 1991 roku Arduengo jako pierwszy opisał syntezę trwałego karbenu w postaci wolnej, od tamtej pory nazywanego zwyczajowo *N*-heterocyklicznym karbenem (NHC).⁵⁷ Karbeny NHC są nukleofilowe, stabilizowane zarówno przez czynniki steryczne jak i elektronowe. Porównując własności ligandów NHC z fosfinami, ligandy karbenowe charakteryzują się silniejszymi właściwościami σ -donorowymi i słabymi π -akceptorowymi, niższą labilnością oraz innym zatłoczeniem sterycznym (fosfiny można opisać kątem Tolmana, NHC natomiast opisuje parametr zaproponowany przez Cavallo - % V_{Bur}).⁵⁸



Schemat 15. Synteza Herrmanna kompleksów rutenu zawierających ligandy NHC

Wprowadzenie w sferę koordynacyjną rutenu liganda NHC okazało się rewolucyjnym rozwiązaniem (Schemat 15). Herrmann w 1998 roku po raz pierwszy wprowadził jednocześnie dwa ligandy NHC zamiast obu ligandów fosfinowych do kompleksu rutenu, otrzymując kompleksy **16a** i **16b**.⁵⁹ Rok później równolegle trzy zespoły badawcze zastąpiły tylko jedną fosfinę w (pre)katalizatorze rutenowym ligandem NHC, co skutkowało znacznie lepszymi właściwościami tych inicjatorów w reakcjach metatezy (Schemat 15 i 16).⁶⁰ Od tej pory kompleksy rutenu posiadające ligand NHC nazywane są (pre)katalizatorami drugiej generacji. Ligandy NHC w swojej pierwotnej formie, czyli pochodne soli imidazoliowych (IMes) oraz imidazoliniowych (SIMes), nadal są najczęściej stosowanymi w kompleksach rutenu.³⁸ Pochodne imidazolowe są łatwiejsze do otrzymania, możliwe jest nawet wyizolowanie trwałego karbenu i poddanie go reakcji z **Gru-I**, ale to jednak (pre)katalizatory z nasyconym imidazoliniowym ligandem NHC (mniej elektronodonorowym SIMes, Schemat 16), charakteryzują się lepszymi właściwościami w metatezie. Zmiana charakteru liganda NHC z nasyconego w kompleksie **Gru-II** na

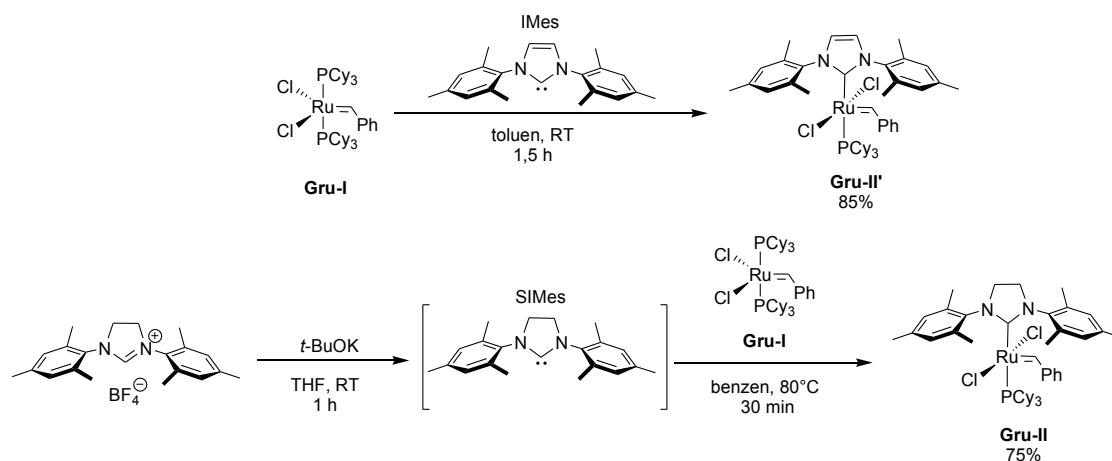
57 A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 361–363.

58 L. Cavallo, A. Correa, C. Costabile, H. Jacobsen, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 5407–5413.

59 T. Weskamp, W. C. Schattenmann, W. A. Herrmann, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2490–2493.

60 a) J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 2674–2678; b) M. Scholl, S. Ding, C. Woo Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 953–956; c) M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2247–2250; d) L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4787–4790; e) T. Weskamp, F. J. Kohl, W. Hieringer, D. Gleich, W. A. Herrmann, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2416–2419.

nienasycony **Gru-II'**, skutkuje niższą aktywnością tych drugich (pre)katalizatorów.⁶¹ Wprowadzenie nasyconego liganda NHC (SIMes, Schemat 16) wymaga wygenerowania *in situ* karbenu NHC z soli imidazolinowej za pomocą odpowiedniej zasady. Jednak gdy ta metoda zawodziła, znaleziono łagodniejsze metody otrzymywania karbenów: z adduktów chloroformowych lub z CO₂. Metody te polegają na termicznym (T>60°C) rozkładzie odpowiedniego adduktu do karbenu oraz chloroformu, lub CO₂.⁶² Znane są także łagodne metody transmetalacji liganda NHC z kompleksów srebra do sfery koordynacyjnej rutenu.⁶³



Schemat 16. Porównanie otrzymywania kompleksów 2 generacji

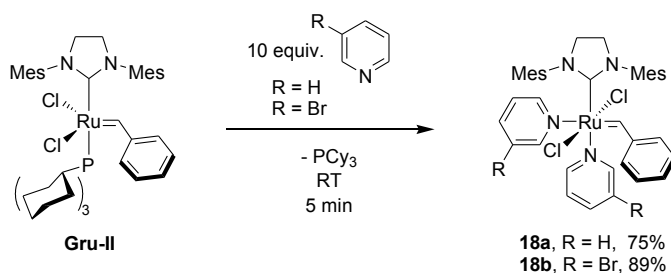
Obecność liganda fosfinowego w kompleksach typu **Gru-I** i **Gru-II** istotnie wpływa na stałą szybkości inicjacji tych kompleksów w reakcji metatezy. Kompleks **Gru-II** jest znacznie bardziej aktywny od kompleksów typu **Gru-I** (katalizują one ROMP 1,5-cyklooktadienu 100 do 1000 razy szybciej niż kompleksy pierwszej generacji). **Gru-II** umożliwia otrzymanie produktów metatezy typu RCM, zawierających trój- i czteropodstawione wiązania podwójne oraz pozwala na wydajne prowadzenie metatezy krzyżowej z alkenami di- i trójpodstawionymi oraz alkinami dipodstawionymi. Obecnie kompleks **Gru-II** jest dostępny handlowo (Sigma-Aldrich) i zyskał miano najczęściej stosowanego katalizatora metatezy olefin. (Pre)katalizatory metatezy zawierające ligandy o niższym powinowactwie do metalu **18a** i **18b** (Schemat 17) okazały się szybciej inicjować metatezę od swoich poprzedników i stały się też doskonałym rozwiązaniem dla reakcji, które wymagają (pre)katalizatorów bardzo szybko inicjujących metatezę olefin. Potrzebne są one

61 a) L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 606, 49–54; b) C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, 39, 2903–2906.

62 a) T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T.-L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 2546–2558; b) G. W. Nyce, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 4073–4079; c) A. P. Blum, T. Ritter, R. H. Grubbs, *Organometallics*, **2007**, 26, 2122–2124; d) X. Sauvage, A. Demonceau, L. Delaude, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 2031–2038.

63 a) J. J. Van Veldhuizen, J. E. Campbell, R. E. Giudici, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 6877–6882; b) A. O.W. Leu, C. N. Oberhuber, J. E. Campbell, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 11130–11131; c) K.-S. Lee, M. K. Brown, A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 7182–7184; d) C. Y. Legault, C. Kendall, A. B. Charette, *Chem. Commun.*, **2005**, 3826–3828.

szczególnie do przekształceń wymagających wysokich rozcieńczeń reagentów oraz reakcji niskotemperaturowych.



Schemat 17. Synteza kompleksów rutenowych III generacji typu Grubbsa

W 2002 roku zespół Grubbsa otrzymał pochodne bipirydynowe **18a** i **18b** w wyniku reakcji wymiany PCy₃ w kompleksie **Gru-II** z dziesięcioma równoważnikami molowymi odpowiednio pirydyny lub 3-bromopirydyny (Schemat 17).⁶⁴ Reakcję przeprowadzono w temperaturze pokojowej bez udziału dodatkowego rozpuszczalnika. Po 5 min roztwór zmienił barwę z brunatnej na zieloną, następnie w zimnym pentanie wytrącono kompleksy rutenu, od tamtej pory nazywane (pre)katalizatorami trzeciej generacji. Z uwagi na prosty sposób syntezy kompleksów bipirydynowych **18a** i **18b**, szybko znalazły one zastosowanie w polimeryzacji 1,5-cyklooktadienu oraz reakcjach CM akrylonitrylu z terminalnymi olefinami.⁶⁵

1.3.2.2. Alkilidenowe kompleksy typu indenylidenowego

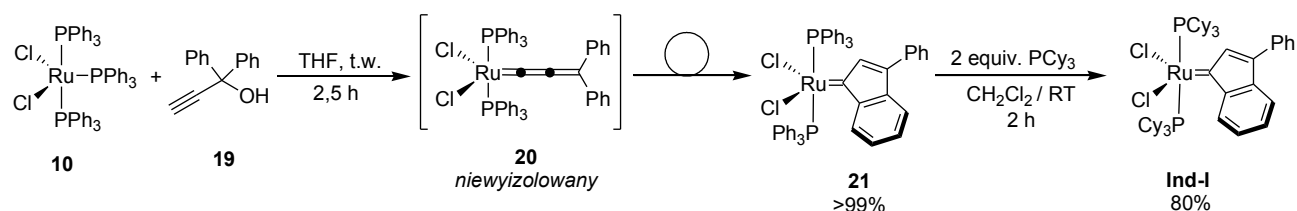
Odrębną grupą (pre)katalizatorów rutenowych stanowią kompleksy zawierające podstawnik indenylidenowy. Po raz pierwszy kompleks **21** został otrzymany w 1999 roku na drodze reakcji 3,3-difenylopropyn-1-olu (**19**) z pochodną rutenu **10** (Schemat 18).⁶⁶ Pierwotnie kompleksowi **21** przypisano błędną budowę allenolidenową **20**, po czym zweryfikowano jego strukturę na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej.^{66a} Wyniki badań aktywności katalitycznej związku **21** wykazały brak jego aktywności. Dopiero wymiana ligandów trifenylfosfinowych na tricykloheksylofosfinowe, umożliwiła uzyskanie aktywnego inicjatora metatezy olefin **Ind-I**.⁶⁷ Kompleksy rutenu **Gru-I** oraz **Ind-I** różnią się zasadniczo stabilnością termiczną. Potwierdzają to lepsze wyniki aktywności (pre)katalizatora **Ind-I** w reakcjach metatezy w podwyższonych temperaturach.

64 J. A. Love, J. P. Morgan, T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4035–4037.

65 a) C.-X. Bai, W.-Z. Zhang, R. He, X.-B. Lua, Z.-Q. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7225–7228; b) C.-X. Bai, X.-B. Lu, R. He, W.-Z. Zhang, X.-J. Feng, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 4139–4142.

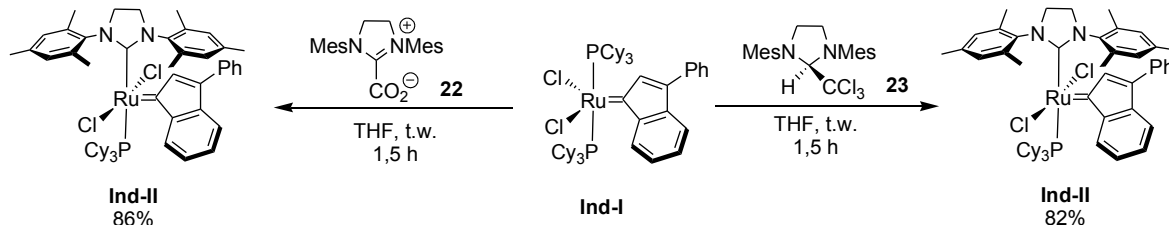
66 a) H.-J. Schanz, L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics*, **1999**, *18*, 5187–5190; b) A. Fürstner, J. Grabowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8275–8280; c) K. J. Harlow, A. F. Hill, J. D. E. T. Wilton-Ely, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 285–292.

67 A. Urbina-Blanco, A. Poater, A. M. Z. Slawin, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 1042–1045.



Schemat 18. Synteza indenylidenowych kompleksów rutenowych I generacji

Naturalnym krokiem w rozwoju rutenowych kompleksów indenylidenowych była synteza (pre)katalizatorów drugiej generacji.⁶⁸ Znanych jest wiele reakcji otrzymywania kompleksów indenylidenowych drugiej generacji. Poza klasycznymi metodami otrzymywania karbenów NHC *in situ* (Schemat 16), ciekawe jest także wykorzystanie reakcji z adduktami karbenów NHC (Schemat 19).



Schemat 19. Wybrane sposoby otrzymywania kompleksów indenylidenowych drugiej generacji

Addukty karbenów z dwutlenkiem węgla (22), bądź chloroformem (23) są trwałe, odporne na tlen i wilgoć, a w podwyższonej temperaturze rozpadają się do karbenów oraz wyjściowego reagenta z którym były połączone (chloroform lub dwutlenek węgla, schemat 19).⁶² (Pre)katalizatory indenylidenowe drugiej generacji (**Ind-II**) są trwalsze termicznie oraz odporniejsze na działanie tlenu i wilgoci od katalizatorów benzyliidenowych (**Gru-II**). Kompleksy indenylidenowe chociaż dość wolno inicjują reakcje metatezy w temperaturze pokojowej, dobrze sprawdzają się w wyższych temperaturach.⁶⁹ Reakcje katalizowane kompleksami indenylidenowymi, prowadzą do wyższych wydajności w reakcjach RCM otrzymywania produktów zawierających czteropodstawione wiązanie podwójne C=C.⁷⁰

1.3.2.3. Alkilidenowe kompleksy typu Hoveydy-Grubbsa

Pod koniec lat 90-tych XX wieku zespół badawczy pod kierownictwem Hoveydy w trakcie projektu nad otrzymywaniem chromenów prowadził eksperymenty polimeryzacji typu ROMP związku **24** w obecności kompleksu **Gru-I** (Schemat 20).⁷¹ Hoveyda zaobserwował, że gdy jako

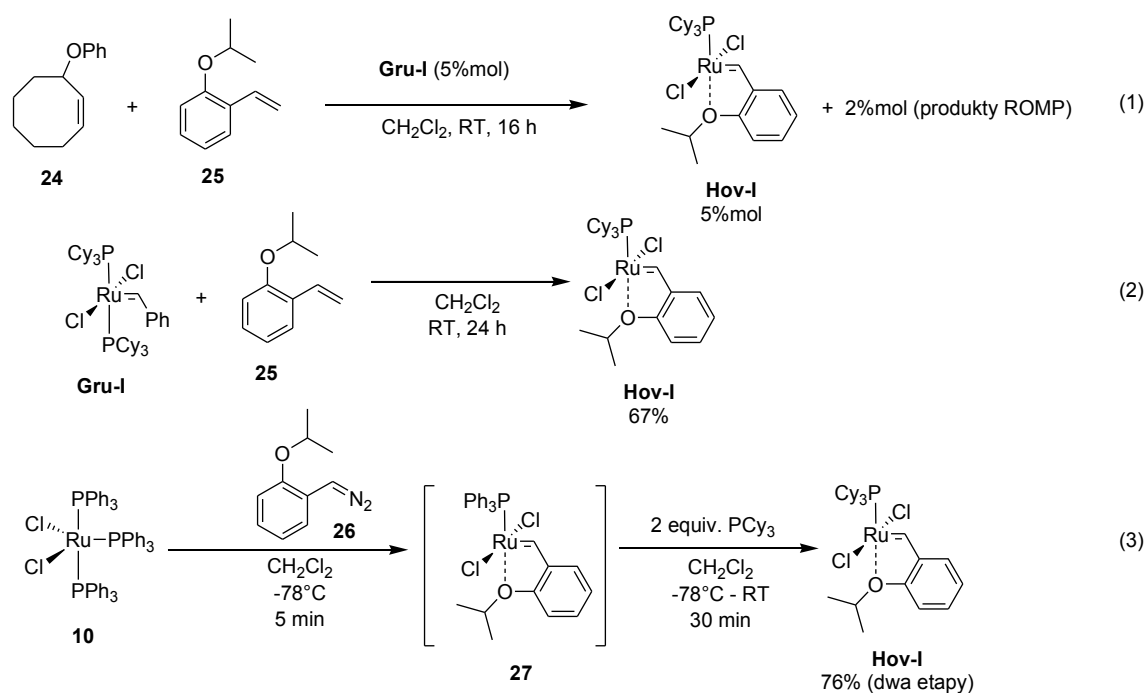
68 S. Monsaert, R. Drozdak, V. Dragutan, I. Dragutan, F. Verpoort, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 432–440.

69 S. Monsaert, E. De Canck, R. Drozdak, P. Van Der Voort, F. Verpoort, J. C. Martins, P. M. S. Hendrickx, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 655–665.

70 H. Clavier, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 8029–8036.

71 a) J. P. A. Harrity, M. S. Visser, J. D. Gleason, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 1488–1489; b) J. P. A. Harrity, D. S. La, D. R. Cefalo,

dotadku używano pochodnych styrenu funkcjonalizowanego w pozycji *orto* grupą izopropoksyłową (2-izopropoksystyrenem **25**) polimeryzacja ulegała inhibicji (reakcja (1), Schemat 20), a jako produkt uboczny wydzielono nowy związek kompleksowy **Hov-I**. Bezpośrednia reakcja pomiędzy pochodną styrenu **25** i kompleksem **Gru-I** (reakcja (2), Schemat 20) pozwalała wyizolować nowy aktywny (pre)katalizator metatezy z dobrą wydajnością **Hov-I**, w którym jeden z ligandów fosfinowych został zastąpiony podstawnikiem eterowym karbenu benzyldenowego.⁷²



Schemat 20 Synteza kompleksów Hoveydy pierwszej generacji

Utworzony w ten sposób chelat ma znamienny wpływ na aktywność oraz trwałość kompleksów tego typu w reakcjach metatezy. Analogiczna synteza otrzymywania kompleksu **Hov-I** z wykorzystaniem związków diazowego **26** (porównanie schemat 14) zaowocowała skróceniem ścieżki syntezy tych kompleksów oraz podwyższeniem wydajności.^{72a}

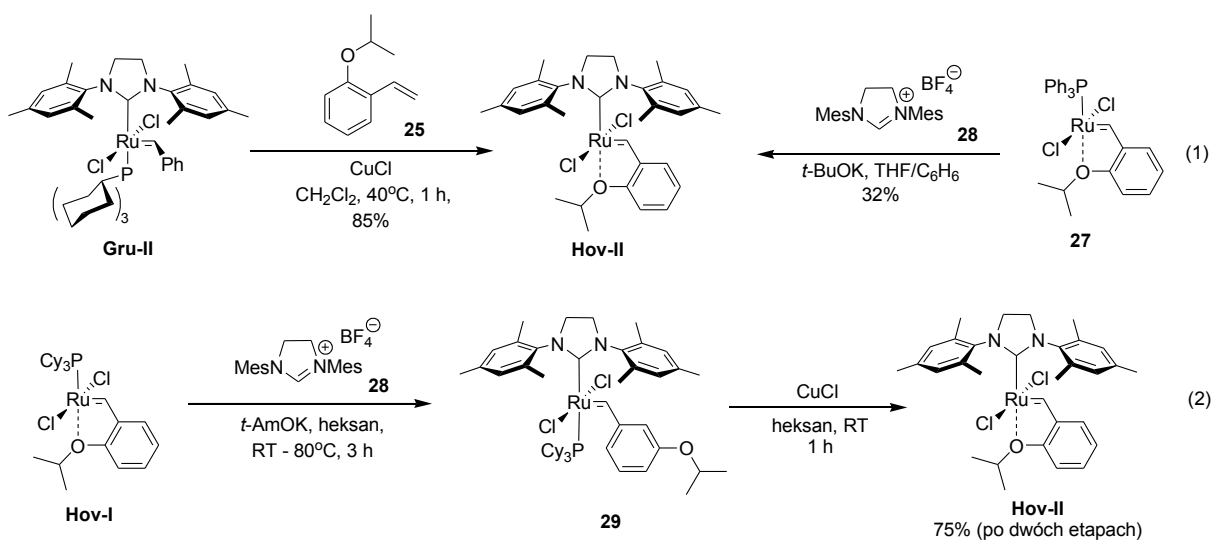
Kolejne lata badań nad strukturami tego typu zaowocowały syntezą katalizatorów drugiej generacji.⁷³ W 2000 roku dwa zespoły badawcze opisały komplementarne ścieżki syntezy kompleksu **Hov-II** (Schemat 21). Hoveyda działając na kompleks **Gru-II** związkiem **25** we wrzącym chlorku metylenu w obecności chlorku miedzi(I) jako czynnika wiążącego fosfinę,

M. S. Visser, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 2343–2351.

72 a) J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, Jr., A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 791–799; b) A. H. Hoveyda, D. G. Gillingham, J. J. Van Veldhuizen, O. Kataoka, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 8–23.

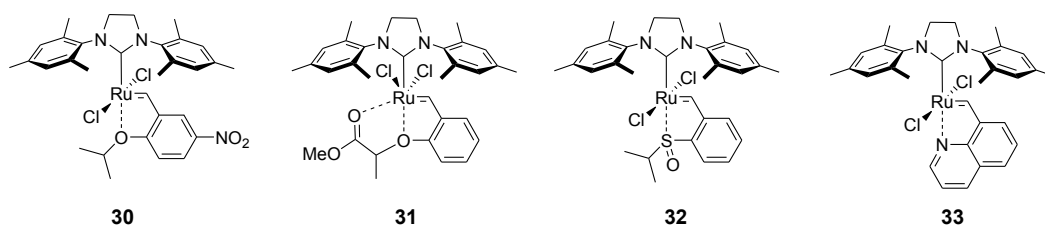
73 a) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8168–8179; b) S. Gessler, S. Randal, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9973–9976.

otrzymał (pre)katalizator **Hov-II** z dobrą wydajnością (dla porównania (2), Schemat 20).^{73a} Hoveyda otrzymał również ten sam (pre)katalizator działając na kompleks pierwszej generacji **27** karbenem wygenerowanym z prekursora **28** w obecności *tert*-butanolanu potasu, aczkolwiek otrzymano go z niską wydajnością. Blechert z kolei działając karbenem NHC wygenerowanym z prekursora **28** w obecności *tert*-butanolanu potasu na kompleks **Hov-I**, zidentyfikował formę przejściową **29**, która pod wpływem chlorku miedzi(I) przekształca się w (pre)katalizator **Hov-II** z dobrą wydajnością.⁷³



Schemat 21. Synteza kompleksów Hoveydy drugiej generacji

Wkład zespołu Greli w syntezie modyfikowanych kompleksów Hoveydy, zaowocował syntezą licznych (pre)katalizatorów o bardzo różnych właściwościach aplikacyjnych w reakcjach metatezy olefin (Schemat 22).⁷⁴



Schemat 22. Wybrane kompleksy otrzymane w zespole Greli w latach 2002-2011

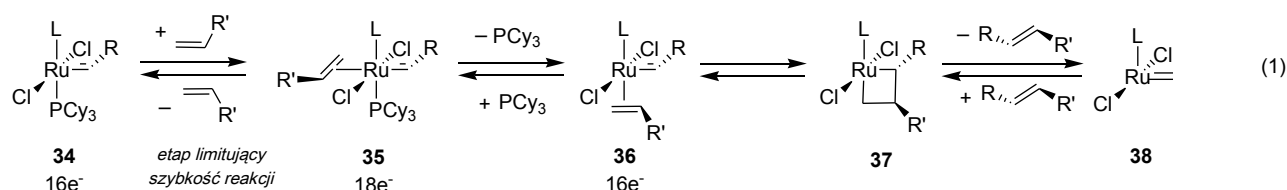
Zespół Greli otrzymał kompleksy od bardzo aktywnych **30** i **31** w reakcjach metatezy w temperaturze 0°C (wykorzystywanych w reakcjach CM, RCM) do kompleksów wymagających termicznej aktywacji **32** i **33** (wykorzystywanych w polimeryzacji ROMP).

74 a) A. Michrowska, rozprawa doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, **2005**, Warszawa; b) M. Bieniek, rozprawa doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, **2008**, Warszawa; c) A. Szadkowska, rozprawa doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, **2011**, Warszawa.

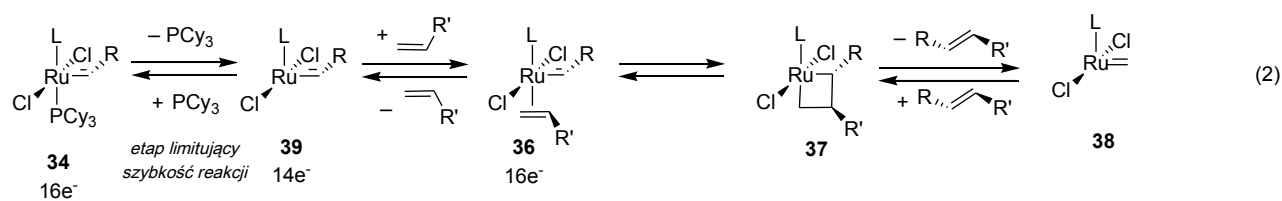
1.3.3. Mechanizm inicjacji alkilidenowych kompleksów rutenu

Interesującym zagadnieniem są badania nad przebiegiem inicjacji alkilidenowych kompleksów rutenu. Pierwotnie rozpatrywano dwa możliwe scenariusze etapu inicjacji: „asocjacyjny” i „dysocjacyjny” (Schemat 23). Zespół Grubbsa przeprowadził analizę i wykonał badania mechanistyczne wykorzystując kompleksy zawierające fosfinę w celu potwierdzenia jednego z zakładanych mechanizmów inicjacji kompleksów rutenu w reakcji metatezy.^{75,76}

Mechanizm „asocjacyjny” inicjacji



Mechanizm „dysocjacyjny” inicjacji



Schemat 23. „Asocjacyjny” i „dysocjacyjny” mechanizm inicjacji metatezy olefin

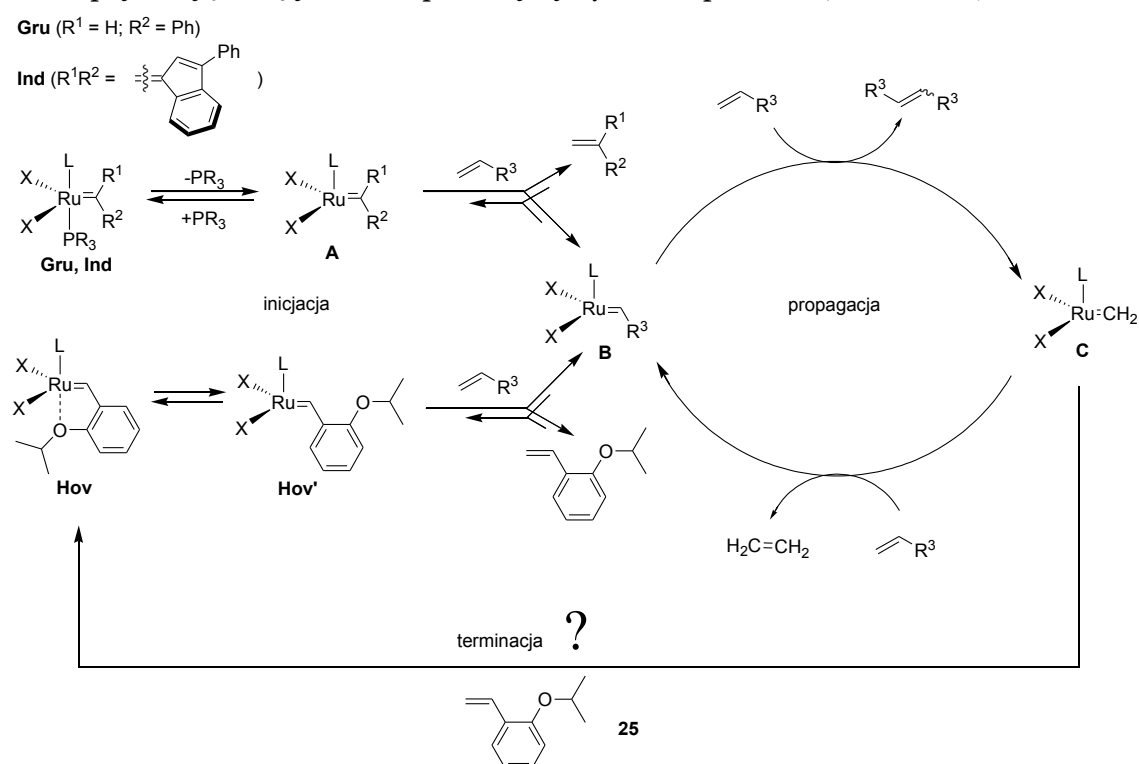
W zakładanym mechanizmie „asocjacyjnym” (ścieżka (1) na Schemacie 23) na etapie inicjacji reakcji, alken zostaje skoordynowany do 16-elektronowego kompleksu **34** tworząc 18-elektronowy kompleks **35**, który następnie ulega dysocjacji fosfiny (do kompleksu **36**) i [2+2] sekwencji cykloaddycji tworząc metalacyklobutan **37**. Kompleks **37** ulega [2+2] cykloweresji prowadząc do właściwej aktywnej propagującej cząsteczki katalizatora **38**. Inicjacja „dysocjacyjna” przebiega (ścieżka (2) na Schemacie 23) natomiast na drodze sekwencji wymiany ligandów. Po oddysocjowaniu fosfiny ze związku **34**, do powstającego 14-elektronowego kompleksu **39** zostaje skoordynowana olefina. Tworzy się 16-elektronowy kompleks **36**, który następnie przekształca się w metalocyklobutan **37** i z którego powstaje cząsteczka propagująca aktywnego katalizatora **38**.

Wykonane badania kinetyczne metatezy wykazały, że reakcja przebiega według mechanizmu „dysocjacyjnego”, a nie „asocjacyjnego”, a dodatkowo potwierdzono, że etap inicjacji jest niezależny od stężenia olefiny (z tego punktu widzenia kinetyki reakcji chemicznej, metatezę

75 E. L. Dias, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 3887–3897.

76 a) M. S. Sanford, M. Ulman, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749–750; b) M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543–6554.

określa się jako reakcję „pseudo pierwszego rzędu”). Przebieg etapu inicjacji reakcji metatezy według mechanizmu „dysocjacyjnego” został dodatkowo potwierdzony przez wzrost szybkości reakcji po dodaniu CuCl lub HCl, które wiążąc fosfinę powodują przesunięcie równowagi reakcji na korzyść aktywnych kompleksów typu **39** (Schemat 23). Zaobserwowano również, że dodatek fosfiny w trakcie reakcji metatezy, znacznie ją spowalnia. Związane jest to z szybszym odtwarzaniem się nieaktywnego w metatezie związku typu **34**. Badania szybkości inicjacji katalizatorów Grubbsa wykazały, że kompleksy drugiej generacji inicjują szybciej od katalizatorów pierwszej generacji. Kinetyczne wartości stałych równowagi zostały wyznaczone z równania Eyringa i wynoszą odpowiednio w temperaturze 80°C: **Gru-I** $k_1 = 9.6 \pm 0.2$ (s⁻¹) oraz **Gru-II** $k_1 = 0.13 \pm 0.01$ (s⁻¹). Pomimo podobieństw strukturalnych pomiędzy kompleksami zawierającymi fosfinę (**Gru**, **Ind**), a kompleksami typu Hoveydy (**Hov**), istnieją duże różnice ich aktywności pojawiające się już na etapie inicjacji tych kompleksów (Schemat 24).⁷⁷



Schemat 24. Przykładowy mechanizm CM inicjowany kompleksami **Gru**, **Ind** i **Hov**

Etapem inicjacji dla katalizatorów typu **Gru** i **Ind** jest dysocjacja fosfiny z (pre)katalizatora, która prowadzi do 14-elektronowej aktywnej cząsteczki katalizatora **A**. Pozornie można spodziewać się podobnej reaktywności wszystkich wymienionych kompleksów rutenu, ponieważ niezależnie od budowy (pre)katalizatora, już po etapie inicjacji otrzymujemy

⁷⁷ M. Bieniek, A. Michrowska, D. L. Usanov, K. Grela, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 806–818.

w cyklu katalitycznym ten sam katalizator o strukturze **B**.⁷⁷ Bez wątplenia cząsteczką propagującą jest kompleks rutenu typu **C**, ale nie zostało wyjaśnione czy w przypadku kompleksów **Hov** następuje terminacja i odzyskanie (pre)katalizatora na drodze powrotu alkoksystyrenu **25** do katalizatora (Schemat 24). Alternatywnym wyjaśnieniem odzyskania (pre)katalizatora **Hov** po reakcji jest możliwość wydzielenia kompleksu, który nie brał udziału w cyklu katalitycznym metatezy.⁷⁸

Ostatnie prace Plenio wykazały, że mechanizm inicjacji kompleksów Hoveydy jest bardziej skomplikowany niż to się pierwotnie wydawało, a postulowany dla nich mechanizm „boomerangu” (ang. *relase-return*), czyli terminacji katalizatora nie jest wcale oczywisty.⁷⁹ Plenio *et al.* prowadząc badania nad mechanizmem inicjacji kompleksów typu Hoveydy w reakcjach metatezy zaproponował 3 ścieżki: „dysocjacyjną”, „asocjacyjną” oraz „wymiany”. Autor wykorzystał w swoich badaniach spektroskopię NMR oraz UV-VIS i wykazał, że dla niskich stężeń olefiny inicjacja katalizatora następuje według mechanizmu „dysocjacyjnego”, natomiast dla wysokich stężeń olefiny według mechanizmu „wymiany”.⁷⁹

1.4. Rodzaje reakcji metatezy olefin

Podsumowując wcześniejszy rozdział, reakcja metatezy olefin jest katalityczną reakcją łańcuchową transalkilidowania, w której zachodzi wewnątrz- lub międzycząsteczkowa wymiana atomów węgla pomiędzy parami wiązań podwójnych C=C. Wszystkie etapy metatetycznych przemian są odwracalne, jednak w większości przypadków równowaga jest przesunięta na korzyść tworzenia produktów z powodu możliwości usuwania gazowego produktu ubocznego. Historycznie metateza olefin rozpoczęła się od polimeryzacji alkenów, a obecnie częściej kojarzona jest przez chemików z syntezą związków niskocząsteczkowych.⁸⁰

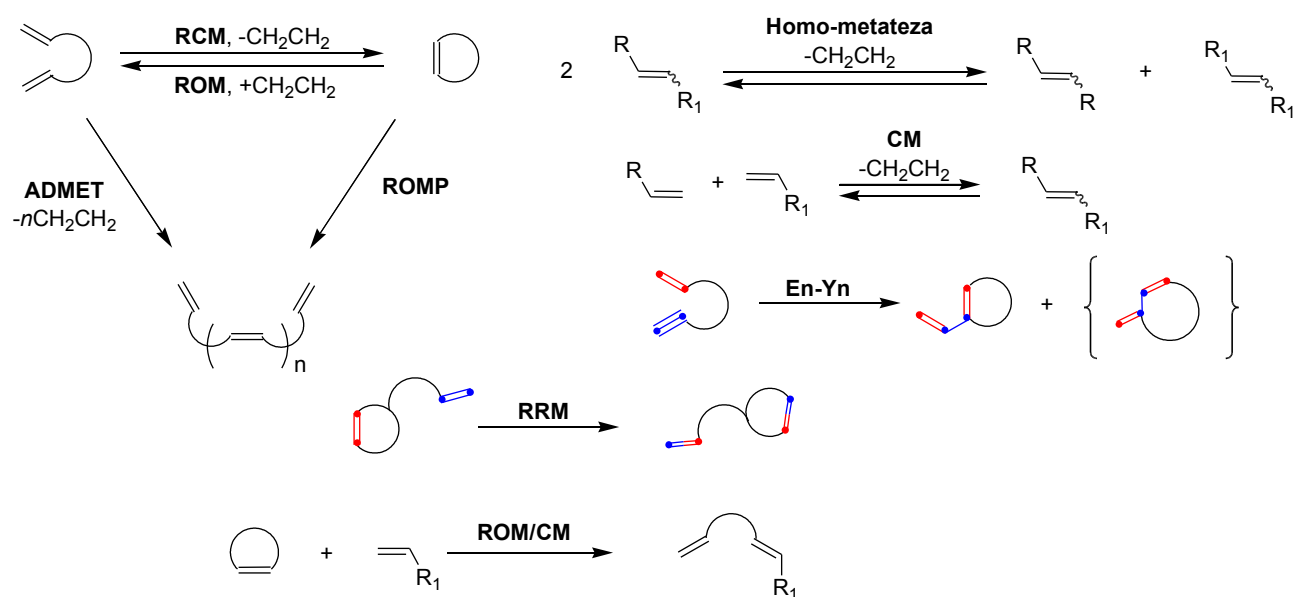
Metateza olefin jest ogólnym określeniem dla wielu typów reakcji, a najpopularniejsze z nich (polimeryzacja ROMP i ADMET, RCM, CM, metateza alkeninów – często nazywana w literaturze metatezą „enynów”) zostaną opisane w kolejnych punktach tego rozdziału (Schemat 25). Ciekawą odmianą metatezy, o której należy wspomnieć (ale która nie będzie szczegółowo omawiana) jest metatetyczne przegrupowanie pierścienia (RRM – ang. *ring*

78 A. Michrowska, L. Gułajski, K. Grela, *Chem. Commun.*, **2006**, 841–843.

79 a) T. Vorfalt, K.-J. Wannowius, H. Plenio, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 5533–5536; b) T. Vorfalt, K. J. Wannowius, V. Thiel, H. Plenio, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 12312–12315; c) I. W. Ashworth, I. H. Hillier, D. J. Nelson, J. M. Percy, M. A. Vincent, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 5428–5430; d) V. Thiel, M. Hendann, K.-J. Wannowius, H. Plenio, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 1104–1114.

80 a) K. C. Nicolaou P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4490–4527; b) A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature*, **2007**, *450*, 243–251.

rearrangement metathesis), będąca rodzajem reakcji kaskadowej, podobnie jak wspomniane sekwencje reakcji ROM/CM (Schemat 25).⁸¹



Schemat 25. Najpopularniejsze warianty metatezy olefin

Różne warianty tych przemian są realizowane w reakcjach otrzymywania związków na drodze syntezy totalnej, często także w wersji diastereoselektywnej.⁸² Ponadto każda z wymienionych typów reakcji jest obecnie intensywnie badana w wariacie enancjo- i diastereokontrolowanym pod wpływem chiralnych katalizatorów rutenowych, molibdenowych i wolframowych. Ten aspekt metatezy, chociaż bardzo interesujący, wybiega dalece poza ramy niniejszej dysertacji, dlatego też nie jest w niej szczegółowo omawiany.⁸³

1.4.1. Metateza zamykania pierścienia

Metateza zamykania pierścienia (RCM) jest obecnie najbardziej rozpowszechnioną przemianą wśród reakcji metatezy, a zdecydowanie najczęściej stosowaną reakcją do konstruowania pierścieni w syntezie organicznej. Można by wymienić długą listę zastosowań tej transformacji w syntezie totalnej itp., przy konstruowaniu małych, średnich i dużych pierścieni.⁸⁴

RCM jest z jednej strony najczęściej stosowaną reakcją diagnostyczną dla inicjatorów metatezy olefin, szczególnie podczas tworzenia małych pierścieni 5-7 członowych (sprzyja temu kontrola kinetyczna), z drugiej zaś strony pozorna uniwersalność tej reakcji ukrywa jej wady, jak

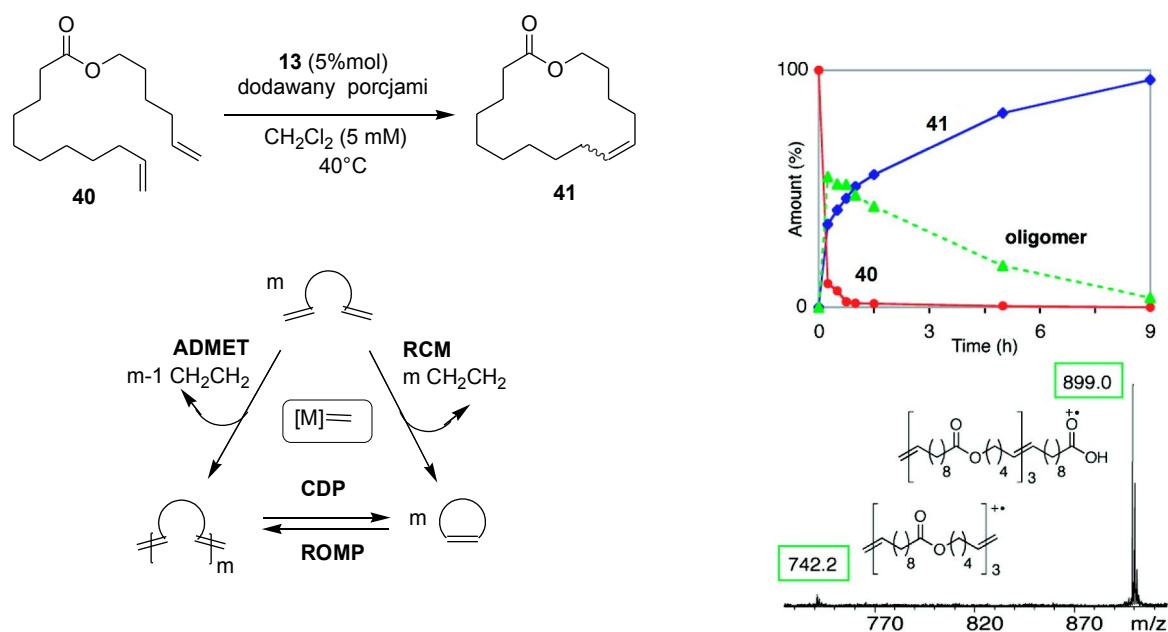
81 a) D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2365–2379; b) A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 314–325.

82 N. Holub, S. Blechert, *Chem. Asian J.*, **2007**, *2*, 1064–1082.

83 S. Kress, S. Blechert, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 4389–4408.

84 A. Fürstner, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 6505–6511.

np.: brak możliwości tworzenia małych naprężonych pierścieni (3-4 członowych) oraz problematykę związaną z procesem makrocyklizacji na drodze reakcji RCM. Rzadko wspomina się także o reakcjach ubocznych jakie towarzyszą procesowi RCM tworzenia produktów wielkocząsteczkowych, czyli procesom polimeryzacji i oligomeryzacji (Schemat 26).⁸⁵ Spowodowane jest to odwracalnością reakcji metatezy.



Schemat 26. RCM i towarzyszące im procesy polimeryzacji oraz oligomeryzacji (Reprodukcja pochodząca z publikacji [87] umieszczona za zgodą wydawnictwa ACS)

Na zaprezentowanym przykładzie (Schemat 26) reakcje tworzenia 16-członowego laktonu **41** w reakcji RCM dienu **40** oraz procesy jemu towarzyszące, pozostają w dynamicznej równowadze (kontrola termodynamiczna). Autorzy publikacji wykazali, że oligomery w tej reakcji są formą pośrednią oczekiwanego produktu **41**. Procesy te są zaniebdywane, gdy mamy do czynienia z zamykaniem małych pierścieni (5-7 członowych), ze względu na korzystny czynnik entropowy, gdy natomiast prowadzimy reakcje otrzymywania większych pierścieni należy zadbać o warunki, które faworyzować będą procesy RCM (wysokie rozcieńczenie, oraz zapewnienie katalizatorowi warunków długiej „żywności”).⁸⁶ W warunkach, w których procesy pozostają w dynamicznej równowadze, może następować proces cyklodepolimeryzacji (CDP) tak jak zostało to zdiagnozowane i opisane przez Fogg i współpracowników (Schemat 26).⁸⁷

85 S. Monfette, D. E. Fogg, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3783–3816.

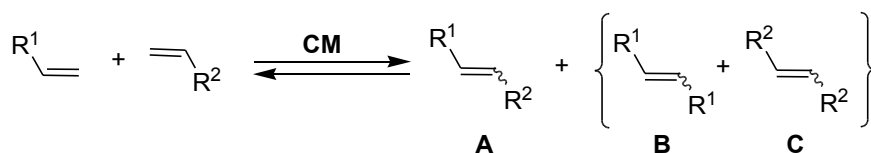
86 N. K. Yee, V. Farina, I. N. Houpis, N. Haddad, R. P. Frutos, F. Gallou, X.-J. Wang, X. Wei, R. D. Simpson, X. Feng, V. Fuchs, Y. Xu, J. Tan, L. Zhang, J. Xu, L. L. Smith-Keenan, J. Vitous, M. D. Ridges, E. M. Spinelli, M. Johnson *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7133–7145.

87 J. C. Conrad, M. D. Eelman, J. A. Duarte Silva, S. Monfette, H. H. Parnas, J. L. Snelgrove, D. E. Fogg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1024–1025.

1.4.2. Metateza krzyżowa

Metateza krzyżowa olefin jest obok reakcji Hecka, Stille'a i Suzuki jedną z najpopularniejszych katalitycznych międzycząsteczkowych metod tworzenia nowego wiązania C=C.⁸⁸ Reakcja CM posiada wiele zalet, do których przede wszystkim należy zaliczyć: dużą tolerancję grup funkcyjnych, łagodne warunki prowadzenia procesu, gdzie substratami są alkeny (które są tanie i łatwe do otrzymania w porównaniu z substratami do innych katalitycznych metod tworzenia i modyfikacji wiązania podwójnego jak np.: borany dla reakcji Suzuki, związki cynoorganiczne dla reakcji Stille'a, oraz halogenki dla reakcji Hecka).⁸⁹ CM jest procesem odwracalnym i korzystnym z punktu widzenia ekonomii atomowej (jedynym produktem ubocznym jest zazwyczaj etylen, co jest istotne przy rozważaniu przemysłowych zastosowań metatezy).

Metateza dwóch różnych olefin może hipotetycznie prowadzić do otrzymania trzech produktów (nie uwzględniając izomerów geometrycznych, Schemat 27): pożądanego produktu metatezy krzyżowej (**A**) oraz dwóch homodimerów substratów (**B** i **C**). Brak przewidywalnej selektywności reakcji metatezy stanowi spore ograniczenie jej stosowalności. Problem ten przynajmniej częściowo rozwiązuje zaproponowany przez Grubbsa ogólny model opisujący selektywność w reakcji metatezy krzyżowej.⁹⁰



Schemat 27. Przykładowa reakcja CM

Podział olefin ze względu na ich reaktywność w procesie CM, zaproponowany przez Grubbsa prezentuje się następująco:

Typ I: Alkeny szybko homodimeryzujące,⁹¹ homodimery mogą wstępować w dalsze reakcje metatezy.

Typ II: Alkeny wolno homodimeryzujące, homodimery reagują dalej w metatezie w niewielkim stopniu.

Typ III: Alkeny nieulegające homodimeryzacji, ale zdolne do reakcji z olefinami I i II typu.

⁸⁸ S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, 42, 1900–1923.

⁸⁹ J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*, **2005**, Wiley-VCH, Niemcy.

⁹⁰ A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 11360–11370.

⁹¹ „Alkeny szybko homodimeryzujące” oznacza alkeny, które szybko wступują w reakcję homo-metatezy.

Typ IV: Alkeny niebiorące udziału w reakcjach metatezy olefin, ale nie dezaktywujące katalizatora.

W tak zaproponowanej klasyfikacji, najwyższa reaktywność jest obserwowana dla sterycznie niezatłoczonych, bogatych w elektrony olefin I typu i stopniowo maleje, osiągając minimum dla zatłoczonych i/lub ubogich w elektrony olefin należących do IV typu.⁹⁰

Tabela 1. Klasyfikacja reaktywności olefin wg Grubbsa

<i>Katalizator</i> <i>Typ olefiny</i>	Gru-II	Gru-I	(katalizator Schrocka)
Typ I (szybka homodimeryzacja)	Terminalne olefiny, 1° alkohole allilowe, estry, borany allilowe, halogenki allilowe, styreny (bez dużych podstawników <i>orto</i>), fosfoniany allilowe, silany allilowe, allilowe tlenki fosfin, siarczki allilowe, zabezpieczone aminy allilowe	Terminalne alkeny, silany allilowe, 1° alkohole allilowe, etery, estry, borany allilowe, halogenki allilowe	Terminalne olefiny, silany allilowe
Typ II (wolna homodimeryzacja)	Styreny (duże podstawniki w pozycji <i>orto</i>), akryloamidy, kwas akrylowy, akroleina, ketony winylowe, niezabezpieczone 3° alkohole allilowe, epoksydy allilowe, 2° alkohole allilowe, olefiny z podstawnikiem perfluorowanym	Styreny, 2° alkohole allilowe, dioksoany winylowe, borany winylowe	Styreny, allilowe związki cynoorganiczne
Typ III (brak homodimeryzacji)	1,1-dipodstawione alkeny, niezatłoczone trójpodstawione olefiny, fosfoniany winylowe, sulfony fenylowo-winyłowe, 3° alkohole allilowe (zabezpieczone), 4° allilowe alkeny	Siloksany winylowe	3° aminy allilowe, akrylonitryl
Typ IV (brak reaktywności)	Winyłowe nitroalkeny, trójpodstawione alkohole allilowe (zabezpieczone)	1,1-dipodstawione alkeny, dwupodstawione α,β -nienasycone związki karbonyłowe, 4° allilowe alkeny, olefiny z podstawnikiem perfluorowanym, 3° zabezpieczone aminy allilowe	1,1-dipodstawione alkeny

Poza kategoriami zaproponowanymi przez Grubbsa, znajdują się olefiny powodujące dezaktywację katalizatora (np. olefiny bogate w elektrony tworzące z katalizatorami karbenowe kompleksy typu Fischera). Należy jednak mieć na uwadze fakt, że w jednej reakcji takie olefiny

dezaktywują katalizator, a w innej mogą brać aktywny udział.^{92,98}

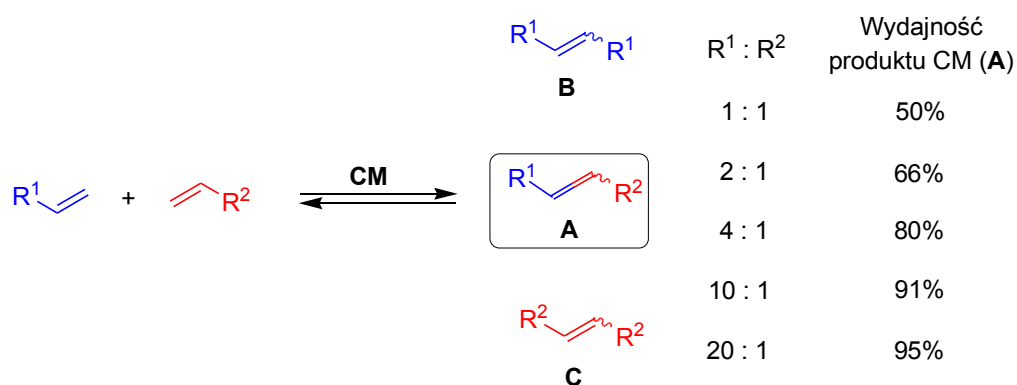
Potężną zaletą modelu stworzonego przez Grubbsa jest możliwość zaplanowania i przewidzenia rezultatów reakcji CM na drodze prostego doboru olefin i ocenie ich względnej reaktywności. Wadą natomiast jest to, że w celu dokładnej analizy substratów należałoby tworzyć odrębne tabele dla każdego z nowo otrzymywanych (pre)katalizatorów.

W zależności od kombinacji użytych substratów metateza może być: statystyczna, nioselektywna lub selektywna, tak jak przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Selektowność reakcji CM

Typ I	Statystyczna			
Typ II	Selektywna	Nioselektywna		
Typ III	Selektywna	Reakcja wolna	Nioselektywna	
Typ IV	Brak reakcji	Brak reakcji	Brak reakcji	Brak reakcji
	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV

Reakcja CM pomiędzy dwoma alkenami pierwszego typu użytymi w równomolowych ilościach jest statystyczna, tj. proporcja A:B:C wynosi 2:1:1 (Schemat 28). Używając nadmiaru jednej z olefin (arbitralnie wybranej) można otrzymać produkt CM z wysoką chemoselektywnością.

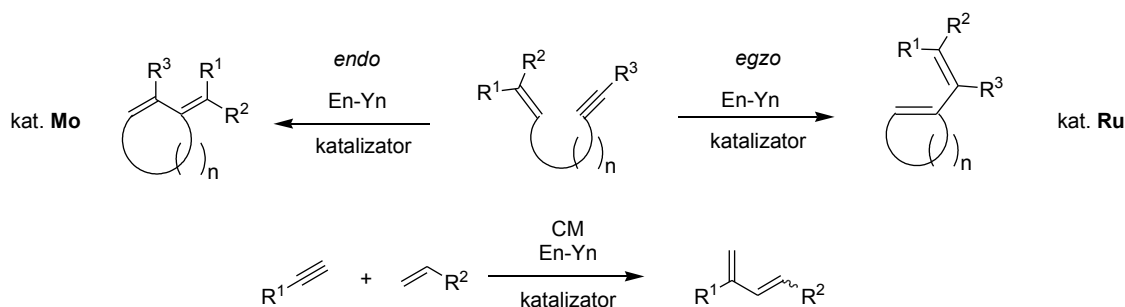


Schemat 28. Wpływ nadmiaru jednej olefiny na chemoselektywność CM dwóch olefin I typu

92 a) H. Katayama, H. Urushima, T. Nishioka, C. Wada, M. Nagao, F. Ozawa, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, 4513–4515; b) J. D. Rainier, Z. Liu, *Org. Lett.*, **2004**, *7*, 131–133.

1.4.3. Metateza alkeninów

Wspomniana we wstępie definicja reakcji metatezy olefin nie obejmuje przekształceń pomiędzy związkami organicznymi zawierającymi wiązanie podwójne i wiązanie potrójne węgiel-węgiel, chociaż ten typ transformacji posiada podobny mechanizm i nazywany jest metatezą „enyn” lub alkeninów (Schemat 29).



Schemat 29. Przykładowe rodzaje reakcji metatezy alkeninów

Metateza „enyn” została odkryta w 1985 roku przez Katza.⁹³ W oryginalnej pracy autorzy opisali reakcję pomiędzy podwójnym a potrójnym wiązaniem, w obecności karbenowych kompleksów Fischera $(\text{CO})_5\text{W}=\text{C}(\text{Ph})(\text{OMe})$, z utworzeniem dwóch sprzężonych wiązań podwójnych. Wspomniana reakcja została pierwotnie niedoceniona i po upływie blisko dekady przypomniana przez Mori.⁹⁴ Użycie alkilidenu kompleksów rutenu zamiast karbenów Fischera, umożliwiło bardzo wydajny przebieg tej reakcji. Dzięki handlowej dostępności (pre)katalizatorów i prostoty ich zastosowania, reakcja ta szybko się rozpowszechniła.⁹⁵ W wielu przypadkach produkty w reakcjach alkeninów tworzyły się z niskimi wydajnościami. Kluczem do rozwiązania problemu okazała się obserwacja Mori.⁹⁶ Przeprowadziła ona reakcje „enynów” w atmosferze etylenu (1 atm), co umożliwiło zwiększenie wydajności produktów oraz skrócenie czasu reakcji.

Różnicę w mechanizmach metatezy alkenów i metatezy „enyn” dobrze ilustruje przykład reakcji alkinów z eterami winylowymi (Schemat 30).⁹⁷ Wiadomo, że alkeny nie reagują w metatezie CM z eterami winylowymi. Przyczyną tego jest wytwarzanie stabilnych, lecz nieaktywnych w metatezie kompleksów Fischera typu $[\text{Ru}]=\text{CHOR}$.⁹⁸ Dlatego też eter etylowo-winylowy w reakcjach metatezy często używany jest w badaniach kinetycznych do „gaszenia”

93 T. J. Katz, T. M. Sivavec, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 737–738.

94 A. Kinoshita, M. Mori, *Synlett*, **1994**, 1020–1022.

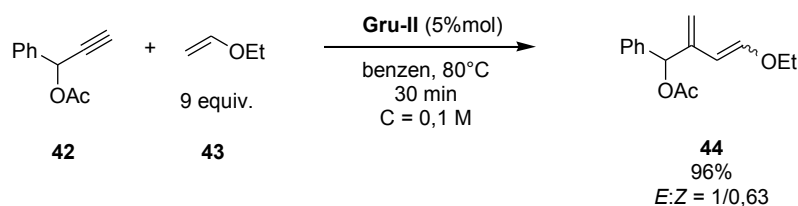
95 a) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 1317–1382; b) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 215–236; c) S. I. Lee, N. Chatani, *Chem. Commun.*, **2009**, 371–384.

96 a) M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6082–6083; b) S. Fustero, P. Bello, J. Miró, A. Simón, C. del Pozo, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10991–10997.

97 A. J. Giessert, L. Snyder, J. Markham, S. T. Diver, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1793–1796.

98 A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 3783–3784.

aktywnego katalizatora (ang. *quench*). W reakcjach alkeninów ten sam eter jest doskonałym partnerem w reakcji (Schemat 30).

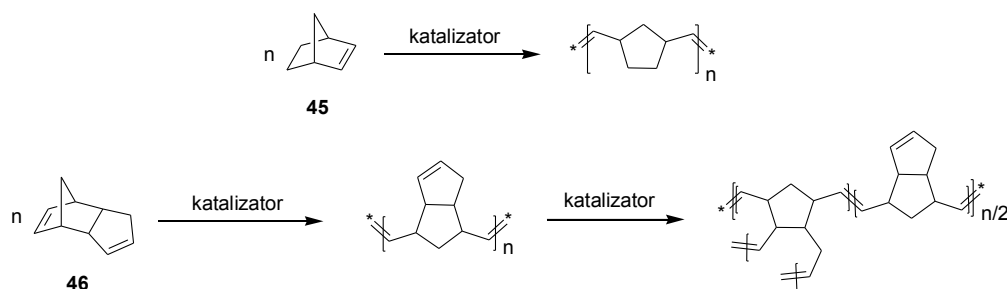


Schemat 30. Przykład reakcji CM alkeninów

W 2009 roku Schrock i Hoveyda opublikowali pracę, w której opisują selektywne procesy cykloizomeryzacji „enynów” względem katalizatora: *egzo* selektywne zamykanie pierścienia przebiega pod wpływem kompleksów rutenu, natomiast *endo* selektywne zamknięcie pierścienia pod wpływem kompleksów molibdenu i wolframu (Schemat 29).⁹⁹

1.4.4. Polimeryzacja

Historia metatezy olefin rozpoczęła się od reakcji polimeryzacji z heterogenicznymi katalizatorami o niskiej aktywności. Obecnie proces polimeryzacji na drodze metatezy realizowany jest często bez udziału rozpuszczalnika wg dwóch mechanizmów ADMET (dla dienów) oraz ROMP (dla olefin cyklicznych). Interesujące możliwości otwierają się przed polimeryzacją olefin policyklicznych, zwłaszcza pochodnych norbornenu mających grupy funkcyjne (Schemat 31).¹⁰⁰



Schemat 31. Polimeryzacja norbornenu i dicyklopentadienu w reakcji ROMP

Można je z łatwością otrzymać w reakcji Dielsa-Aldera (z cyklopentadienu oraz olefin podstawionych odpowiednimi elektronoakcetorowymi grupami funkcyjnymi), decydując o ilości i rozmieszczeniu wybranych podstawników. Cechą tych monomerów, jak również innych niepodstawionych norbornenów jest duża energia naprężenia pierścienia, która powoduje ich

99 a) R. Singh, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12654–12655; b) Y.-J. Lee, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 10652–10661.

100 M. R. Buchmeiser, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 1565–1604.

szybka polimeryzacja nawet pod wpływem mniej aktywnych katalizatorów. Analogiczne pochodne cykloolefiny nie posiadające takich naprężeń (np. cykloheksen, cyklookten lub 1,5-cyklooktadien), ulegają polimeryzacji tylko w obecności dużo bardziej aktywnych katalizatorów lub w drastycznych warunkach. Dużym sukcesem okazała się przemysłowa produkcja polinorborenu tą metodą (Schemat 31) pod nazwą handlową Norsorex® przez firmę Astrotech GmbH oraz polidicyklopentadienu (PDCPD znany pod nazwą Metton® lub Telene®). Polimery te są powszechnie wykorzystywane do wzmacniania szyb i części samochodowych, maszyn rolniczych, elementów w transporcie kolejowym oraz wielu wytrzymałych elementów konstrukcyjnych wykorzystywanych m. in. w lotnictwie.

Reakcje metatezy polimeryzacji bez wątpienia zasługują na wspomnienie ze względu na ich istotny wpływ w rozwój całej dziedziny metatezy olefin (szczególnie na jej początku), jednak współczesna bardzo obszerna literatura znacznie wykracza poza temat niniejszej dysertacji. Z tego względu nie będę szczegółowo opisywał reakcji polimeryzacji ROMP i ADMET.

1.5. Warunki prowadzenie reakcji metatezy olefin

Rozdział dysertacji poświęcony warunkom prowadzenia reakcji metatezy został podzielony na kilka części. W pierwszej z nich opisane są sposoby prowadzenia reakcji metatezy olefin pod kątem różnorodnych rozpuszczalników stosowanych w procesie optymalizacji. Ciągłe poszukiwanie coraz bardziej efektywnych mediów reakcyjnych pozwoliło udoskonalić wiele procesów chemicznych.¹⁰¹ Zarówno wyśrubowane normy dotyczące resztkowej zawartości rozpuszczalników (podobnie jak metali) w finalnym produkcie, jak również wpływ mediów reakcyjnych stosowanych na skalę przemysłową ma niebagatelne znaczenie dla środowiska naturalnego.¹⁰² W następnej części przechodzę do dyskusji innych zmiennych zewnętrznych¹⁰³ podczas prowadzenia procesu optymalizacji, czyli: stężenia, czasu, temperatury i ilości użytego katalizatora w reakcji metatezy.¹⁰⁴ Szczególnie zmniejszenie ilości cennych kompleksów rutenu przy zachowaniu tej samej wydajności reakcji pozwala obniżyć koszty oraz umożliwia zastosowanie tej metodologii na skalę przemysłową w firmach farmaceutycznych.¹⁰⁵ Restrykcyjne normy przemysłu farmaceutycznego wymagają niskiej zawartości metali ciężkich (m. in. dla

101 P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301–312.

102 K. Alfonsi, J. Colberg, P. J. Dunn, T. Fevig, S. Jennings, T. A. Johnson, H. P. Kleine, C. Knight, M. A. Nagy, D. A. Perry, M. Stefaniak, *Green Chem.*, **2008**, 10, 31–36.

103 M. Mąkosza, M. Fedoryński, *Podstawy Syntezy Organicznej*, **2006**, Oficyna Wydawnicza PW, Warszawa.

104 J. Gładysz, *Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73, 1319–1324.

105 C. A. Busacca, D. R. Fandrick, J. J. Song, C. H. Senanayake, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 1825–1864.

rutenu, zazwyczaj nie więcej niż 10 ppm) w finalnym produkcie.¹⁰⁶ W kolejnych częściach opisuję nowoczesne metody optymalizacji reakcji, takie jak: ogrzewanie mikrofalowe, różne sposoby dostarczania katalizatora, a na koniec omawiam zewnętrzne dodatki jakie można zastosować do reakcji w celu podniesienia wydajności procesu metatezy: chinony, fenole, sole miedzi, kwasy Lewisa i Brønsteda, itp.

1.5.1 Rozpuszczalniki

Dobór odpowiedniego rozpuszczalnika jest zawsze kluczową, ale jednocześnie najprostszą zmienną prowadzenia efektywnej przemiany chemicznej. Z tego względu omówienie doboru rozpuszczalników w poszukiwaniu optymalnych warunków prowadzenia reakcji metatezy wydaje mi się istotne.

1.5.1.1. Chlorowcowane alkanoy

Chlorowcowane alkanoy były od początku najpopularniejszymi mediami reakcyjnymi w homogenicznej metatezie olefin. Dichlorometan dzięki niskiej temperaturze wrzenia ($t_w = 39,6^\circ\text{C}$) oraz wysokiej polarności ($\epsilon = 8,90$), jest najczęściej stosowanym rozpuszczalnikiem w rutynowych badaniach, zarówno aktywności katalitycznej nowych kompleksów rutenowych, jak również w syntezie złożonych cząsteczek na drodze metatezy olefin.¹⁰⁷ Grubbs zaobserwował w badaniach mechanistycznych kompleksów metatezy olefin, że zarówno (pre)katalizatory **Gru-I** i **Gru-II** zachowują doskonałe właściwości katalityczne: szybką inicjację (pre)katalizatora do 14-elektronowej formy aktywnej oraz stabilność cząsteczki propagującej w tym rozpuszczalniku.¹⁰⁸ 1,2-Dichloroetan jest stosowany zamiennie dla dichlorometanu, gdy wymagane są wyższe temperatury procesu ($t_w = 84,0^\circ\text{C}$).¹⁰⁹ Chloroform jest natomiast rozpuszczalnikiem rzadziej stosowanym w reakcjach metatezy ($t_w = 61,2^\circ\text{C}$) ze względu na kwasowy charakter jego atomu wodoru. Zaobserwowano również proces rozpadu kompleksów **Gru-I** w chloroformie,¹¹⁰ a czasem nawet reakcje uboczne takie jak addycja Kharasha.¹¹¹

Podsumowując, reakcje metatezy olefin prowadzone w chlorowcowanych alkanach inicjowane kompleksami rutenu pierwszej i drugiej generacji, wykazują szerokie właściwości

106 H. Clavier, K. Grela, A. Kirschning, M. Mauduit, S. P. Nolan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 6786–6801.

107 T. Ritter, A. Hejl, A. G. Wenzel, T. W. Funk, R. H. Grubbs, *Organometallics*, **2006**, *25*, 5740–5745.

108 a) M. S. Sanford, M. Ulman, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 749–750; b) M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 6543–6554.

109 J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 11312–11313.

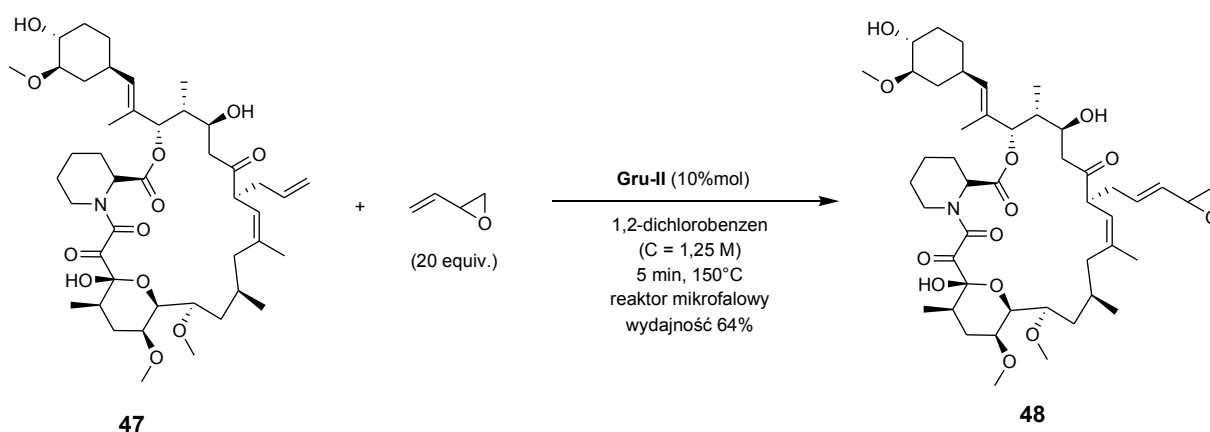
110 D. E. Fogg, G. P. A. Yapp, D. Amoroso, *Organometallics*, **2002**, *21*, 3335–3343.

111 M. L. Snapper, J. A. Tallarico, L. M. Malnick, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 344–345.

aplikacyjne. Negatywny wpływ tych mediów na środowisko powoduje jednak powolne wycofywanie się przemysłu oraz laboratoriów badawczych z użycia tych rozpuszczalników na rzecz innych, równie efektywnych dla reakcji metatezy, ale bardziej obojętnych dla środowiska naturalnego.¹⁰²

1.5.1.2. Rozpuszczalniki aromatyczne

Synteza nowych kompleksów rutenu drugiej generacji oraz poszerzenie spektrum aplikacji dla tych inicjatorów w metatezie olefin, przyczyniły się również do rozwoju badań dotyczących wpływu rozpuszczalników na aktywność nowych (pre)katalizatorów.^{70,134} Aromatyczne rozpuszczalniki z powodu niższej polarności słabiej rozpuszczają kompleksy rutenu, ale w podwyższonej temperaturze cecha ta nie ma wpływu na przebieg reakcji. Wykazano nawet, że kompleksy zawierające ligandy NHC pozwalają osiągnąć wyższe konwersje w aromatycznych rozpuszczalnikach (toluen i benzen) w 80°C w porównaniu do reakcji prowadzonych w tej samej temperaturze w 1,2-dichloroetanie.¹¹²



Schemat 32. Modyfikacja naturalnego immunosupresantu FK506 na drodze CM

Modyfikacje chemiczne naturalnie występującego immunosupresantu z grupy makrolidów 47 (FK-506 lub Takrolimus, Schemat 32), są przykładem pozwalającym na zastosowanie tego związku jako potencjalnego nośnika wielu cennych związków biologicznie aktywnych. Reakcja CM związku 47 wydawała się być doskonałą, łagodną i szybką metodą prowadzącą do wielu nowych struktur. Niska reaktywność terminalnego wiązania podwójnego związku 47 wymaga jednak zastosowania wysokiej temperatury (do 150°C), dlatego autorzy zdecydowali się zastosować wysokowrzący rozpuszczalnik aromatyczny (1,2-dichlorobenzen, $t_w = 190,5^\circ\text{C}$)

112 a) A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2204–2207; b) N. Ledoux, B. Allaert, S. Pattyn, H. V. Mierde, C. Vercaemst, F. Verpoort, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 4654–4661.

w reaktorze mikrofalowym (patrz rozdział 1.5.4), co pozwoliło uzyskać akceptowalne wydajności reakcji CM w krótkim czasie.¹¹³

1.5.1.3. Etery i węglowodory

Wykazano, że polarne rozpuszczalniki aprotyczne są doskonałe do prowadzenia reakcji metatezy olefin (etry także posiadają wysoką wartość stałej dielektrycznej, Tabela 3).¹¹⁴ Zespół Grubbsa zasugerował w pracach nad mechanizmem inicjacji kompleksów typu **Gru**, że niepolarny (pre)katalizator szybko inicjuje proces metatezy (w polarnych mediach), ponieważ prowadzi do 14-elektronowego polarnego katalizatora.⁷⁶

Tabela 3. Wpływ rozpuszczalników na stałą inicjacji (pre)katalizatorów **Gru-I** i **Gru-II**

(pre)katalizator	rozpuszczalnik	stała dielektryczna (ϵ)	k_{init} (s^{-1})
Gru-I	pentan	1,84	0.013 ± 0.001
Gru-I	toluen	2,38	0.016 ± 0.001
Gru-I	eter dietylowy	4,34	0.022 ± 0.004
Gru-I	CH_2Cl_2	8,90	0.021 ± 0.001
Gru-I	THF	7,32	0.032 ± 0.004
Gru-II	toluen- d_8	2,38	$(4.6 \pm 0.4) \times 10^{-4}$
Gru-II	CD_2Cl_2	8,90	$(6.1 \pm 0.2) \times 10^{-4}$
Gru-II	THF- d_8	7,32	$(1.0 \pm 0.1) \times 10^{-3}$

Niedawno otrzymana przez zespół Grubbsa nowa rodzina (pre)katalizatorów rutenowych zawierająca ligandy bidentatowe (dwukleszczowe), znacznie mniej aktywne od kompleksów **Gru-II** i **Hov-II** aczkolwiek pozwalające selektywnie przeprowadzać reakcje metatezy do produktów o konfiguracji *Z*, znakomicie zachowują się w rozpuszczalnikach eterowych oraz mieszaninach wodno-eterowych.¹¹⁵ Węglowodory alifatyczne, ze względu na niską polarność, są bardzo rzadko stosowane jako rozpuszczalniki w metatezie olefin.¹¹⁶ Wyjątkami są reakcje metatezy olefin prowadzone bez rozpuszczalnika, gdzie reagenty są jednocześnie medium reakcyjnym (patrz rozdział 1.5.1.9).

113 P. S. Marinec, C. G. Evans, G. S. Gibbons, M. A. Tarnowski, D. L. Overbeek, J. E. Gestwicki, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 5763–5768.

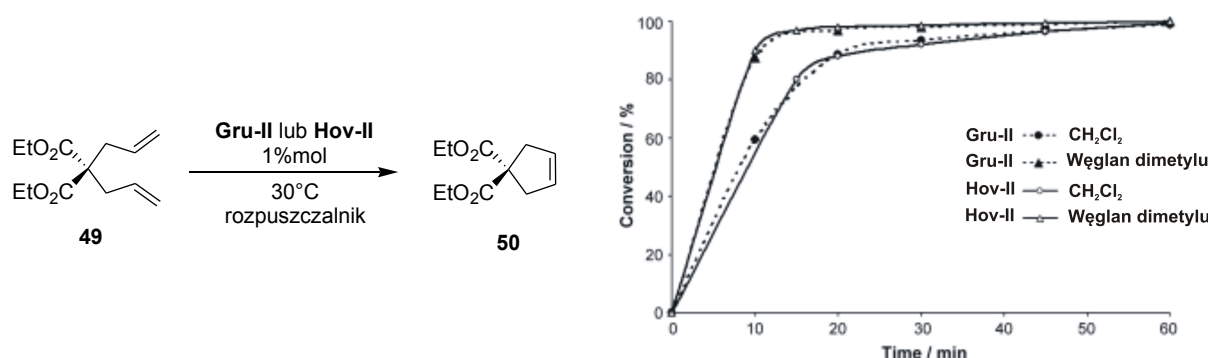
114 C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, **2010** Wiley-VCH, Weinheim, Niemcy

115 a) K. Endo, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 8525–8527; b) B. K. Keitz, K. Endo, M. B. Herbert, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 9686–9688; c) B. K. Keitz, K. Endo, P. R. Patel, M. B. Herbert, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 693–699; d) B. K. Keitz, A. Fedorov, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 2040–2043; e) P. Liu, X. Xu, X. Dong, B. K. Keitz, M. B. Herbert, R. H. Grubbs, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 1464–1467.

116 D. F. Taber, K. J. Frankowski, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6047–6048.

1.5.1.4. Węglany i estry

Koncepcja zastosowania przyjaznego ekologicznie rozpuszczalnika jakim jest węglan dimetylu została zaprezentowana przez zespół francuskich badaczy w 2008 roku.¹¹⁷ Okazało się, że modelowe reakcje RCM na typowych substratach przebiegają w sposób szybki i niezakłócony (Schemat 33), a katalizator rutenowy zachowuje nieznacznie lepszą aktywność w węglanie dimetylu niż w chlorku metylenu. Inne reakcje metatezy olefin także skutecznie można prowadzić w tym medium bez spadku aktywności (pre)katalizatora zarówno **Hov-II** i **Gru-II**.



Schemat 33. Profil katalityczny modelowej reakcji RCM diallilomalonianu dietylu (Reprodukcja pochodząca z publikacji [117] umieszczona za zgodą wydawnictwa Wiley-VCH)

Korzyści z zastosowania węglanu dimetylu ($t_w = 90,0^\circ\text{C}$) jako rozpuszczalnika zostały potwierdzone w reakcjach CM prowadzących do nowych terpenoidów (Schemat 34).¹¹⁸ Przeprowadzono także próby użycia węglanu dietylu ($t_w = 127,0^\circ\text{C}$), ale zaobserwowano spadek aktywności katalizatorów w badanych reakcjach. Autorzy z powodzeniem przeprowadzili reakcje CM naturalnie występujących terpenów (cytral, cytronelal i cytronelol) w reakcji CM z akrylanem metylu i metaakrylanem metylu, inicjowane handlowo dostępnymi (pre)katalizatorami. W tym miejscu warto nadmienić, że odnotowano także próby zastosowania innych estrów jako rozpuszczalników reakcji (np. octan etylu, $t_w = 77,0^\circ\text{C}$) w reakcjach metatezy olefin. Badania nad reakcjami CM z wykorzystaniem terpenoidów jako źródła surowców odnawialnych przez Mauduit'a i współpracowników prowadzone były w octanie etylu.¹¹⁹ Zespół Nolana natomiast obserwował spadek aktywności katalizatorów w prostych reakcjach modelowych RCM prowadzonych w tym rozpuszczalniku.¹²⁰ Meier i Kniese przeprowadzili badania nad

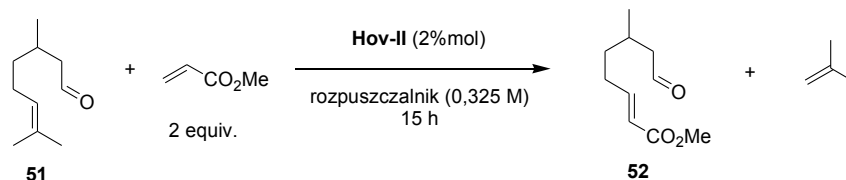
117 a) X. Miao, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. Dixneuf, *ChemSusChem*, **2008**, *1*, 813–816; b) B. Schäffner, F. Schäffner, S. P. Verevkin, A. Börner, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 4554–4581.

118 H. Bilel, F. Zagrouba, C. Fischmeister, C. Bruneau, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 1448–1452.

119 E. Borré, T. H. Dinh, F. Caijo, C. Crévisy, M. Mauduit, *Synthesis*, **2011**, 2125–2130.

120 H. Clavier, C. A. Urbina-Blanco, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2009**, *28*, 2848–2854.

zastosowaniem dekanianu metylu (tw = 224,0°C) jako ekologicznie przyjaznego rozpuszczalnika.¹²¹ Wykazano jednak, że estry kwasów tłuszczowych nie są rozpuszczalnikami pozwalającymi efektywnie prowadzić reakcje metatezy olefin.¹²¹

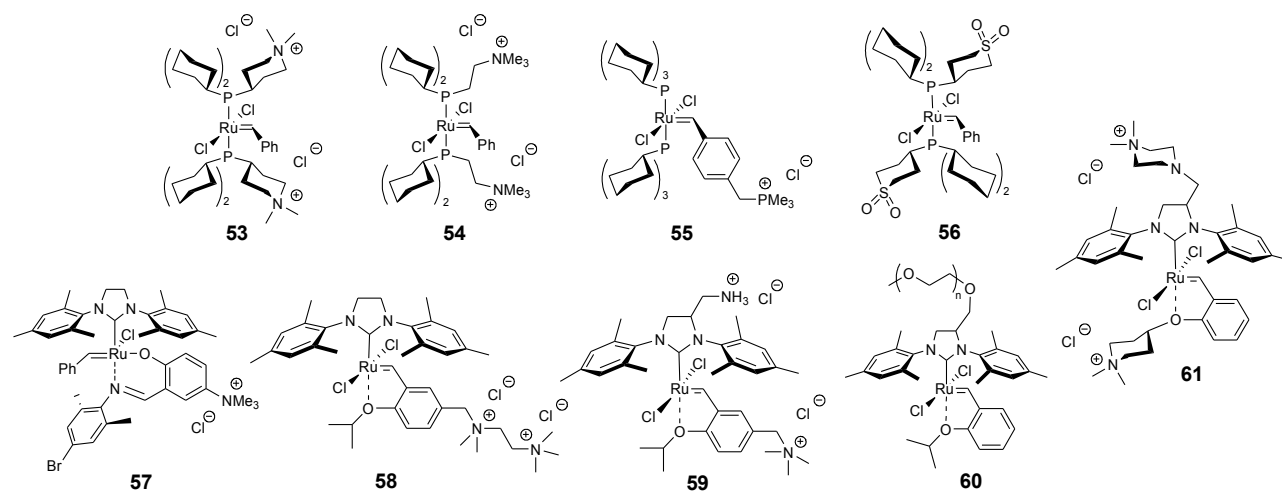


rozpuszczalnik	temperatura (°C)	wydajność (%)
DCM	35	54
toluen	40	70
węglan dimetylu	40	74

Schemat 34. CM pomiędzy cytronelalem i akrylanem metylu

1.5.1.5. Roztwory wodne

W ostatnich latach woda stała się niezwykle atrakcyjnym medium reakcyjnym dla procesów metatezy olefin¹²² oraz wielu innych reakcji katalizowanych kompleksami metali przejściowych.¹²³ Woda jest tania, nietoksyczna, niepalna oraz łatwo dostępna. Wzrost zainteresowania prowadzenia procesów metatezy z udziałem protein oraz przekształcenia innych polarnych cząsteczek (często wykazujących działanie biologiczne) dobrze rozpuszczalnych w wodzie, jest siłą napędową rozwoju metatezy w roztworach wodnych.¹²⁴



Schemat 35. Wybrane kompleksy rutenu rozpuszczalne w wodzie

121 M. Kniese, M. A. R. Meier, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 169–173.

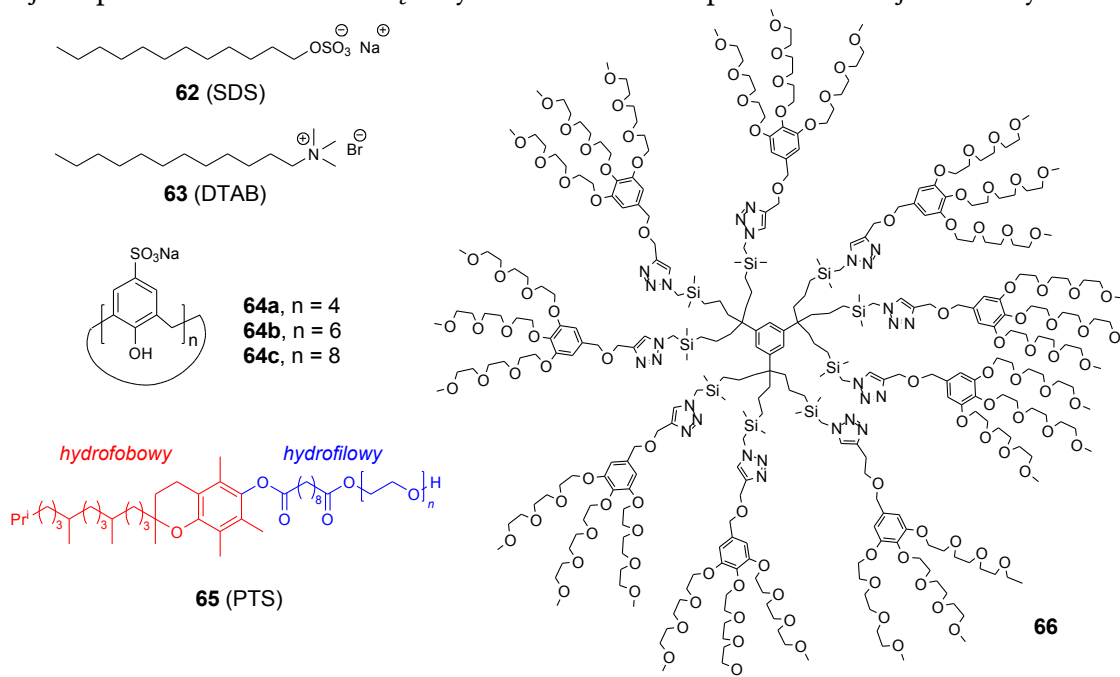
122 a) D. Burtscher, K. Grela, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 442–454; b) S. Zaman, O. J. Curnow, A. D. Abell, *Aust. J. Chem.*, **2009**, *62*, 91–100.

123 S. Kobayashi (Ed.), *Science of Synthesis: Methods of Molecular Transformations* Vol. 2011/7: Water in Organic Synthesis, **2012**, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Niemcy.

124 a) Y. A. Lin, J. M. Chalker, N. Floyd, G. J. L. Bernardes, B. D. Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 9642–9643; b) J. B. Binder, R. T. Raines, *Current Opinion in Chemical Biology*, **2008**, *12*, 767–773; c) C. Mayer, D. G. Gillingham, T. R. Ward, D. Hilvert, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 12068–12070.

Istnieje kilka skutecznych strategii pozwalających na wydajne przeprowadzenie reakcji metatezy w roztworach wodnych (najczęściej są to roztwory wodno-alkoholowe) oraz w czystej wodzie. Pierwszą z nich jest zastosowanie rozpuszczalnych w wodzie kompleksów rutenu, drugą zastosowanie surfaktantów, które tworzą wodne-organiczne emulsje, a trzecią synteza (pre)katalizatorów, które jednocześnie są surfaktantami.

Pierwsze (pre)katalizatory metatezy dedykowane reakcjom w wodzie były immobilizowane wiązaniami kowalencyjnymi do hydrofilowych polimerów (porównanie **60**, Schemat 35) z wykorzystaniem różnych strategii (wiązania do liganda NHC, fragmentu benzylidenu lub poprzez wymianę podstawników anionowych). Niestety, kompleksy te wykazywały niską aktywność.¹²⁵ Obecnie znane są niskocząsteczkowe kompleksy rutenu zarówno pierwszej¹²⁶ jak i drugiej¹²⁷ generacji (najczęściej o budowie jonowej) aktywne w reakcjach metatezy prowadzonych w wodzie (Schemat 34). Okazało się, że kompleksy pierwszej generacji o budowie jonowej zdolne są w środowisku wodnym (o kwaśnym pH) inicjować jedynie reakcje polimeryzacji (wyjątek stanowił neutralny polarny kompleks typu **56**). Kompleksy drugiej generacji rozpuszczalne w wodzie są aktywne w szerokim spektrum reakcji metatezy.¹²²



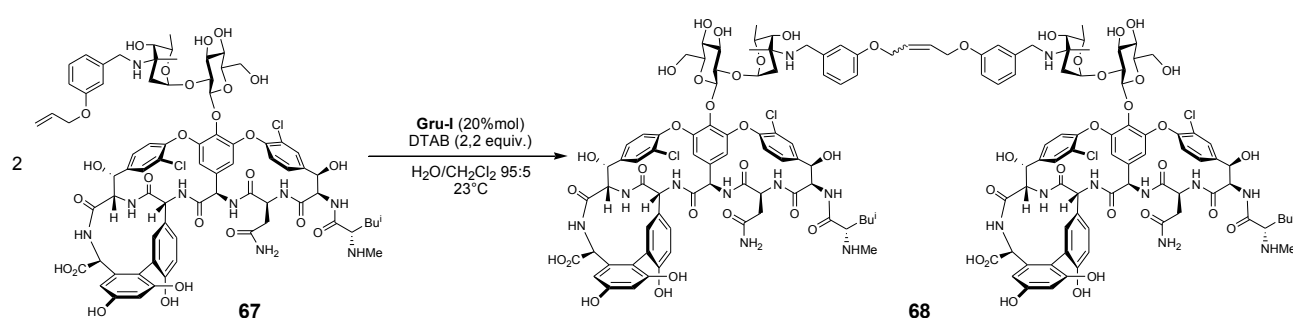
Schemat 36. Wybrane surfaktanty stosowane w reakcjach metatezy w wodzie

125 a) J. O. Krause, M. T. Zarka, U. Anders, R. Weberskirch, O. Nuyken, M. R. Buchmeiser, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5965–5969; b) J. P. Gallivan, J. P. Jordan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2577–2580; c) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1057–1063.

126 a) B. Mohr, D. M. Lynn, R. H. Grubbs, *Organometallics*, **1996**, *15*, 4317–4325; b) D. M. Lynn, B. Mohr, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1627–1628; c) T. Rölle, R. H. Grubbs, *Chem. Commun.*, **2002**, 1070–1071; d) A. N. Roberts, A. C. Cochran, D. A. Rankin, A. B. Lowe, H.-J. Schanz, *Organometallics*, **2007**, *26*, 6515–6518.

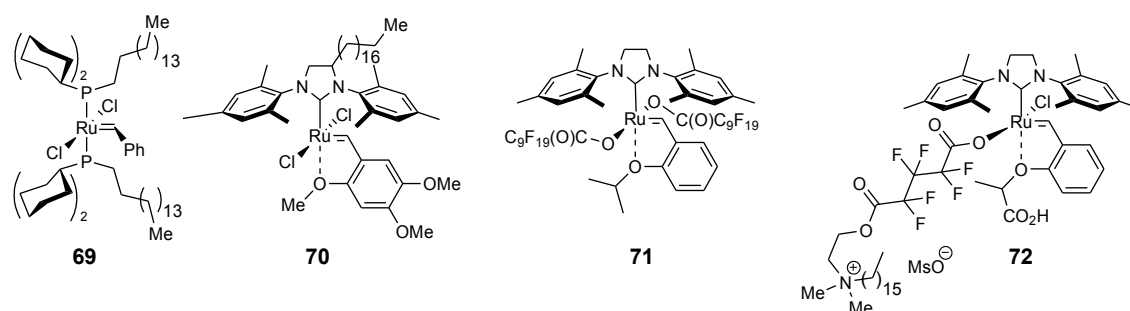
127 a) S. H. Hong, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3508–3509; b) J. B. Binder, I. A. Guzei, R. T. Raines, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 395–404; c) J. P. Jordan, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5152–5155; d) K. Skowerski, G. Szczepaniak, C. Wierzbicka, Ł. Gułajski, M. Bieniek, K. Grela, *Catal. Sci. Technol.*, **2012**, DOI: 10.1039/c2cy20320k

Dodatek surfaktantów do reakcji pozwala na skuteczne przeprowadzenie procesu metatezy w wodzie nawet dla hydrofobowych olefin. Zastosowanie znanych od dawna surfaktantów takich jak dodecylosulfonian sodu (SDS, **62**),¹²⁸ czy katalizatorów przeniesienia międzyfazowego np. bromku dodecylotrimetyloamoniowego (DTAB, **63**)¹²⁹ nie powinno wzbudzać zastrzeżeń. Popularne natomiast ostatnio stało się zastosowanie w reakcjach surfaktatu PTS (**65**, handlowo dostępny w katalogu Sigma-Aldrich)¹³⁰ oraz bardziej wyszukanych strukturalnie środków powierzchniowo czynnych, jak kaliksareny **64**¹³¹ czy dendrymery **66**.¹³² Każdy z tych nowych surfaktantów łączy w sobie fragment hydrofilowy oraz hydrofobowy, co pozwala na tworzenie wodno-organicznych emulsji (Schemat 36).¹²²



Schemat 37. Synteza dimeru wankomycyny na drodze metatezy krzyżowej

Przykładem reakcji CM zrealizowanej w środowisku wodnym jest homometateza wielofunkcyjnej złożonej cząsteczki wankomycyny **67**.¹²⁹ Strategia z użyciem w pełni rozpuszczalnego w wodzie (pre)katalizatora pierwszej generacji zawiodła w reakcji otrzymywania dimerów wankomycyny **68**. Proces metatezy wymagał zastosowania układu dwufazowego (woda/DCM v/v 95:5) oraz surfaktantu DTAB (**63**, Schemat 37).



Schemat 38. Wybrane kompleksy rutenu typu „inisurf”

128 K. J. Davis, D. Sinou, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2002**, 177, 173–178.

129 K. C. Nicolaou, R. Hughes, S. Y. Cho, N. Winssinger, H. Labischinski, R. Endermann, *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 3824–3843.

130 a) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Aldrichimica Acta*, **2008**, 41, 59–72; b) B. H. Lipshutz, G. T. Aguinardo, S. Ghorai, K. Voigtritter, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1325–1328; c) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, G. T. Aguinardo, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 953–956.

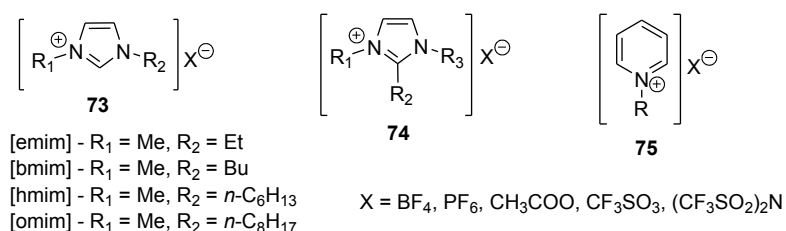
131 T. Brendgen, T. Fahlbusch, M. Frank, D. T. Schuhle, M. Sessler, J. Schatz, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 303–307.

132 A. K. Diallo, E. Boisselier, L. Liang, J. Ruiz, D. Astruc, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 11832–11835.

Katalizatory, które są jednocześnie surfaktantami zwyczajowo nazywane są „inisurf” od słów inicjator i surfaktant. Jest to trzecia strategia prowadzenia skutecznej reakcji w środowisku wodnym, ale w literaturze na temat metatezy nie ma wiele przykładów tego typu inicjatorów (Schemat 38). Reakcje zachodzące w micelach mogą przebiegać na różne sposoby, ponieważ aktywna cząsteczka katalizatora może znajdować się w części hydrofilowej lub hydrofobowej (Schemat 38), co ma wpływ na położenie aktywnego centrum reakcyjnego (na peryferiach miceli lub w jej centrum).¹²²

Mingotaud i współpracownicy otrzymali bliźniacze kompleksy rutenu pierwszej i drugiej generacji, zawierające długie podstawniki alkilowe (**69** i **70**).^{133a} Kolejne modyfikacje szkieletu (pre)katalizatora to wymiana obu ligandów anionowych w kompleksie rutenu **71** wykonana przez zespół Mingotauda.^{133b} Grela i Gawin otrzymali kompleks **72**, zawierający jeden wymieniony ligand anionowy.^{133c}

1.5.1.6. Ciecze jonowe



Schemat 39. Najbardziej popularne ciecze jonowe

W 1992 roku Wilkes i Zaworotko opisali po raz pierwszy stabilne w temperaturze pokojowej, odporne na wodę ciecze jonowe.¹³⁴ Od tamtej pory, w szczególności sole 1,3-dialkylimidazolowe (**73**, Schemat 39), cieszą się rosnącym zainteresowaniem jako innowacyjne media reakcyjne w reakcjach katalizowanych metalami w chemii organicznej. Ciecze jonowe uważane są za bezpieczną i ekologiczną alternatywę dla konwencjonalnych rozpuszczalników dzięki swoim unikalnym właściwościom: niepalności, znikomej prężności pary oraz możliwości wielokrotnego użycia.¹³⁵ Niemniej jednak badania nad toksycznym wpływem na środowisko naturalne są nadal w trakcie realizacji, a szczególny nacisk położony jest na poszukiwanie biodegradowalnych cieczy jonowych.¹³⁶ Takie właściwości cieczy jonowych jak

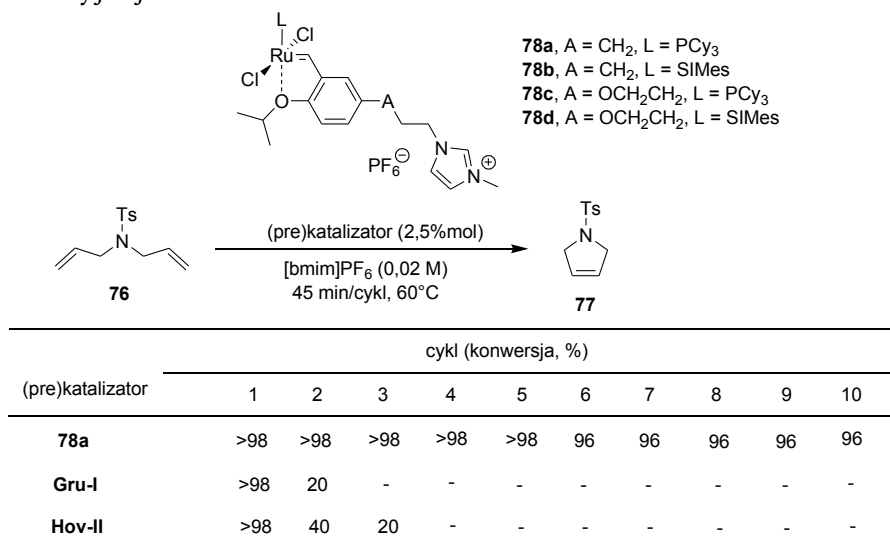
133 a) N. Jarroux, P. Keller, A.-F. Mingotaud, C. Mingotaud, C. Sykes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15958–15959; b) A.-F. Mingotaud, M. Krämer, C. Mingotaud, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, *263*, 39–47; c) R. Gawin, P. Czarnecka, K. Grela, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1051–1056.

134 J. S. Wilkes, M. J. Zaworotko, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 965–967.

135 J. Dupont, R. F. De Souza, P. A. Z. Suarez, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3667–3692.

136 M. Smiglak, W. M. Reichert, J. D. Holbrey, J. S. Wilkes, L. Sun, J. S. Thrasher, K. Kirichenko, S. Singh, A. R. Katritzky, R. D. Rogers, *Chem. Commun.*, **2006**, 2554–2556.

powinowactwo do wody oraz mieszalność z innymi rozpuszczalnikami organicznymi, może być modyfikowana poprzez właściwy dobór podstawnika alkilowego oraz odpowiedniego anionu. Najbardziej rozpowszechnionymi w syntezie organicznej cieczami jonowymi są sole 1,3-dialkylimidazolowe (73), 1,2,3-trialkylimidazolowe (74) oraz *N*-alkilopirydynowe (75, Schemat 39). Jednym z powodów rozwoju obszaru cieczy jonowych były reakcje katalizowane metalami przejściowymi wykonywane w tych mediach.¹³⁷ Opracowano kilka wariantów reakcji katalitycznych w oparciu o kompleksy rodu, wanadu, rutenu.¹³⁷ Dla tych reakcji katalitycznych istnieją trzy podstawowe sposoby prowadzenia procesu: 1) w czystej cieczy jonowej, 2) w układzie dwufazowym zawierającym ciecz jonową oraz rozpuszczalnik organiczny, 3) w rozpuszczalniku organicznym zawierającym małą ilość cieczy jonowej jako nośnika dla immobilizowanego kompleksu metalu. Rutynową procedurą dla reakcji w cieczach jonowych jest ekstrakcyjny rozdział dwóch faz, polegający na tym, że katalizator pozostaje w cieczy jonowej, a produkt reakcji jest odmywany rozpuszczalnikiem organicznym. Ciągły rozwój metod opartych na cieczach jonowych pozwala na szybki i efektywny sposób wydzielania katalizatora z mieszaniny reakcyjnej.¹³⁸



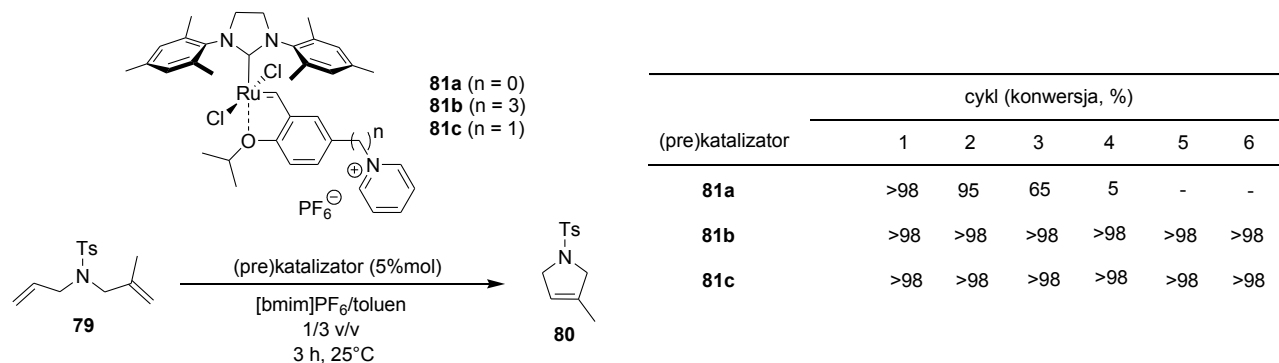
Schemat 40. Aktywność zmodyfikowanych (pre)katalizatorów anionowych w reakcji RCM

Naukowcy prowadzący badania w obszarze metatezy olefin zainteresowali się korzyściami, które związane są z użyciem cieczy jonowych. We wczesnym stadium rozwoju metatezy podejmowano próby zastosowania niezmodyfikowanych kompleksów rutenu w tym medium reakcyjnym. Użycie kationowych (pre)katalizatorów rutenowych oraz mało stabilnych katalizatorów molibdenowych nie przyniosło spektakularnych sukcesów.¹³⁸ Dopiero w 2003 roku

137 V. I. Parvulescu, C. Hardacre, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2615–2665.

138 P. Ślędź, M. Mauduit, K. Grela, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 2433–2442.

niezależnie dwa zespoły badawcze (we Francji i USA) otrzymały pierwsze jonowe kompleksy rutenu (zawierające sole imidazolinowe we fragmencie benzyliidenowym, Schemat 40), których budowa i właściwości pozwalały na wielokrotne użycie jednej porcji katalizatora w reakcji metatezy olefin.^{139,140,141} Wykazano, że można wielokrotnie skutecznie prowadzić reakcje RCM w cieczy jonowej (spośród wielu przebadanych wybrano [bmim]PF₆ 73) z wykorzystaniem pierwszej i drugiej generacji alkilidenowych kompleksów rutenu, zawierających fragment jonowy. Reakcja była prowadzona w temperaturze 60°C przez 45 min, następnie odmywano produkt reakcji toluenem, a ciecz jonową wraz z katalizatorem wykorzystywano w kolejnej reakcji. Autorom udało się wykonać do 10 cykli reakcyjnych, przy czym nie obserwowano znacznego spadku aktywności (pre)katalizatora w kolejnych reakcjach. Przeprowadzone badania ICP-MS składu surowego produktu metatezy na resztkową zawartość metali ciężkich wykazała, że ilość rutenu w finalnym produkcie wynosi poniżej 20 ppm.¹³⁹ W celach porównawczych przeprowadzono analogiczne eksperymenty dla handlowo dostępnych (pre)katalizatorów **Gru-I** oraz **Hov-II**, dla których obserwowano pełną konwersję jedynie w pierwszym cyklu katalitycznym (Schemat 40). Pomimo niezaprzeczalnych zalet, wadą tego układu katalitycznego, pozwalającego na wielokrotne zastosowanie jednej porcji (pre)katalizatora w cieczach jonowych, była niska aktywność kompleksów rutenu w reakcjach z bardziej wymagającymi substratami.¹³⁸



Schemat 41. Wpływ długości łącznika na aktywność katalizatora w reakcjach metatezy

Następnie Mauduit i współpracownicy otrzymali serię nowych kompleksów typu Hoveydy **81** drugiej generacji, zawierających we fragmencie benzyliidenowym podstawnik jonowy, gdzie sól pirydyniową (Schemat 41) połączono za pomocą alkilowego łącznika różnej długości.^{142,143} Wykazano, że długość łącznika alkilowego pomiędzy pierścieniem benzyliidenowym, a solą pirydyniową ma wpływ zarówno na aktywność kompleksów jak również na możliwość

139 N. Audic, H. Clavier, M. Mauduit, J.-C. Guillemin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9248–9249.

140 H. Clavier, N. Audic, M. Mauduit, J.-C. Guillemin, *Chem. Commun.*, **2004**, 2282–2283.

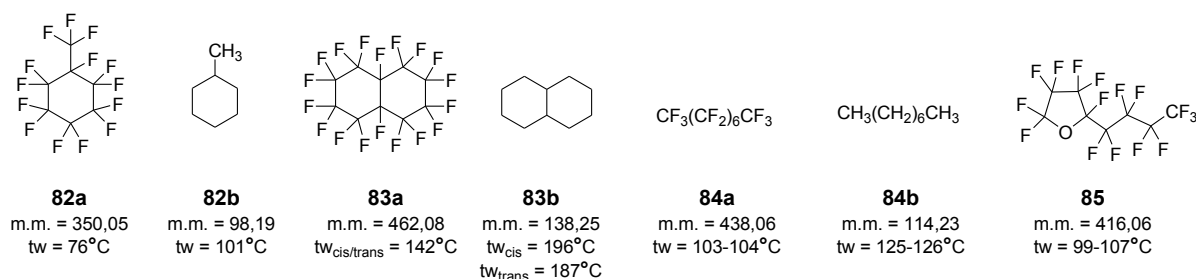
141 Y. Zhang, Q. Yao, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3395–3398.

142 D. Rix, H. Clavier, L. Gułajski, K. Grela, M. Mauduit, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 5397–5405.

143 D. Rix, F. Caijo, I. Laurent, K. Grela, M. Mauduit, *Chem. Commun.*, **2007**, 3771–3773.

wielokrotnego ich użycia. W tych badaniach autorzy zastosowali układ dwufazowy zawierający ciecz jonową i nie mieszającą się z nią toluen. Użyto pochodnej tosylamidu **79** jako substratu tworzącego w reakcji RCM pięcioczłonowy pierścień zawierający trójpodstawione wiązanie podwójne **80** (Schemat 41). Wykazano, że (pre)katalizator zawierający sól pirydyniową podstawioną bezpośrednio do łącznika benzylidenu **81a**, posiada najwyższą aktywność katalityczną, ale jednocześnie ograniczone możliwości wielokrotnego zastosowania w reakcjach metatezy olefin (już 3 cykl katalityczny charakteryzował się obniżoną konwersją).^{142,143} Autorzy tłumaczą to zjawisko faktem, że zmniejszenie gęstości elektronowej pierścienia benzylidenu powoduje zwiększenie aktywności (pre)katalizatora, dzięki czemu następuje szybka inicjacja cyklu katalitycznego (porównanie kompleksu typu **Gre-II**).^{74a} Jednocześnie utrudniony jest powrót kompleksu do pierwotnej formy (pre)katalizatora po skonsumowaniu całej ilości substratu. Innymi właściwościami charakteryzowały się dwa pozostałe kompleksy **81b** i **81c**, które wykazywały niższą aktywność w badanej reakcji, ale katalizowały reakcje RCM do 6 cykli bez spadku konwersji (Schemat 41).

1.5.1.7. Alifatyczne rozpuszczalniki fluorowane



Schemat 42. Wybrane rozpuszczalniki perfluorowane i porównanie ich właściwości

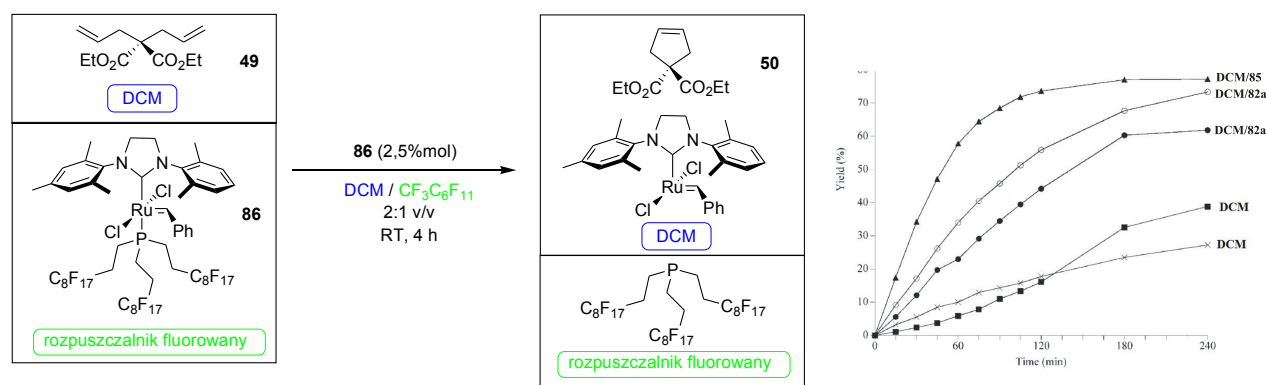
W 1994 roku Horváth i Rábai opisali interesującą właściwość alifatycznych rozpuszczalników perfluorowanych polegającą na temperaturowej zależności mieszalności z klasycznymi rozpuszczalnikami używanymi w syntezie organicznej.¹⁴⁴ Polega ona na tym, że w podwyższonej temperaturze mieszanina ich pozostaje homogeniczna, podczas gdy w obniżonej temperaturze mieszanina rozpuszczalników rozdziela się na dwie fazy (np. toluen : perfluorometylocykloheksan; dwie fazy w temperaturze pokojowej, jedna faza w temperaturze 88°C).¹⁴⁵ W krótkim czasie alifatyczne fazy fluorowane stały się potężnym narzędziem syntezy organicznej, mającym wiele zastosowań laboratoryjnych i przemysłowych.¹⁴⁵ Alifatyczne

144 I. T. Horváth, J. Rábai, *Science*, **1994**, 266, 72–75.

145 J. A. Gladysz, D. P. Curran, I. T. Horváth, *Handbook of fluorine chemistry*, **2004**, Wiley-VCH, Niemcy.

rozpuszczalniki perfluorowane pomimo swojej zwiększonej masy molowej nie przejawiają niższej wartości temperatury wrzenia w porównaniu do analogicznych węglowodorów (Schemat 42).

Gładysz w 2006 roku otrzymał nową klasę (pre)katalizatorów typu Grubbsa **86**, zawierających fluorowane fosfiny, zdolne do inicjowania reakcji w alifatycznych rozpuszczalnikach fluorowanych (Schemat 42: perfluorometylocykloheksan, perfluoro(2-butyloctetrahydrofuran)).^{146,147} Autorzy przeprowadzili serię eksperymentów w temperaturze pokojowej w roztworach homogenicznych i w układach dwufazowych. Wykazano, że reakcje modelowe RCM z udziałem dienów inicjowane kompleksami zawierającymi fluorowane fosfiny przebiegają szybciej w obecności rozpuszczalników perfluorowanych. Wyjaśnieniem tego zjawiska jest fakt, że (pre)katalizatory zawierające fluorowane fosfiny inicjują szybciej ze względu na dyfuzję aktywnej cząstki katalitycznej z fazy fluorowanej do fazy organicznej (Schemat 43). Ponadto przeprowadzono eksperymenty z wykorzystaniem właściwości fluorofobowych nowych katalizatorów do zwracania ich przy pomocy ekstrakcji i ponownego użycia tej samej porcji katalizatora w kolejnej reakcji (współczynnik podziału pomiędzy fazami dla kompleksu **86** w temperaturze pokojowej wynosił zaledwie: $\text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}/\text{toluen} = 39,9:60,4$).¹⁴⁷ Eksperymenty wykazały, że maksymalnie można wykonać 3 cykle katalityczne z wykorzystaniem jednej porcji kompleksu rutenu zawierającego zmodyfikowaną fluorowaną fosfinę.¹⁴⁷

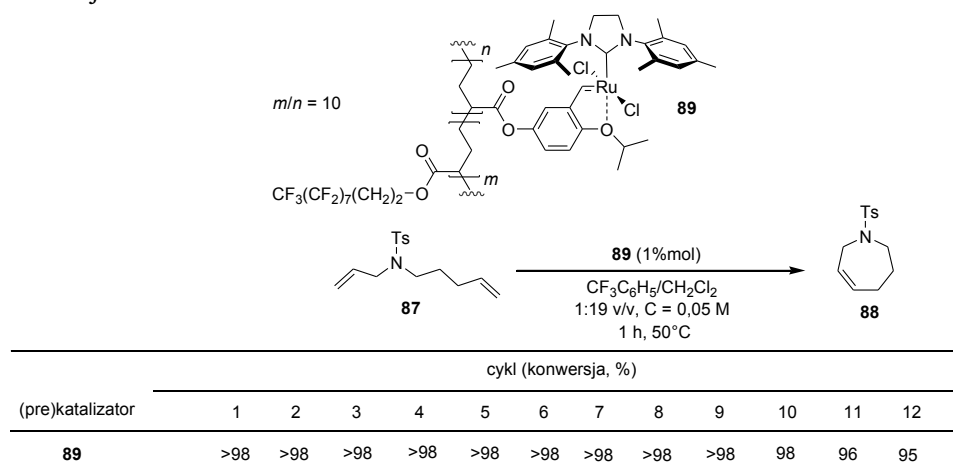


Schemat 43. Aktywacja (pre)katalizatora zawierającego fluorowaną fosfinę (Reprodukcja pochodząca z publikacji [147] umieszczona za zgodą wydawnictwa Wiley-VCH)

146 R. C. da Costa, J. A. Gładysz, *Chem. Commun.*, **2006**, 2619–2621.

147 R. C. da Costa, J. A. Gładysz, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 243–254.

Następnie ci sami autorzy wykorzystali wcześniej otrzymane (pre)katalizatory do reakcji polimeryzacji typu ROMP w układach dwufazowych.¹⁴⁸ Zaobserwowano, że na szybkość reakcji miał wpływ sposób wprowadzenia roztworu (pre)katalizatora do mieszaniny reakcyjnej. Gdy do roztworu dwufazowego (perfluorometylocykloheksan:CDCl₃), zawierającego norbornen jako substrat, dostarczono (pre)katalizator **86** w postaci roztworu w CDCl₃, reakcja przebiegała wolniej, niż w przypadku dostarczenia tegoż kompleksu jako roztworu w perfluorometylocykloheksanie. Także w tym przypadku wyjaśnieniem zjawiska jest szybka inicjacja kompleksu **86** na drodze dysocjacji i dyfuzji 14-elektronowej aktywnej cząsteczki katalitycznej z fazy fluorowanej do fazy organicznej.^{146,147}



Schemat 44. Zastosowanie (pre)katalizatora zawierającego fluorowany ligand benzylidenowy

Natomiast Yao i Zhang otrzymali aktywne kompleksy typu Hoveydy, połączone z fluorowanym kopolimerem (Schemat 44).¹⁴⁹ (Pre)katalizator **89** można wielokrotnie stosować w reakcji metatezy w układzie rozpuszczalników (DCM/CF₃Ph), nawet do 20 cykli katalitycznych z jednej porcji kompleksu **89** bez spadku jego aktywności. Zawroty (pre)katalizatora odbywały się przy pomocy ekstrakcji układem rozpuszczalników AcOEt/perfluoroheksan.¹⁵⁰

Inne grupy badawcze otrzymały zmodyfikowane (pre)katalizatory zawierające w swojej strukturze fragmenty fluorowane w części benzylidenowej,¹⁵¹ jednakże badania właściwości katalitycznych wykonano jedynie przy użyciu klasycznych rozpuszczalników organicznych.

148 R. Tuba, R. C. da Costa, H. S. Bazzi, J. A. Gladysz, *ACS Catal.*, **2012**, 2, 155–162.

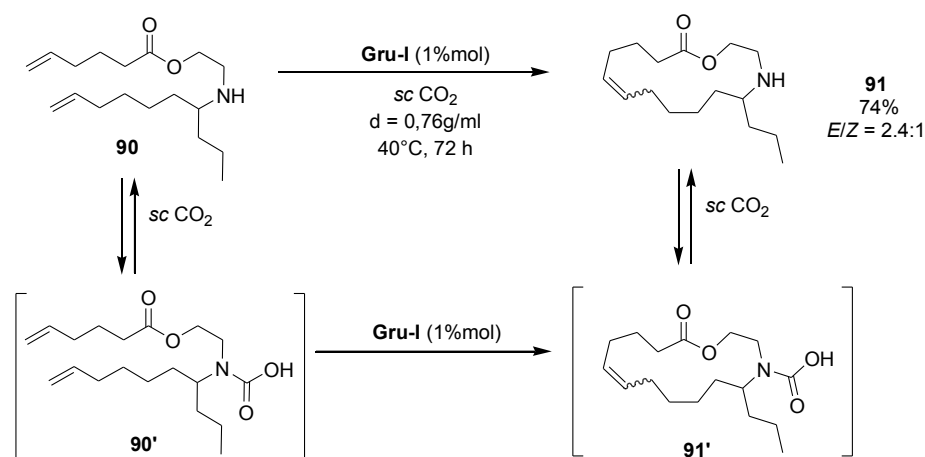
149 Q. Yao, Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 74–75.

150 Perfluoroheksan na rynku występuje pod nazwą handlową FC-72.

151 a) M. Matsugi, D. P. Curran, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 1636–1642; b) M. Matsugi, Y. Kobayashi, N. Suzumura, Y. Tsuchiya, T. Shioiri, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 7905–7908.

1.5.1.8. Nadkrytyczny dwutlenek węgla

Substancje w warunkach stanu nadkrytycznego (ang. *supercritical*) posiadają właściwości zarówno fazy gazowej (wysoka mieszalność z wieloma substancjami, łatwość dyfuzji, słaba asocjacja molekularna), jak również fazy ciekłej (możliwość rozpuszczania związków chemicznych). W rezultacie rozpuszczalniki w stanie nadkrytycznym zapewniają poprawę szybkości reakcji, a co najważniejsze produkty reakcji pozbawione są resztkowej zawartości rozpuszczalników. Natura solwatacji cieczy w stanie nadkrytycznym różni się od roztworów w stanie ciekłym czy gazowym. W stanie nadkrytycznym cząsteczki rozpuszczalnika agregują wokół substancji rozpuszczonej tworząc klastry, będąc jednocześnie w stanie dynamicznej równowagi. Nic więc dziwnego, że od jakiegoś czasu w szczególności dwutlenek węgla w stanie nadkrytycznym (temperatura krytyczna = 304,1 K, ciśnienie krytyczne = 72,8 atm, krytyczna gęstość = 0,469 g/mL) stał się ekologicznym i poszukiwanym medium reakcyjnym.¹⁵²



Schemat 45. Makrocyclizacja w reakcji RCM w nadkrytycznym CO₂

Fürstner *et al.* zaobserwował, że dien **90**, poddany reakcji RCM w konwencjonalnych warunkach nie prowadził do oczekiwanego produktu **91** (Schemat 45). Nie pomogły tej reakcji ani zwiększenie ilości katalizatora użytego do reakcji, ani zastosowanie techniki wysokiego rozcieńczenia. Zaplanowana przemiana została zrealizowana dopiero przy użyciu nadkrytycznego dwutlenku węgla jako medium reakcyjnego, a reakcja katalizowana była kompleksem **Gru-I** (Schemat 45).¹⁵³ Autorzy wyjaśnili, że dwutlenek węgla w tej reakcji staje się „tymczasowym grupą zabezpieczającą” dla substratu zawierającego wolną aminę **90**, która powoduje dezaktywację katalizatora rutenowego. Nadkrytyczny dwutlenek węgla *in situ* zabezpiecza wolną aminę tworząc kwas karbaminianowy **90'**, który uniemożliwia inhibicję aktywnej formy

152 a) J. M. DeSimone, C. D. Mistele, *US Patent 5840820*, 24.11.1998; b) F. Michalek, D. Mäde, J. Rühle, W. Bannwarth, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 577–581; c) X. Hu, M. T. Blanda, S. R. Venumbaka, P. E. Cassidy, *Polym. Adv. Technol.*, **2005**, *16*, 146–149.

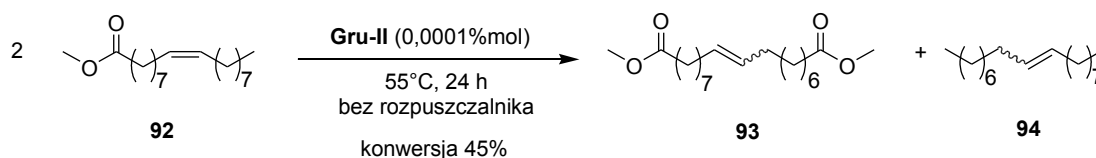
153 A. Fürstner, L. Ackermann, K. Beck, H. Hori, D. Koch, K. Langemann, M. Liebl, C. Six, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9000–9006.

katalizatora w trakcie reakcji. Autorzy opisali tworzenie różnego rodzaju pierścieni makrocyklicznych w reakcji RCM przy użyciu nadkrytycznego dwutlenku węgla (warto odnotowania jest, że istotna jest tu gęstość zastosowanego CO₂ w stanie nadkrytycznym).

1.5.1.9. Reakcje bez rozpuszczalnika

Szczególnym przypadkiem metatezy są reakcje prowadzone bez rozpuszczalnika (tzw. reakcje w masie, ang. *neat*). Podejście takie stosowane jest najczęściej w reakcjach polimeryzacji typu ROMP,¹⁵⁴ lub w reakcjach CM z użyciem naturalnych olejów roślinnych.

Wykorzystanie odnawialnych źródeł surowców w procesach metatezy staje się możliwe dzięki nowoczesnym (pre)katalizatorom pozwalającym wydajnie prowadzić reakcje przy ilości poniżej 100 ppm, a także dzięki reakcjom prowadzonym bez rozpuszczalników. Pozwoliło to znacznie obniżyć koszty procesu. Metateza stała się rzeczywistym narzędziem transformacji na skalę przemysłową, gdyż reakcje te: a) są uzasadnione ekonomicznie, b) nie zagrażają środowisku, c) powstające produkty są cennym surowcem dalszych transformacji chemicznych. Podczas gdy ceny ropy naftowej oraz pozostałych paliw kopalnych nadal rosną, zasadne stało się poszukiwanie alternatywnych źródeł surowców. Doskonałym odnawialnym źródłem olefin na skalę przemysłową są: oleje roślinne, terpeny, terpenoidy oraz inne przemysłowo dostępne olefiny (np. produkty procesu Fischera-Tropscha).



Schemat 46. Reakcja homometatezy oleinianu metylu

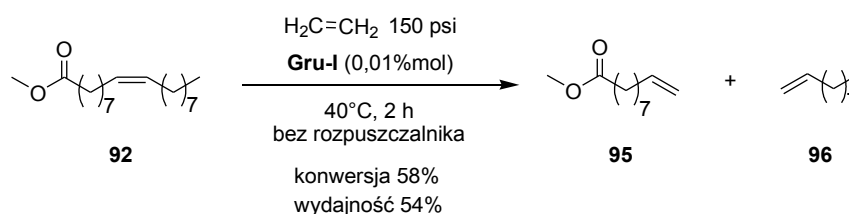
W 2002 roku zespół Mola jako pierwszy opublikował reakcje CM z użyciem (pre)katalizatora rutenowego na poziomie ppm (<1 ppm).^{155,156} Reakcje nie osiągały pełnej konwersji, jednakże autorów interesowała raczej maksymalna ilość efektywnych cykli katalitycznych (TON) oraz ich częstotliwość (TOF), możliwa do osiągnięcia w przypadku handlowo dostępnych (pre)katalizatorów rutenu. Pomimo tak niewielkiej ilości katalizatora użytego do reakcji, osiągnięto bardzo interesujące wyniki metatezy z udziałem różnych substratów. Homometateza okt-1-enu posłużyła jako pierwsza reakcja modelowa. Należy zwrócić uwagę, że reakcja CM z udziałem terminalnych olefin jest nieodwracalna ze względu na

154 A. Szadkowska, K. Grela, *Curr. Org. Chem.*, **2008**, *12*, 1631–1647.

155 M. B. Dinger, J. C. Mol, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 671–677.

156 1 ppm = 10⁻⁶; ppm oznacza w tłumaczeniu „część na milion” (ang. *part per million*)

powstający etylen, który częściowo opuszcza środowisko reakcji, a częściowo bierze udział w metatezie degeneratywnej. Nie spotykamy się z taką sytuacją w reakcjach CM olefin wewnętrznych (Schemat 46). Oleinian metylu poddany reakcji homometatezy w obecności kompleksu rutenowego **Gru-II** (1 ppm) pozwala osiągnąć konwersję na poziomie 45%, co *de facto* daje bardzo wysoką wartość TON = 440000 (Schemat 46).¹⁵⁵



Schemat 47. Reakcja etenolizy oleinianu metylu na drodze reakcji metatezy krzyżowej

Oleinian metylu był również badany w reakcjach CM z udziałem innych partnerów tej przemiany (np. etylen,¹⁷⁵ akrylan metylu,¹⁵⁷ Z-but-2-en¹⁵⁸), bez rozpuszczalnika jak również w jego obecności (co nie zawsze wpływa pozytywnie na wydajność i selektywność).¹⁵⁹ Ciekawym przypadkiem reakcji CM jest etenoliza, ze względu na potrzebę dostarczenia gazowego substratu (etylenu) do środowiska reakcji, co osiąga się z użyciem autoklawu pod ciśnieniem 150 psi (Schemat 47).¹⁶⁰ Reakcja CM oleininy metylu i etylenu inicjowana za pomocą katalizatora **Gru-I** (100 ppm) doprowadziła do zadowalającej wydajności dec-1-enonianu metylu (**95**) i dec-1-enu (**96**). Zespół Grubbsa otrzymał niedawno ulepszone (pre)katalizatory drugiej generacji ze zmodyfikowanym ligandem NHC pozwalające na wysoce selektywną etenolizę oleinianu metylu.^{117,161}

Istnieją również doniesienia literaturowe na temat metatezy wykonywanej bez udziału rozpuszczalnika z substratami w stanie krystalicznym (stałym), pod wpływem katalizatorów aktywowanych mechanicznie lub ultradźwiękami.¹⁶²

1.5.2. Wpływ stężenia substratów na przebieg reakcji metatezy

Dobór odpowiedniego stężenia substratów w reakcji może mieć istotne znaczenie w procesach metatezy, szczególnie dla przemian substratów niskocząsteczkowych (CM, RCM oraz alkeninów). Stężenie procesu międzycząsteczkowych CM oraz alkeninów ma niewielkie znaczenie na dystrybucję produktów reakcji i dlatego też często dobierane jest arbitralnie przez eksperymentatora (w zależności od reakcji od 1,0 M do 0,01 M).^{88,90} Dla reakcji RCM oraz

157 A. Rybak, M. A. R. Meier, *Green Chem.*, **2007**, *9*, 1356–1361.

158 J. Patel, S. Mujcinovic, W. R. Jackson, A. J. Robinson, A. K. Serelis, C. Such, *Green Chem.*, **2006**, *8*, 450–454.

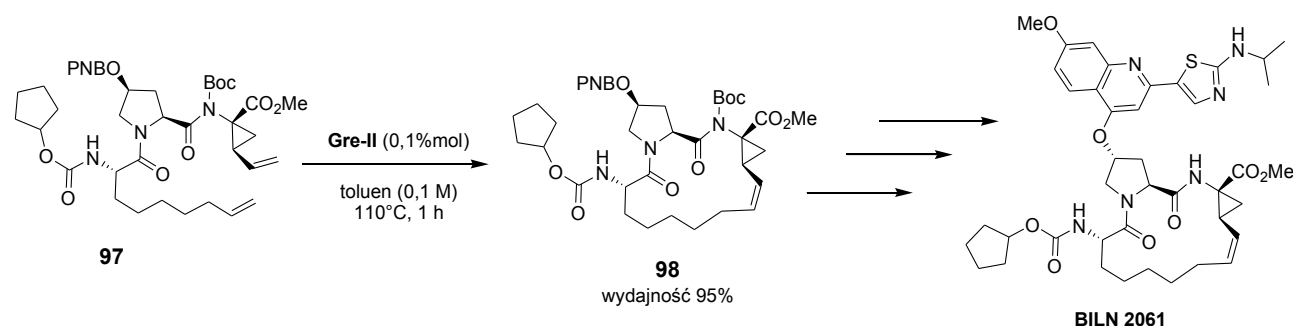
159 B. B. Marvey, C. K. Segakweng, M. H. C. Vasloo, *Int. J. Mol. Sci.*, **2008**, *9*, 615–625.

160 150 psi = 10,2 atm. Psi jest jednostką ciśnienia w brytyjskim systemie miar (ang. *pound per square inch*).

161 R. M. Thomas, B. K. Keitz, T. M. Champagne, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 7490–7496.

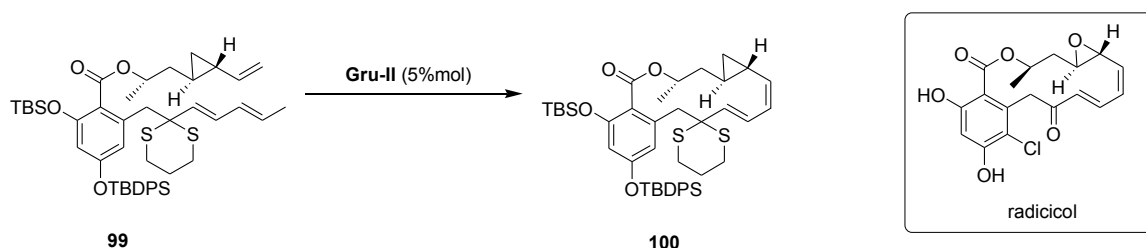
162 a) A. Piermattei, S. Karthikeyan, R. P. Sijbesma, *Nature Chemistry*, **2009**, *1*, 133–137; b) R. T. M. Jakobs, R. P. Sijbesma, *Organometallics*, **2012**, *31*, 2476–2481.

wewnątrzcząsteczkowej reakcji alkeninów stężenie to ma bezdyskusyjne znaczenie dla przebiegu reakcji ze względu na konkurencyjne procesy oligomeryzacji (patrz rozdział 1.3.1).^{126,87}



Schemat 48. RCM makrocyklicznego prekursora inhibitora proteazy HCV

Reakcja RCM otrzymywania 15-członowego makrocyklicznego **98** prekursora inhibitora proteazy HCV BILN 2061 prowadzona jest efektywnie w relatywnie wysokim stężeniu dla tego typu reakcji (0,1 M, Schemat 48). Optymalizację procesu RCM rozpoczęto jednak od stężenia 0,01 M we wrzącym CH₂Cl₂ i przy użyciu (pre)katalizatorów pierwszej generacji, kolejno modyfikowano stężenie, (pre)katalizator, temperaturę i czas, aż osiągnięto warunki optymalne. Wykazano, że dopiero wyższe stężenie (>0,1 M) reakcji prowadzi do tworzenia się oligomerów.¹⁶³



l.p.	warunki	stężenie	wydajność monomer(100) / dimer
1	CH ₂ Cl ₂ , 42°C, 19 h	0,5 mM	16% / 30%
2	PhMe, 42°C, 19 h	0,5 mM	27% / 48%
3	PhH, 80°C, 35 min	0,5 mM	33% / 36%
4	PhH, 80°C, ponad 7 h	wysokie rozcieńczenie (maks. 0,5 mM)	16% / 30%
5	PhMe, 110°C, 10 min	0,2 mM	55% / -

Schemat 49. Optymalizacja reakcji RCM pochodnej radicicolu

Ciekawym przykładem przeprowadzonej optymalizacji procesu RCM jest praca Danishefsky'ego i współpracowników z 2003 roku.¹⁶⁴ Autorzy przeprowadzili dokładną analizę wpływu rozpuszczalnika, temperatury, stężenia oraz czasu reakcji RCM dwóch grup związków makrocyklicznych (pochodnych radicicolu i ephithilonu 490). Optymalizacja makrocyklizacji RCM

163 a) C. Shu, X. Zeng, M.-H. Hao, X. Wei, N. K. Yee, C. A. Busacca, Z. Han, V. Farina, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1303–1306; b) V. Farina, C. Shu, X. Zeng, X. Wei, Z. Han, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2009**, *13*, 250–254.

164 K. Yamamoto, K. Biswas, C. Gaul, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3297–3299.

prowadząca do 14-członowego związku **100** wykazała, że produktem ubocznym powstającym w procesie jest 28-członowy dimeryczny makrocykl, który jest nieaktywny w reakcji metatezy i obniża jej wydajność (Schemat 49).¹⁶⁴ Wysokie rozcieńczenie (0,2 mM) oraz skrócenie czasu reakcji (do 10 minut) w wysokiej temperaturze (wrzący toluen, 110°C) pozwoliło osiągnąć optymalną wydajność oczekiwanego produktu **100**.

Celowo zademonstrowałem dwa przykłady reakcji RCM prowadzące do makrocykli o podobnej wielkości pierścieni (14 i 15-członowe produkty, odpowiednio **100** i **98**), gdzie dla jednego procesu optymalne jest stężenie 0,1 M (Schemat 48), a dla drugiego natomiast 0,0002 M (Schemat 49). Uzasadnione jest więc traktowanie każdej reakcji indywidualnie, a ostrożnie należy podchodzić do uogólnień dotyczących warunków reakcji zbliżonych strukturalnie substratów.

1.5.3. Wpływ temperatury na przebieg reakcji metatezy

Optymalizacja temperatury prowadzenia procesu mniej zależy od rodzaju reakcji metatezy, a bardziej od charakteru olefiny (bogata lub uboga w elektrony) oraz obecnych w badanej cząsteczce grup funkcyjnych. W uproszczeniu, substraty posiadające wrażliwe na temperaturę grupy funkcyjne oraz reakcje asymetryczne wymagają niskich temperatur (temperatura pokojowa, 0°C, a nawet -5°C).¹⁶⁵ Natomiast olefiny niechętnie reagujące w metatezie, ale posiadające w swojej strukturze odporne grupy funkcyjne mogą uczestniczyć w reakcjach w wysokiej temperaturze (nawet 110-150°C i więcej, szczególnie dla reakcji prowadzonych w warunkach mikrofalowych).¹¹³

1.5.4. Sposób ogrzewania mieszaniny reakcyjnej

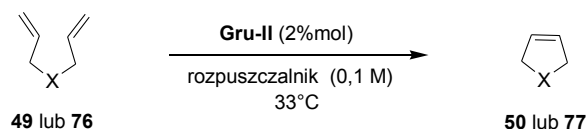
Sposób ogrzewania mieszanin reakcyjnej ma ogromny wpływ na przebieg prowadzonego procesu.¹⁶⁶ Porównanie reakcji metatezy realizowanych przy użyciu klasycznego mieszadła magnetycznego wyposażonego w grzanie z procesami prowadzonymi w reaktorze mikrofalowym, wypada korzystniej dla mikrofalowego ogrzewania dielektrycznego.¹⁶⁷ W reaktorze mikrofalowym reakcje prowadzi się w zamkniętych szczelnie naczyniach ciśnieniowych, co umożliwi ich wykonanie w temperaturze przekraczającej temperaturę wrzenia rozpuszczalnika. Korzyści wiążące się z metodami mikrofalowymi to w szczególności skrócenie czasu reakcji,

165 R. E. Giudici, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 3824–3825.

166 a) C. O. Kappe, *Chem. Sov. Rev.*, **2008**, *37*, 1127–1139; b) C. O. Kappe, *ChemSusChem*, **2008**, *1*, 123–132; c) C. O. Kappe, D. Dallinger, S. S. Murphree, *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists - Strategies, Instruments, and Protocols*, **2009**, Wiley-VCH, Weinheim, Niemcy.

167 a) Y. Cquerelle, J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 1125–1132; b) S. Garbacia, B. Desai, O. Lavastre, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 9136–9139.

zwiększenie selektywności i podwyższenie wydajności reakcji.¹⁶⁶ Natura zjawisk prowadząca do poprawy wyników reakcji metatezy w reaktorach mikrofalowych, pomimo licznych eksperymentów, nie została do tej pory w pełni poznana i wyjaśniona. Reakcje metatezy zachodzą szczególnie dobrze w reaktorze mikrofalowym dla tych substratów, których rezultaty reakcji przy zastosowaniu konwencjonalnego ogrzewania są niezadowalające.¹⁶⁷



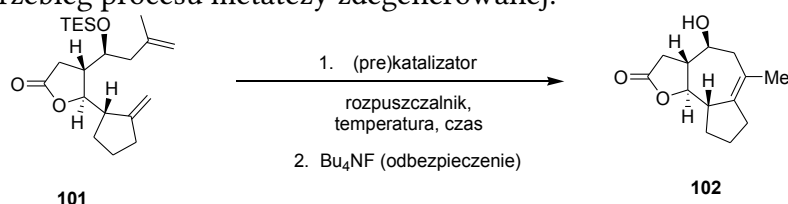
substrat	warunki	rozpuszczalnik	czas (sek.)	konwersja (%)
49 , X = C(CO ₂ Et) ₂	termiczne	CD ₂ Cl ₂	120	21
49 , X = C(CO ₂ Et) ₂	mikrofalowe	CD ₂ Cl ₂	120	100
49 , X = C(CO ₂ Et) ₂	termiczne	bmim	15	3
49 , X = C(CO ₂ Et) ₂	mikrofalowe	bmim	15	100
76 , X = NTs	termiczne	CD ₂ Cl ₂	120	45
76 , X = NTs	mikrofalowe	CD ₂ Cl ₂	120	91
76 , X = NTs	termiczne	bmim	15	0
76 , X = NTs	mikrofalowe	bmim	15	100

Schemat 50. Porównanie termicznych i mikrofalowych reakcji RCM

Jedną z pierwszych prac na temat zastosowania metatezy w reaktorze mikrofalowym była publikacja Kiddle *et al.* opisująca RCM dienów **49** i **76**, w DCM i cieczy jonowej [bmim].^{168b} Wykazano korzystny wpływ ogrzewania mikrofalowego dla obu rozpuszczalników i substratów (Schemat 50). Skrócono dla tych procesów czas oraz podniesiono wydajności reakcji. Sukcesy reakcji metatezy prowadzonych w reaktorze mikrofalowym skłoniły kolejnych chemików do wykorzystania tej metodologii w trakcie syntezy [5.7.5]tricyklicznego szkieletu guanolidu (Schemat 51), której autorzy zastosowali reakcje RCM do zamknięcia pierścienia 7-członowego.^{168c} Reiser *et al.* przeprowadził szczegółową optymalizację procesu RCM w którym powstaje czteropodstawione wiązanie C=C w produkcie **102**. Autorzy opisali w swoim artykule proces optymalizacji w niesystematyczny sposób, co nie ułatwia interpretacji wyników ze Schematu 51, ale mimo to praca ta zawiera wiele cennych informacji. W procesie optymalizacji sprawdzono wpływ rozpuszczalnika, temperatury, sposobu dostarczenia katalizatora, oraz sposobu ogrzewania. Autorzy zbadali również wpływ gazu obojętnego (Schemat 51), który barbotując

168 a) S. Varray, C. Gauzy, F. Lamaty, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6787–6790; b) K. G. Mayo, E. H. Nearhoof, J. J. Kiddle, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1567–1570; D. Balan, H. Adolfsson, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3089–3092; c) B. Nosse, A. Schall, W. B. Jeong, O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 1869–1874; d) Q. Yang, X.-Y. Li, H. Wu, W. J. Xiao, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3893–3896.

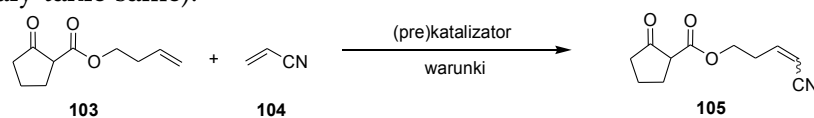
usuwa z mieszaniny reakcyjnej etylen, przez co przesuwa równowagę w kierunku produktu i ogranicza przebieg procesu metatezy zdegenerowanej.²⁶



I. p.	rozpuszczalnik (temp.)	(pre)katalizator (%mol) (sposób dostarczenia)	warunki	czas (h)	konwersja (%)
1	toluen (80°C)	Gru-II (2×5)	termiczne, (atmosfera N ₂)	24	35
2	toluen (80°C)	Gru-II (2×5)	termiczne, (barbotaż N ₂)	24	66
3	CH ₂ Cl ₂ (40°C)	Gru-II (10) pompka strzykawkowa	mikrofalowe	1,25	27
4	mezytylen (110°C)	Gru-II (10) pompka strzykawkowa	mikrofalowe	1,25	81
5	toluen (95°C)	Gru-II (2×5)	mikrofalowe	2,5	63
6	toluen (110°C)	Gru-II (10) pompka strzykawkowa	mikrofalowe	1,25	82
7	toluen (110°C)	Gru-II (3×5)	mikrofalowe	1,5	98

Schemat 51. Optymalizacja trudnej reakcji RCM otrzymywania szkieletu tricyklicznego

Reakcje metatezy krzyżowej także z przebiegają doskonałymi wydajnościami pod wpływem ogrzewania mikrofalowego.¹⁶⁹ Rodriguez i współpracownicy przeprowadzili szereg doświadczeń wykorzystując jako substrat ester but-1-en-4-olu **103** (Schemat 52). Związki typu **103** charakteryzują się niską reaktywnością w procesach metatezy ze względu na właściwości chelatujące katalizator (patrz rozdział 1.5.6.7). Wykazano dla badanej reakcji, że można podnieść wydajność reakcji CM o ok. 20% zmieniając jedynie sposób ogrzewania reaktora (pozostałe zmienne zostały takie same).^{169a}

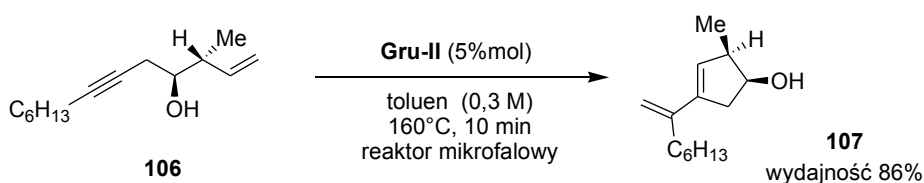


I.p.	(pre)katalizator (%mol)	rozpuszczalnik	warunki	wydajność (E/Z)
1	Hov-II (3+1)	CH ₂ Cl ₂ , 100°C 20 min + 10 min	termiczne	79% (1:3,1)
2	Hov-II (3+1)	CH ₂ Cl ₂ , 100°C 20 min + 10 min	mikrofalowe	89% (1:3,3)
3	Hov-II (3+1)	ClCH ₂ CH ₂ Cl, 100°C 20 min + 10 min	termiczne	70% (1:3,1)
4	Hov-II (3+1)	ClCH ₂ CH ₂ Cl, 100°C 20 min + 10 min	mikrofalowe	90% (1:3,0)
5	Hov-II (4)	ClCH ₂ CH ₂ Cl, 100°C 30 min	mikrofalowe	83% (1:3,8)

Schemat 52. Porównanie reakcji metatezy krzyżowej w reaktorze mikrofalowym

169 a) A. Michaut, T. Boddaert, Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Synthesis*, **2007**, 2867–2871; b) S. Fustero, D. Jiménez, M. Sánchez-Roselló, C. del Pozo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 6700–6701; c) J. Gebauer, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 2701–2704; d) R. Ettari, E. Nizi, M. E. Di Francesco, M.-A. Dude, G. Pradel, R. Vičik, T. Schirmeister, N. Micale, S. Grasso, M. Zappalà, *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 988–996.

Trudne reakcje metatezy alkeninów także mogą być skutecznie wspomagane za pomocą promieniowania mikrofalowego.¹⁷⁰ Lautens i współpracownicy wykonali wewnątrzcząsteczkową cykloizomeryzację alkeninów w reaktorze mikrofalowym (Schemat 53).^{170a} Substraty zawierające dipodstawione alkiny (**106**) są z reguły związkami trudno reagującymi w tych reakcjach.^{95a} Autorzy stosując drastyczne warunki (160°C w toluenie) oraz krótki czas reakcji (10 min), byli w stanie przeprowadzić pożądaną reakcję z bardzo dobrymi wydajnościami. Wykorzystując optymalne warunki reakcji „enyn”, autorzy przekształcili 11 związków tej klasy w odpowiednie enancjomerycznie czyste pochodne cyklopentenolu **107** (z dobrymi wydajnościami 32-94%).^{170a}



Schemat 53. Reakcja cykloizomeryzacji alkeninów prowadzona w reaktorze mikrofalowym

1.5.5. Wpływ czasu reakcji

Czas reakcji metatezy zależy od kilku kluczowych czynników: aktywności oraz ilości katalizatora, aktywności olefin biorących udział w reakcji, temperatury procesu oraz stężenia reagentów. W literaturze można spotkać reakcje prowadzone od kilku sekund (w reaktorze mikrofalowym)^{165b} do kilku dni (w reakcjach z udziałem „trudnych” partnerów^{165c} oraz w procesach polimeryzacji). Zmienna ta często jest dobierana arbitralnie, bądź przy pomocy technik analitycznych umożliwiających śledzenie postępu reakcji (GC, TLC, HPLC lub NMR). Wówczas autorzy często wykonują badania kinetyczne postępu reakcji.

1.5.5. Ilość katalizatora w reakcjach metatezy

Reakcje metatezy olefin mogą być prowadzone efektywnie przy użyciu bardzo niewielkich ilości (pre)katalizatora. W reakcjach RCM już 50 ppm (pre)katalizatora wystarcza na przeprowadzenie efektywnej przemiany,¹⁷¹ natomiast znane są procesy CM z zastosowaniem ilości kompleksów rutenu w ilościach sięgających wartości poniżej 30 ppm (0,003%mol (pre)katalizatora) **Hov-II**.^{172,173} Z drugiej zaś strony znane są aplikacje metatezy, które wymagają

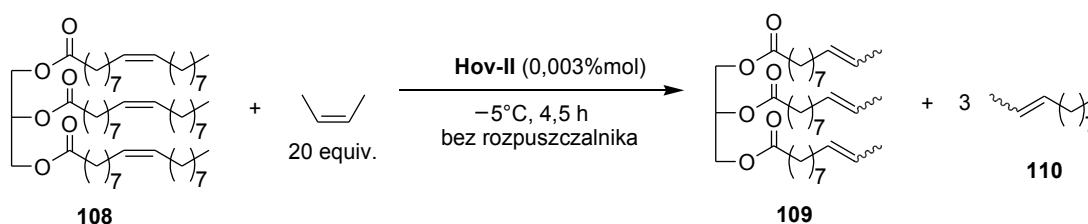
170 a) L. Wang, M. L. Maddess, M. Lautens, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 1822–1825; b) O. Debleds, J.-M. Campagne, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 1562–1563.

171 M. Gatti, L. Vieille-Petit, X. Luan, R. Mariz, E. Drinkel, A. Linden, R. Dorta, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 9498–9499.

172 J. Patel, J. Elaridi, W. R. Jackson, A. J. Robinson, A. K. Sereli, C. Such, *Chem. Commun.*, **2005**, 5546–5547.

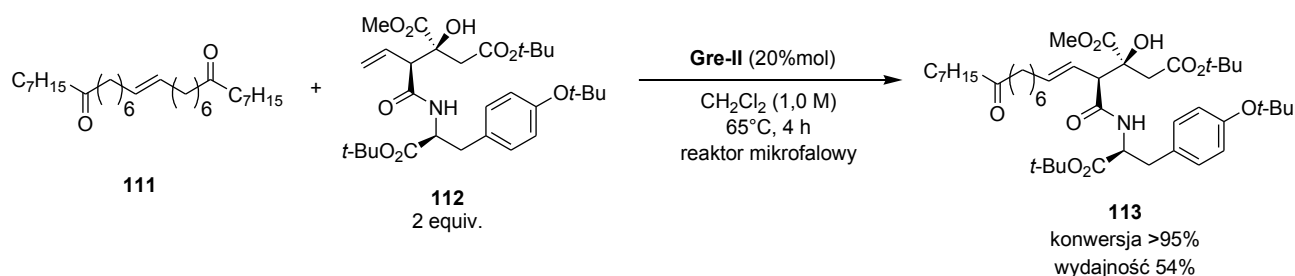
173 K. M. Kuhn, J.-B. Bourg, C. K. Chung, S. C. Virgil, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 5313–5320.

użycie stechiometrycznej ilości (pre)katalizatora metatezy olefin.¹⁷⁴ Reakcje przy zastosowaniu małej ilości katalizatora to w szczególności przemiany niesfunkcjonalizowanych substratów na drodze reakcji RCM oraz CM (reakcje homometatezy prostych olefin,¹⁹⁴ etenoliza,¹⁷⁵ butenoliza¹⁷² oraz reakcje modyfikacji olejów roślinnych¹⁷⁶). W zaprezentowanym przykładzie (Schemat 54) przeprowadzono reakcję CM pomiędzy *Z*-but-2-enem i trioleinianem gliceryny **108**. Reakcja przeprowadzona bez rozpuszczalnika w temperaturze -5°C , z ilością zaledwie 30 ppm (pre)katalizatora **Hov-II** prowadziła do konwersji na poziomie 93% w czasie 4,5 godziny (TON = 31000).



Schemat 54. Butenoliza trioleinianu gliceryny na drodze reakcji CM

Ilość użytego (pre)katalizatora jest ściśle powiązana z ilością powstających produktów rozkładu tego kompleksu pozostających w mieszaninie poreakcyjnej oraz reakcji wtórnych przez nie wywołanych. Barrett i współpracownicy w trakcie jednego z etapów syntezy wirydiofunginy (Schemat 55) zastosowali reakcję CM pomiędzy symetryczną olefiną **111** oraz związkiem **112** przy wykorzystaniu (pre)katalizatora **Gre-II** (20%mol), otrzymując pożądany produkt **113** z doskonałą konwersją >95%.¹⁷⁷ Niestety intensywne chromatografia w celu usunięcia pozostałości katalizatora z mieszaniny poreakcyjnej spowodowała otrzymanie finalnego produktu o wysokiej czystości, ale z umiarkowaną wydzieloną wydajnością (57%).¹⁷⁷



Schemat 55. Reakcja CM w syntezie wirydiofunginy

174 S. Liras, M. P. Allen, J. F. Blake, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 703–706.

175 a) Y. Schrodi, T. Ung, A. Vargas, G. Mkrumyan, C. W. Lee, T. M. Champagne, R. L. Pedersen, S. H. Hong, *Clean*, **2008**, 36, 669–673; b) C. Pil Park, M. M. Van Wingerden, S.-Y. Han, D.-P. Kim, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2398–2401.

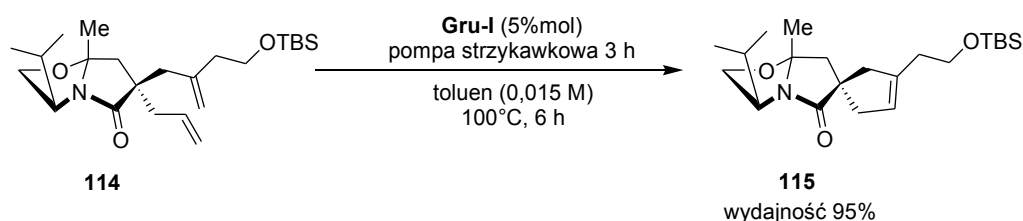
176 A. Rybak, P. A. Fokou, M. A. R. Meier, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2008**, 110, 797–804.

177 S. M. Goldup, C. J. Pilkington, A. J. P. White, A. Burton, A. G. M. Barrett, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 6185–6191.

Od tego jaką reakcję zamierzamy przeprowadzić zależy w szczególności dobór oraz ilość odpowiedniego (pre)katalizatora metatezy olefin.¹⁷⁸ Obecność specyficznych grup funkcyjnych w substracie wymaga często żmudnego poszukiwania odpowiedniego inicjatora reakcji, warunków lub stosowania grup zabezpieczających. Bardzo wstępnego doboru warunków reakcji można dokonać na drodze badań literaturowych dotyczących tego zagadnienia.⁵

1.5.5. Sposób dostarczania (pre)katalizatora

Standardowym sposobem dostarczania (pre)katalizatora reakcji metatezy olefin w rutynowej pracy laboratoryjnej jest wsypanie kompleksu rutenu w postaci ciała stałego do mieszaniny reakcyjnej w jednej porcji. Jest to sprawdzona i efektywna metoda w prostych przemianach metatezy olefin.³⁸ Innymi sposobami dostarczenia tej samej ilości katalizatora jest wsypanie go w porcjach lub dostarczenie katalizatora w postaci roztworu przy pomocy pompy infuzyjnej.^{165c} Okazuje się, że tak prosta zmiana ma niebagatelny wpływ na przebieg reakcji metatezy olefin.¹⁷⁹



Schemat 56. RCM prowadzący do spiro-laktamu **114**

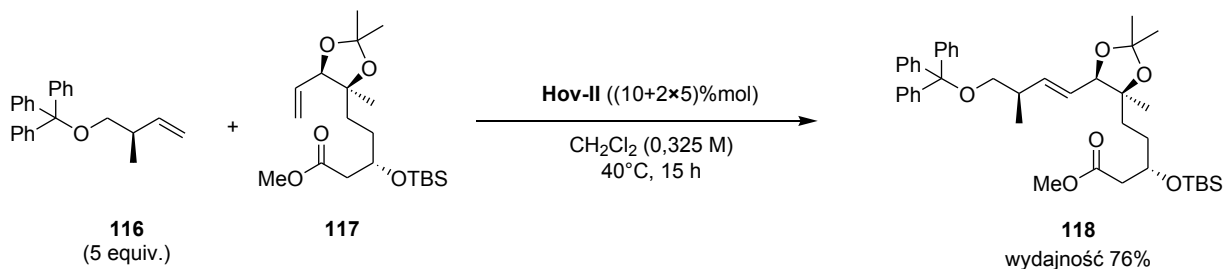
W 2001 roku Meyers i współpracownicy przedstawili asymetryczną syntezę spirotricyklicznego szkieletu z wykorzystaniem reakcji RCM.¹⁸⁰ Do przeprowadzenia zaplanowanych przekształceń zastosowali 3 procedury syntetyczne: dostarczenie (pre)katalizatora do reakcji w jednej porcji, dostarczenie (pre)katalizatora w 3 równych porcjach oraz dostarczenie (pre)katalizatora przy pomocy pompy infuzyjnej. Wykorzystując procedurę z użyciem pompki strzykawkowej, otrzymano spiro-lakton **115** zawierający trójpodstawione wiązanie podwójne C=C z doskonałą wydajnością 95% (Schemat 56). Autorzy przedstawili także syntezę 8 innych pochodnych związku **115** wykorzystując do tego 3 zaproponowane procedury reakcyjne.¹⁷⁹

178 S. Kotha, M. K. Dipak, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 397–421.

179 a) N. A. Sheddan, V. B. Arion, J. Mulzer, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6689–6693; b) T. R. Hoye, B. M. Eklov, J. Jeon, M. Khorroosi, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3383–3386.

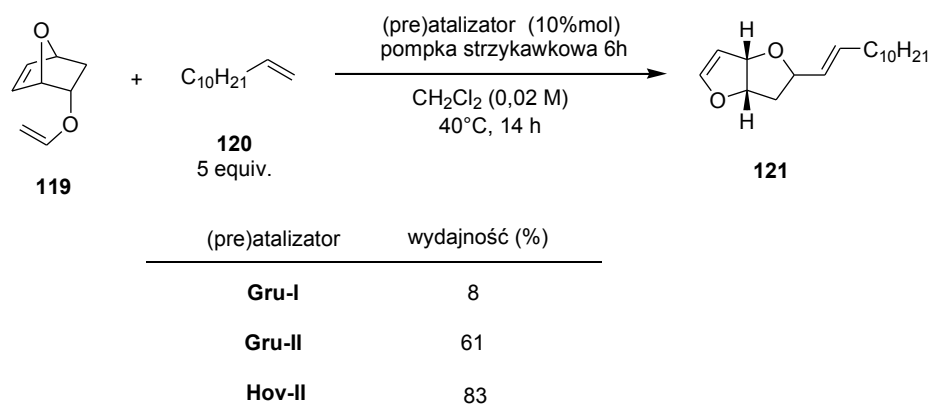
180 R. C. Hughes, C. A. Dvorak, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5545–5551.

Skaanderup *et al.* w trakcie syntezy (-)-pladienolidu B dostarczał do reakcji CM (pre)katalizator w kilku porcjach (Schemat 57).¹⁸¹ Dzięki podaniu do reakcji CM kompleksu **Hov-II** w porcjach (10%mol + 2×5%mol), możliwe stało się osiągnięcie pożądanego produktu metatezy krzyżowej **118** z optymalną wydajnością (76%), znacznie wyższą niż przy użyciu jednej porcji (pre)katalizatora **Hov-II** (Schemat 57).¹⁸¹



Schemat 57. Reakcja CM w syntezie (-)-pladienolidu B

W 2008 roku Quinn i współpracownicy opublikowali artykuł opisujący zastosowanie sekwencji ROM/RCM/CM pochodnych 2,6-dioksabicyklo[3.3.0]oktenu (Schemat 58).¹⁸² W celu osiągnięcia wysokiej wydajności inicjator reakcji metatezy został dostarczany w postaci roztworu w DCM przy pomocy pompy infuzyjnej (przez 6 godzin).



Schemat 58. Metatetyczne przegrupowanie pierścienia ROM/RCM/CM

Odmienne podejście zastosował Diver, który do wcześniej przygotowanego roztworu katalizatora dostarczał pompą strzykawkową reagenty.¹⁸³ Autorzy osiągnęli wysokie wydajności w reakcjach międzycząsteczkowej metatezy alkeninów prowadzącej do cyklicznych 1,3-heptadienów. Podejście takie zapewnia wysokie rozcieńczenie substratów bez potrzeby stosowania bardzo dużych ilości rozpuszczalników. Rozwiązanie to jest skuteczne pod warunkiem, że produkt powstaje w nieodwracalnej reakcji (ma charakter termodynamiczny).^{95,183}

181 P. R. Skaanderup, T. Jensen, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2821–2824.

182 K. J. Quinn, J. M. Curto, E. E. Faherty, C. M. Cammarano, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5238–5240.

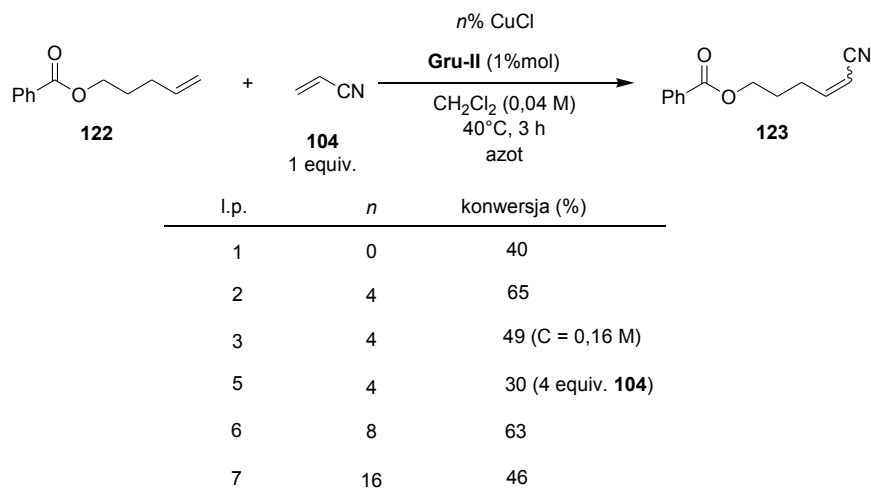
183 A. A. Kulkarni, S. T. Diver, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3463–3466.

1.5.6. Dodatki wspomagające proces metatezy olefin

Dodatki do reakcji metatezy olefin mają rozmaity wpływ oraz różnoraki mechanizm działania wspomagającego w reakcjach metatezy. Mogą one przyspieszać etap inicjacji, zapobiegać dezaktywacji katalizatora na drodze chelatowania, neutralizować produkty rozpadu katalizatora (które inicjują następne reakcje), mogą także powodować zmiany konformacyjne, elektronowe lub posiadać inny wpływ na substraty, produkty lub katalizator metatezy.

1.5.6.1. Sole miedzi

Z wcześniejszych badań mechanistycznych wykonanych w laboratorium Grubbsa wynika,^{75,76} że sole miedzi(I) są doskonałymi reagentami wiążącymi fosfinę tworząc nieodwracalnie kompleksy typu „CuCl-PR₃” (jak do tej pory ich struktura jest nieznaną). Sole miedzi zwiększają szybkość reakcji metatezy katalizowanej kompleksami rutenu typu Grubbsa, przesuując równowagę reakcji w kierunku tworzenia się aktywnych 14-elektronowych katalizatorów metatezy.¹⁸⁴ Chlorek miedzi(I) jest także używany jako środek wiążący tricykloheksylofosfinę w reakcji syntezy kompleksów typu Hoveydy pierwszej i drugiej generacji.¹⁸⁵



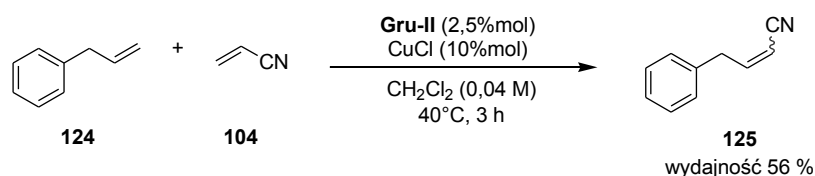
Schemat 59. Optymalizacja reakcji krzyżowej metatezy z udziałem akrylonitrylu

Badania nad reakcją metatezy krzyżowej z udziałem sprzężonych olefin ubogich w elektrony, w szczególności akrylonitrylu **104** prowadzone przez Blecherta i współpracowników zaowocowały spostrzeżeniem, że reakcje prowadzone w obecności soli miedzi(I) prowadzą do

184 R. H. Grubbs, Ed., *Handbook of Metathesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003, rozdział 1.9. (*Mechanism of Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis Reactions*).

185 a) J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Jr. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 791–799; b) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 8168–8179.

wyższych wydajności niż analogiczne reakcje przeprowadzone bez żadnego dodatku (Schemat 59).¹⁸⁶ Spośród przebadanych soli miedzi (CuCl, CuBr, CuI, CuOAc, CuOTf, CuCl₂) wykazano, że chlorek miedzi(I) jest najbardziej efektywnym dodatkiem w badanej reakcji metatezy krzyżowej tworzenia związku **123**. Zaobserwowano również, że sposób dostarczenie jak i stopień rozdrobnienia soli nie ma wpływu na przebieg reakcji.¹⁸⁶



Schemat 60. Reakcja metatezy krzyżowej akrylonitrylu z allilobenzenem

Blechert *et al.* zaobserwował w reakcji modelowej prowadzonej z 1%mol **Gru-II**, że dodatek CuCl (w ilości 4:1 w/w względem **Gru-II**) prowadzi do najwyższej wydajności procesu. Ilość dodanej soli miedzi oraz stężenie reakcji CM mają istotny wpływ na badaną reakcję (Schemat 59). Wydajność prowadzonej reakcji może być znacznie wyższa, gdy zwiększy się ilość (pre)katalizatora (już 3%mol **Gru-II** w obecności 12%mol CuCl prowadziło do całkowitej konwersji substratów).¹⁸⁶ Potwierdzeniem przeprowadzonej optymalizacji była reakcja zrealizowana w skali preparatywnej pomiędzy allilobenzenem **124** oraz 1 równoważnikiem akrylonitrylu **104** (Schemat 60), katalizowanej 2,5%mol kompleksu **Gru-II** w obecności 10%mol CuCl. Wydajność wydzielonego produktu reakcji (**125**) wynosiła 56%. Wykazano, że dodatek soli miedzi nie ma wpływu na selektywność *E/Z* powstającej olefiny w badanej reakcji. Oba produkty reakcji krzyżowej **122** i **124** powstają jako mieszanina izomerów z przewagą izomeru *Z*. Jest to rzadkie zjawisko w procesach CM z udziałem ubogich w elektrony olefin typu 2 i 3 wg klasyfikacji alkenów Grubbsa, które są trudnymi partnerami metatezy krzyżowej.^{88,90,187}

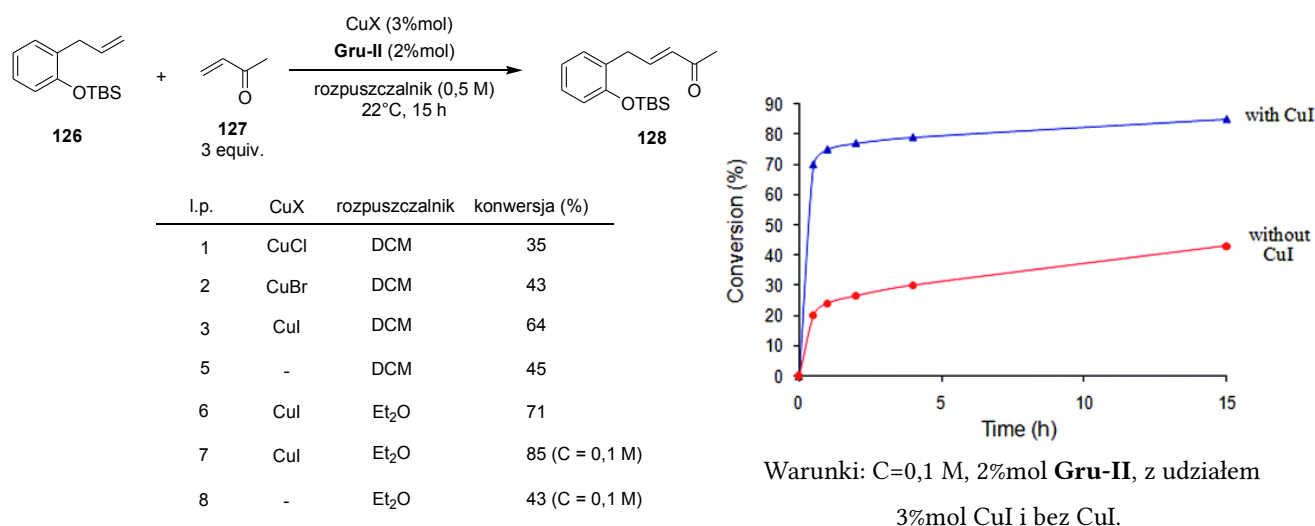
Znacznie bardziej obszerne badania nad reakcją metatezy krzyżowej z udziałem olefin ubogich w elektrony w obecności soli miedzi(I) wykonał Lipshutz i współpracownicy.¹⁸⁸ Autorzy w trakcie procesu optymalizacji jako reakcję modelową wybrali metatezę krzyżową z udziałem pochodnej allilobenzenu **126** oraz 3 równoważników metylowinyloketonu **127**. Reakcja CM inicjowana za pomocą kompleksu **Gru-II** (1%mol) prowadziła do oczekiwanego produktu **128**, selektywnie o konfiguracji *E* wiązania podwójnego C=C (Schemat 61). Najkorzystniejszy wpływ dodatku został zaobserwowany dla jodku miedzi(I). Należy zauważyć, że zmiana rozpuszczalnika

¹⁸⁶ M. Rivard, S. Blechert, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2225–2228.

¹⁸⁷ A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9318–9325.

¹⁸⁸ a) K. Voitrutter, S. Ghorai, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 4697–4702; b) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, W. Wen Yi Leong, B. R. Taft, D. V. Krogstad, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 5061–5073.

na ekologiczny eter dietylowy pozwoliła uzyskać wysokie wydajności reakcji, pomimo prowadzenia procesu w temperaturze pokojowej.¹⁸⁸ Autorzy wykonali badania kinetyczne optymalizowanej reakcji krzyżowej, jednoznacznie potwierdzając wpływ dodatku jodku miedzi(I) oraz czasu prowadzenia reakcji (profil reakcji CM, Schemat 61).¹⁸⁸



Schemat 61. Optymalizacja reakcji krzyżowej metatezy z udziałem metylowinyloketonu (Reprodukcja pochodząca z publikacji [188] umieszczona za zgodą wydawnictwa ACS)

1.5.6.2. Chinony

Trudne reakcje metatezy olefin wymagają niekiedy użycia znacznych ilości (pre)katalizatora rutenowego (patrz rozdział 1.5.5), co z kolei może prowadzić do powstawania produktów ubocznych i spadku selektywności procesu. Produkty rozpadu kompleksu rutenowego mogą być inicjatorami następczych przemian przed lub po reakcji metatezy olefin, np. procesów izomeryzacji. Często są to przemiany niepożądane, ale istnieją również doniesienia, dla których wykorzystano różnorodność przemian inicjowanych przez związki kompleksowe rutenu i osiągnięto ciekawe wyniki dla tych reakcji uważanych pierwotnie za uboczne, np.: izomeryzacji olefin, dihydroksylacji olefin, utleniania olefin, reakcji Kharasha, itp.¹⁸⁹

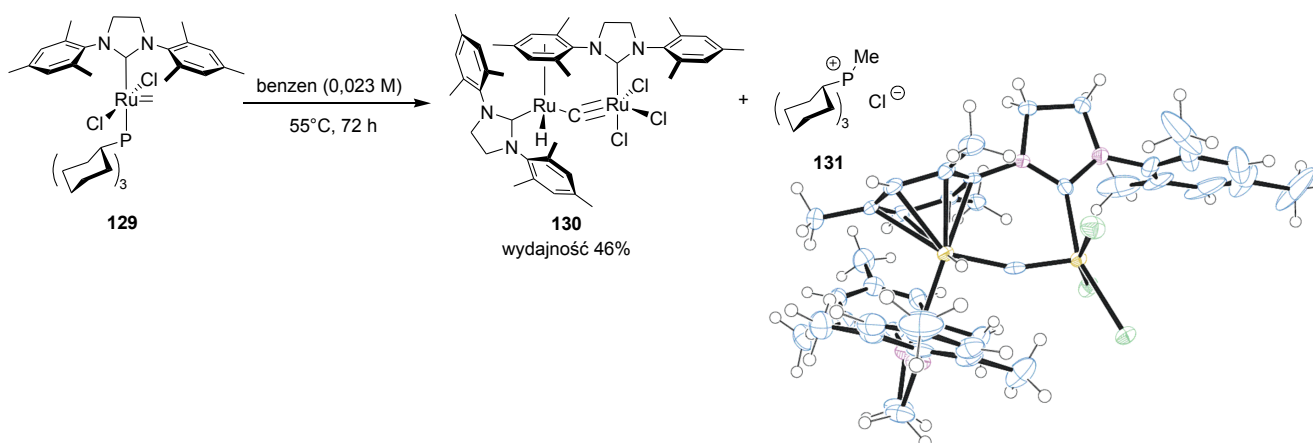
W 2004 roku zespół Grubbsa określił ścieżkę rozpadu oraz wydzielił, zidentyfikował i w pełni scharakteryzował produkty rozkładu (pre)katalizatora rutenowego **129**, metylidenuowej pochodnej kompleksu **Gru-II** (Schemat 62).¹⁹⁰ Produktem głównym degradacji katalizatora

189 a) B. Alcaide, P. Almendros, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 1258–1262; b) B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3817–3858.

190 a) S. H. Hong, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 7414–7415; b) S. H. Hong, A. G. Wenzel, T. T. Salguero, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 7961–7968.

metatezy jest bimetaliczny wodorkowy kompleks rutenu **130**. Autorzy w odrębnych eksperymentach udowodnili, że kompleks **130** jest odpowiedzialny za proces izomeryzacji olefin (Schemat 63).¹⁹⁰

Ciągły rozwój reakcji metatezy olefin wymusił udoskonalanie reakcji pod względem zwiększania wydajności, selektywności oraz skracania czasu prowadzenia procesu. Jednym z procesów obniżających selektywność metatezy jest reakcja izomeryzacji olefin/migracji wiązania podwójnego, szczególnie obserwowana w przypadku olefin, dla których izomeryzacja prowadzi do trwalszych termodynamicznie produktów. Za przykład mogą posłużyć etery winylowe, enaminy oraz związki sprzężone (często aromatyczne). Odrębnym problemem są reakcje metatezy długołańcuchowych olefin, dla których statystyczna izomeryzacja wiązania podwójnego prowadzi do skomplikowanej mieszaniny produktów reakcji.¹⁹¹

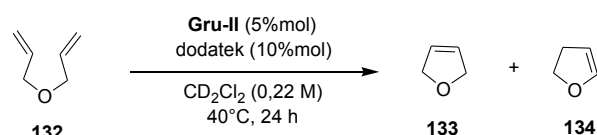


Schemat 62. Proces degradacji katalizatora metatezy oraz rysunek ORTEP kompleksu **130**

Zespół Grubbsa zaproponował relatywnie proste i tanie rozwiązanie problemu izomeryzacji jako procesu wtórnego po reakcji metatezy.¹⁹² Wyselekcjonowano reakcję modelową cyklizacji RCM eteru diallilowego **132** prowadzącą do 2,5-dihydrofuranu **133** lub 2,3-dihydrofuranu **134**, jako produktu RCM i następczej izomeryzacji (Schemat 63). W optymalizowanej reakcji autorzy celowo wydłużyli czas procesu do 24 godzin, aby wyeksponować wtórną reakcję izomeryzacji (pierwotna reakcja RCM przebiega ilościowo w niespełna 30 min). Zastosowanie dodatku 10%mol 1,4-benzochinonu lub jego pochodnych (co stanowiło 2 równoważniki względem użytego katalizatora) pozwala zapobiec niepożądanym reakcjom izomeryzacji. Autorzy próbowali stosować też wielu innych dodatków do optymalizowanej reakcji (m. in.: kwasy, alkohole, BHT, TEMPO), spośród których najbardziej obiecujący był kwas octowy.¹⁹⁰

191 J. Czaban, B. M. Schertzer, K. Grela, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, wysłano do recenzji

192 S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 17160–17161.



l.p.	dodatek	konwersja (%)	
		133	134
1	-	<5	>95
2	1,4-benzochinon	87	13
3	2-metyl-1,4-benzochinon	62	38
4	2,6-dimetyl-1,4-benzochinon	16	84
5	2,6-dimetoksy-1,4-benzochinon	22	78
6	2-chloro-1,4-benzochinon	91	9
7	2,6-dichloro-1,4-benzochinon	>99	-
8	tetrafluoro-1,4-benzochinon	>99	-

Schemat 63. Optymalizacja reakcji RCM przy pomocy dodatku 1,4-benzochinonów

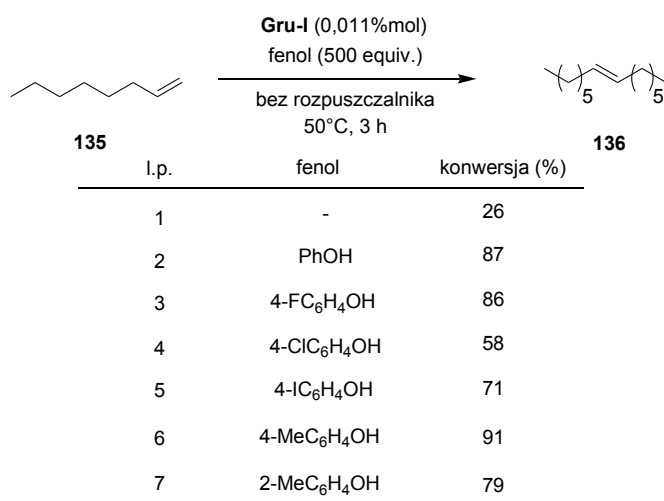
Należy również pamiętać, że ta metoda poprawy selektywności może zostać zastosowana tylko z (pre)katalizatorami drugiej generacji, ponieważ kompleksy pierwszej generacji w obecności chinonów tworzą wolne rodniki.¹⁹³

1.5.6.3. Fenole

Forman i współpracownicy zaobserwowali, że dodatek fenolu do reakcji inicjowanych przy pomocy kompleksów pierwszej generacji wykazuje działanie wspomagające zarówno dla procesów RCM i CM.¹⁹⁴ Homometateza okt-1-enu **135** prowadząca do tetradec-7-enu **136**, inicjowana handlowo dostępnym (pre)katalizatorem **Gru-I**, była reakcją modelową (Schemat 64). Reakcję tę prowadzono bez rozpuszczalnika w temp. 50°C z niską ilością (pre)katalizatora **Gru-I** (110 ppm). Efektywny czas działania katalizatorów pierwszej generacji jest znacznie krótszy niż w przypadku (pre)katalizatorów drugiej generacji, gdyż te drugie, pomimo że pozostają aktywne przez dłuższy czas, niestety, często prowadzą do niepożądanych reakcji ubocznych (patrz 1.5.6.2). Autorzy przeprowadzili serię eksperymentów oraz próbowali znaleźć racjonalne wyjaśnienie zjawiska zwiększonej aktywności katalizatorów pierwszej generacji w obecności fenoli przy pomocy eksperymentów NMR oraz obliczeń DFT.¹⁹⁴

193 a) V. Amir-Ebrahimi, J. G. Hamilton, J. Nelson, J. J. Rooney, J. M. Thompson, A. J. Beaumont, A. D. Rooney, C. J. Harding, *Chem. Commun.*, **1999**, 1621–1622. b) V. Amir-Ebrahimi, J. G. Hamilton, J. Nelson, J. J. Rooney, A. D. Rooney, C. J. Harding, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 606, 84–87.

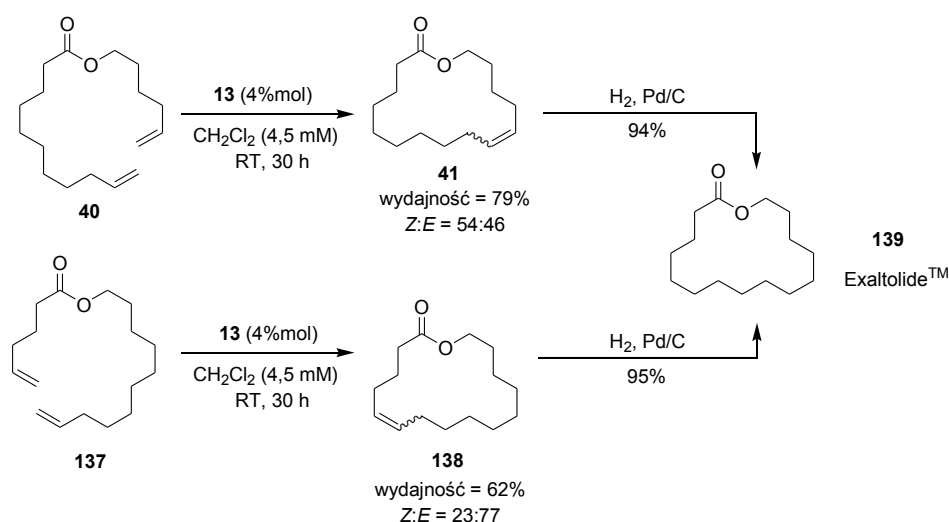
194 G. S. Forman, A. E. McConnell, R. P. Tooze, W. J. van Rensburg, W. H. Meyer, M. M. Kirk, C. L. Dwyer, D. W. Serfontein, *Organometallics*, **2005**, 24, 4528–4542.



Schemat 64. Reakcja homometatezy okt-1-enu

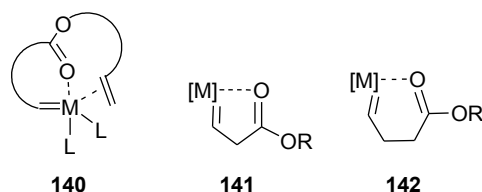
Dodatek fenoli poprawia także wydajność reakcji RCM diallilomalonianu dietylu (**49**) oraz innych reakcji CM katalizowanych za pomocą kompleksów rutenu pierwszej generacji. Badania NMR dowiodły, że (pre)katalizator **Gru-I** wykazywał wydłużoną aktywność w obecności olefiny, natomiast bez obecności olefiny (pre)katalizator wykazywał niezmienną stabilność w roztworze, co sugeruje że fenol może oddziaływać z aktywną 14-elektronową formą katalizatora. Zaobserwowano, że dodatek fenoli do takiej samej reakcji CM (Schemat 64) katalizowanej przy pomocy kompleksów drugiej generacji (**Gru-II**) znacznie ją spowolnił i obniżył wydajność.¹⁹⁴

1.5.6.4. Kwasy Lewisa



Schemat 65. Otrzymywanie eksaltolidu

Makrocyklizacji α,ω -dienów na drodze reakcji RCM zawsze towarzyszą reakcje uboczne (np. oligomeryzacja lub polimeryzacja typu ADMET, patrz 1.3.1), a zaplanowane procesy charakteryzują się umiarkowanymi wydajnościami. Fürstner i Langemann zrealizowali dwuetapową syntezę cyclopentadekanolidu (ExaltolideTM), 16-członowego nasyconego laktonu, naturalnie występującego w roślinach z rodziny selerowatych, szczególnie w dzięgielu litworze (*Archangelica officinalis*).^{195,196} W syntezie tej autorzy wykorzystali sekwencję reakcji składającą się z RCM i uwodornienia wiązania podwójnego wodorem (1 atm) na palladzie (Schemat 65). Zaobserwowano różną reaktywność dienów **40** i **137** w reakcjach RCM. Początkowo wyjaśniano ją m.in. różnymi predyspozycjami konformacyjnymi substratów w trakcie reakcji (Schemat 65).¹⁹⁵ W późniejszych badaniach ci sami autorzy trafnie zdiagnozowali, że przyczyną utrudnionej reaktywności niektórych dienów i olefin w reakcjach metatezy jest obecność polarnych grup funkcyjnych (estrowa, ketonowa, eterowa, uretanowa etc.) znajdujących się w odpowiedniej odległości od wiązania podwójnego.¹⁹⁷ Zjawisko to można określać jako odwracalne chelatowanie polarną grupą funkcyjną (np. estrową) nowo powstającego karbenu atomu metalu (kompleks typu **140**).



Schemat 66. Rodzaje chelatowania aktywnej cząsteczki katalizatora

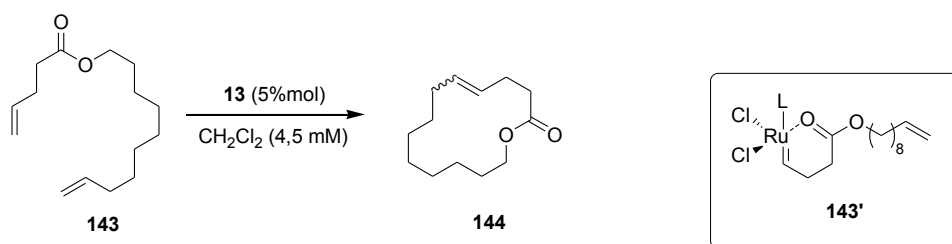
Jeśli natomiast powstają bardziej stabilne chelaty, szczególnie 5- i 6-członowe (np. **141** i **142**) wtedy reakcja metatezy może zostać nawet całkowicie zahamowana. Istotnym czynnikiem wpływającym na przebieg reakcji RCM jest również zatłoczenie steryczne substratu jak też budowa przestrzenna katalizatora i jego ligandów.¹⁹⁸ Autorzy w trakcie prób syntezy związków naturalnych (-)-gleosporyny oraz laktonu kwasu (+)-rikinelaidikowego zaobserwowali brak makrocyklizacji na drodze reakcji RCM.¹⁹⁷ Wcześniejsze badania reakcji zamykania dużych pierścieni w procesie RCM rzuciły światło na możliwe trudności związane z makrocyklizacją. Substrat zawierający w swojej budowie pochodną kwasu pent-4-enowego może powodować chelatowanie katalizatora w strukturze typu **143'**, czego konsekwencją jest niska wydajność lub brak reakcji makrocyklizacji (Schemat 67).

195 A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3942–3943.

196 A. Fürstner, K. Langemann, *Synthesis*, **1997**, 792–803.

197 A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 9130–9136.

198 a) I. C. Stewart, T. Ung, A. A. Pletnev, J. M. Berlin, R. H. Grubbs, Y. Schrodi, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1589–1592; b) I. C. Stewart, C. J. Douglas, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 441–444.



l.p.	czas (h)	temp. (°C)	dodatek	143 (%)	144 (%)
1	72	25	-	67	22
2	72	25	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄ (2 equiv.)	49	40
3	72	40	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄ (5%mol)	7	55
4	72	25	LiBr (2 equiv.)	79	14

Schemat 67. Optymalizacja reakcji RCM z dodatkiem kwasów Lewisa

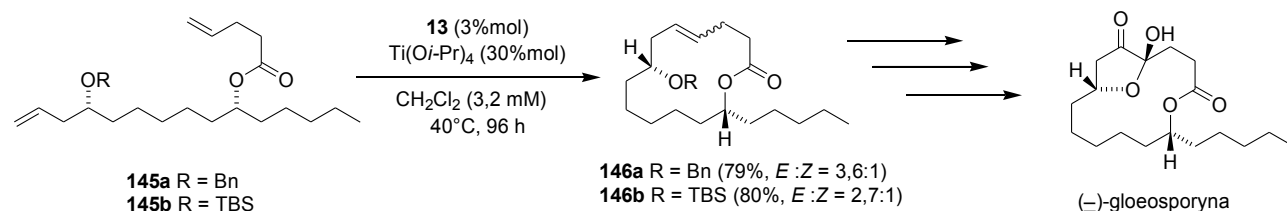
Fürstner i Langemann w celu optymalizacji procesu reakcji RCM otrzymali substrat zawierający pochodną kwasu pent-4-enowego **143**, która pod wpływem (pre)katalizatora metatezy **13** prowadziła do 14-członowego laktonu **144** (Schemat 67) z umiarkowaną wydajnością (22%). W celu podniesienia wydajności prowadzonej reakcji autorzy postanowili użyć dodatku zewnętrznego kwasu Lewisa, którego konkurencyjne chelatowanie substratu pozwalałoby uwolnić aktywną cząsteczkę katalizatora i podnosiłoby wydajność reakcji. Autorzy w pierwszych eksperymentach zastosowali silne kwasy Lewisa tj. TiCl₄ oraz SnCl₄, które niestety powodowały całkowitą inhibicję reakcji RCM, a nawet częściowy rozkład dienu **143**. Zastosowanie soli ziem alkalicznych (LiBr) skutkowało obniżeniem wydajności do 14%, prawdopodobnie ze względu na wymianę anionów chlorkowych na bromkowe w kompleksach rutenu,¹⁹⁹ co zmniejszało aktywność katalityczną inicjatorów rutenu.²⁰⁰ Eksperymenty z zastosowaniem Ti(O*i*-Pr)₄ wykazały, że jako dodatek do badanej reakcji spełnia on oba wymagane kryteria: nie powoduje rozkładu katalizatora oraz jest wystarczająco łagodnym i labilnym kwasem Lewisa aby koordynować do polarnych grup funkcyjnych nie powodując ich destrukcji. Reakcja RCM dienu **143** z dodatkiem 2 równoważników Ti(O*i*-Pr)₄ pozwoliła podnieść wydajność niemal dwukrotnie (40%), gdy natomiast obniżono ilość Ti(O*i*-Pr)₄ do 5%mol nieznacznie podnosząc temperaturę (z 25°C do 40°C) wydajność reakcji otrzymywania **144** wzrosła aż do 55%.

Przeprowadzony proces optymalizacji reakcji RCM pozwolił autorom na wykonanie kluczowego etapu w totalnej syntezie prowadzącej do (-)-gleosporyny (Schemat 68). W reakcji makrocyclizacji dienu **145a-b** zastosowano 30%mol Ti(O*i*-Pr)₄, co pozwoliło osiągnąć wydajność

199 J. Wappel, C. A. Urbina-Blanco, M. Abbas, J. H. Albering, R. Saf, S. P. Nolan, C. Slugovc, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, *6*, 1091–1098.

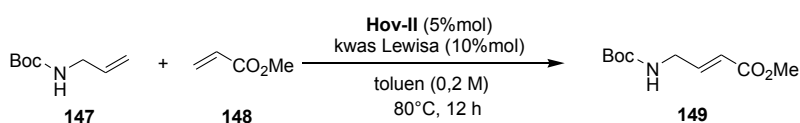
200 E. L. Dias, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 3887–3888.

procesu na poziomie 79-80%. Kolejne lata badań nad reakcjami metatezy typu RCM pokazały dużą przydatność stosowania dodatków kwasów Lewisa dla układów mogących prowadzić do trwałej koordynacji katalitycznych cząsteczek aktywnych kompleksów rutenu, zarówno katalizatorów pierwszej^{201,202,203,204} jak i drugiej generacji.^{205,206}



Schemat 68. Fragment syntezy totalnej (-)-gloeosporyny

Badania innych autorów nad reakcjami metatezy olefin zawierających polarne grupy funkcyjne, wykazały, że ograniczenie zastosowania kwasów Lewisa jedynie do $Ti(Oi-Pr)_4$ dla tej grupy związków może okazać się niewystarczające. Grimound i współpracownicy przeprowadzili optymalizację reakcji metatezy krzyżowej (Schemat 69) pomiędzy zabezpieczoną alliloaminą **147** i akrylanem metylu **148** w obecności kwasów Lewisa.²⁰⁷



l.p.	kwas Lewisa	wydajność (%)
1	-	28
2	$Ti(Oi-Pr)_4$	-
3	Me_2AlCl	20
4	ArO_2BCl	50
5	$PhBCl_2$	77
6	Cy_2BCl	84

Schemat 69. Reakcja CM wymagająca użycia kwasów Lewisa

Autorzy odnotowali niską wydajność reakcji CM bez dodatku kwasu Lewisa (28%), gdy użyto do reakcji $Ti(Oi-Pr)_4$ jako dodatku zaobserwowano brak tworzenia produktu **149**, a dla dodatku Me_2AlCl obserwowano również spadek wydajności (20%). Zastosowanie kwasów Lewisa opartych

201 A. K. Ghosh, J. Cappiello, D. Shin, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4651–4654.

202 A. K. Ghosh, C. Liu, *Chem. Commun.*, **1999**, 1743–1744.

203 J. Cossy, D. Bauer, V. Bellosta, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4187–4188.

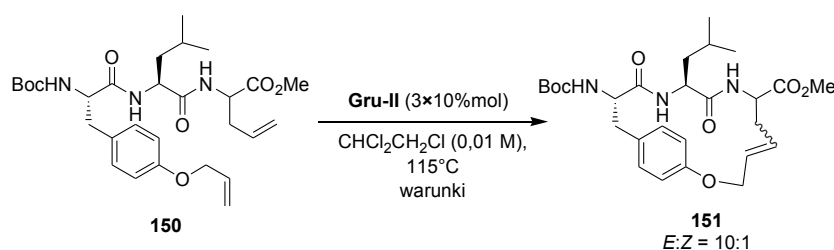
204 O. Dirat, C. Kouklovsky, Y. Langlois, P. Lesot, J. Courteu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 3197–3207.

205 Q. Yang, W.-J. Xiao, Z. Yu, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 871–874.

206 N. Sevakumar, P. K. Kumar, K. C. S. Reddy, B. C. Chary, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 2021–2024.

207 E. Vedrenne, H. Dupont, S. Oualef, L. Elkaïm, L. Grimaud, *Synlett*, **2005**, 670–672.

na borze skutkowało podniesieniem wydajności reakcji (Schemat 69).²⁰⁷ Odpowiednio dla *B*-chlorokatecholoboranu uzyskano 50%, dla dichlorofenyloboranu 77%, a najwyższą wydajność otrzymywania związku **149** obserwowano stosując dodatek chlorodicykloheksyloboranu (84%).



l.p.	kwasy Lewisa (10%mol)	warunki	wydajność (%)
1	-	termiczne, 18 h	22
2	-	mikrofalowe, 1 h	37
3	Cy ₂ BCl	termiczne, 18 h	82
4	Cy ₂ BCl	mikrofalowe, 1 h	91
5	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄	termiczne, 18 h	34

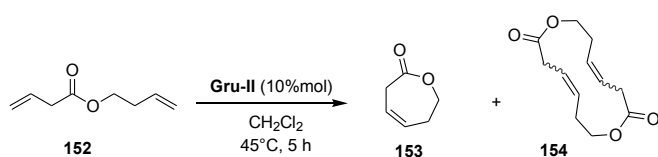
Schemat 70. Makrocyclizacja pochodnej tripeptydu

Abell i współpracownicy wykonali syntezę 17-członowego makrocyclicznego związku **151**, składającego się ze szkieletu *O*-allilowanego tripeptydu złożonego z aminokwasów Tyr-Leu-Gly oraz pięciu jej pochodnych.²⁰⁸ W klasycznych warunkach prowadzenia reakcji RCM obserwowano niskie wydajności (Schemat 70).²⁰⁸ Produkty reakcji RCM (pochodne **151**) miały posłużyć jako potencjalne inhibitory proteazy lub inhibitory drugorzędowej geometrii struktury białkowej (β -harmonijek). Posługując się wcześniejszymi doniesieniami literaturowymi, autorzy zastosowali dodatek Ti(O*i*-Pr)₄ do reakcji RCM, niestety obserwując jedynie nieznaczny wzrost wydajności. Następnie zastosowano Cy₂BCl dla którego osiągnięto wydajność na poziomie 82%, a dalsza optymalizacja reakcji (m.in. ogrzewanie mikrofalowe) pozwoliło otrzymać zaplanowane produkty reakcji z niemal ilościową wydajnością (Schemat 70).²⁰⁸

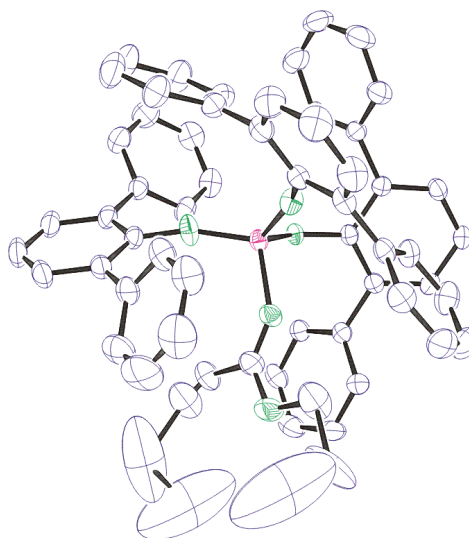
Nguyen i współpracownicy w trakcie syntezy 7-członowych β,γ - oraz γ,δ -laktonów dokonali ciekawej obserwacji (Schemat 71).²⁰⁹ Reakcja cyklizacji dienu **152** w warunkach standardowych prowadziła do dimerycznego produktu cyklicznego **154**, a technika wysokiego rozcieńczenia (0,5 mM) pozwoliła na otrzymanie zaplanowanego laktonu **153** jedynie z umiarkowaną selektywnością.

208 A. D. Abell, N. A. Alexander, S. G. Aitken, H. Chen, J. M. Coxon, M. A. Jones, S. B. McNabb, A. Muscroft-Taylor, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4354–4356.

209 E. B. Pentzer, T. Gadzikwa, S. T. Nguyen, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5613–5615.



l.p.	stężenie	dodatek (equiv.)	153 (%)	154 (%)
1	20 mM	-	0	100
2	0,5 mM	-	80	20
3	20 mM	Ti(Oi-Pr) ₄ (1,05)	0	100
4	20 mM	ATPH (1,05)	87	13
5	100 mM	ATPH (1,05)	90	10
6	20 mM	ATPH (0,1)	31	79



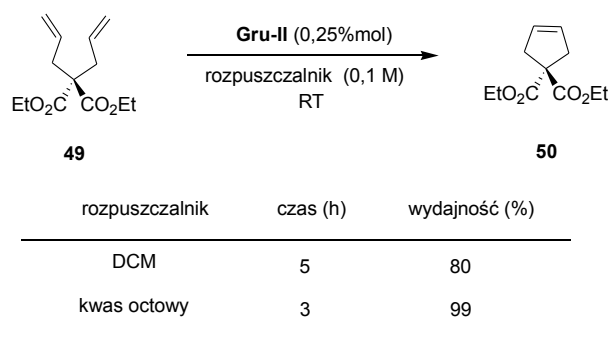
Projekcja ORTEP kompleksu ATPH z substratem **152**.
Wodory usunięto w celu lepszej wizualizacji.

Schemat 71. Optymalizacja reakcji RCM powstawania 7-członowego laktonu **153**

Zastosowanie Ti(Oi-Pr)₄ w ilości stechiometrycznej nie zmieniło selektywności reakcji, natomiast użycie bardzo zatłoczonego sterycznie tris(2,6-difenylofenolanu)glinu (ATPH) pozwoliło przeprowadzić zaplanowaną reakcję z doskonałą selektywnością (**153/154** = 87:13). ATPH w reakcji metatetycznego zamykania pierścienia pełni dwie role: jest kwasem Lewisa zabezpieczającym przed chelatowaniem katalitycznej cząsteczki rutenu, oraz poprzez zatłoczenie steryczne tworzy „kapsułę” (Schemat 71, projekcja ORTEP), która zabezpiecza substrat przed reakcją dimeryzacji na drodze sekwencji CM/RCM.²⁰⁹ Autorzy wykazali, że użycie stechiometrycznej ilości kwasu Lewisa jest niezbędne do osiągnięcia satysfakcjonującej wydajności, gdyż 10%mol ATPH jedynie nieznacznie poprawia dystrybucję produktów na korzyść monomeru (**153/154** = 31:79). Po reakcji na drodze łatwej krystalizacji z heksanu można odzyskać 80-90% użytego kwasu Lewisa (ATPH). Interesujące jest natomiast, że gdy zastosowano ATPH, możliwe było zmniejszenie ilości użytego rozpuszczalnika (Schemat 71), zwiększając stężenie z 0,02 M do 0,1 M. Ponadto autorzy publikacji odnieśli sukces w trakcie krystalizacji kompleksu ATPH wraz z jednym z badanych w cyklizacji estrów. Wykrystalizowano labilny kompleks ATPH…substrat **152**, który poddano rentgenowskiej analizie strukturalnej (rysunek ORTEP na Schemacie 71).²⁰⁹

1.5.6.5. Kwasy Brønsteda

Na podstawie wczesnych badań mechanistycznych zrealizowanych przez zespół Grubbsa wynika,²¹⁰ że szybkość reakcji metatezy olefin inicjowana kompleksami pierwszej i drugiej generacji zawierających fosfinę zależy od szybkości dysocjacji tej fosfiny i tworzenia 14-elektronowej formy aktywnej katalizatora (patrz rozdział 1.3.2.1). Dlatego też próbowano za pomocą prostych odczynników spowodować nieodwracalne związanie fosfiny i zwiększenie przez to szybkości reakcji metatezy.²¹¹ Prosty dodatek do mieszaniny reakcyjnej eteratu kwasu solnego tworzy sól fosfoniową. Kwas solny okazał się być doskonałym uniwersalnym odczynnikiem wiążącym fosfinę, również dla wielu kolejnych modyfikacji (pre)katalizatorów rutenowych.^{212,213} Było to możliwe dzięki temu, że alkilidenowe kompleksy rutenu są odporne na działanie kwasów. Późniejsze doniesienia literaturowe dotyczące kompleksów drugiej generacji (**Gru-II** oraz **Gru-II'**) wykazały, że dodatek kwasu solnego przyspiesza także reakcję RCM, a z kolei dodatek fosfiny obniża efektywną liczbę TON.^{214,215}



Schemat 72. Porównanie reakcji RCM w prowadzonej w CH_2Cl_2 i kwasie octowym

Zaobserwowano również, że kwas octowy, uważany za rozpuszczalnik bezpieczny dla środowiska,²¹⁶ jest doskonałym medium do prowadzenia reakcji RCM inicjowanych przez (pre)katalizator **Gru-II**.^{217,218} Kwas octowy łączy w sobie korzystne cechy: wysoka polarność ($\epsilon = 6,17$), dobra rozpuszczalność (pre)katalizatorów ułatwia prowadzenie reakcji w temperaturze pokojowej katalizowanych kompleksami drugiej generacji, a własności kwasowe ($pK_a = 4,76$) umożliwiają protonowanie PCy_3 i przyspieszenie etapu inicjacji.⁷⁶

210 E. L. Dias, S. B. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 3887–3897.

211 J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3153–3155.

212 M. S. Sanford, L. M. Henling, R. H. Grubbs, *Organometallics*, **1998**, *17*, 5384–5389.

213 D. M. Lynn, B. Mohr, R. H. Grubbs, L. M. Henling, M. W. Day, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 6601–6609.

214 J. Huang, H.-J. Schanz, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics*, **1999**, *18*, 5375–5380.

215 J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3153–3155.

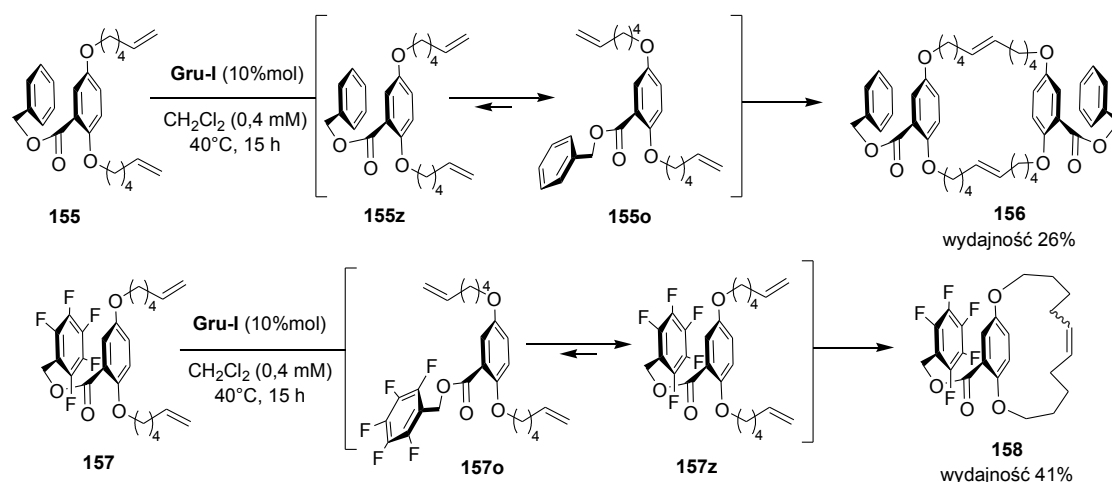
216 C. Capello, U. Fischer, K. Hungerbühler, *Green Chem.*, **2007**, *9*, 927–934.

217 C. S. Adjiman, A. J. Clarke, G. Cooper, P. C. Taylor, *Chem. Commun.*, **2008**, 2806–2808.

218 S. Krehl, D. Geißler, S. Hauke, O. Kunz, L. Staude, B. Schmidt, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, *6*, 1188–1198.

1.5.6.6. Synteza cyklofanów

Makrocyclizacja na drodze reakcji RCM jest potężnym narzędziem w syntezie organicznej. Szkielet makrocycliczny jest obecny w wielu obszarach chemii, a ich motyw strukturalny jest popularny w związkach naturalnych, farmaceutykach, chemii materiałowej i chemii supramolekularnej (patrz rozdział 1.5.2). Cyklofany są wyjątkową grupą makrocycli zawierających w swojej budowie pierścień aromatyczny. Efektywna synteza tego typu układów wymaga zastosowania metody polegającej na dodatku zewnętrznego odczynnika, który umożliwi przyjęcie odpowiedniej konformacji prekursora cyklofanu (ang. *conformational control element*) lub syntezy odpowiedniego analogu umożliwiającego kontrolę wewnątrzcząsteczkową. Oba te podejścia otrzymywania cyklofanów na drodze reakcji RCM zostały zaprezentowane przez zespół kanadyjskich naukowców pod kierunkiem Collinsa.²²⁰



Schemat 73. Dimeryzacja i makrocyclizacja w RCM otrzymywania [12]paracyklofanów

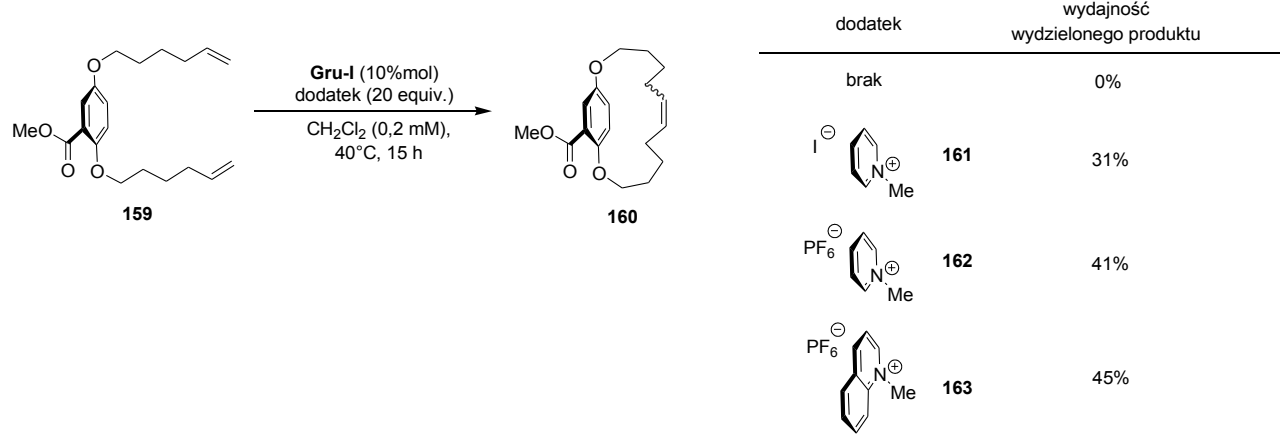
Pierwszym podejściem w syntezie [12]paracyklofanu 158 (i pochodnych) zaproponowanym przez Collinsa była modyfikacja bocznego fragmentu substratu polegająca na zamianie estru alkoholu benzyłowego na pentafluorobenzyłowy (Schemat 73).²¹⁹ Ta z pozoru drobna zmiana strukturalna miała ogromny wpływ na przebieg makrocyclizacji dienów 155 i 157 katalizowanych kompleksem Gru-I.²²⁰ W przypadku estru benzyłowego obserwowano jako produkt główny dimer prekursora makrocyclizacji 156 (26%). Modyfikacje stężenia czy zmiana (pre)katalizatorów prowadziły jedynie do zmiany dystrybucji substratu 155 i dimeru 156 w mieszaninie reakcyjnej (Schemat 73). W przypadku estru pentafluorobenzyłowego 157 reakcja RCM prowadziła do pożądanego produktu 158 z akceptowalną wydajnością (41%). Wyjaśnieniem powodzenia makrocyclizacji substratu 157 jest wewnątrzcząsteczkowa kontrola konformacji na

219 J. Tae, Y.-K. Yang, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 741–744.

220 Y. El-azizi, A. Schmitzer, S. K. Collins, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 968–973.

drodze oddziaływań π - π ubogiego w elektrony aromatycznego pierścienia fluorowanego z bogatym w elektrony pierścieniem aromatycznym. Autorzy uzasadniają odmienną reaktywność substratów tym, że w roztworze substrat **155** przeważa w konformacji „otwartej” (**155o**), a z kolei substratu **157** w konformacji „zamkniętej” (**157z**). Różnice konformacyjne wynikają z wewnątrzcząsteczkowych oddziaływań π - π (Schemat 73).²²⁰

Drugim rozwiązaniem problemu makrocyklizacji cyklofanów na drodze reakcji RCM jest użycie zewnętrznych aromatycznych soli pirydyniowych i chinolinowych.²²¹ To bardziej uniwersalne podejście syntetyczne nie wymaga jednocześnie syntezy analogicznych pochodnych estrów perfluoroaromatycznych i późniejszej, ewentualnej transestryfikacji produktów reakcji RCM (Schemat 74). Autorzy w trakcie optymalizacji makrocyklizacji użyli analogu substratu **154** (jego estru metylowego **158**) i zbliżonego układu katalitycznego: 10%mol **Gru-I**, we wrzącym dichlorometanie przez 15 godzin (stężenie 0,2 mM). Reakcja RCM tworzenia cyklofanów bez użycia dodatków nie przebiegała (Schemat 74), natomiast po dodaniu 20 równoważników jodku *N*-metylopirydyniowego **160**, osiągnięto zadowalającą wydajność (31%). Zmiana anionu na heksafluorofosfoniowy **161** podniosła wydajność do 41%, jednak najlepsze rezultaty osiągnięto dla soli **162** *N*-metylochinolinowej **162** (45%). Przy użyciu tej strategii otrzymano rodzinę sześciu [*n*]paracyklofanów (*n* = 12, 13, 14) z dobrymi wydajnościami. Zaprezentowana przez autorów metodologia jest dodatkowo atrakcyjna, ponieważ umożliwia odzyskanie soli i ponowne jej użycie w reakcjach makrocyklizacji bez strat wydajności.²²¹

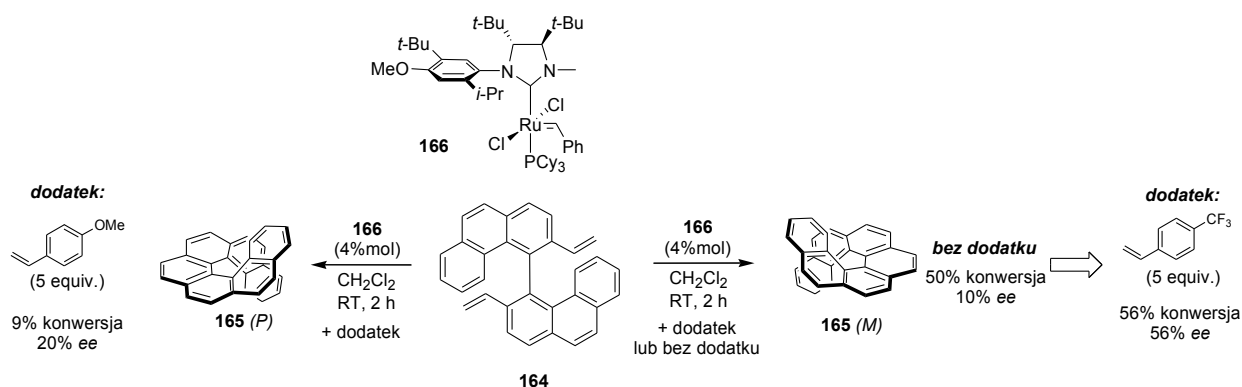


Schemat 74. RCM prowadząca do [12]paracyklofanu przy zastosowaniu kationów aromatycznych

221 P. Bolduc, A. Jacques, S. K. Collins, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 12790–12791.

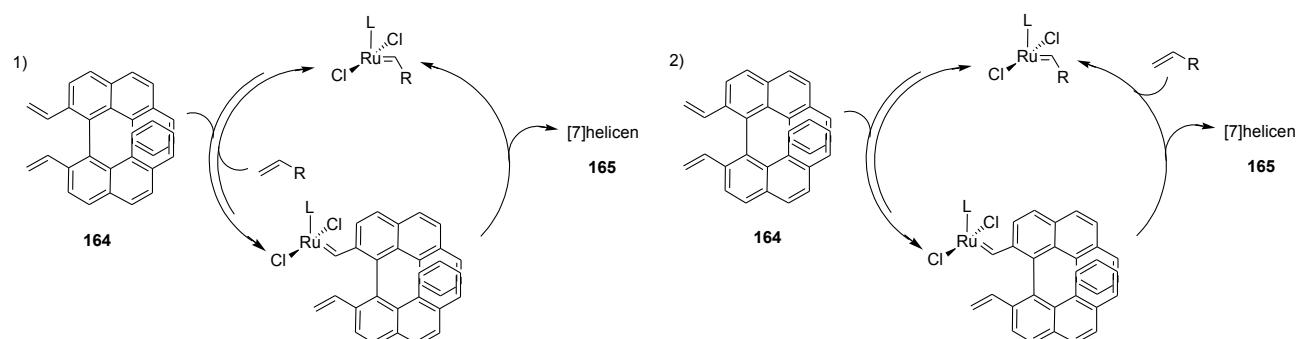
1.5.6.7. Synteza helicenów

W 2006 roku Collins i współpracownicy opublikowali syntezę helicenów na drodze reakcji RCM z odpowiednich dienów, winylowych pochodnych związku **164** (Schemat 75).²²² W komunikacie autorzy opisali dwie efektywne metody dla reakcji otrzymywania [5]-, [6]- i [7]helicenów polegającą na: ogrzewaniu mikrofalowym roztworu chlorku metylenu w zamkniętej fiolce w temperaturze 100°C przez 25 min oraz reakcją ogrzewaną w sposób tradycyjny w 40°C przez 24 godziny w obecności katalizatora **Gru-II** lub **Hov-II**. Autorzy w pełnym artykule opisali syntezę wzbogaconego enancjomerycznie [7]helicenu **165** (oraz większych [*n*]helicenów, *n*>7), który wykazywał chiralność osiową.²²³



Schemat 75. Otrzymywanie helicenów na drodze reakcji RCM

Autorzy zaobserwowali, że na stereoselektywność reakcji wpływa: dobór katalizatora (najefektywniejszy był **166**) dodatek olefiny, oraz rozpuszczalnik reakcji.²²³ Optymalizacja procesu doprowadziła do otrzymania enancjomeru **165 (M)** o czystości optycznej *ee* 80%. Wyjaśnienie wpływu zewnętrznej olefiny na selektywność reakcji wyjaśniona jest w oparciu o mechanizm metatezy olefin oraz kolejność zdarzeń w cyklu katalitycznym (Schemat 76).



Schemat 76. Możliwe role pełnione przez dodatek zewnętrznej olefiny

222 S. K. Collins, A. Grandbois, M. P. Vachon, J. Côté, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2923–2926.223 A. Grandbois, S. K. Collins, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 9323–9329.

Autorzy zasugerowali, że wpływ zewnętrznej olefiny, bogatej lub ubogiej w elektrony może mieć dwojakie znaczenie na cykl katalityczny procesu metatezy (Schemat 76). Pierwszą możliwością (ścieżka 1) jest to, że dodatek zewnętrznej olefiny bierze udział w cyklu katalitycznym, ale nie ujawnia się w bilansie substrat/produkt. Odpowiedzialna jest za to możliwość odwracalnego wiązania się substratu do aktywnej formy katalizatora. Podczas braku dodatku zewnętrznej olefiny w mieszaninie reakcyjnej, w celu zakończenia cyklu katalitycznego kolejna cząsteczka substratu (prekursora helicenu) musi połączyć się z kompleksem rutenu (aby odtworzyć cząsteczkę katalizatora), który jest bardzo zatłoczony sterycznie (Schemat 76). Z tego powodu reakcja bez udziału zewnętrznej olefiny jest nieefektywna i powolna. Drugą możliwością, sugerowaną przez autorów publikacji (ścieżka 2, Schemat 76), jaką może odgrywać zewnętrzna olefina jest modyfikacja propagującej aktywnej formy katalizatora. Powoduje ona zwiększenie aktywności katalizatora, co skutkuje podwyższeniem wydajności i zwiększeniem enancjo-selektywności całego procesu.²²³

1.6. Podsumowanie przeglądu literatury

Metateza olefin jest systematycznie udoskonalana przez zespoły badawcze pracujące nad rozwojem tej dziedziny chemii, jak również przez zespoły realizujące syntezę docelową związków organicznych. Duży wzrost zainteresowania tematyką metatezy olefin obserwowany jest po przyznaniu Nagrody Nobla w 2005 roku. Z jednej strony wiele doniesień literaturowych koncentruje się na syntezie nowych (pre)katalizatorów opartych na rutenie oraz katalizatorów opartych na wolframie i molibdenie. Z drugiej zaś strony obserwuje się poszukiwanie nowych warunków prowadzenia reakcji metatezy olefin, pozwalających wykorzystać znane (pre)katalizatory metatezy olefin. Staranne projektowanie struktury nowych kompleksów rutenowych aktywnych w metatezie oraz poszukiwanie nowych warunków metatezy olefin, można uważać za komplementarne metody realizowania trudnych reakcji metatetycznych.²²⁴

Synteza związków docelowych o zaplanowanych właściwościach (synteza totalna) jest siłą napędową rozwoju metatezy olefin. Pomimo dużego postępu i rozwoju w tej dziedzinie chemii, poszukiwanie nowych, ulepszonych warunków reakcji metatezy ma ogromne znaczenie. Z jednej strony z powodu niezwyklej użyteczności tej reakcji w syntezie (dzięki możliwości skrócenia wielu szlaków reakcyjnych), a z drugiej zaś strony z uwagi na stale występujące ograniczenia znanych układów katalitycznych.

224 A. Szadkowska, C. Samojłowicz, K. Grela, *Pure Appl. Chem.*, **2011**, 83, 553–563.

Opisane w części literaturowej dysertacji metody modyfikacji warunków reakcji metatezy nie wyczerpują poszukiwań nowych zmiennych procesu. Analiza złożonego zagadnienia aktywności i stabilności inicjatorów rutenu w reakcjach metatezy, oparta na badaniach literaturowych wykazuje, że metody prowadzenia reakcji nie zostały w pełni wyeksploatowane. Pozornie dobrze poznany wpływ „klasycznych” zmiennych na reakcje (temperatury, czasu, stężenia, ilości i rodzaju użytego (pre)katalizatora rutenowego, sposobu dostarczenia inicjatora do reakcji, rodzaju rozpuszczalnika użytego do reakcji, oraz sposobu ogrzewania mieszaniny reakcyjnej), stają się punktem wyjścia do dalszych poszukiwań optymalnych warunków prowadzenia procesu metatezy olefin. Poszukiwanie nowych warunków prowadzenia reakcji skłania badaczy do nieszablonowego myślenia (ang. *out of the box*) i poszukiwania „nieklasycznych” warunków (n.p.: nowoczesne media reakcyjne, projektowanie nowych reaktorów lub dodatki zewnętrzne poprawiające efektywność reakcji).

W badaniach własnych skoncentrowałem się szczególnie na wpływie rozpuszczalników, sposobie ogrzewania reakcji, sposobie dostarczania kompleksów rutenu oraz rodzajach dodatków w trudnych reakcjach metatezy olefin.

II. Badania własne

2.1. Wprowadzenie

Mój udział w badaniach nad zagadnieniem poszukiwania nowych warunków metatezy olefin rozpoczął się po tym jak dr inż. Michał Bieniek dokonał pewnej obserwacji w czasie stażu badawczego w laboratoriach niemieckiej firmy Degussa GmbH (obecnie Evonik Industries). Polegała ona na tym, że trudne reakcje RCM oraz CM przebiegają ze znacznie wyższymi wydajnościami we fluorowanych rozpuszczalnikach aromatycznych w porównaniu do reakcji realizowanych w „klasycznych” rozpuszczalnikach. Badania te wówczas miały charakter rozpoznawczy i dostarczyły wstępnych wyników.

Pomimo braku znajomości mechanizmu działania aktywacji kompleksów rutenu we fluorowanych rozpuszczalnikach aromatycznych, tak prosta zmiana medium reakcyjnego skutkująca znacznym wzrostem wydajności wydaje się być potężnym narzędziem w syntezie organicznej. Dlatego też temat ten wydał mi się bardzo interesujący i postanowiłem kontynuować go w czasie studiów doktoranckich w IChO PAN. W czasie badań eksperymentalnych prowadzonych w ramach doktoratu, starałem się systematycznie wyjaśnić i zrozumieć wpływ aromatycznych rozpuszczalników fluorowanych na reakcje metatezy olefin oraz pokazać ich użyteczność w syntezie organicznej. Kolejne projekty badawcze rozwijane przeze mnie w trakcie studiów doktoranckich są naturalną konsekwencją poszukiwania optymalnych warunków prowadzenia trudnych procesów metatezy olefin. W czasie badań laboratoryjnych chciałem odpowiedzieć również na pytanie, czy reakcje metatezy ogrzewanie mikrofalowo i prowadzone w aromatycznych rozpuszczalnikach fluorowanych wykazują efekt synergiczny dla metatetycznych transformacji trudnych substratów. W tym celu wiele reakcji CM, RCM oraz cykloizomeryzacji alkeninów uważanych za bardzo trudne lub wręcz niemożliwe, postanowiłem przeprowadzić w zoptymalizowanych przeze mnie warunkach.

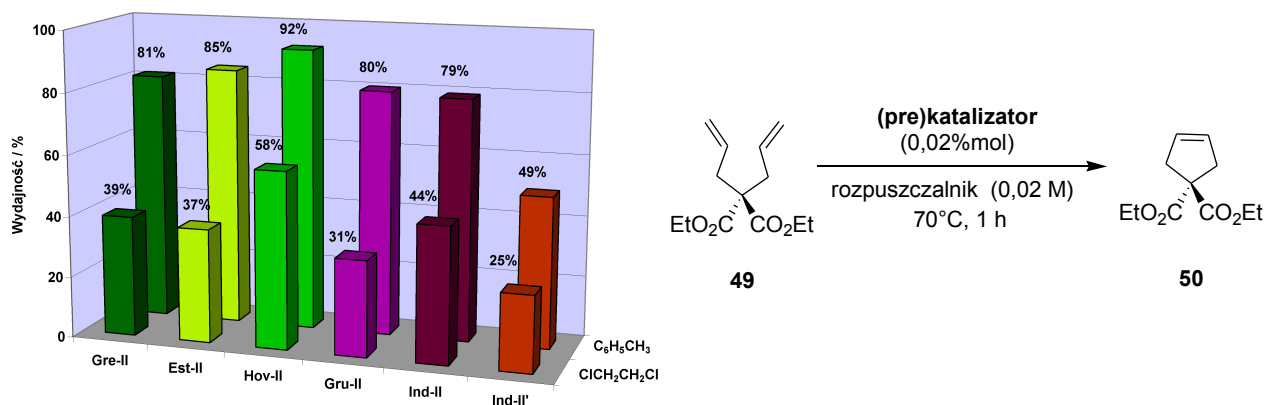
Na koniec prowadzonych przeze mnie badań laboratoryjnych przeprowadziłem proces optymalizacji otrzymywania halogenków winylowych oraz β,γ -nitroolefin na drodze reakcji metatezy krzyżowej. Badania te okazały się bardzo owocne i dostarczyły bardzo interesujących wyników eksperymentalnych.

2.2. Optymalizacja reakcji metatezy poprzez dobór rozpuszczalników

2.2.1. Badanie reakcji RCM

2.2.1.1. Tworzenie dwupodstawionego wiązania podwójnego w reakcji RCM

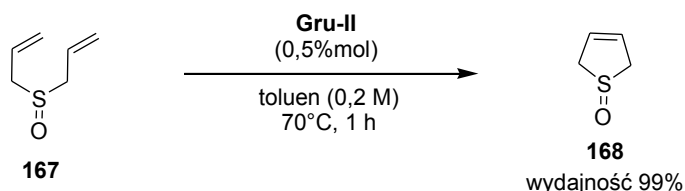
Proces optymalizacji reakcji metatezy olefin rozpocząłem od porównania dwóch rozpuszczalników: chlorowcowanego alkanu (1,2-dichloroetan) oraz aromatycznego węglowodoru (toluen) w prostej reakcji RCM tworzenia pięciocłonowego pierścienia pochodnej malonianu dietylu **50** (Schemat 77). Reakcja ta nie jest bardzo wymagającym procesem metatezy, ale jest dobrą platformą do zademonstrowania granicznych ilości katalizatora, wymaganych do osiągnięcia zadowalającej wydajności przy zastosowaniu handlowo dostępnych (pre)katalizatorów metatezy. Tworzenie dwupodstawionego wiązania podwójnego przeprowadziłem w identycznych warunkach temperatury (70°C), stężenia (C = 0,02 M), czasu i ilości użytego (pre)katalizatora (0,02%mol) dla wszystkich eksperymentów RCM. Reakcje zrealizowałem w atmosferze gazu obojętnego, a analizę mieszanin reakcyjnych wykonałem za pomocą chromatografii gazowej GC, przy użyciu wzorca wewnętrznego.



Schemat 77. Reakcja RCM zamykania diallilomalonianu dietylu (Reprodukcja pochodząca z publikacji [228] umieszczona za zgodą wydawnictwa Wiley-VCH)

Porównanie wyników reakcji przy zastosowaniu 200 ppm kompleksów rutenu wykonanych w toluenie i 1,2-dichloroetanie pozwala zaobserwować różnice w aktywności handlowych (pre)katalizatorów (Schemat 77). Wydajność procesu RCM w 1,2-dichloroetanie wynosiła od 25% dla (pre)katalizatora **Ind-II'** do maksymalnie 58% dla kompleksu **Hov-II**. Znacznie lepsze wyniki reakcji obserwowałem dla reakcji prowadzonych w aromatycznym rozpuszczalniku bez względu

na rodzaj (pre)katalizatora drugiej generacji. Korzystniejsze wydajności osiągnięto dla reakcji w toluenie inicjowanych przy pomocy kompleksów typu Hoveydy (wydajności 81-92%), podczas gdy reakcje inicjowane kompleksem **Gru-II** (80%) oraz indenylidenowymi (49-79%) wypadły gorzej.



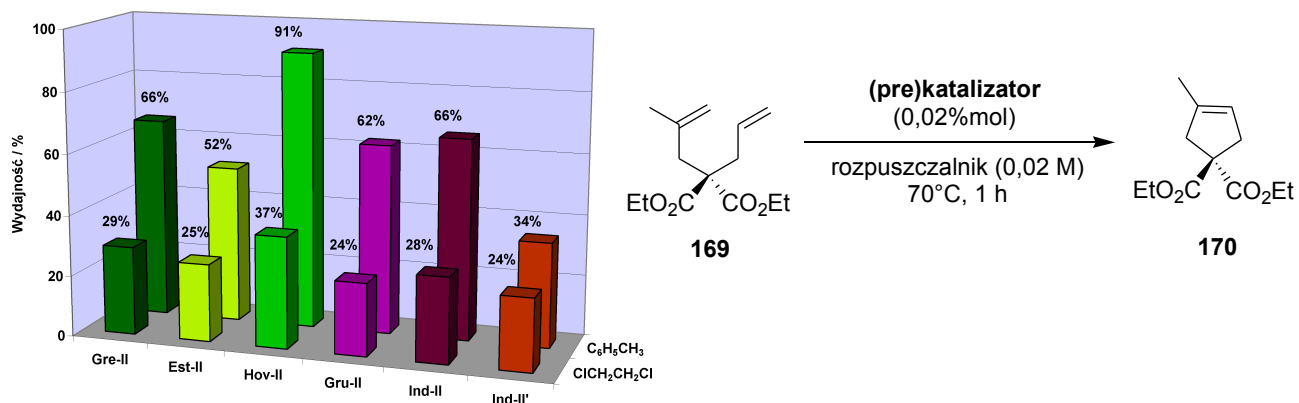
Schemat 78. Reakcja RCM sulfotlenku diallilu

Znając wyniki reakcji pierwszego substratu postanowiłem wykonać eksperymenty RCM dla nieco bardziej wymagającego związku modelowego. Przy wyborze kolejnego modelu kierowałem się potencjalną możliwością chelatowania cząstki katalitycznej kompleksu rutenowego (Schemat 78).^{196,197} Dien **167** wydawał się spełniać to kryterium i przez to potencjalnie mógł być uważany za trudny substrat do reakcji RCM. Wstępny eksperyment metatezy katalizowanej kompleksem **Gru-II** (0,5%mol) wykazał jednak ilościową konwersję substratu do produktu oczekiwanego **168** już po godzinie w toluenie (70°C). Z tego też względu nie kontynuowałem badań reakcji RCM na substratach zawierających polarne ugrupowanie sulfotlenkowe.

2.2.1.2. Tworzenie trójpodstawionego wiązania podwójnego w reakcji RCM

W kolejnej reakcji modelowej RCM użyłem pochodnej malonianu dietylu **169**, który prowadzi do pochodnej cyklopentenu **170** zawierającej trójpodstawione wiązanie podwójne (Schemat 79). Reakcja katalizowana handlowo dostępnymi kompleksami rutenu (**Gre-II**, **Est-II**, **Hov-II**, **Gru-II**, **Ind-II** oraz **Ind-II'**) została podobnie przeprowadzona w rozpuszczalniku aromatycznym i chlorowcowanym alifatycznym. Ilość 200 ppm (pre)katalizatora wystarczyła do przeprowadzenia wydajnie zaplanowanej transformacji oraz posłużyła do analizy ilościowej aktywności (pre)katalizatorów. Prowadzenie reakcji w 1,2-dichloroetanie niezależnie od rodzaju (pre)katalizatora, pozwala osiągnąć wydajność procesu na poziomie 24–37%. Zmiana medium reakcyjnego na toluen zwiększa wydajność we wszystkich eksperymentach, odnotowałem wydajności reakcji w zakresie 34–91%. Wydajność reakcji katalizowanej kompleksem **Hov-II** została podwyższona z 37% w 1,2-dichloroetanie do 91% w toluenie. Reakcja RCM tworzenia trójpodstawionego wiązania podwójnego (Schemat 78) jest pozornie trudniejsza od reakcji RCM tworzenia wiązania podwójnego (Schemat 77), ale wymaga bardzo zbliżonych warunków reakcji. Wydajności tej reakcji RCM zależą w dużo większym stopniu od rodzaju rozpuszczalnika, niż od

(pre)katalizatora drugiej generacji użytego do reakcji. Podobnie jak we wcześniejszym przykładzie ilość zaledwie 200 ppm kompleksu rutenu wystarczyło do przeprowadzenia wydajnego procesu metatezy.



Schemat 79. Optymalizacja tworzenia trójpodstawionego wiązania w reakcji RCM (Reprodukcja pochodząca z publikacji [228] umieszczona za zgodą wydawnictwa Wiley-VCH)

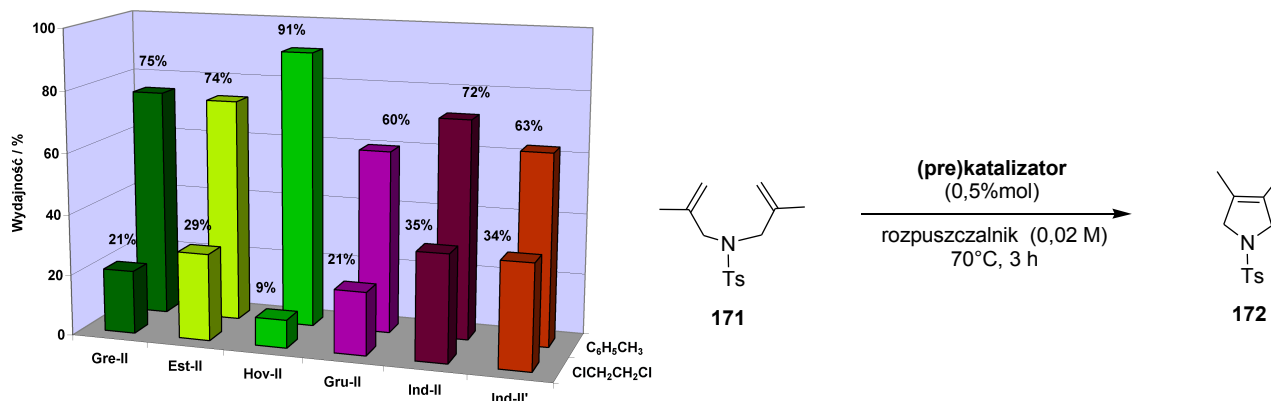
Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami literaturowymi potwierdziłem, że reakcje metatezy prowadzone pod wpływem kompleksów rutenu drugiej generacji znacznie lepiej przebiegają w rozpuszczalnikach aromatycznych niż alifatycznych.^{134,112} Dlatego też w kolejnych eksperymentach zająłem się przemianami olefin uważanych za bardzo trudne w reakcjach metatezy.³⁸

2.2.1.3. Tworzenie czteropodstawionego wiązania podwójnego w reakcji RCM

Reakcje metatezy olefin w których tworzone są czteropodstawione wiązania podwójne C=C, należą do najbardziej wymagających we współczesnej chemii organicznej.²²⁵ Z tego względu swoją uwagę skupiłem w kolejnych badanych reakcjach na tworzeniu czteropodstawionego wiązania podwójnego w reakcji RCM (Schemat 80). Dien **171** jest znacznie trudniejszym substratem modelowym od dienów wcześniej przeze mnie badanych. Reakcja ta wymagała zastosowania większej ilości użytego katalizatora (0,5%mol), oraz wydłużonego czasu reakcji (3 godziny). Do eksperymentów RCM na substracie **171** jako rozpuszczalników użyłem jedynie toluen oraz 1,2-dichloroetan. Reakcje przeprowadzone w 1,2-dichloroetan pozwoliły osiągnąć jedynie niskie wydajności (od 9% dla kompleksu **Hov-II** do 35% dla kompleksu **Ind-II**). Zmiana rozpuszczalnika na toluen (Schemat 80) pozwoliła na osiągnięcie bardzo wysokich wydajności reakcji. W reakcji otrzymywania związku **172** uzyskałem najwyższe rezultaty w toluenie dla

225 a) T. A. Kirkland, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7310–7318; b) S.-M. Paek, *Molecules*, **2012**, *17*, 3348–3358.

kompleksów typu Hoveydy, osiągając wydajności od 74% (**Est-II**) do 91% (dla kompleksu **Hov-II**). Kompleksy rutenu zawierające fosfinę (**Gru-II**, **Ind-II** oraz **Ind-II'**) wykazywały obniżoną aktywność w tej reakcji modelowej, osiągając nieco niższe wydajności (60% do 72%, Schemat 80).

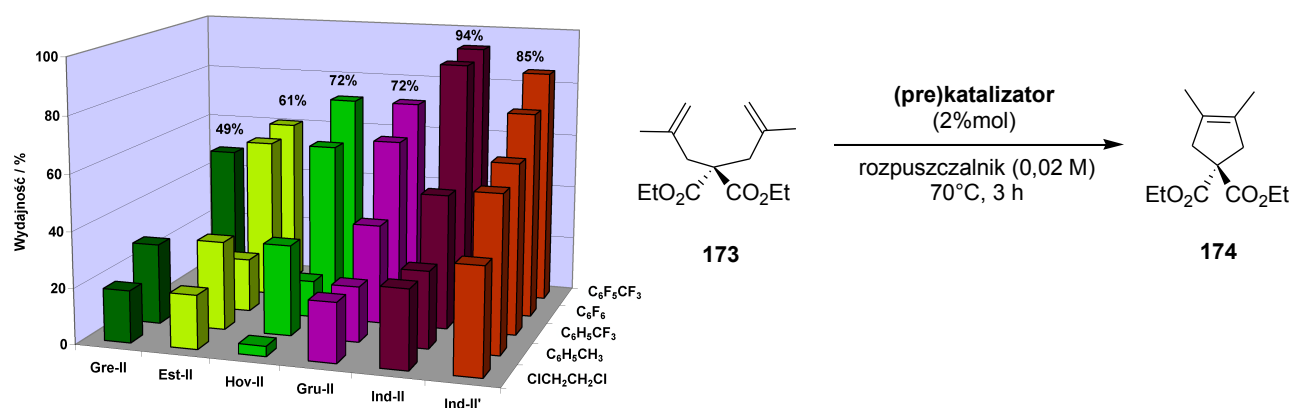


Schemat 80. Reakcja RCM pochodnej tosylamidu 171 (Reprodukcja pochodząca z publikacji [228] umieszczona za zgodą wydawnictwa Wiley-VCH)

Kolejnym badaniem przeze mnie związkami modelowymi był dien 173 prowadzący do pochodnej cyklopentenu 174 zawierającego czteropodstawione wiązanie podwójne C=C (Schemat 81). Zmiana warunków reakcji RCM spowodowana jest różnicą strukturalną pomiędzy dienem 173 prowadzącym do karbocyklicznego produktu 174, a dienem 171 prowadzącym do azacyklicznego związku 172. Proces metatezy prowadzący do produktu 174 wymaga zastosowania min. 2%mol kompleksu rutenu w reakcji prowadzonej w 70°C przez 3 godziny. Spektrum badanych (pre)katalizatorów rutenu pozostało niezmienione (**Gre-II**, **Est-II**, **Hov-II**, **Gru-II**, **Ind-II** oraz **Ind-II'**), aczkolwiek w tych eksperymentach rozszerzyłem serię stosowanych rozpuszczalników: 1,2-dichloroetan (tw = 84°C), toluen (tw = 111°C), trifluorometylobenzen (tw = 102°C), heksafluorobenzen (tw = 80°C) oraz oktafluorotoluen (tw = 104°C) (Schemat 81 oraz Tabela 4).²²⁶ Reakcja RCM w 1,2-dichloroetanie pozwoliła osiągnąć najwyższą wydajność, gdy była katalizowana kompleksem **Ind-II'** (38%), podczas gdy najniższą wydajność odnotowałem dla kompleksu **Hov-II** (4%). W toluenie najwyższą wydajność badanej reakcji RCM podobnie odnotowałem dla kompleksu **Ind-II'** (56%), a najniższą z kolei dla kompleksu **Gru-II** (20%). Fluorowane rozpuszczalniki aromatyczne dostarczyły niezwykle interesujących wyników dla reakcji otrzymywania czteropodstawionych wiązań C=C w procesie RCM (Tabela 4). Reakcja prowadzona w trifluorometylobenzenie pozwoliła uzyskać najwyższą wydajność ponownie dla

²²⁶ W trakcie prowadzonych przeze mnie badań laboratoryjnych, równoległe do naszego komunikatu na temat pozytywnego wpływu aromatycznych rozpuszczalników fluorowanych na przebieg reakcji metatezy: a) C. Samojłowicz, M. Bieniek, A. Zarecki, R. Kadyrov, K. Greła, *Chem. Commun.*, **2008**, 6282–6284; ukazał się komunikat niemieckich naukowców: b) D. Rost, M. Porta, S. Gessler, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 5968–5971.

kompleksu **Ind-II'** (61%), a najniższa dla **Hov-II** (13%). Reakcja prowadzona w perfluorobenzenie pozwoliła osiągnąć maksymalną wydajność dla kompleksu **Ind-II** (91%), a najniższą dla **Hov-II** (13%). Ostatecznie najwyższe wydajności reakcji RCM odnotowałem dla reakcji RCM wykonanej w perfluorotoluenu, dla której najwyższą wydajność uzyskałem dla **Ind-II** (94%), a najniższą dla **Gre-II** (13%).²²⁷



Schemat 81. Reakcja RCM tworzenia czteropodstawionej pochodnej malonianu (Reprodukcja pochodząca z publikacji [228] umieszczona za zgodą wydawnictwa Wiley-VCH)

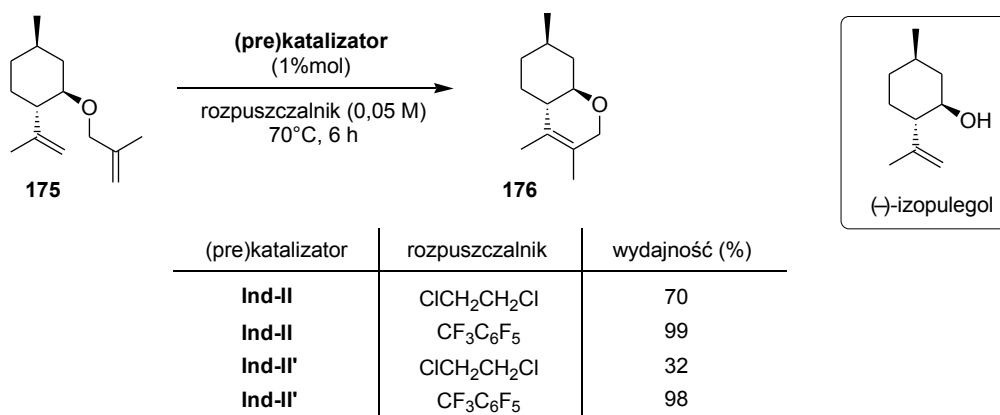
Tabela 4. Szczegółowe dane wydajności reakcji RCM zamykania dienu **173**

Rozpuszczalnik	(Pre)katalizator / Wydajność					
	Gre-II	Est-II	Hov-II	Gru-II	Ind-II	Ind-II'
ClCH ₂ CH ₂ Cl	19%	19%	4%	21%	28%	38%
CH ₃ C ₆ H ₅	29%	32%	33%	20%	27%	56%
CF ₃ C ₆ H ₅	b.d.	19%	13%	36%	48%	61%
C ₆ F ₆	b.d.	58%	58%	61%	91%	74%
CF ₃ C ₆ F ₅	49%	61%	72%	72%	94%	85%

Dla potwierdzenia pozytywnego wpływu rozpuszczalników fluorowanych na przebieg reakcji RCM, postanowiłem zastosować zmodyfikowany substrat pochodzenia naturalnego, który w reakcji metatezy będzie prowadził do produktu zawierającego zatłoczone wiązanie podwójne C=C. Pochodna (-)-izopulegolu **175**, która w reakcji RCM prowadzi do bicyklicznego układu zawierającego czteropodstawione wiązanie C=C **176**, okazała się być dobrym modelem do badania procesu RCM w aromatycznych rozpuszczalnikach fluorowanych. Reakcja RCM dienu **175** została katalizowana dwoma kompleksami rutenu (**Ind-II** oraz **Ind-II'**) w dwóch rozpuszczalnikach (1,2-dichloroetanie oraz perfluorotoluenu). W obu przypadkach

²²⁷ Karty charakterystyk (MSDS) aromatycznych związków perfluorowanych wskazują na ich znikomy lub przynajmniej znacznie słabszy wpływ na środowisko naturalne i na żywe organizmy w porównaniu do odpowiednich węglowodorów aromatycznych niefluorowanych (np. benzen).

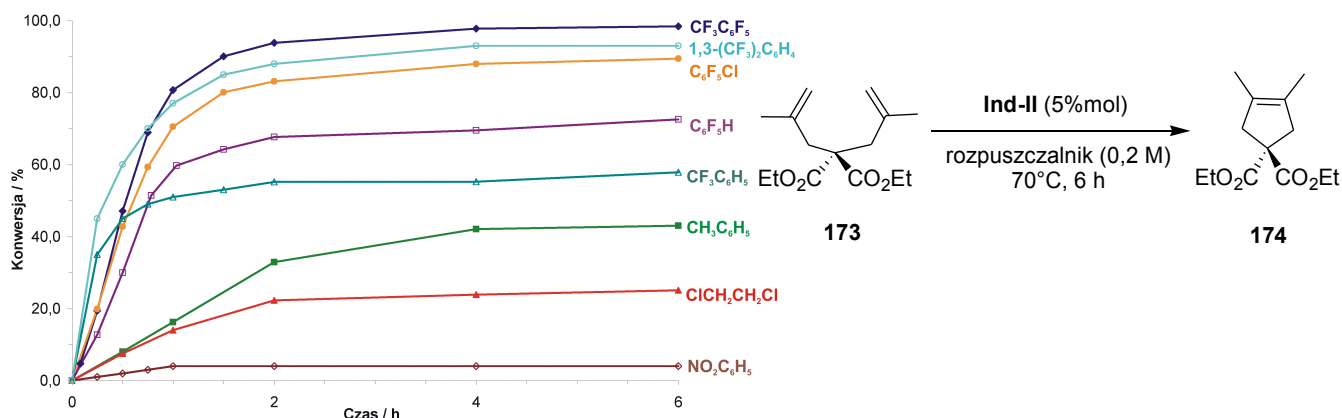
reakcje cyklizacji promowane (pre)katalizatorami rutenu przebiegały w perfluorotoluenu z znacznie wyższymi wydajnościami otrzymywania produktu **176** (Schemat 82).



Schemat 82. Modyfikacje pochodnej (-)-izopulegolu na drodze reakcji RCM

2.2.2. Badanie przebiegu trudnej reakcji RCM w czasie

Naturalnym etapem badania wysokiej aktywności rutenowych (pre)katalizatorów drugiej generacji w aromatycznych rozpuszczalnikach fluorowanych była analiza profilu reakcyjnego otrzymywania związku **174** na drodze reakcji RCM w czasie (Schemat 83). Analizę przyrostu ilości produktu **174** w reakcji RCM wykonałem przy pomocy chromatografii GC z wykorzystaniem wzorca wewnętrznego (tetradekan). Proces cyklizacji dienu **173** katalizowałem za pomocą kompleksu rutenu **Ind-II** (5%mol) w ośmiu różnych rozpuszczalnikach w temperaturze 70°C w czasie 6 godzin.

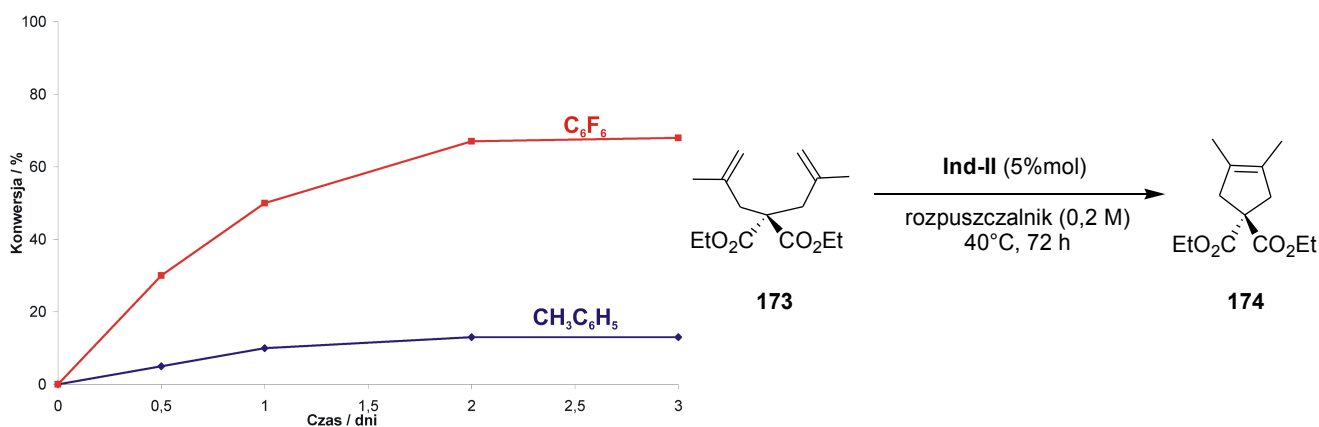


Schemat 83. Badanie kinetyki reakcji RCM otrzymywania związku **174** (Reprodukcja pochodząca z publikacji [228] umieszczona za zgodą wydawnictwa Wiley-VCH)

W badaniach tych poszerzyłem zakres rozpuszczalników dodatkowo o pentafluorobenzen, chloropentafluorobenzen, nitrobenzen oraz 1,3-bis(trifluorometylo)benzen. Analiza GC wykazała,

że po 2 godzinach konwersja dla poszczególnych rozpuszczalników wynosiła odpowiednio: w nitrobenzenie – 4%, 1,2-dichloroetanie – 22%, toluenie – 33%, trifluorometylobenzenie – 55%, pentafluorobenzenie – 68%, chloropentafluorobenzenie – 83%, 1,3-bis(trifluorometylo)benzenie – 88% oraz perfluorotoluenie – 94%. Dodatkowe eksperymenty niezaprezentowane na Schemacie 83 wykazały, że reakcja inicjowana 5%mol (pre)katalizatora prowadzona w perfluorobenzenie wykazywała podobny przebieg jak w perfluorotoluenie. Wykonałem również eksperyment RCM wykorzystując jako rozpuszczalnik 1,3,5-tris(trifluorometylo)benzen, ale kompleks **Ind-II** był nierozpuszczalny w tym medium, nawet w podwyższonej temperaturze, prawdopodobnie z tego powodu nie obserwowałem postępu reakcji RCM. W przypadku nitrobenzenu niska konwersja spowodowana jest tym, że ugrupowanie nitrowe najprawdopodobniej koordynuje 14-elektronową formę katalizatora, zatrzymując cykl katalityczny.²²⁸

W kolejnych eksperymentach postanowiłem zbadać profil tej samej reakcji w niższej temperaturze (40°C). Jest to interesujące ze względu na niską rozpuszczalność kompleksów rutenu drugiej generacji w aromatycznych rozpuszczalnikach fluorowanych w temperaturze zbliżonej do temperatury pokojowej. Z tego względu interesowało mnie czy możliwa jest efektywna przemiana RCM trudnego substratu **173** w niskiej temperaturze oraz jak długo kompleks **Ind-II** pozostaje aktywny w reakcji RCM (Schemat 84).²²⁹



Schemat 84. Badanie kinetyki reakcji RCM w niskiej temperaturze (Reprodukcja pochodząca z publikacji [229] umieszczona za zgodą wydawnictwa Wiley-VCH)

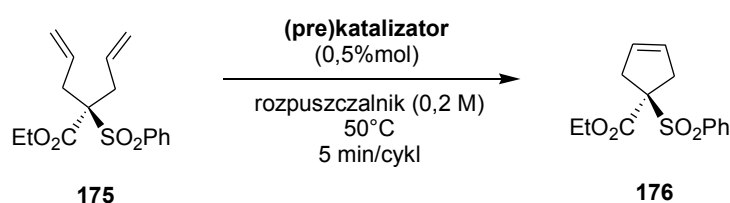
Analiza przyrostu produktu **174** w czasie w temperaturze 40°C wykonana w perfluorobenzenie oraz toluenie dostarczyła interesujących danych na temat przebiegu reakcji. (Pre)katalizator

228 C. Samojłowicz, M. Bieniek, A. Pazio, A. Makal, K. Woźniak, A. Poater, L. Cavallo, J. Wójcik, K. Zdanowski, K. Grela, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 12981–12993.

229 C. Samojłowicz, E. Borré, C. Mauduit, K. Grela, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 1993–2002.

Ind-II (5%mol) jest dobrze rozpuszczalny w toluenie, ale pozwala na osiągnięcie jedynie 13% konwersji do produktu oczekiwanego **174**. Profil reakcji RCM w toluenie osiąga *plateau* po niespełna 24 godzinach w temperaturze 40°C. W badanej reakcji RCM kompleks **Ind-II** w perfluorobenzenie pozwala osiągnąć 70% konwersji (*plateau* profilu reakcji obserwowalem po ok. 48 godzinach). Eksperyment ten demonstruje, że rutenowe (pre)katalizatory metatezy drugiej generacji pozostają znacznie dłużej aktywne w aromatycznych rozpuszczalnikach fluorowanych niż w klasycznych rozpuszczalnikach organicznych.

2.2.3. Badanie czasu aktywności (pre)katalizatorów w reakcji RCM



Schemat 85. Reakcja RCM otrzymywania pochodnej cyklopentenu **176**

Posiadając wyniki wydajności reakcji modelowych oraz profile postanowiłem wykonać eksperymenty określające czas przez jaki katalizator jest aktywny w prostej reakcji RCM (Schemat 85).²³⁰ Proces cyklizacji dienu **175** w obecności kompleksów **Gru-II** i **Hov-II** (0,5%mol) wykonywałem w dwóch rozpuszczalnikach (C_6D_6 oraz C_6F_6), co 5 min pobierając niewielką ilość mieszaniny reakcyjnej (10 μL) w celu określenia konwersji i dodając kolejną porcję substratu **175**. Próbkę mieszaniny reakcyjnej natomiast rozcieńczałem CDCl_3 i analizowałem przy pomocy spektroskopii ^1H NMR.

Tabela 5. Badanie ilości cykli katalitycznych w reakcji RCM cyklizacji dienu **175**

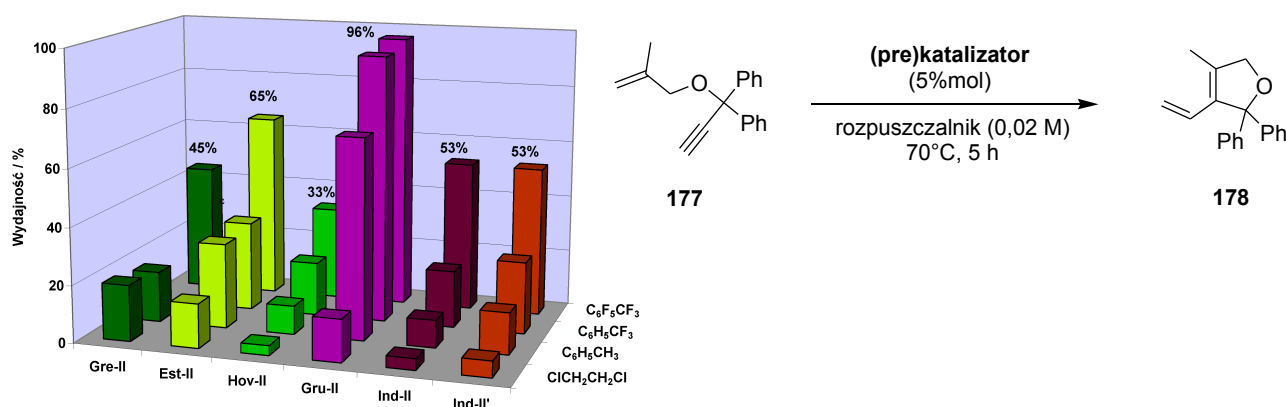
Kompleks	Rozpuszczalnik	Nr cyklu katalitycznego / Konwersja (%)										Σ TON
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Gru-II	C_6D_6	>99	>99	47	-	-	-	-	-	-	-	500
Gru-II	C_6F_6	>99	>99	>99	95	63	26	-	-	-	-	1000
Hov-II	C_6D_6	>99	>99	92	86	75	60	33	15	-	-	1400
Hov-II	C_6F_6	>99	>99	>99	>99	>99	83	69	50	31	10	1800

Z przeprowadzonej serii eksperymentów wynika, że (pre)katalizator **Hov-II** pozostaje aktywny znacznie dłużej niż **Gru-II** w obu przebadanych rozpuszczalnikach. Ilość użytego kompleksu rutenu **Gru-II** (0,5%mol) w C_6D_6 wystarcza na przeprowadzenie 500 cykli katalitycznych,

230 H. Clavier, F. Caijo, E. Borré, D. Rix, F. Boeda, S. P. Nolan, M. Mauduit, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 4254–4265.

natomiast w C_6F_6 katalizator przekształca aż dwukrotnie więcej substratu **175** w produkt **176** (TON = 1000). W przypadku (pre)katalizatora **Hov-II** w C_6D_6 osiągnąłem 1400 cykli katalitycznych, a w C_6F_6 aż 1800 cykli katalitycznych. Wyniki te wykazują, że kompleksy rutenu drugiej generacji pozostają znacznie dłużej aktywne gdy medium reakcyjnym są fluorowane węglowodory aromatyczne.²²⁹

2.2.4. Badanie cykloizomeryzacji alkeninów



Schemat 86. Reakcja cykloizomeryzacji prowadzącej do produktu **178** (Reprodukcja pochodząca z publikacji [228] umieszczona za zgodą wydawnictwa Wiley-VCH)

W kolejnych eksperymentach postanowiłem przebadać reakcję cykloizomeryzacji alkeninu **177** prowadzącą do dienu **178** zawierającego czteropodstawione wiązanie podwójne C=C (Schemat 86). Eksperymenty wykonałem z wykorzystaniem tych samych sześciu kompleksów rutenu (**Gre-II**, **Est-II**, **Hov-II**, **Gru-II**, **Ind-II** oraz **Ind-II'**), w następujących rozpuszczalnikach: 1,2-dichloroetanie, toluenie, trifluorometylobenzenie oraz perfluorotoluenie.

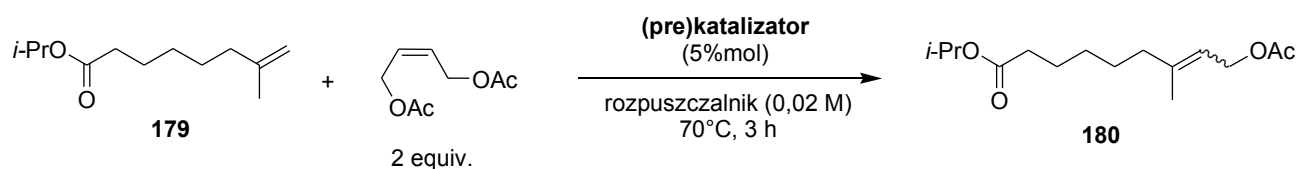
Tabela 6. Szczegółowe wyniki wydajności reakcji cykloizomeryzacji alkeninu **177**

Rozpuszczalnik	(Pre)katalizator / Wydajność reakcji					
	Gre-II	Est-II	Hov-II	Gru-II	Ind-II	Ind-II'
$ClCH_2CH_2Cl$	20%	15%	3%	15%	4%	6%
$CH_3C_6H_5$	18%	30%	10%	70%	10%	14%
$CF_3C_6H_5$	-	31%	19%	94%	20%	25%
$CF_3C_6F_5$	45%	65%	33%	96%	53%	53%

Interesująco przedstawia się reaktywność przebadanych kompleksów w reakcji modelowej (Tabela 6). W 1,2-dichloroetanie najbardziej aktywny był kompleks **Gre-II** (20%), a najmniej aktywny **Hov-II** (3%). W toluenie bardziej aktywny niż **Gre-II** (18%) był już **Gru-II** (70%), a najmniej aktywny **Ind-II** (10%). W trifluorometylobenzenie najbardziej aktywny był kompleks **Gru-II** (94%), a najmniej aktywny **Hov-II** (19%). Podobnie też w perfluorotoluenu najbardziej aktywny był **Gru-II** (96%), a najmniej aktywny **Ind-II** (53%). Podsumowując przebadaną reakcję modelową cykloizomeryzacji alkeninów (Schemat 86), najkorzystniej prezentuje się w niej kompleks **Gru-II**, który pozwala osiągnąć najwyższe wydajności w rozpuszczalnikach aromatycznych oraz we fluorowanych rozpuszczalnikach aromatycznych.²²⁸

2.2.4. Badanie reakcji metatezy krzyżowej

W kolejnych eksperymentach postanowiłem przebadać wpływ aromatycznych rozpuszczalników fluorowanych na wydajność reakcji metatezy krzyżowej katalizowanej kompleksami rutenu drugiej generacji. Jako pierwszą reakcję modelową wybrałem reakcję pomiędzy olefiną **179** zawierającą 1,1-dipodstawione wiązanie podwójne, a dwoma równoważnikami *cis*-1,4-diacetoksybut-2-enu (Schemat 87), prowadzącą do produktu **180** zawierającego trypodstawione wiązanie podwójne C=C. Reakcję tą katalizowałem 5%mol handlowego kompleksu rutenu (**Est-II**, **Hov-II**, **Gru-II**, **Ind-II** oraz **Ind-II'**) w trzech rozpuszczalnikach (1,2-dichloroetanie, toluenie oraz perfluorobenzenie) w 70°C przez 3 godziny.



Schemat 87. Modelowa reakcja metatezy krzyżowej

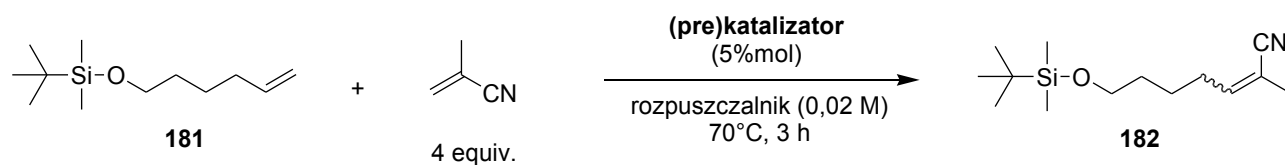
Wydajności wyliczone na podstawie GC przy użyciu wzorca wewnętrznego podane są w tabeli (Tabela 7)

Tabela 7. Reakcja CM prowadząca do produktu **180**

Rozpuszczalnik	(Pre)katalizator / Wydajność reakcji				
	Est-II	Hov-II	Gru-II	Ind-II	Ind-II'
ClCH ₂ CH ₂ Cl	24%	12%	31%	27%	29%
CH ₃ C ₆ H ₅	46%	29%	40%	40%	40%
C ₆ F ₆	52%	42%	50%	b.d.	40%

Zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami dla trudnych reakcji RCM oraz cykloizomeryzacji alkeninów, gdzie obserwowaliśmy wzrost wydajności procesów we fluorowanych rozpuszczalnikach aromatycznych, również tym razem badana trudna reakcja CM wykazała podobny trend dla każdego eksperymentu inicjowanego przez (pre)katalizatory rutenowe drugiej generacji (Schemat 87). Zarówno reakcje katalizowane kompleksami typu Hoveydy (**Hov-II** oraz **Est-II**) jak również kompleksami zawierającymi fosfinę (**Gru-II**, **Ind-II** oraz **Ind-II'**), osiągały najniższe wydajności w 1,2-dichloroetanie, lepsze w toluenie, a najwyższe w perfluorobenzenie.

Kolejnym trudnym przykładem metatezy krzyżowej, którą przebadalem była reakcja pomiędzy alkenem **181** (eter 5-heksenylo-*tert*-butyloдимetylosililowy) oraz 4 równoważnikami metakrylonitrylu (Schemat 88) prowadząca do produktu **182** zawierającego trypodstawione wiązanie podwójne C=C. Reakcję przeprowadziłem z udziałem 5%mol handlowo dostępnych (pre)katalizatorów (**Est-II**, **Hov-II**, **Gru-II**, **Ind-II** oraz **Ind-II'**) w trzech rozpuszczalnikach (toluenie, trifluorometylobenzenie i perfluorobenzenie) w temperaturze 70°C przez 3 godziny.



Schemat 88. Modelowa reakcja metatezy krzyżowej

W przypadku reakcji CM gdzie partnerem jest geminalnie dipodstawiona uboga w elektrony olefina, uzyskałem następujące wyniki wydajności (Tabela 8).⁹⁰ Metakrylonitryl jest jednym z najbardziej opornych partnerów w reakcji CM, dlatego też wyniki procesu optymalizacji tej reakcji są bardziej skomplikowane w interpretacji.²³¹ W przypadku zastosowania do reakcji toluenu, niespodziewanie bardzo wysokie wydajności osiągnąłem dla kompleksów **Est-II** (56%) oraz **Hov-II** (58%), a dla reakcji prowadzonych pod wpływem (pre)katalizatorów zawierających fosfinę (**Gru-II**, **Ind-II** oraz **Ind-II'**) osiągnąłem wydajności na jednakowo niskim poziomie (12-16%). Reakcje prowadzone w trifluorometylobenzenie katalizowane przez kompleksy zawierające fosfinę przebiegły ze zwiększoną wydajnością: **Gru-II** (41%), **Ind-II** (40%) oraz **Ind-II'** (25%). Reakcja CM promowana kompleksami Hoveydy w trifluorometylobenzenie osiągnęła zadowalające wydajności: **Hov-II** (39%) oraz **Est-II** (41%). Reakcje wykonane w heksafluorobenzenie, osiągały wyższe wydajności od tych zrealizowanych w trifluorometylobenzenie, dla każdego rodzaju użytego (pre)katalizatora. Eksperymenty CM katalizowane kompleksami typu

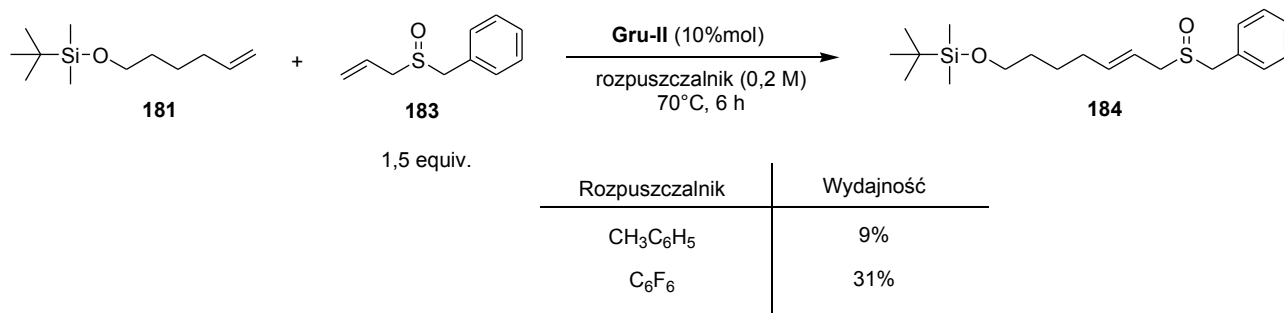
²³¹ a) J. A. Love, J. P. Morgan, T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4035–4037; b) C.-X. Bai, W.-Z. Zhang, R. He, X.-B. Lua, Z.-Q. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7225–7228; c) C.-X. Bai, X.-B. Lu, R. He, W.-Z. Zhang, X.-J. Feng, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 4139–4142.

Hoveydy jak również kompleksy rutenu zawierające fosfinę w perfluorobenzynie prowadziły do dobrych wydajności otrzymywania oczekiwanego produktu **182**.

Tabela 8. Reakcja CM prowadząca do produktu **182**

Rozpuszczalnik	(Pre)katalizator / Wydajność reakcji				
	Est-II	Hov-II	Gru-II	Ind-II	Ind-II'
CH ₃ C ₆ H ₅	56%	58%	13%	12%	16%
CF ₃ C ₆ H ₅	41%	39%	41%	40%	25%
C ₆ F ₆	49%	51%	50%	55%	39%

Kolejną reakcją modelową CM przeprowadziłem pomiędzy alkenem **181**, a sulfotlenkiem allilowobenzylowym **183** (Schemat 89) w dwóch rozpuszczalnikach: toluenie oraz perfluorobenzynie. Wyboru substratu **183** dokonałem ze względu na to, że zawiera on polarną grupę sulfotlenkową, potencjalnie silnie chelatującą cząsteczkę katalizatora rutenowego oraz dlatego, że ten związek był wcześniej opisany jako „niereaktywny w CM”.²³² Postanowiłem zastosować do reakcji CM kompleks rutenu **Gru-II**, a ze wstępnych eksperymentów zaobserwowałem, że wymagane będzie zastosowanie katalizatora w większej ilości (powyżej 5%mol). Reakcję prowadziłem w temperaturze 70°C przez 6 godzin.



Schemat 89. Modelowa reakcja metatezy krzyżowej otrzymywania związku **184**

Wykonane eksperymenty wykazały, że reakcja CM otrzymywania produktu **184** przeprowadzona w perfluorobenzynie (wydajność 31%) przebiega z trzykrotnie wyższą wydajnością niż w toluenie (wydajność 9%). Dla kontrastu przypomnę, że reakcja RCM sulfotlenku diallilu **168** przebiegła ilościowo już z 0,5%mol kompleksu **Gru-II** w toluenie w czasie 1 godziny (Schemat 79).²³³

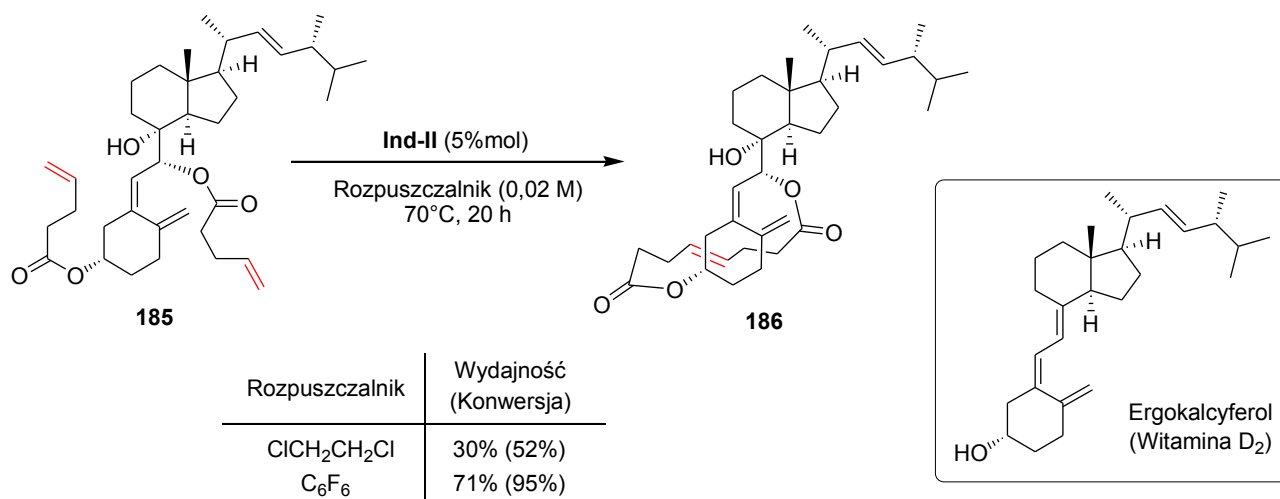
232 a) K. Grela, M. Bieniek, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6425–6428; b) A. Michrowska, M. Bieniek, M. Kim, R. Klajn, K. Grela, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 4525–4531; c) M. Bieniek, D. Kołoda, K. Grela, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5689–5692.

233 C. Samojłowicz, K. Grela, *Arkivoc*, **2011** (IV), 71–81.

2.2.5. Wykorzystanie optymalizowanych warunków reakcji do otrzymywania związków wielofunkcyjnych

2.2.5.1. Reakcje RCM w aromatycznych rozpuszczalnikach fluorowanych

Modyfikacje wielofunkcyjnych cząsteczek rozpocząłem od reakcji RCM, a jako pierwszą cząsteczkę do zbadania wpływu rozpuszczalnika w reakcjach metatezy wybrałem pochodną 7,8-dihydroksy-7,8-dihydrowitaminy D₂ **185** (Schemat 90). Pochodna ergokalcyferolu **185** posiada w swojej budowie 5 wiązań podwójnych C=C. Pomimo złożonej budowy cząsteczki substratu **185** w reakcji RCM biorą udział jedynie dwa terminalne wiązania podwójne C=C podstawników estru kwasu pent-4-enowego, prowadzące do 15-członowego makrocyklu **186**. Do przeprowadzenia reakcji RCM wybrałem kompleks **Ind-II** (5%mol), który okazał się być najlepszy w trudnych reakcjach modelowych (Schemat 81).

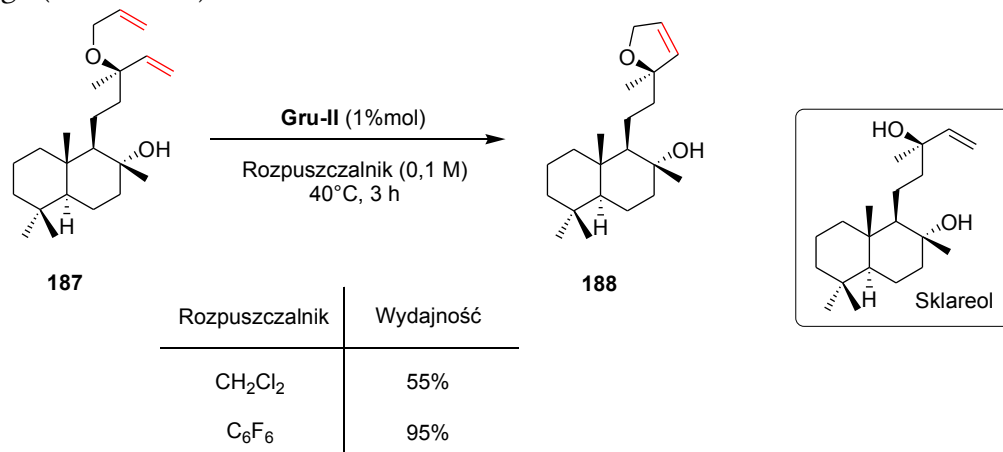


Schemat 90. Modyfikacja pochodnej witaminy D₂ w reakcji RCM

Reakcje RCM substratu **185** przeprowadziłem w dwóch rozpuszczalnikach: perfluorobenzenie oraz 1,2-dichloroetanie; przy stężeniu 0,02 M w czasie 20 godzin. Reakcja wykonana w 1,2-dichloroetanie pozwoliła osiągnąć jedynie 53% konwersji wg ¹H NMR, z czego uzyskałem 30% wydajności wydzielonej czystego analitycznie produktu **186**. Z kolei analogiczna reakcja przeprowadzona w heksafluorobenzenie pozwoliła wydzielić oczekiwany produkt reakcji RCM **186** z dobrą wydajnością 71%, przy doskonałej konwersji substratu wynoszącej wg NMR 95%.

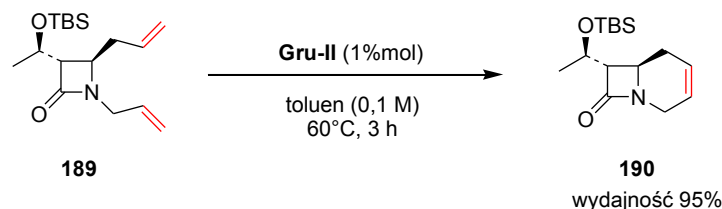
Kolejną badaną przeze mnie reakcją RCM związku wielofunkcyjnego była cyklizacja dienu **187** pochodnej sklareolu, prowadząca do produktu zawierającego pierścień 2,5-dihydrofuranu

188.²³⁴ Sklareol jest diterpenowym alkoholem naturalnie występującym w szalwii muskatołowej (*Salvia sclarea*). Była to prosta reakcja RCM substratu **187** zawierającego ugrupowanie eteru allylowego, które znane jest z możliwości izomeryzacji wiązania podwójnego C=C do eteru typu winylowego (Schemat 91).^{190,192}



Schemat 91. Modyfikacja pochodnej sklareolu w reakcji RCM

Reakcja została celowo przeprowadzona w niższej temperaturze (40°C), aby uniknąć izomeryzacji wiązania podwójnego. Reakcję RCM prowadziłem pod wpływem kompleksu **Gru-II** (1%mol), po 3 godzinach ogrzewania w dichlorometanie otrzymałem jedynie 55% wydajności oczekiwanego produktu (pozostałą część mieszaniny reakcyjnej stanowił nieprzereagowany substrat), podczas gdy w perfluorobenzenie wydajność wydzielona czystego produktu **188** wynosiła aż 95%.



Schemat 92. Modyfikacja szkieletu β -laktamu w reakcji RCM

Kolejną reakcją zainteresowałem się ze względu na wykorzystanie metatezy do otrzymywania bicyklicznych pochodnych β -laktamów. Wczesne doniesienia literaturowe sugerowały, że reakcje te wymagają zastosowania stosunkowo dużych ilości (pre)katalizatorów rutenowych pierwszej lub drugiej generacji (5-20%mol), w celu osiągnięcia zadowalających wydajności reakcji RCM (Schemat 92).²³⁵ Nie mniej jednak już po wykonaniu pierwszej reakcji metatezy RCM dienu **189** z wykorzystaniem zaledwie 1%mol **Gru-II** w toluenie w 60°C po

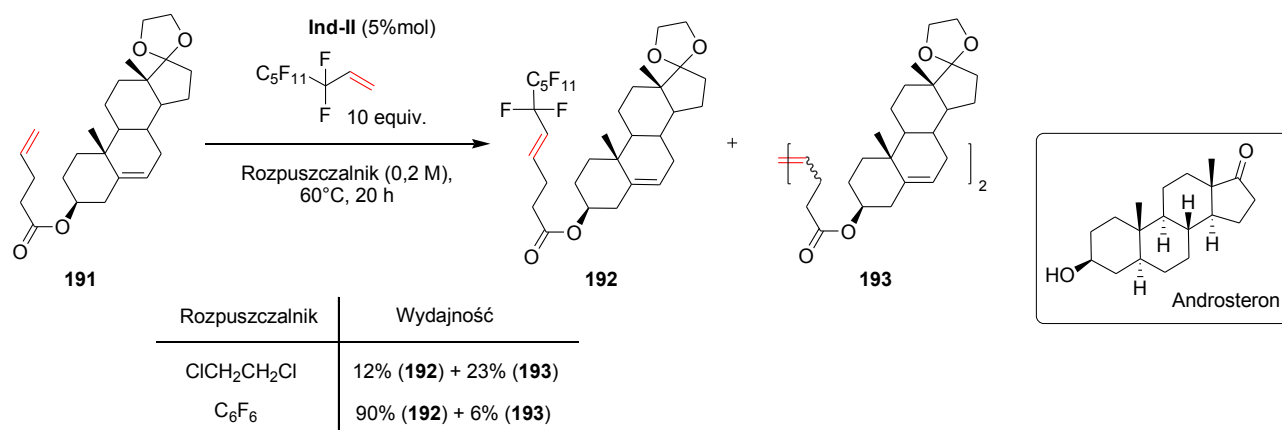
234 R. Gawin, P. Czarnańska, K. Grela, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1051–1056.

235 a) A. G. M. Barrett, S. P. D. Baugh, D. C. Braddock, K. Flack, V. C. Gibson, M. R. Giles, E. L. Marshall, P. A. Procopiu, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7893–7907; b) P. Kowalska rozprawa doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, **2007**, Warszawa.

3 godzinach okazało się, że konwersja wg TLC jest ilościowa, a wydzielony produkt reakcji **190** otrzymałem z wydajnością 95%. Nie prowadziłem dalszych badań z substratem **189**, ponieważ wynik tej reakcji (Schemat 92) wskazuje na postęp jaki nastąpił w ostatnich latach w obszarze metatezy olefin, zarówno pod względem stabilności/aktywności kompleksów rutenu oraz warunków prowadzenia reakcji. Obecnie okazuje się, że znacznie niższe ilości katalizatorów w dobrze dobranych warunkach (suchy przedestyłowany rozpuszczalnik, techniki Schlenka, wysokiej jakości argon) prowadzą do pożądaných produktów z lepszymi wydajnościami, niż wcześniej publikowano.

2.2.5.2. Reakcje CM w aromatycznych rozpuszczalnikach fluorowanych

Pierwszą przebadaną przeze mnie reakcją związków wielofunkcyjnych na drodze metatezy krzyżowej była modyfikacja pochodnej androstenonu **191** (Schemat 93), a jako „trudnego” partnera do reakcji metatezy krzyżowej wybrałem 1*H*,1*H*,2*H*-perfluorookt-2-en. Dodatkowo ze względu na to, że jest to uboga w elektrony, lotna olefina postanowiłem użyć jej w nadmiarze (10 ekwiwalentów).²³⁶



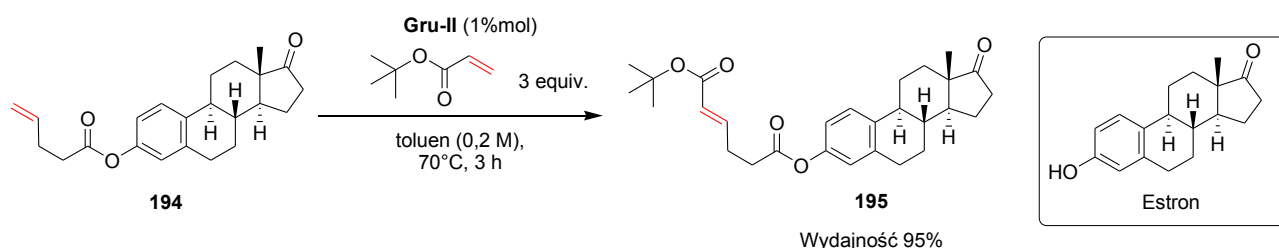
Schemat 93. Modyfikacja pochodnej androsteronu w reakcji CM

Reakcję CM katalizowaną kompleksem **Ind-II** (5%mol) wykonałem w 1,2-dichloroetanie oraz w perfluorobenzenie w temperaturze 60°C w czasie 20 godzin. Wyniki reakcji wykonanej w 1,2-dichloroetanie pokazały, że w przeważającej ilości powstał produkt homometatezy **193** (23% wydzielonej wydajności), zamiast oczekiwanego produktu metatezy krzyżowej **192** (jedynie 12% wydzielonej wydajności czystego analitycznie produktu). Reakcja wykonana w perfluorobenzenie prowadziła natomiast do oczekiwanego produktu **192**, który został wydzielony z wysoką

236 a) A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 3783–3784; b) S. Imhof, S. Randl, S. Blechert, *Chem. Commun.*, **2001**, 1692–1693; c) B. B. Ghera, F. Fache, H. Parrot-Lopez, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 4807–4813.

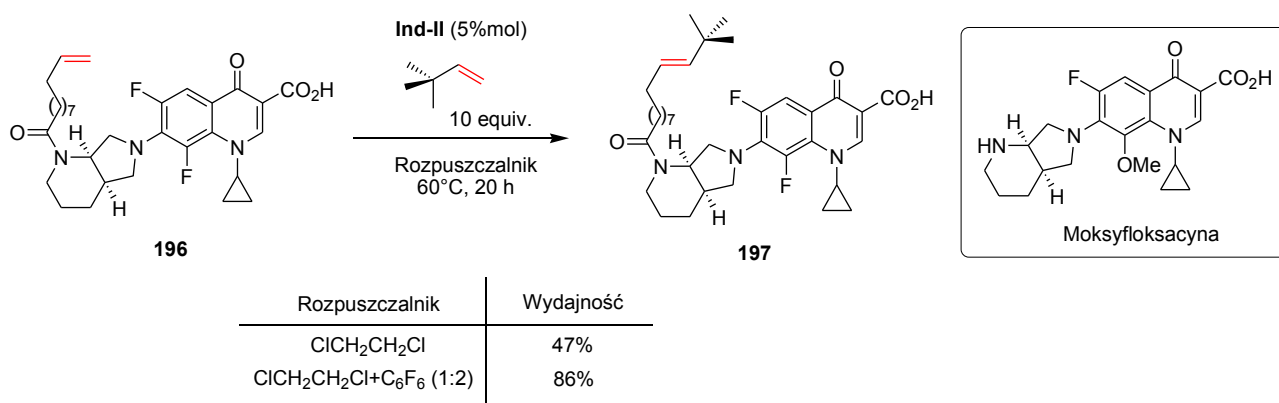
wydajnością 90%. Pomimo znacznego nadmiaru partnera reakcji CM, także w perfluorobenzenie towarzyszyła jej reakcja homometatezy prowadząca do produktu **193**, ale powstał on jedynie z wydajnością 6%.

Uzyskane wyniki reakcji CM w perfluorobenzenie dostarczyły bardzo interesujących wyników. Z tego względu w następnej reakcji modyfikacji pochodnej steroidów chciałem użyć innego, opisanego w literaturze jako wymagający, partnera reakcji CM, takiego jak akrylan *tert*-butylu (Schemat 94).



Schemat 94. Modyfikacji pochodnej estronu w reakcji CM

W przebadanej reakcji CM zastosowałem pochodną estronu zmodyfikowaną we fragmencie fenolowym **194** (Schemat 94). Wstępne wyniki reakcji wykazały jednak, że akrylan *tert*-butylu (w nadmiarze 3 równoważników) jest zbyt prostym substratem do prowadzenia porównawczej reakcji CM w perfluorobenzenie. Proces zrealizowany w toluenie katalizowany kompleksem **Gru-II** (1%mol) w temperaturze 70°C w czasie 3 godzin, pozwala już bowiem uzyskać produkt **195** z wysoką wydzieloną wydajnością (otrzymałem 95% czystego analitycznie produktu). Nie kontynuowałem badań reakcji CM z zastosowaniem pochodnej estronu **194** we fluorowanych rozpuszczalnikach aromatycznych, gdyż nie było to konieczne.



Schemat 95. Modyfikacji pochodnej moksyflokscyny w reakcji CM

W kolejnej reakcji metatezy krzyżowej wykorzystałem pochodną moksyflokscyny **196** w reakcji z 10 ekwiwalentami 3,3-dimetylobutenu (Schemat 95). Moksyflokscyna jest

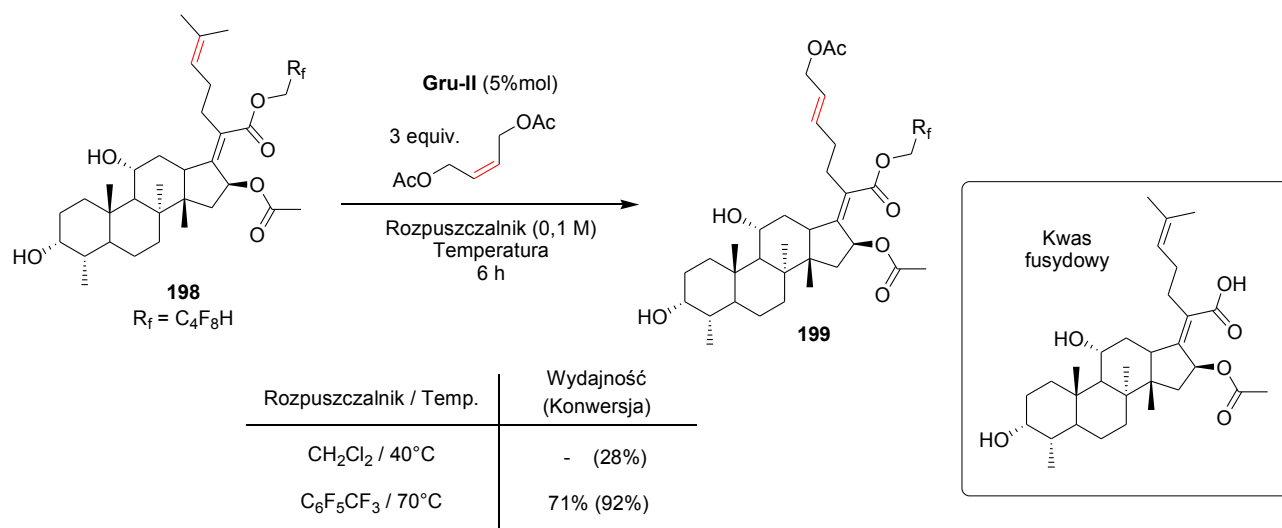
chemoterapeutyką z grupy fluorochinolonów, które otrzymywane są całkowicie na drodze syntezy chemicznej i nie posiadają swojego odpowiednika w przyrodzie. Amidowa pochodna moksyflokscyny **196** jest związkiem o wysokiej polarności. Reakcja CM inicjowana kompleksem **Ind-II** (5%mol) w temperaturze 60°C przez 20 godzin w czystym 1,2 dichloroetanie pozwalała uzyskać oczekiwany produkt metatezy krzyżowej **197**, jednakże z niską wydajnością (47%). Próby przeprowadzenia reakcji CM w czystym perfluorobenzenu zakończyły się fiaskiem, ze względu na brak rozpuszczalności substratu **196**. Z tego względu postanowiłem zastosować mieszany układ rozpuszczalników jako medium reakcyjnego: 1,2-dichloroetan z perfluorobenzem (1:2 w proporcji objętościowej – v/v). Podejście takie pozwoliło mi na uzyskanie produktu **197** z bardzo dobrą wydajnością (86%).

Zaprezentowana reakcja CM (Schemat 95) uświadomiła mi fakt że nie każdy substrat może zostać zastosowany w aromatycznych rozpuszczalnikach fluorowanych. Ze względu na niską polarność większości rozpuszczalników fluorowanych nie jest możliwe rozpuszczanie wielofunkcyjnych związków polarnych nawet w podwyższonej temperaturze. W kolejnym akapicie dysertacji opisuję rozwiązanie problemu rozpuszczalności związków organicznych na drodze modyfikacji cząsteczek podstawnikami fluorowanymi, co zwiększa ich powinowactwo do niepolarnych rozpuszczalników fluorowanych.²³⁷

2.2.5.3. Poprawa rozpuszczalności związków organicznych w rozpuszczalnikach fluorowanych. Reakcje metatezy związków o działaniu biologicznym

Kolejnym wyselekcjonowanym przeze mnie związkiem modelowym do modyfikacji w reakcjach metatezy krzyżowej został kwas fusydowy. Kwas fusydowy jest naturalnie występującym bakteriostatycznym wyizolowanym z hodowli szczepów grzyba *Fusidium coccineum*. Kwas fusydowy w czystej postaci jest krystalicznym ciałem stałym nierozpuszczalnym w rozpuszczalnikach fluorowanych. Z tej przyczyny naturalną modyfikacją poprawiającą rozpuszczalność może być estryfikacja grupy kwasowej poprzez wprowadzenie reszty fluorowanego alkoholu. Mój wybór padł na relatywnie tani alkohol 2,2,3,3,4,4,5,5-oktafluoro-1-pentanol. Badania rozpuszczalności wykazały, że istotnie związek **198** wykazuje podwyższone właściwości fluorofilowe i jest doskonale rozpuszczalny w aromatycznych rozpuszczalnikach fluorowanych.²²⁸

²³⁷ a) J. A. Gladysz, D. P. Curran, I. T. Horváth, *Handbook of fluorine chemistry*, 2004, rozdział 8, 128–155, Wiley-VCH, Niemcy; b) F. Zhang, W. Zhang, Y. Zhang, D. P. Curran, G. Liu, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 2594–2597.



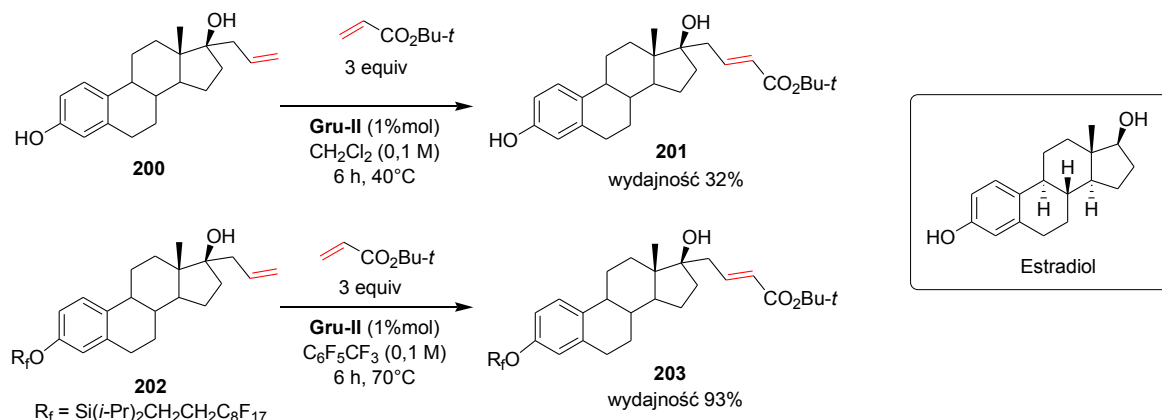
Schemat 96. Modyfikacja pochodnej kwasu fusydowego w reakcji CM

Reakcje modyfikacji pochodnej estru fusydowego **198** przeprowadziłem na drodze metatezy krzyżowej z 3 równoważnikami *cis*-1,4-diacetoksybut-2-enu (Schemat 96). W zaplanowanej reakcji CM funkcjonalizowane jest trójpodstawione wiązanie podwójne C=C substratu **198**, a tworzy się dwupodstawione wiązanie C=C.²³⁸ Z tego też prawdopodobnie względu substrat **198** niechętnie reaguje w procesach metatezy krzyżowej olefin. Reakcję CM katalizowałem kompleksem **Gru-II** (5%mol) przez 6 godzin w dichlorometanie (40°C) oraz oktafluorotoluenie (70°C). Celowo zastosowałem te dwa rozpuszczalniki, aby zademonstrować różnicę wynikającą z zastosowania „klasycznych” warunków reakcji metatezy oraz nowych fluorowanych rozpuszczalników aromatycznych. Reakcja wykonana w dichlorometanie pozwoliła osiągnąć konwersję substratu 28% do oczekiwanego produktu **199** (wyznaczoną na podstawie analizy widma ¹H NMR surowej mieszaniny reakcyjnej). Natomiast reakcja wykonana w perfluorotoluenie przebiegła z bardzo wysoką konwersją (92%), dzięki czemu wydajność wyizolowanego czystego analitycznie produktu **199** była lepiej niż zadowalająca (71%).

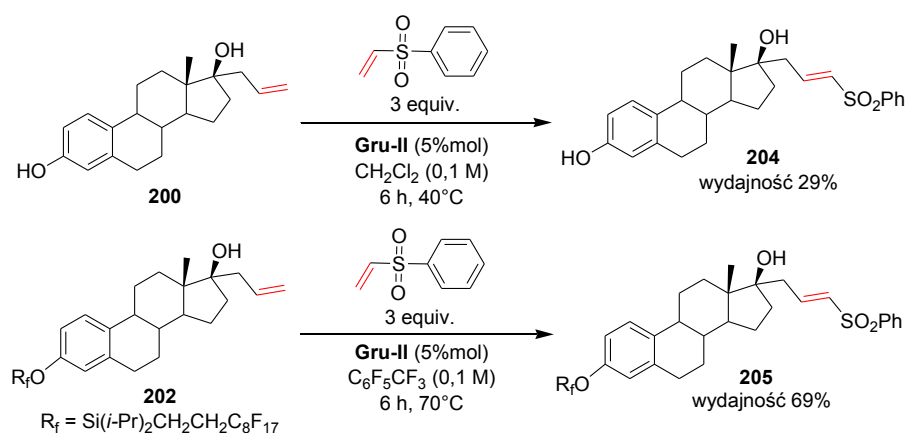
W kolejnej reakcji CM wybrałem pochodną estradiolu **200**, (nierozpuszczalną w perfluorotoluenie, ale rozpuszczalną w dichlorometanie) oraz tą samą pochodną estradiolu zmodyfikowaną perfluorowanym podstawnikiem zwiększającym powinowactwo do rozpuszczalników fluorowanych **202** (Schemat 97 oraz Schemat 98). W pierwszym wariantcie reakcji CM postanowiłem zastosować jako partnera reakcji akrylan *tert*-butyłu w ilości 3 równoważników. Proces metatezy krzyżowej katalizowałem za pomocą kompleksu **Gru-II** (1%mol), reakcję prowadziłem w dichlorometanie (w temperaturze 40°C) dla substratu **200** oraz

238 K. C. Nicolaou, T. R. Wu, D. Sarlah, D. M. Shaw, E. Rowcliffe, D. Burton, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 11114–11121.

w perfluorotoluenu (w temperaturze 70°C) dla substratu **202** przez 6 godzin katalizowane kompleksem **Gru-II** (1%mol). Wariant reakcji wykonanej w dichlorometanie pomiędzy pochodną estradiolu **200** a akrylanem *tert*-butylu prowadzi do pożądanego produktu **201** z umiarkowaną wydzieloną wydajnością (32%). Następnie wykonałem analogiczną reakcję metatezy CM pochodnej estradiolu **202** z akrylanem *tert*-butylu prowadzącą do oczekiwanego produktu **203** z doskonałą wydzieloną wydajnością (93%).

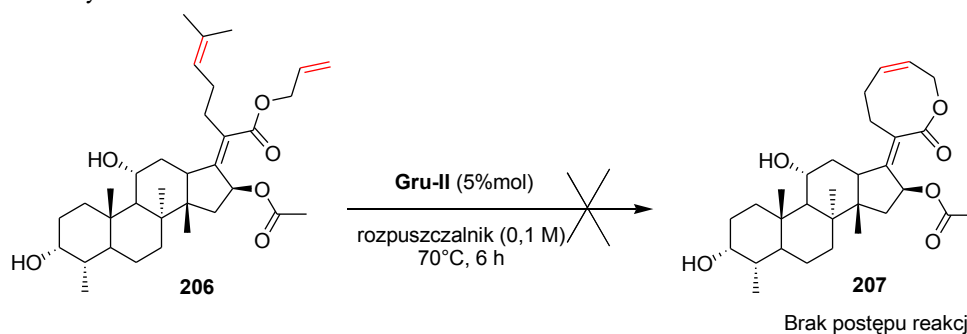


W kolejnych dwóch eksperymentach wykorzystałem ten sam zestaw pochodnych estradiolu **200** i **202** (Schemat 98), a partnerem reakcji krzyżowej tym razem był o wiele bardziej wymagający sulfon fenylo-winyłowy (użytych w nadmiarze 3 ekwiwalentów).²³² Reakcja CM wymagała zastosowania większej ilości kompleksu rutenu **Gru-II** (5%mol). Podobnie jak poprzednio wykonałem reakcję metatezy krzyżowej w dwóch rozpuszczalnikach: dichlorometanie (w temperaturze 40°C dla substratu **200**) oraz w oktafluorotoluenu (w temperaturze 70°C dla substratu **202**).



W reakcji CM pomiędzy substratem **200**, a sulfonem fenylo-winylowym prowadzącej do produktu **204** w dichlorometanie osiągnąłem niską wydajność wyizolowanego czystego analitycznie produktu (29%). W analogicznej reakcji metatezy krzyżowej pomiędzy pochodną estradiolu **202**, a sulfonem fenylo-winylowym prowadzącej do produktu **205**, lecz przeprowadzonej w oktafluorotoluenie uzyskałem oczekiwany produkt z dobrą wydajnością (69%).

W kolejnym eksperymencie postanowiłem zastosować do reakcji RCM inną pochodną estru fusydowego **206**, zmodyfikowaną podstawnikiem allilowym przy grupie estrowej (Schemat 99). Zaplanowana reakcja metatezy potencjalnie powinna prowadzić do ośmioczłonowego pierścienia zawierającego dwupodstawione wiązanie podwójne C=C. Postanowiłem sprawdzić możliwość tworzenia pierścienia 8-członowego niezmodyfikowanego podstawnikami fluorowanymi szkieletu kwasu fusydowego **206**. Niestety pomimo licznych prób w kilku rozpuszczalnikach (a także w mieszaninach zawierających aromatyczny rozpuszczalnik fluorowany), przy zastosowaniu kilku inicjatorów metatezy (w różnych ilościach) i przy wydłużonym czasie prowadzenia reakcji, nie obserwowałem postępu reakcji RCM tworzenia oczekiwanego produktu **207**. Spowodowane może być to brakiem reaktywności trójpodstawionego wiązania podwójnego C=C,²³⁸ możliwością izomeryzacji wiązania podwójnego podstawnika allilowego estru do estru propenyloвого,¹⁹² lub ogólną trudnością cyklizacji pierścieni ośmioczłonowych, z uwagi na występowanie niekorzystnych oddziaływań 1,5-transannularnych.^{85,225a}



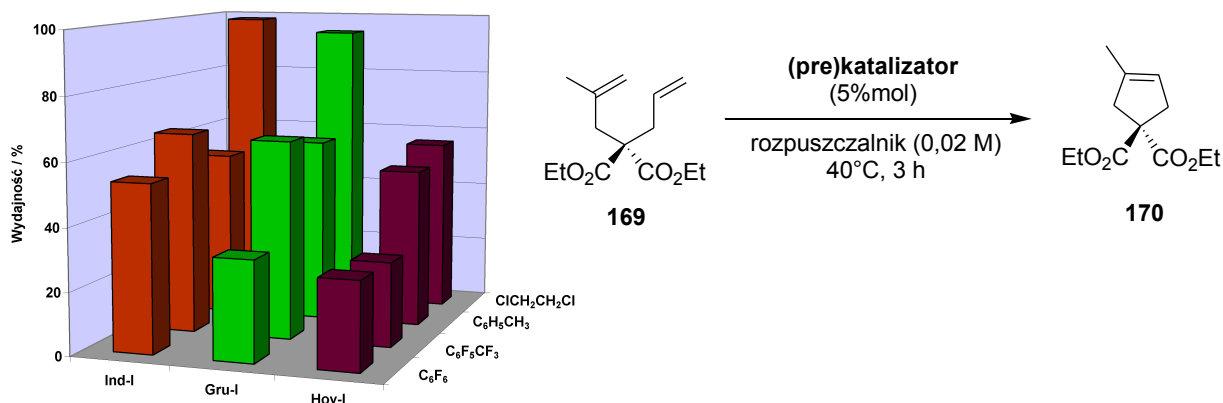
Schemat 99. Modyfikacji pochodnej kwasu fusydowego w reakcji RCM

Podsumowując ten podrozdział, zademonstrowałem strategię jaką można zastosować dla substratów wielofunkcyjnych, które z powodu swojej wysokiej polarności są nierozpuszczalne w czystych rozpuszczalnikach fluorowanych. Alternatywną metodą do syntezy substratów zawierających fluorowane tagi, jest zawsze metoda z zastosowaniem mieszaniny aromatycznych rozpuszczalników fluorowanych z „klasycznymi” rozpuszczalnikami polarnymi.

2.3. Próby wyjaśnienia wpływu aromatycznych rozpuszczalników fluorowanych na przebieg reakcji metatezy

2.3.1. Wpływ aromatycznych rozpuszczalników fluorowanych na kompleksy pierwszej generacji

W kolejnych eksperymentach postanowiłem zbadać wpływ rozpuszczalników (Schemat 100) na reakcję RCM zamykania dienu **169** prowadzoną przy pomocy kompleksów rutenu pierwszej generacji (**Ind-I**, **Gru-I**, **Hov-I**). Przemiana ta została dobrana ze względu na aktywność kompleksów rutenu pierwszej generacji w reakcjach RCM, a także ponieważ tworzenie czteropodstawionych wiązań podwójnych C=C przy ich udziale jest nieznane w literaturze.¹⁰⁷



Schemat 100. Badanie kompleksów pierwszej generacji w reakcji RCM (Reprodukcja pochodząca z pracy [228] umieszczona za zgodą wydawnictwa Wiley-VCH)

Reakcje RCM wykonałem w perfluorobenzenie, perfluorotoluenie, toluenie oraz 1,2-dichloroetanie, w temperaturze 40°C katalizując je kompleksami rutenu (5%mol) przez 3 godziny. W reakcjach tych obserwowałem odwrócony wpływ na aktywność kompleksów rutenu w badanych rozpuszczalnikach. Stwierdziłem, że (pre)katalizatory pierwszej generacji katalizują reakcję RCM bardzo efektywnie w 1,2-dichloroetanie. Nieco niższą aktywność kompleksów rutenu pierwszej generacji zaobserwowałem w toluenie, a zdecydowanie najgorzej przebiegały reakcje RCM w perfluorobenzenie (Tabela 9).²³⁹

239 C. E. Grossmith, F. Senia, J. Wagner, *Synlett*, **1999**, 1660–1662.

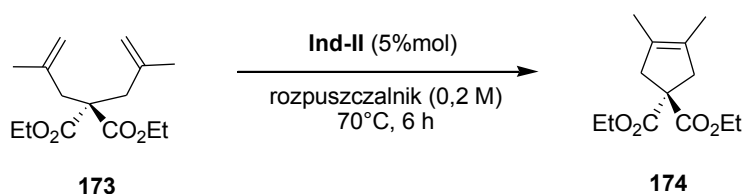
Tabela 9. Szczegółowe dane badanej reakcji RCM inicjowanej kompleksami pierwszej generacji

Rozpuszczalnik	(Pre)katalizator / Wydajność		
	Ind-I	Gru-I	Hov-I
ClCH ₂ CH ₂ Cl	98%	94%	56%
CH ₃ C ₆ H ₅	54%	59%	51%
CF ₃ C ₆ F ₅	65%	64%	27%
C ₆ F ₆	53%	32%	28%

Analiza tych i poprzednich eksperymentów wykazuje, że obserwowana przez nas podwyższona aktywność katalizatorów w reakcjach metatezy we fluorowanych rozpuszczalnikach aromatycznych dotyczy tylko reakcji inicjowanych kompleksami drugiej generacji, czyli tych zawierających w swojej budowie ligandy NHC.³⁸

2.3.2. Próba korelacji aktywności kompleksów rutenu z właściwościami fizykochemicznymi medium reakcyjnego

Dysponując szeregiem wyników reakcji metatezy olefin wykonanych na „trudnych” substratach przeprowadzonych w sposób komparatywny, postanowiłem skorelować wyniki wydajności z właściwościami fizykochemicznymi rozpuszczalników, w których te reakcje zostały wykonane.²⁴⁰ Trudną reakcją modelową pozostała reakcja RCM tworzenia czteropodstawionego wiązania C=C produktu **174** katalizowana kompleksem **Ind-II** (5%mol) w temperaturze 70°C przez 6 godzin (Schemat 101 i Tabela 10).



Schemat 101. Reakcja RCM do korelacji z właściwościami fizyko-chemicznymi rozpuszczalników

Z przeprowadzonej analizy stałej dielektrycznej rozpuszczalników wynika, że zmienia się ona w następującej malejącej kolejności: nitrobenzen > 1,2-dichloroetan > trifluorometylobenzen > 1,3-bis(trifluorometylo)benzen > pentafluorobenzen > oktafluorotoluen > toluen > heksafluoro-

²⁴⁰ Znalezione korelacje pomiędzy aktywnością niektórych kompleksów rutenu, a stałą dielektryczną rozpuszczalnika: a) J. B. Binder, I. A. Guzei, R. T. Raines, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 395–404; b) B. B. Marvey, C. K. Segakweng, M. H. C. Vosloo, *Int. J. Mol. Sci.*, **2008**, *9*, 615–625; lepkość ma również istotny wpływ na przebieg reakcji metatezy: c) H. Clavier, N. Audic, M. Mauduit, J. Guillemin, *Chem. Commun.*, **2004**, 2282–2283; obliczenia potwierdzają obserwacje, że polarne rozpuszczalniki poprawiają stałą inicjacji (pre)katalizatorów rutenowych: L. Cavallo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 8965–8973

benzen. Lepkość aromatycznych rozpuszczalników fluorowanych jest natomiast nieznacznie wyższa od rozpuszczalników aromatycznych niefluorowanych, ale zdecydowanie nie daje się powiązać lepkości rozpuszczalników z aktywnością kompleksów rutenu w reakcjach RCM.

Tabela 10. Próby korelacji stałej dielektrycznej oraz lepkości z wynikami reakcji RCM²⁴¹

L.p.	Rozpuszczalnik	Stała dielektryczna (ϵ_r)	Lepkość dynamiczna (mPa·s)	Konwersja modelowej reakcji RCM
1.	nitrobenzen	35,60*	1,863*	4%
2.	1,2-dichloroetan	10,42*	0,779*	25%
3.	toluen	2,38*	0,560*	43%
4.	benzen	2,28*	0,604*	43%
5.	trifluorometylobenzen	9,22*	0,689	58%
6.	pentafluorobenzen	4,36	-	73%
7.	chloropentafluorobenzen	2,27	1,468	89%
8.	1,3-bis(trifluorometylo)benzen	7,49	1,029	94%
9.	heksafluorobenzen	2,03	1,183	99%
10.	oktafluorotoluen	2,66	1,233	>99%

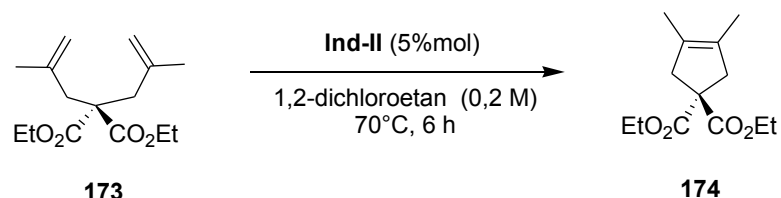
Moim zdaniem z zaprezentowanych danych w Tabeli 10 nie jest możliwe znalezienie prostej korelacji pomiędzy stałą dielektryczną oraz lepkością rozpuszczalników, a wydajnościami reakcji RCM. Można natomiast zaobserwować korelację wyników wydajności procesu RCM katalizowanego kompleksami rutenu drugiej generacji, a ilością atomów fluoru w danym rozpuszczalniku.

2.3.3. Efekt różnych dodatków zewnętrznych na przebieg reakcji RCM

W badanej przeze mnie trudnej reakcji RCM zamykania dienu **174** przeprowadzonej w warunkach: **Ind-II** (5%mol), 1,2-dichloroetan (0,2 M) w temperaturze 70°C przez 6 godzin z tetradekaniem jako wzorcem wewnętrznym. Przepadałem wpływ dodatków zewnętrznych na reakcje RCM takie jak: chlorek miedzi(I), heksachlorobenzen oraz 1,3,5-trinitrobenzen; mieszaninę reakcyjną analizowałem przy pomocy GC. Reakcja prowadzona w takich warunkach bez

²⁴¹ Wartości fizykochemiczne oznaczone * zostały znalezione w źródłach: a) *Handbook of Chemistry and Physics*, 88th ed. (Ed.: D. R. Lide), CRC Press, Taylor & Francis, Boca Raton, 2008; b) C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4th ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2011; natomiast pozostałe zostały przeze mnie zmierzone. Wszystkie pomiary zostały wykonane w temperaturze 25°C. Pomiary lepkości dynamicznej zostały wykonane w laboratorium prof. R. Hołysta (IChF PAN), pomiary stałej dielektrycznej zostały wykonane w Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydziału Chemicznego PW, pod opieką dr hab. H. Szatyłowicz.

dotyków zewnętrznych osiąga wydajność 25% (Schemat 102). Chlorek miedzi(I) był odczynnikiem wiążącym nieodwracalnie fosfinę, przez co przyspieszał etap inicjacji.^{75,186} Dodanie CuCl (10%mol) do reakcji modelowej RCM nie zwiększało wydajności reakcji (26%) powyżej wartości błędu pomiarowego.



L.p.	Dodatek	Wydajność
1	-	25%
2	CuCl (10%mol)	26%
3	C ₆ Cl ₆ (25%mol)	24%
4	1,3,5-trinitrobenzen (25%mol)	0%

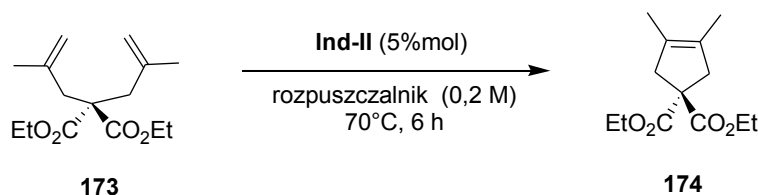
Schemat 102. Wpływ dodatków na przebieg reakcji RCM

W kolejnym eksperymencie chciałem sprawdzić czy heksachlorobenzen będzie wykazywał podobne właściwości jak heksafluorobenzen na reakcje metatezy olefin.²²⁶ Heksachlorobenzen jest ciałem stałym o wysokiej wartości temperatury topnienia (228°C), z tego też względu rozpuściłem 25%mol C₆Cl₆ w 1,2-dichloroetan, i w tym roztworze przeprowadziłem reakcję RCM. Niestety nie obserwowałem wzrostu wydajności reakcji (Schemat 102). W kolejnym eksperymencie chciałem sprawdzić czy silne π -akceptory aromatyczne mogą pełnić funkcję wspomagającą reakcję metatezy, podobnie jak aromatyczne rozpuszczalniki fluorowane (które również są silnymi π -akceptorami aromatycznymi).²⁴² 1,3,5-Trinitrobenzen (tt = 123°C) jest jednym z najsilniejszych π -akceptorów, którego 25%mol użyłem jako roztworu w 1,2-dichloroetan, w badanej reakcji modelowej RCM (Schemat 102). W tym eksperymencie obserwowałem kompletną inhibicję reakcji RCM, prawdopodobnie ze względu na właściwości chelatujące grup nitrowych (14-elektronowa cząsteczka katalizatora była skutecznie chelatowana w nieaktywnej metatetycznej formie).¹⁹⁷

242 Pierścienie aromatyczne ubogie w elektrony są π -akceptorami i mogą oddziaływać z pierścieniami aromatycznymi bogatymi w elektrony π -donorami na drodze słabych oddziaływań przez przestrzeń (π -staging) : a) C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, Ch. J. Urch, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 651–669; b) J. C. Collings, K. P. Roscoe, E. G. Robins, A. S. Batsanov, L. M. Stimson, J. A. K. Howard, S. J. Clark, T. B. Marder, *New J. Chem.*, **2002**, 26, 1740–1746; c) B. W. Gung, J. C. Amicangelo, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 9261–9270.

2.3.4. Badanie wpływu mieszaniny rozpuszczalników na przebieg reakcji RCM

W kolejnej serii eksperymentów chciałem dowiedzieć się jaki jest wpływ mieszania aromatycznych rozpuszczalników fluorowanych z innymi klasycznie stosowanymi w syntezie organicznej rozpuszczalnikami (toluenu oraz 1,2-dichloroetanem).¹²⁰ W tym celu przeprowadziłem reakcję modelową RCM dienu **173** w 1,2-dichloroetanie oraz toluenie zawierającymi objętościowo różne ilości perfluorotoluenu (Schemat 103). Eksperymenty rozpocząłem od czystych rozpuszczalników niefluorowanych, dla których otrzymałem oczekiwane wyniki reakcji RCM: w 1,2-dichloroetanie (28%) oraz toluenie (45%). W kolejnych eksperymentach mieszaniny reakcyjne zawierały objętościowo $\frac{1}{4}$ perfluorotoluenu, a wydajności reakcji RCM wynosiły: w 1,2-dichloroetanie (35%) oraz w toluenie (65%). W następnych eksperymentach zawartość objętościowa perfluorotoluenu w mieszaninie wynosiła $\frac{1}{2}$, a wydajności reakcji RCM wynosiły: w 1,2-dichloroetanie (50%) oraz w toluenie (80%). Wydajności reakcji RCM wykonanych w roztworze zawierającym $\frac{3}{4}$ perfluorotoluenu wynosiły: w 1,2-dichloroetanie (75%) oraz w toluenie (90%). Reakcje wykonane w czystym perfluorotoluenu prowadziły ilościowo do produktu RCM **174**.



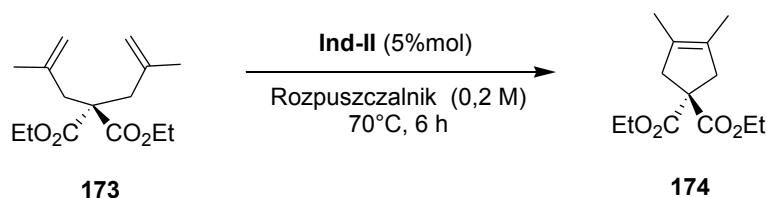
Ilość perfluorotoluenu w mieszaninie reakcyjnej (v/v)	Wydajność				
	0	0,25	0,50	0,75	1,00
1,2-dichloroetan	28%	35%	50%	75%	>99%
toluen	45%	65%	80%	90%	>99%

Schemat 103. Reakcja modelowa RCM wykonana w mieszaninach rozpuszczalników

Wszystkie te wyniki są w zgodzie z wcześniej opublikowanym spostrzeżeniem Nolana *et al.*, który wykonał reakcję modelową RCM w czystym CH_2Cl_2 , w czystym C_6F_6 oraz w mieszaninie $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_6\text{F}_6$ (v/v = 9:1).¹²⁰ Obserwacje autorów były podobne do tych odnotowanych w serii moich eksperymentów (Schemat 103). Nolan i współpracownicy stwierdzili najniższą wydajność dla reakcji RCM wykonanej w czystym dichlorometanie, nieznacznie wyższą wydajność w mieszaninie $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_6\text{F}_6$ (v/v = 9:1), a najwyższą wydajność reakcji RCM w czystym C_6F_6 .

2.3.5. Badanie wpływu gazu obojętnego na przebieg reakcji RCM

Alifatyczne rozpuszczalniki fluorowane znane są ze swoich unikalnych właściwości rozpuszczania znacznych ilości gazów w tym tlenu.²⁴³ Właściwość ta może niekorzystnie wpływać na przebieg reakcji, szczególnie gdy ta jest wykonywana w warunkach atmosferycznych, ponieważ tlen i wilgoć zawarte w powietrzu powszechnie uważane są za substancje odpowiedzialne za rozkład związków metaloorganicznych. Z tego względu postanowiłem wykonać porównawczo reakcję na trudnym związku modelowym (Schemat 104): a) na powietrzu przy użyciu handlowo dostępnych niedestylowanych, nieodgazowanych rozpuszczalników; b) pod argonem z wykorzystaniem techniki Schlenka z wysuszonymi, destylowanymi i odgazowanymi rozpuszczalnikami.



Rozpuszczalnik	Wydajność	
	Handlowy	Destylowany
toluen	19%	45%
heksafluorobenzen	91%	99%

Schemat 104. Wpływ czystości rozpuszczalnik na modelową reakcją RCM

Wykonałem cztery reakcje modelowe cyklizacji dienu **173** za pomocą kompleksu **Ind-II** (5%mol) w temperaturze 70°C przez 6 godzin w dwóch rozpuszczalnikach (toluen i perfluorobenzen) o różnej czystości (handlowy – „prosto z butelki” oraz oczyszczony – destylowany, odgazowany). W przypadku toluenu reakcja przebiegała wyraźnie lepiej w rozpuszczalniku oczyszczonym (45%), gdyż rozpuszczalnik handlowo dostępny pozwalał osiągnąć jedynie 19% wydajności. Reakcje RCM prowadzone w heksafluorobenzenie osiągały wysokie wydajności w oczyszczonym rozpuszczalniku (99%), ale dość nieoczekiwanie wydajność reakcji przeprowadzonej w handlowo dostępnym, nieodtlenionym rozpuszczalniku wynosiła aż 91%. Zjawisko to jest trudne do wyjaśnienia, ale niesie za sobą duże praktyczne korzyści dla reakcji prowadzonych w aromatycznych rozpuszczalnikach fluorowanych, które jak się okazało, nie muszą być rygorystycznie odtlenione.²²⁸

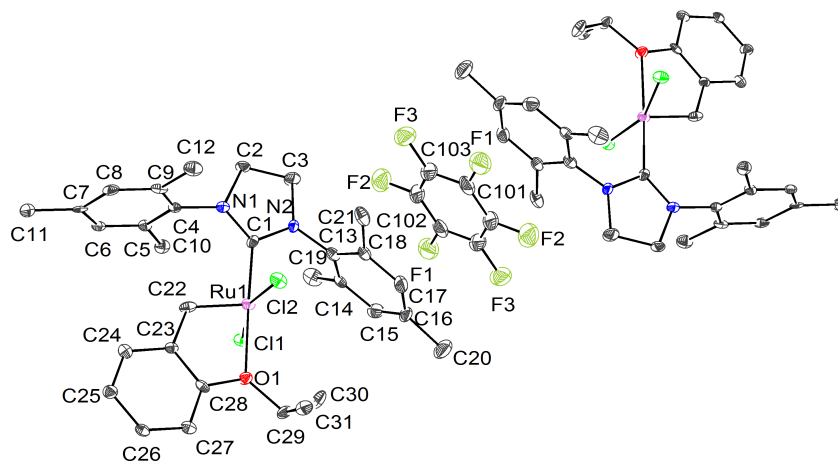
243 a) M. M. Waldrop, *Science*, **1989**, *245*, 1043–1045; b) J. A. Gladysz, D. P. Curran, I. T. Horváth, *Handbook of fluororous chemistry*, **2004**, rozdział 3.5, strona 17, Wiley-VCH, Niemcy.

2.3.6. Rentgenowska analiza strukturalna kompleksów rutenu

Celem przeprowadzenia rentgenowskiej analizy strukturalnej kryształów kompleksów rutenu drugiej generacji zawierających wbudowany w kryształy fluorowany węglowódz aromatyczny było zbadanie jaki wpływ ma on na strukturę (pre)katalizatora w ciele stałym oraz przyjrzenie się z bliska istotnym parametrom strukturalnym.

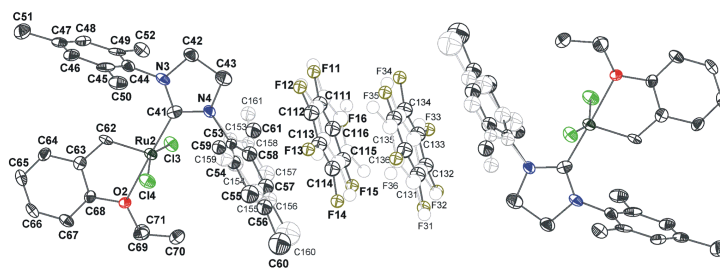
2.3.6.1. Analiza kryształów typu Hoveydy zawierających perfluorobenzen

Próby krystalizacji kompleksu **Hov-II** rozpocząłem od użycia dwuskładnikowych mieszanin rozpuszczalników zawierających C_6F_6 w połączeniu z CH_2Cl_2 lub C_6H_6 .²⁴⁴ Niestety próby te zakończyły się otrzymaniem kryształów zawierających w swojej budowie wyłącznie dichlorometan lub benzen. Wskazuje to na wyraźną konkurencję rozpuszczalników, które wbudowują się w sieć krystaliczną. Z tego powodu kolejne próby podjąłem krystalizując kompleks **Hov-II** z czystego heksafluorobenzenu, co doprowadziło do otrzymania monokryształów odpowiedniej jakości do rentgenowskiej analizy strukturalnej (Schemat 105 i 106). Pomimo otrzymania odpowiednich monokryształów do pomiaru rentgenostrukturalnego, kryształy wydobyte z roztworu powoli uwalniały C_6F_6 z sieci krystalicznej (mimo wykonywania pomiaru w temperaturze 100 K), przez co wymagały wyjątkowej zręczności operatora dyfraktometru.²²⁸



Schemat 105. Rysunek ORTEP oraz numeracja kompleksu **Hov-II** krystalizowanego z C_6F_6 . Elipsoidy termiczne prezentowane są na poziomie 50% prawdopodobieństwa. Dla przejrzystości schemat nie zawiera atomów wodoru (Reprodukcja pochodząca z publikacji [228] umieszczona za zgodą wydawnictwa Wiley-VCH).

244 B. Spingler, S. Schmidrig, T. Todorova, F. Wild, *CrystEngComm*, **2012**, *14*, 751–757.



Schemat 106. Rysunek ORTEP oraz numeracja polimorficznej struktury kryształu kompleksu **Hov-II** z C_6F_6 . Elipsoidy termiczne prezentowane są na poziomie 50% prawdopodobieństwa. Dla przejrzystości schemat nie zawiera atomów wodoru.

Otrzymane przeze mnie kryształy należą do trójskośnej grupy przestrzennej $P\bar{1}$. Analiza struktury kryształu wykazała obecność w jednostce asymetrycznej dwóch cząsteczek kompleksu **Hov-II** przypadających na jedną cząsteczkę C_6F_6 (Schemat 105). Ponadto w analizowanych monokryształach nieoczekiwanie zaobserwowano sieć krystaliczną zawierającą w swojej budowie dwie cząsteczki perfluorobenzenu ułożone pomiędzy podstawnikami mezytylowymi przypadające na dwie cząsteczki kompleksu **Hov-II** (Schemat 106).²²⁸

W strukturze krystalicznej obserwujemy oddziaływania π -stakingu pomiędzy ubogim w elektrony perfluorobenzenu, a bogatymi w elektrony podstawnikami mezytylowymi (tak jak oczekiwaliśmy).²⁴² Odległość pomiędzy równolegle ułożonymi względem siebie pierścieniami heksafluorobenzenu, a podstawnikiem mezytylowym ligandu NHC wynosi w zmierzonym kryształ 3,533 Å (Schemat 105). W przypadku alternatywnej sieci krystalicznej odległości pomiędzy C_6F_6 , a podstawnikiem mezytylowym wynoszą odpowiednio 3,331 Å oraz 3,429 Å (Schemat 106). Istniejące oddziaływania π -stakingu pomiędzy cząsteczką rozpuszczalnika, a fragmentem mezytylowym liganda NHC odzwierciedlają wymienione bliskie odległości pomiędzy nimi w ciele stałym.

W tabeli 11 zestawilem najważniejsze wartości długości wiązań (Å) oraz kąty wiązań walencyjnych (°) otrzymanej przeze mnie struktury krystalograficznej (CCDC 759842) z dwiema strukturami kompleksu **Hov-II** znanymi w literaturze naukowej (CCDC 620588 oraz CCDC 620589). Wartości geometryczne otrzymanej przeze mnie struktury, nieznacznie różniące się w budowie, celowo oznaczyłem w Tabeli 11 kolorem niebieskim. Podkreślam jednocześnie, że zmiany geometrii kompleksu rutenu w ciele stałym nie muszą mieć przełożenia na aktywność kompleksów rutenu w reakcjach metatezy w roztworze.²⁴⁵

245 M. Barbasiewicz, M. Bieniek, A. Michrowska, A. Szadkowska, A. Makal, K. Woźniak, K. Greła, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 193–203.

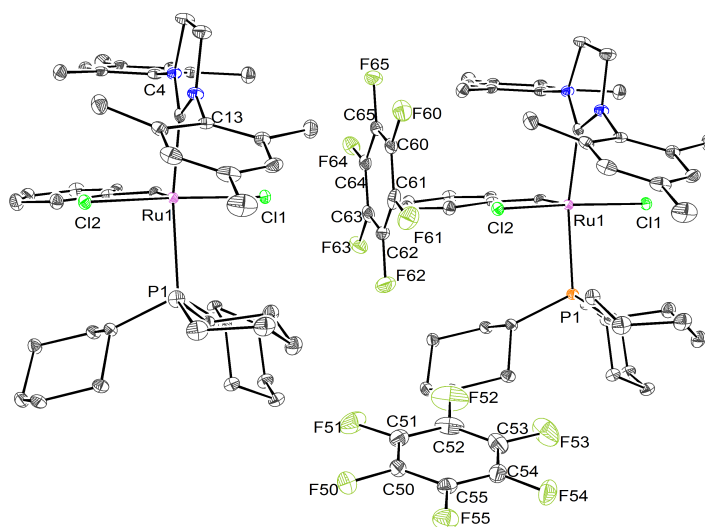
Tabela 11. Porównanie długości wybranych wiązań [Å] oraz kątów [°] kompleksu **Hov-II**

Długość wiązania [Å]	Hov-II +C ₆ F ₆ (CCDC 759842)	Hov-II +CH ₂ Cl ₂ (CCDC 620588)	Hov-II +heksan (CCDC 620589)
Ru(1)-C(1)	1.963(8)	1.9791(15)	2.016(7)
Ru(1)-C(22)	1.807(8)	1.8286(15)	1.802(9)
Ru(1)-O(1)	2.252(5)	2.2562(10)	2.263(5)
Ru(1)-Cl(2)	2.336(2)	2.3380(4)	2.329(2)
Ru(1)-Cl(1)	2.344(2)	2.3279(4)	2.322(2)
O(1)-C(28)	1.370(9)	1.3701(18)	1.352(10)
O(1)-C(29)	1.472(9)	1.4694(18)	1.440(10)
Kąty wiązań walencyjnych [°]	Hov-II +C ₆ F ₆ (CCDC 759842)	Hov-II +CH ₂ Cl ₂ (CCDC 620588)	Hov-II +heksan (CCDC 620589)
C(22)-Ru(1)-C(1)	102.1(3)	101.33(6)	101.9(3)
C(22)-Ru(1)-O(1)	79,4(3)	79.43(5)	78.6(3)
C(1)-Ru(1)-O(1)	178,3(3)	176.06(5)	179.1(2)
C(22)-Ru(1)-Cl(1)	99.9(2)	100.19(5)	102.9(3)
C(1)-Ru(1)-Cl(1)	94.5(2)	96.76(4)	94.47(19)
O(1)-Ru(1)-Cl(1)	85.90(15)	86.88(3)	84.62(14)
C(22)-Ru(1)-Cl(2)	95.3(3)	100.39(5)	96.4(3)
C(1)-Ru(1)-Cl(2)	92.9(2)	90.69(4)	95.06(19)
O(1)-Ru(1)-Cl(2)	86.25(15)	85.37(3)	85.71(16)
Cl(1)-Ru(1)-Cl(2)	161.38(8)	156.251(15)	156.13(10)
C(26)-O(1)-C(23)	120.4(6)	119.93(12)	119.9(6)
C(26)-O(1)-Ru(1)	109.5(4)	110.10(9)	109.3(4)
C(23)-O(1)-Ru(1)	128.7(4)	129.79(9)	129.7(5)
C(1)-N(1)-C(4)	126.4(7)	126.59(13)	126.4(7)
C(4)-N(1)-C(2)	119.5(6)	118.60(12)	121.0(6)
C(1)-N(2)-C(13)	122.7(7)	126.91(13)	128.1(8)

2.3.6.2. Analiza kryształów typu Grubbsa zawierających perfluorobenzen

Rentgenowska analiza strukturalna kryształów otrzymanych w trakcie krystalizacji kompleksu **Gru-II** z czystego perfluorobenzenu wykazała zupełnie inną formę krystalograficzną, niż przypadku poprzedniego przebadanego kompleksu (Schemat 107). Spodziewałem się otrzymać strukturę podobną do tej, jaką wykazała analiza kryształów kompleksu **Hov-II**, gdzie podstawniki

mezytylowe ligandu NHC oddziaływały z cząsteczką perfluorobenzenu na drodze „ π -stakiingu”. Kryształy **Gru-II** zawierające wbudowane cząsteczki C_6F_6 w sieci krystalograficznej wykryły w układzie trójskośnym grupy przestrzennej $\bar{P}1$. Każda cząsteczka (pre)katalizatora **Gru-II** w sieci krystalicznej oddziałuje z dwoma cząsteczkami C_6F_6 na drodze oddziaływań słabych, które mogą być istotne dla tworzenia jak również stabilności kryształu oraz kompleksu rutenu. Oddziaływanie obserwowane w tej strukturze krystalograficznej odzwierciedla interakcje ujemnie naładowanego liganda chlorkowego z dodatnio spolaryzowanym centrum pierścienia aromatycznego ustawionego prostopadle do wiązania Cl-Ru. Odległość od centroidy anionu chlorkowego do środka pierścienia aromatycznego wynosi 3,3-3,4 Å. Opisane w kryształach oddziaływania prezentują oddziaływania typu dipol...kwadrupol molekularny.²⁴⁶ W sieci krystalicznej obserwujemy również oddziaływania π - π pomiędzy równolegle ułożoną cząsteczką perfluorobenzenu (C50-C55 zlokalizowana u dołu Schematu 107), a podstawnikiem mezytylowym liganda NHC, ale odległość pomiędzy ich centroidami stanowiła nieco większy dystans = 3,870 Å.



Schemat 107. Rysunek ORTEP oraz numeracja kompleksu **Gru-II** krystalizowanego z C_6F_6 . Elipsoidy termiczne prezentowane są na poziomie 30% prawdopodobieństwa. Dla przejrzystości schemat nie zawiera atomów wodoru. (Reprodukcja pochodząca z publikacji [228] umieszczona za zgodą wydawnictwa Wiley-VCH).

W tabeli 12 dokonałem porównania kryształów otrzymanych przeze mnie w krystalizacji kompleksu **Gru-II** z czystego C_6F_6 (strukturalna analiza rentgenograficzna została umieszczona

246 Publikacje opisujące oddziaływania anionów z ubogimi w elektrony pierścieniami aromatycznymi: a) I. Alkorta, I. Rozas, J. Elguero, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4687–4691; b) A. Frontera, D. Quinero, A. Costa, P. Ballester, P. M. Dey, *New J. Chem.*, **2007**, 31, 556–560.

w bazie CCDC pod nr 782769)²²⁸ oraz kryształów kompleksu **Gru-II** wykrystalizowanego z układu rozpuszczalników pentan/CH₂Cl₂ (CIF rentgenowskiej analizy strukturalnej został znaleziony w bazie krystalograficznej CCDC 161995 oraz w literaturze).²⁴⁷ Ułożenie przestrzenne cząsteczki kompleksu **Gru-II** w zmierzonym kryształce jest typowe dla (pre)katalizatorów metatezy zawierających fosfinę. Podstawnik alkilidenowy jest ułożony równoległe do pierścienia mezytylowego, odległość pomiędzy centroidami fragmentu benzylidenowego, a podstawnikiem mezytylowym wynosi 3,799 Å. W przypadku analizy kryształów kompleksów typu Hoveydy, fragment benzylidenowy zawsze ułożony był prostopadle do podstawników mezytylowych liganda NHC.

W tabeli 12 oznaczyłem kolorem niebieskim wartości długości wiązań (Å) oraz kątów (°) w sieci krystalicznej, które różnią się nieznacznie od siebie w pomiarach obu kryształów otrzymanych z różnych układów rozpuszczalników.

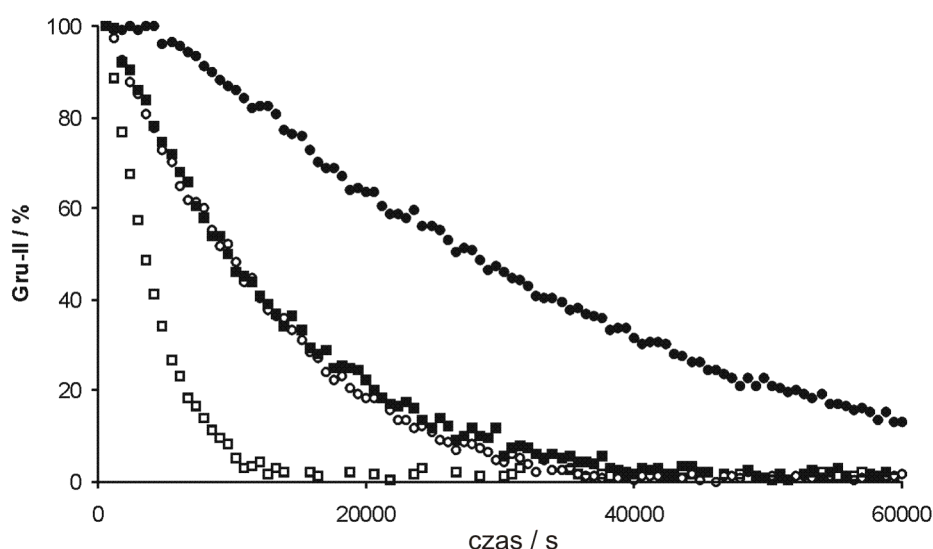
Tabela 12. Porównanie długości wybranych wiązań [Å] oraz kątów [°] kompleksu **Gru-II**

Gru-II +C ₆ F ₆ (CCDC 782769)	Długość wiązania [Å]	Gru-II +CH ₂ Cl ₂ (CCDC 161995)
2.082(3)	Ru(1)-C(1)	2.085(2)
1.839(3)	Ru(1)-C(22)	1.835(2)
2.423(1)	Ru(1)-P(1)	2.4245(5)
2.391(1)	Ru(1)-Cl(1)	2.3988(5)
2.385(1)	Ru(1)-Cl(2)	2.3912(5)
Gru-II +C ₆ F ₆ (CCDC 782769)	Kąty wiązań walencyjnych [°]	Gru-II +CH ₂ Cl ₂ (CCDC 161995)
99.99(14)	C(22)-Ru(1)-C(1)	100.24(8)
163.91(10)	C(1)-Ru(1)-P(1)	163.73(6)
128.1(2)	Ru(1)-C(1)-N(1)	128.08(14)
125.0(2)	Ru(1)-C(1)-N(2)	123.90(14)
167.77(3)	Cl(1)-Ru(1)-Cl(2)	167.71(2)
128.9(3)	C(1)-N(1)-C(4)	127.74(16)
128.2(3)	C(1)-N(2)-C(13)	128.39(16)
137.7(3)	C(23)-C(22)-Ru(1)	136.98(16)

²⁴⁷ J. A. Love, M. S. Sanford, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 10103–10109.

2.3.7. Badanie stabilności kompleksów Grubbsa w roztworach perfluorobenzenu

W czasie krystalizacji kompleksów **Gru-II** z czystego roztworu perfluorobenzenu niezbędnych do pomiaru rentgenostrukturalnego zaobserwowałem nieoczekiwanie niską stabilność tego (pre)katalizatora w C_6F_6 . Znając jednocześnie wysokie wydajności reakcji metatezy z udziałem trudnych substratów katalizowanych kompleksami **Gru-II** w perfluorobenzenu, byłem zaskoczony obserwacją niższej stabilności tych (pre)katalizatorów w czystym C_6F_6 . Powiązałem te fakty z możliwością przyspieszenia etapu inicjacji (pre)katalizatora **Gru-II** na drodze dysocjacji tricykloheksylofosfiny i utworzenia 14-elektronowej, aktywnej katalitycznie cząsteczki propagującej metatezę.⁷⁶ Rozkład katalizatora w roztworze jest natomiast konsekwencją braku olefiny, która w reakcji natychmiast jest konsumowana przez katalizator metatezy w cyklu katalitycznym. W celu potwierdzenia mojej obserwacji oraz ilościowej analizy tego zjawiska postanowiłem zbadać je za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego fosforu (^{31}P NMR).



Schemat 108. Badanie stabilności kompleksu **Gru-II** w roztworach perfluorobenzenu (Reprodukcja pochodząca z publikacji [228] umieszczona za zgodą wydawnictwa Wiley-VCH)

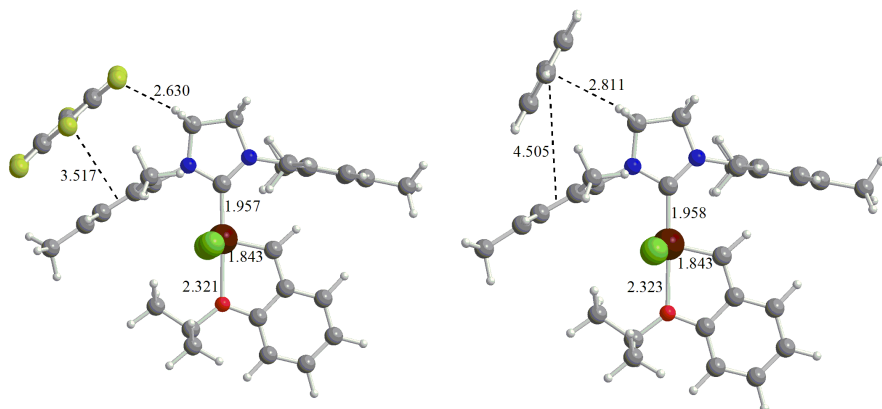
W tym celu we współpracy z dr hab. Jackiem Wójcikiem i dr Konradem Zdanowskim mierzyłem zanik charakterystycznego sygnału jądra fosforu pochodzącego od liganda fosfinowego kompleksu **Gru-II** w ^{31}P NMR ($\delta = 29$ ppm) w funkcji czasu. Zanikowi sygnału odpowiadającego kompleksowi **Gru-II** towarzyszyło powstawanie nowych sygnałów przy $\delta = 10$ ppm (Cy_3P), $\delta = 48$ ppm ($Cy_3P=O$) oraz innych niezidentyfikowanych. Wykonano trzy serie pomiarów (w temperaturach 30, 40 oraz 50°C) w dwóch roztworach (w czystym $ClCD_2CD_2Cl$ oraz w mieszaninie $C_6F_6/ClCD_2CD_2Cl$, v/v = 4:1) zawierających 10 mM kompleksu **Gru-II**. Na schemacie 108 zaprezentowałem pomiary rozpadu **Gru-II** w czasie: (●) w $ClCD_2CD_2Cl$ w 30°C, (◐)

w $\text{ClCD}_2\text{CD}_2\text{Cl}$ w 50°C , (■) w $\text{C}_6\text{F}_6/\text{ClCD}_2\text{CD}_2\text{Cl}$ ($v/v = 4:1$) w 30°C oraz (□) w $\text{C}_6\text{F}_6/\text{ClCD}_2\text{CD}_2\text{Cl}$ ($v/v = 4:1$) w 50°C . Okres połowicznego rozpadu **Gru-II** w zaprezentowanym eksperymencie dla roztworów $\text{ClCD}_2\text{CD}_2\text{Cl}$ odpowiednio w temperaturze 30°C wynosił 470 min, a w temperaturze 50°C wynosił 170 min. W roztworach zawierających perfluorobenzen okres połowicznego rozpadu wynosił odpowiednio w temperaturze 30°C 160 min, a w temperaturze 50°C tylko 60 min.

Pomiary eksperymentalne z wykorzystaniem magnetycznego rezonansu jądrowego sugerują, że istotnie aromatyczne rozpuszczalniki fluorowane mogą przyspieszać dysocjację fosfiny z (pre)katalizatorów typu Grubbsa. Poza tym powstająca 14-elektronowa cząsteczka aktywnego katalizatora może być w roztworze stabilizowana na drodze oddziaływań π - π pomiędzy ubogą w elektrony cząsteczka rozpuszczalnika, a bogatym w elektrony podstawnikiem mezytylowym, przez co pozostaje dłużej aktywna. Istnieje również możliwość, że aktywna cząsteczka katalizatora jest stabilizowana poprzez bezpośrednie oddziaływania rutenu z rozpuszczalnikiem. W kolejnym akapicie przeprowadzam dyskusję na ten temat.

2.3.8. Obliczenia oddziaływań kompleksów rutenu z rozpuszczalnikami

W celu przeprowadzenia analizy wpływu rozpuszczalników oraz energii oddziaływań medium reakcyjnego na kompleksy rutenu w metatezie olefin nawiązaliśmy współpracę ze specjalistą z obszaru obliczeń reakcji chemii metaloorganicznej, prof. Luigi Cavallo.



Schemat 109. Optymalizowana DFT struktury kompleksu **Hov-II** w obecności C_6F_6 oraz C_6H_6
(Reprodukcja pochodząca z publikacji [228] umieszczona za zgodą wydawnictwa Wiley-VCH)

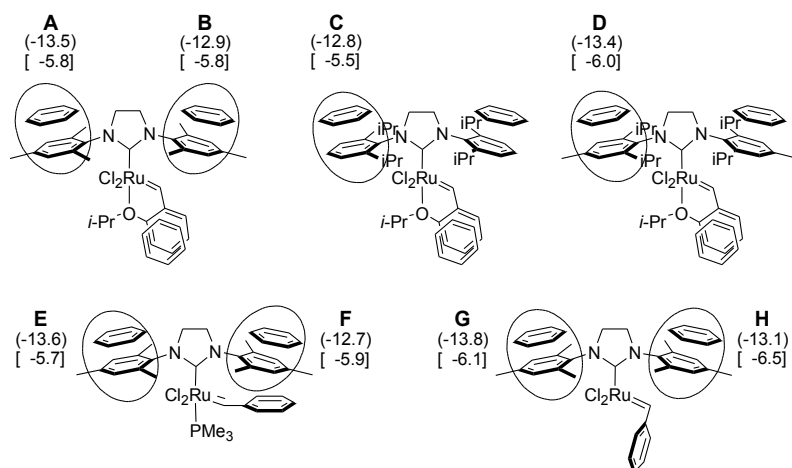
W pierwszej kolejności przeprowadził on optymalizację DFT geometrii kompleksu **Hov-II** oddziaływającego z cząsteczką perfluorobenzenu oraz benzenu (Schemat 109). Posiadając wcześniej otrzymane wyniki pomiarów rentgenostrukturalnych (rozdział 2.3.6) mogłem porównać bezpośrednio dane eksperymentalne z obliczonymi za pomocą oprogramowania Gaussian 09

z wykorzystaniem funkcjonału M06L. Obliczenia wykazały doskonałą zbieżność z danymi eksperymentalnymi. Dla kompleksu **Hov-II** z cząsteczką perfluorobenzenu obliczono optymalną strukturę wykazującą oddziaływania na drodze „ π -stakingu” (Schemat 109). Odległość pomiędzy równoległe ułożonymi pierścieniami mezytylowym a perfluorobenzenem wynosiła 3,52Å, podczas gdy dla takiego samego oddziaływania w kryształach odnotowano odległość 3,59Å. Zastąpienie perfluorobenzenu benzenem w optymalizowanej strukturze kompleksu **Hov-II** spowodowało przesunięcie i przechylenie pierścienia aromatycznego oraz zwiększenie odległości do podstawnika mezytylowego aż do 4,51Å (Schemat 109). Spowodowane jest to zmianą charakteru i znaku momentu kwadrupolowego pierścienia aromatycznego. Dla benzenu i mezytylenu znak momentu kwadrupolowego jest dodatni, a dla perfluorobenzenu elektroujemne atomy fluoru wywołują ujemny moment kwadrupolowy. Z tego względu dla jednego układu obserwujemy oddziaływania „ π -stakingu”, a dla drugiego układu T-kształtny kompleks typu C–H... π lub „przesunięty staking”.²⁴²

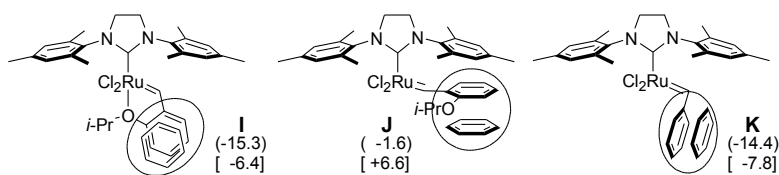
Obliczenia energii oddziaływania rozpuszczalnika aromatycznego z cząsteczką kompleksów rutenu wykonano dla: (pre)katalizatora Hoveydy, kompleksów typu Grubbsa oraz 14-elektronowych cząsteczek katalizatorów (Schemat 110). Obliczono oddziaływania benzenu i perfluorobenzenu z dwoma podstawnikami mezytylowymi liganda NHC kompleksu **Hov-II** (struktury A i B, Schemat 110). Dla perfluorobenzenu energia oddziaływań wynosi odpowiednio 13,5 oraz 12,9 kcal·mol⁻¹, podczas gdy dla benzenu energia oddziaływań z obydwoma pierścieniami mezytylowymi wynosi 5,8 kcal·mol⁻¹. Zmieniono następnie zatłoczenie steryczne liganda NHC na bardziej zabudowany pierścień aromatyczny znajdujący się w ligandzie NHC (SIPr = 1,3-bis(2,6-diisopropylfenyl)-2-imidazoliden) w kompleksie typu Hoveydy (struktury typu C i D, Schemat 110). W przypadku perfluorobenzenu obliczono energię oddziaływań wynoszącą 12,8 oraz 13,4 kcal·mol⁻¹, podczas gdy dla benzenu energia wynosiła 5,5, oraz 6,0 kcal·mol⁻¹. Obliczono następnie energię oddziaływań liganda NHC (SIMes = 1,3-bis(2,4,6-trimetylofenyl)-2-imidazoliden) z benzenem i heksafluorobenzenem w (pre)katalizatorze typu Grubbsa (E i F) oraz z 14-elektronową cząsteczką katalityczną (G i H, Schemat 110). Energia oddziaływania perfluorobenzenu z pierścieniami mezytylowymi (pre)katalizatora typu Grubbsa wynosi 13,6 oraz 12,7 kcal·mol⁻¹, a w przypadku benzenu odpowiednio 5,7 oraz 5,9 kcal·mol⁻¹ (E i F). Następnie obliczono energię oddziaływania pierścienia mezytylowego katalizatora z rozpuszczalnikiem po oddysocjowaniu fosfiny, które wynosiły dla C₆F₆ 13,8 oraz 13,1 kcal·mol⁻¹, a dla C₆H₆ 6,1 oraz 6,5 kcal·mol⁻¹ (G i H). Kolejnym etapem obliczeń było określenie energii

oddziaływań rozpuszczalnika z podstawnikiem benzylidenowym kompleksu Hoveydy oraz Grubbsa (I, J oraz K, Schemat 110). Oddziaływania rozpuszczalnika z fragmentem benzylidenowym (pre)katalizatorem **Hov-II** (I) oraz benzylidenem kompleksu **Hov-II** (J) po dysocjacji fragmentu eterowego pozwoliło określić wpływ rozpuszczalnika na etap inicjacji (pre)katalizatora. Różnica energetyczna oddziaływania rozpuszczalnika z (pre)katalizatorem oraz 14-elektronową cząsteczką aktywną określa „koszty energetyczne” dysocjacji. Dysocjacja kompleksu **Hov-II** w benzenie wynosi $13,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ a natomiast w perfluorobenzenie $13,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Rozpuszczalnik nieznacznie wspomaga więc etap inicjacji kompleksów typu Hoveydy. Niezależne obliczenia etapu inicjacji (pre)katalizatora **Hov-II** bez uwzględnienia rozpuszczalnika określiły, że energia niezbędna do rozerwania wiązania $\text{O}\cdots\text{Ru}$ wynosi $16,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Dla kompleksu typu Grubbsa energia oddziaływania rozpuszczalnika i fragmentu benzylidenowego wynosi odpowiednio w C_6F_6 $14,4$ oraz w C_6H_6 $7,8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (K, Schemat 110).

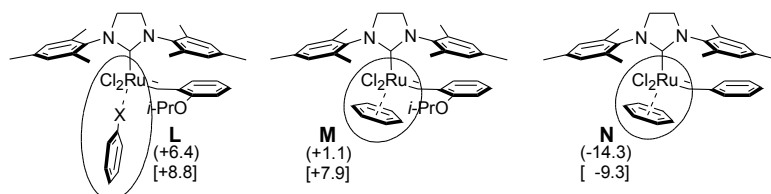
Oddziaływanie $\text{C}_6\text{F}_6/\text{C}_6\text{H}_6$ z ligandem NHC



Oddziaływanie $\text{C}_6\text{F}_6/\text{C}_6\text{H}_6$ z podsawnikiem alkilidennym



Oddziaływanie $\text{C}_6\text{F}_6/\text{C}_6\text{H}_6$ z ruteniem



Schemat 110. Obliczone struktury, oraz energie oddziaływań pomiędzy kompleksami rutenu a perfluorobenzenem (C_6F_6) oraz benzenem [C_6H_6] w $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Reprodukcja pochodząca z publikacji [228] umieszczona za zgodą wydawnictwa Wiley-VCH)

Na koniec obliczeń chcieliśmy sprawdzić wpływ bezpośrednich oddziaływań atomu rutenu 14-elektronowej cząsteczki aktywnej katalizatora z rozpuszczalnikiem (L, M, N, Schemat 110). Oddziaływania rozpuszczalnika z rutenem w zdysocjowanym kompleksie **Hov-II** poprzez interakcje Ru...F lub Ru...H nieznacznie różnią się energetycznie od siebie i wynoszą: 6,4 oraz 8,8 kcal·mol⁻¹ (L). Następnie policzono jak kompleks **Hov-II** oddziałuje z rozpuszczalnikiem aromatycznym. Dla benzenu energia interakcji wynosiła 1,1 a dla perfluorobenzenu 7,9 kcal·mol⁻¹ (M). Oddziaływania te nie są więc faworyzowane w roztworze, ale pośrednio mogą kompensować energię niezbędną do inicjacji (pre)katalizatora. Analogiczna 14-elektronowa pochodna benzylidenu wywodząca się z kompleksu **Gru-II** oddziałuje z rozpuszczalnikiem ze znacznie wyższymi energiami, odpowiednio z perfluorobenzenem 14,3 oraz z benzenem 9,3 kcal·mol⁻¹.

Wyniki prac obliczeniowych pozwalają przypuszczać, że rozpuszczalniki aromatyczne mają znaczący wpływ na (pre)katalizatory rutenowe drugiej generacji, zarówno na etapie inicjacji, jak również w czasie propagacji metatezy olefin.

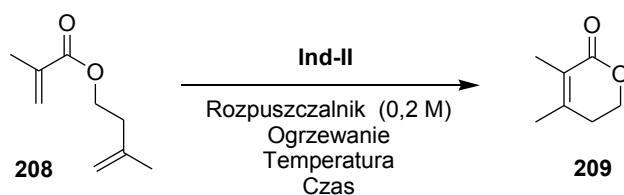
2.4. Badanie trudnych reakcji metatezy wspomaganych promieniowaniem mikrofalowym

W kolejnym etapie badań laboratoryjnych skupiłem swoją uwagę na najbardziej wymagających reakcjach metatezy olefin, dla których chciałem sprawdzić, czy istnieje efekt synergiczny pomiędzy aromatycznymi rozpuszczalnikami fluorowanymi, a ogrzewaniem reakcji w reaktorze mikrofalowym (zamiast tradycyjnego ogrzewania termicznego).

2.4.1. Badane reakcje RCM

W pierwszej kolejności wybrałem do badań reakcji metatezy w reaktorze mikrofalowym jako substrat modelowy dien **208**, którego cyklizacja RCM prowadzi do 6-członowego laktonu **209**. Dien **208** zawiera resztę kwasu metakrylowego (geminalnie dipodstawione α,β -sprężone wiązanie podwójne C=C), a dodatkową trudność w tworzeniu produktu **209** w reakcji RCM stanowi tworzenie czteropodstawionego wiązania podwójnego C=C (Schemat 111). Lakton **209** jest naturalnie występującym związkiem zapachowym w liściach tytoniu.^{248a} Szkielet tego typu jest szeroko rozpowszechnionym w naturze, dlatego jego synteza skupia uwagę chemików syntetyków.²⁴⁸ Niemniej jednak wydajności znanych reakcji otrzymywania związku **209** w procesie RCM są niskie, i to pomimo zastosowania znacznych ilości (pre)katalizatora (Tabela 13).

²⁴⁸ a) A. D'Annibale, L. Ciaralli, M. Bassetti, C. Pasquini, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6067–6074; b) K. F. Eidman, B. S. MacDougall, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 9513–9516; c) Y. S. Rao, *Chem. Rev.*, **1976**, 76, 625–694.



Schemat 111. Trudna reakcja RCM otrzymywania laktonu **209**

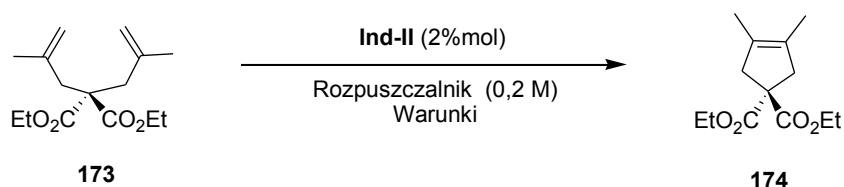
Reakcje zostały wykonane przeze mnie przy użyciu fiolek dedykowanych do reaktora mikrofalowego firmy CEM. Reakcje zostały przeprowadzone pod argonem w szczelnie zamkniętych fiolkach, z tego względu możliwe było prowadzenie reakcji znacznie powyżej temperatury wrzenia rozpuszczalnika, co jest powszechnie stosowaną praktyką w prowadzeniu reakcji wspomaganych promieniowaniem mikrofalowym. Roztwór substratu przed reakcją został odtleniony za pomocą strumienia suchego argonu.

Dyskusję nad poszukiwaniem optymalnych warunków reakcji otrzymywania laktonu **209** rozpoczynam od cytowania rezultatu znanego w literaturze (Tabela 13). Zaplanowany związek został otrzymany z niską wydajnością 40%, gdy reakcja była prowadzona przez 48 godzin we wrzącym chlorku metylenu przy użyciu 20%mol kompleksu **Gru-II** (wiersz 1). Pierwszą reakcję wykonałem przy zastosowaniu inicjatora metatezy **Ind-II** (2%mol) w benzenie-*d*₆ w temperaturze 100°C przez 48 godzin, jednak nie obserwowałem postępu reakcji (wiersz 2). W kolejnym eksperymencie zastosowałem perfluorobenzen w 100°C, **Ind-II** (2%mol) i już po 15 min obserwowałem 15% konwersji w kierunku oczekiwanego produktu **208** (wiersz 3). Zmiana warunków ogrzewania z klasycznego na mikrofalowe w perfluorobenzenie zwiększyła konwersję do 31% (wiersz 4). Kolejną modyfikacją była zmiana perfluorobenzenu na perfluorotoluen, reakcję przeprowadziłem w 120°C z **Ind-II** (2%mol) z użyciem łaźni olejowej z mieszadłem magnetycznym, w wyniku czego osiągnąłem 33% konwersji (wiersz 5). Następnie w perfluorotoluenie zmieniłem ogrzewanie na reaktor mikrofalowy, przez co konwersja reakcji sięgnęła aż 57% (wiersz 6). Ostatnią próbą było sprawdzenie, jaką konwersję osiągnie reakcja gdy powtórzę cykl reakcyjny dwukrotnie. Prowadząc reakcję z udziałem kompleksu **Ind-II** (2×2%mol) w czasie 2×15 min, osiągnąłem konwersję 81%, oraz dobrą wydajność wyizolowanego analitycznie czystego produktu 80% (wiersz 7).

Tabela 13. Wyniki reakcji RCM otrzymywania laktonu **209**

L.p.	(Pre)katalizator (Ilość)	Rozpuszczalnik (Stężenie)	Warunki	Konwersja (Wydajność)
1.	Gru-II (20%mol)	CH ₂ Cl ₂ (0,01 M)	40°C, 48 h	(40%)
2.	Ind-II (2%mol)	C ₆ D ₆ (0,2 M)	100°C, 48 h	0%
3.	Ind-II (2%mol)	C ₆ F ₆ (0,2 M)	100°C, 15 min	15%
4.	Ind-II (2%mol)	C ₆ F ₆ (0,2 M)	100°C, 15 min, MW (200 W)	31%
5.	Ind-II (2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,2 M)	120°C, 15 min	33%
6.	Ind-II (2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,2 M)	120°C, 15 min, MW (200 W)	57%
7.	Ind-II (2×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,2 M)	120°C, 2×15 min, MW (200 W)	81% (80%)

Zachęcony powodzeniem pierwszej przebadanej reakcji metatezy w reaktorze mikrofalowym postanowiłem wrócić do dobrze znanego dienu modelowego **173** (Schemat 112). Reakcja RCM prowadząca do produktu **174** została wykonana w C₆D₆ oraz C₆F₆, zarówno w reaktorze mikrofalowym jak również w tradycyjnych warunkach ogrzewania w łaźni olejowej. Zastosowałem kompleks **Ind-II** (2%mol) do badanej reakcji metatezy, a następnie ogrzewałem w 100°C przez 5 min. Wydłużenie okresu prowadzenia reakcji nie skutkowało podwyższeniem konwersji, co świadczyło o szybkiej degradacji katalizatora w warunkach reakcji.



Warunki	Termiczne, 100°C, 5 min C ₆ D ₆	Mikrofalowe (200 W), 100°C, 5 min C ₆ D ₆	Termiczne, 100°C, 5 min C ₆ F ₆	Mikrofalowe (200 W), 100°C, 5 min C ₆ F ₆
Konwersja	23%	29%	63% 100%	66% 100%

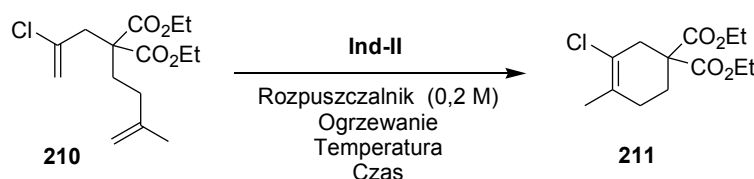
Ind-II (2 mol%)
5 min

Schemat 112. Reakcja RCM otrzymywania produktu **174**

Eksperymenty wykonane dla reakcji w benzenie-*d*₆ przy wykorzystaniu tradycyjnego oraz mikrofalowego ogrzewania pozwoliły osiągnąć zbliżoną konwersję, odpowiednio 23% oraz 29%. Podobnie konwersje reakcji RCM wykonanych w perfluorobenzenie nie różnią się znacznie od siebie, gdy były ogrzewane tradycyjnie lub mikrofalowo (konwersja dienu **173** w cyklizacji RCM wynosi odpowiednio 63% oraz 66%). W reakcji w perfluorobenzenie po pierwszym cyklu

katalitycznym dodałem świeżą porcję kompleksu **Ind-II** (2%mol) i kontynuowałem ogrzewanie przez kolejne 5 min, dzięki czemu osiągnąłem pełną konwersję reakcji w przypadku ogrzewania tradycyjnego oraz mikrofalowego.

Kolejnym związkiem modelowym, który postanowiłem przebadać w reakcji RCM był dien **210** (Schemat 113). Cyklizacja RCM prowadziła do pochodnej z czteropodstawionym wiązaniem podwójnym C=C zawierającym atom chloru. Jest to niezwykle wymagająca reakcja metatezy, którą w literaturze można spotkać w nielicznych artykułach.²⁴⁹



Schemat 113. Cyklizacja RCM prowadząca do chlorowcowanej olefiny **211**

Badania reakcji RCM otrzymywania związku **211** (Tabela 14) rozpocząłem od wykonania eksperymentu w toluenie-*d*₈ ogrzewając mieszaninę w łaźni olejowej w temperaturze 120°C przez 24 godziny. Cyklizację katalizowałem kompleksem **Ind-II** (2%mol). Oczekiwany produkt **211** otrzymałem z niską konwersją (zaledwie 35%).

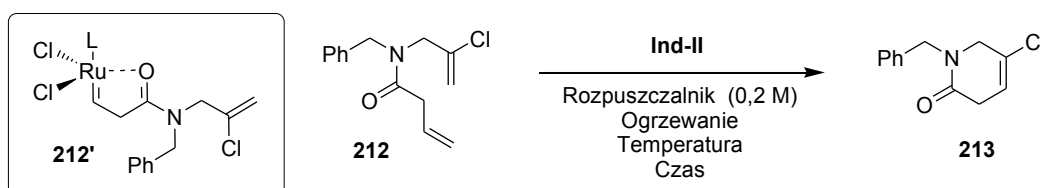
Tabela 14. Wyniki reakcji RCM otrzymywania produktu **211**

L.p.	(Pre)katalizator (Ilość)	Rozpuszczalnik	Warunki	Konwersja (Wydajność)
1.	Ind-II (2%mol)	C ₆ D ₅ CD ₃	120°C, 24 h	35%
2.	Ind-II (2%mol)	C ₆ D ₆	100°C, 10 min, MW (200 W)	15%
3.	Ind-II (2%mol)	C ₆ F ₆	100°C, 10 min, MW (200 W)	34%
4.	Ind-II (2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃	120°C, 10 min, MW (200 W)	50%
5.	Ind-II (2×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃	120°C, 2×10 min, MW (200 W)	82% (78%)

W kolejnym eksperymencie RCM zastosowałem benzen-*d*₆ w temperaturze 100°C w reaktorze mikrofalowym (200 W) przez 10 min osiągając zaledwie 15% konwersji dienu **210** do oczekiwanego produktu **211** (wiersz 2). Następnie w badanej reakcji RCM zmieniłem rozpuszczalnik na perfluorobenzen, pozostawiając warunki reakcji bez zmian, co pozwoliło podwyższyć konwersję do 34% (wiersz 3). W kolejnym eksperymencie postanowiłem użyć jako

²⁴⁹ a) D. E. White, I. C. Stewart, R. H. Grubbs, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 810–811; b) M. Gatti, E. Drinkel, L. Wu, I. Pusterla, F. Gaggia, R. Dorta, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 15179–15181; c) D. E. White, I. C. Stewart, B. A. Seashore-Lodlow, R. H. Grubbs, B. M. Stolz, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4668–4686.

rozpuszczalnik perfluorotoluen i zwiększyć temperaturę w reaktorze mikrofalowym do 120°C, prowadząc reakcję RCM przez 10 min z (pre)katalizatorem **Ind-II** (2%mol). W reakcji tej osiągnąłem zwiększoną konwersję do 50% (wiersz 4). W celu oceny preparatywnej skuteczności reakcji RCM w perfluorotoluenie (**Ind-II** [2×2%mol], 120°C, 2×10 min, MW [200 W]), ostatni eksperyment postanowiłem przeprowadzić powtarzając protokół reakcji w warunkach mikrofalowych. W reakcji tak przeprowadzonej w reaktorze mikrofalowym osiągnąłem wysoką konwersję substratu **210** (82%), oraz dobrą wydajność czystego analitycznie produktu **211**, która wynosiła 78% (wiersz 5).



Schemat 114. Trudna reakcja RCM otrzymywania laktamu **213**

Ostatnim związkiem modelowym w reakcji RCM, dla którego przebadalem wpływ prowadzenia reakcji w reaktorze mikrofalowym było otrzymywanie 6-członowego laktamu **213** (Schemat 114). Substrat **212** posiadał w swojej budowie polarne ugrupowanie amidowe (przez co możliwe było chelatowanie 14-elektronowej cząsteczki katalitycznej **212'**), oraz chloropodstawione wiązanie podwójne. Oba te elementy składają się na fakt, że związek ten okazał się bardzo wymagającym substratem dla reakcji RCM (Tabela 15).

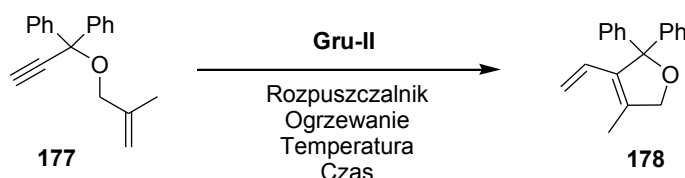
Tabela 15. Wyniki reakcji RCM otrzymywania laktamu **213**

L.p.	(Pre)katalizator (Ilość)	Rozpuszczalnik (Stężenie)	Warunki	Konwersja (Wydajność)
1.	Ind-II (6%mol)	C ₆ D ₅ CD ₃ (0,2 M)	100°C, 24 h	0%
2.	Ind-II (3×2%mol)	C ₆ F ₆ (0,2 M)	100°C, 3×5 min	29%
3.	Ind-II (3×2%mol)	C ₆ F ₆ (0,2 M)	100°C, 3×5 min, MW (200 W)	69% (61%)

Pierwszy eksperyment z udziałem dienu **212** wykonany w toluenie-*d*₈ (Tabela 15) ogrzewanym w temperaturze 100°C przez 24 godziny przy zastosowaniu kompleksu **Ind-II** (6%mol) wykazał brak postępu reakcji (wiersz 1). Gdy natomiast reakcję RCM katalizowaną kompleksem **Ind-II** (3×2%mol) wykonałem w perfluorobenzenie ogrzewając w łaźni olejowej w temperaturze 100°C w czasie 3×5 min, osiągnąłem niską konwersję 29% (wiersz 2). Z kolei jedynie zmiana ogrzewania na warunki mikrofalowe pozwoliła osiągnąć w cyklizacji RCM otrzymywania laktamu **213** dobrą konwersję 69% z wydajnością czystego analitycznie produktu 61% (wiersz 3).

2.4.2. Badania reakcji cykloizomeryzacji alkeninów

W kolejnej serii eksperymentów chciałem sprawdzić wpływ aromatycznych rozpuszczalników fluorowanych oraz ogrzewania mikrofalowego w trudnych reakcjach cykloizomeryzacji alkeninów. Pierwszym przetestowanym substratem w tych reakcjach był związek **177** prowadzący w reakcji metatezy do dienu o konfiguracji egzo **178**.¹³⁴



Schemat 115. Reakcja cykloizomeryzacji otrzymywania cyklicznego dienu **178**

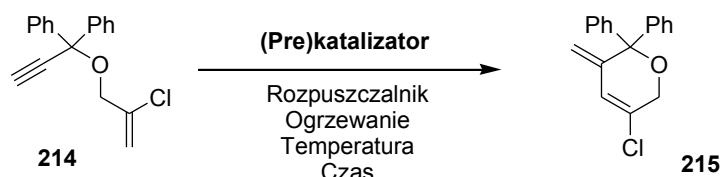
Alkenin **177** został przeze mnie przebadany już w rozdziale 2.2.4, pierwszy wynik reakcji w Tabeli 16 został zaczerpnięty natomiast z literatury.⁷⁷ Autorzy wykonali reakcję w toluenie w czasie 14 godzin przy zastosowaniu optymalnego dla niej (pre)katalizator metatezy **Gru-II** (5%mol), otrzymując czysty produkt **178** z dobrą wyizolowaną wydajnością 73%. Z tego względu w pierwszym porównawczym eksperymencie postanowiłem zastosować do badanej reakcji kompleks **Gru-II** (5%mol) w perfluorotoluenu w temperaturze 120°C w czasie 24 godzin (ogrzewanie w łaźni olejowej w zamkniętej fiolce), otrzymałem w ten sposób 80% konwersji substratu **177** do oczekiwanego produktu **178** (wiersz 2). Następnie przeprowadziłem analogiczną reakcję w reaktorze mikrofalowym z kompleksem **Gru-II** (2×2%mol) w skróconym czasie (2×5 min) osiągając zbliżoną konwersję 79% oraz wydajność czystego analitycznie produktu 75%.

Tabela 16. Wyniki reakcji cykloizomeryzacji prowadzącej do dienu **178**

L.p.	(Pre)katalizator (Ilość)	Rozpuszczalnik (Stężenie)	Warunki	Konwersja (Wydajność)
1.	Gru-II (5%mol)	C ₆ H ₅ CH ₃ (0,02 M)	70°C, 14 h	(73%)
2.	Gru-II (5%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,2 M)	120°C, 24 h	80%
3.	Gru-II (2×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,2 M)	120°C, 2×5 min, MW (200 W)	79% (75%)

Wyniki te demonstrowają, że dla cykloizomeryzacji substratu **177** nie był widoczny synergiczny wpływ aromatycznych rozpuszczalników fluorowanych z promieniowaniem mikrofalowym. Bez wątpliwości korzystny wpływ zastosowania reaktora mikrofalowego w przebadanej reakcji ujawnia się w skróconym czasie oraz nieznacznym obniżeniu ilości użytego (pre)katalizatora rutenowego wymaganego do prowadzenia cykloizomeryzacji trudnych alkeninów.

Następnym wyselekcjonowanym substratem do reakcji cykloizomeryzacji alkeninów został związek **214** zawierający chlor przy wiązaniu podwójnym C=C (Schemat 116). Substrat ten wcześniej testowany w zespole Greli okazał się być nieaktywny w klasycznych warunkach reakcji metatezy (wiersz 1 w Tabeli 17).²⁵⁰



Schemat 116. Reakcja cykloizomeryzacji otrzymywania cyklicznego dienu **215**

W pierwszym eksperymencie postanowiłem wykonać reakcję w toluenie w temperaturze w 120°C przez 24 godziny (zamknięta fiolka) stosując kompleks **Ind-II** (10%mol). Niestety nie obserwowałem postępu reakcji (wiersz 2). Następnie do reakcji zastosowałem perfluorobenzen w temperaturze 120°C w reaktorze mikrofalowym w czasie 2×15 min, używając kompleksu **Ind-II** (2×5%mol). Dla tej reakcji odnotowałem widoczną konwersję substratu **214** do produktu **215** (wiersz 3), całkiem nieoczekiwanie okazało się, że produktem reakcji jest cykliczny dien o konfiguracji *endo*.⁹⁹

Tabela 17. Wyniki reakcji cykloizomeryzacji prowadzącej do dienu **215**

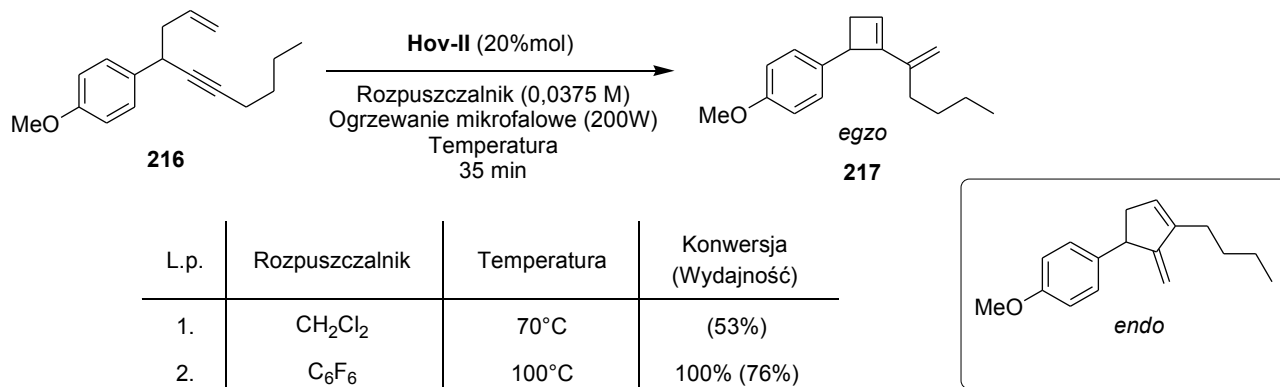
L.p.	(Pre)katalizator (Ilość)	Rozpuszczalnik (Stężenie)	Warunki	Konwersja (Wydajność)
1.	Ind-II (10%mol)	CH ₂ Cl ₂ (0,01 M)	40°C, 24 h	0%
2.	Ind-II (10%mol)	C ₆ H ₅ CH ₃ (0,1 M)	120°C, 24 h	0%
3.	Ind-II (2×5%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,1 M)	120°C, 2×15 min, MW (200 W)	25%
4.	Hov-II (2×5%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,1 M)	120°C, 2×15 min, MW (200 W)	33%
5.	Gre-II (2×5%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,1 M)	120°C, 2×15 min, MW (200 W)	75% (60%)
6.	Gre-II (2×5%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,1 M)	120°C, 2×15 min	17%

W kolejnych eksperymentach stosując reaktor mikrofalowy w tych samych warunkach reakcji w perfluorotoluenu, postanowiłem natomiast użyć kompleksów typu Hoveydy. W reakcji cykloizomeryzacji alkeninu **214** przy użyciu (pre)katalizatora **Hov-II** (2×5%mol) otrzymałem produkt **215** z konwersją 33% (wiersz 4). Następnie użyłem aktywowanego (pre)katalizatora **Gre-II** (2×5%mol) do badanej reakcji, dzięki czemu osiągnąłem wysoką konwersję 75% substratu **214**, a wydajność czystego wydzielonego produktu **215** wynosiła 60% (wiersz 5). Na koniec, w celu

250 V. Sashuk, rozprawa doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, 2006, Warszawa.

porównania wyników reakcji prowadzonej w warunkach reaktora mikrofalowego z warunkami łaźni olejowej dla reakcji cykloizomeryzacji substratu **214**, przeprowadziłem dodatkowy eksperyment (wiersz 6). Reakcja wykonana z zastosowaniem kompleksu **Gre-II** (2×5%mol) w perfluorobenzenie w 120°C (w łaźni olejowej) w czasie 2×15 min pozwoliła osiągnąć jedynie 17% konwersji.

Wybierając kolejny związek modelowy do badania reakcji cykloizomeryzacji kierowałem się najnowszymi doniesieniami literaturowymi na temat syntezy naprężonych związków cyklicznych (Schemat 117).^{170b} Pochodne cyklobutenu są trudne do otrzymania w reakcji metatezy ze względu na jej odwracalny charakter (rozdział 1.4). Cykloizomeryzacja 1,5-alkeninów prowadziła do pochodnej cyklobutenu, ale ze względu na charakter procesu reakcji metatezy enynów (rozdział 1.4.3) nie była ona odwracalna i prawdopodobnie dlatego możliwe było tworzenie produktu **217** w metatezie alkeninów. Drugim powodem dla którego postanowiłem przeprowadzić reakcję metatezy z udziałem substratu **216**, była chęć sprawdzenia czy istotnie związek **217** powstaje jako produkt *egzo*, czy też jako mniej naprężony produkt *endo*.²⁵¹ Z literatury znany był wynik reakcji, w której autorzy zastosowali kompleks **Hov-II** (20%mol) w dichlorometanie w reaktorze mikrofalowym w czasie 35 min w temperaturze 70°C otrzymując produkt **217** z wydajnością 53%.



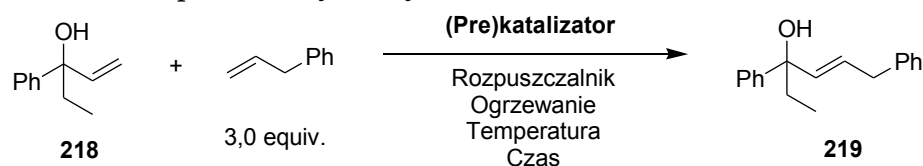
Schemat 117. Reakcja cykloizomeryzacji otrzymywania cyklicznego dienu **217**

Postanowiłem przeprowadzić analogiczną reakcję z tym samym substratem przy tej samej ilości kompleksu **Hov-II** prowadząc transformację przez 35 min w reaktorze mikrofalowym i używając perfluorobenzenu w 100°C. Analiza mieszaniny reakcyjnej wykazała ilościową konwersję reakcji, natomiast izolacja czystego analitycznie produktu pozwoliła osiągnąć wydajność 76%. Dokładna analiza produktu potwierdziła, że w istocie produktem tym był związek **217** wyłącznie o konfiguracji *egzo*.

²⁵¹ K. Grela, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 5504–5507.

2.4.3. Badania reakcji CM

W kolejnych eksperymentach chciałem sprawdzić wpływ fluorowanych rozpuszczalników aromatycznych na trudne reakcje metatezy krzyżowej w warunkach ogrzewania mikrofalowego. Pierwszą reakcją CM, którą postanowiłem przebadać w reaktorze mikrofalowym była reakcja 1-fenylo-1-winyloetanolu (**218**) z 3 równoważnikami allilobenzenu (Schemat 118). Produkt reakcji **219** zawierał dwupodstawione wiązanie podwójne C=C w sąsiedztwie czwartorzędowego węgla allilowego, tego typu zatłoczenie steryczne jest często powodem utrudnionego tworzenia pożądanego produktu w zaplanowanej reakcji.⁹⁰



Schemat 118. Reakcja CM otrzymywania związku **219**

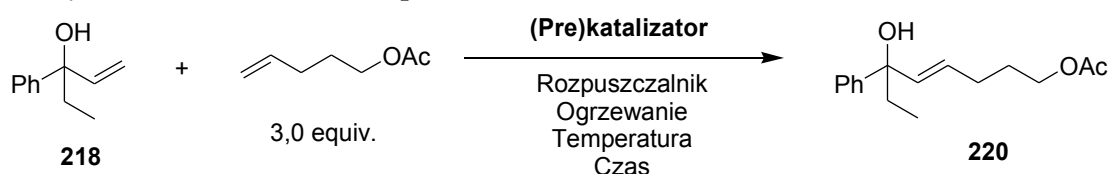
Reakcja ta znana jest z literatury, z tego względu prezentuję jako punkt odniesienia wynik eksperymentu pochodzący z publikacji Grubbsa z 2007 roku (wiersz 1, Tabela 18).^{198b} Reakcja literaturowa została wykonana przy zastosowaniu kompleksu **Hov-II** (5%mol) we wrzącym dichlorometanie w czasie 6 godzin, osiągając wydajność 64%.

Tabela 18. Wyniki reakcji metatezy krzyżowej prowadzącej do alkenu **219**

L.p.	(Pre)katalizator (Ilość)	Rozpuszczalnik (Stężenie)	Warunki	Konwersja (Wydajność)
1.	Hov-II (5%mol)	CH ₂ Cl ₂ (0,25 M)	40°C, 6 h	(64%)
2.	Ind-II (2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 10 min	38%
3.	Ind-II (2×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 2×10 min	59%
4.	Ind-II (3×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 3×10 min	69%
5.	Ind-II (4×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 4×10 min	89%
6.	Ind-II (2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 10 min, MW (200 W)	42%
7.	Ind-II (2×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 2×10 min, MW (200 W)	82%
8.	Ind-II (3×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 3×10 min, MW (200 W)	91% (82%)
9.	Ind-II (4×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 4×10 min, MW (200 W)	98%

Używany przeze mnie (pre)katalizator **Ind-II** w reakcji CM w ilości 2%mol, wymagał minimum trzykrotnego powtórzenia procedury reakcyjnej, a inne warianty prowadzenia reakcji prowadziły do niezadowolających rezultatów (Tabela 18). Reakcję prowadziłem w oktafluorotoluenie

w temperaturze 120°C w reaktorze mikrofalowym przez 10 min/cykl. Reakcje krzyżowej metatezy wykonałem w czasie 4×10 min przy zastosowaniu (pre)katalizatora **Ind-II** (4×2%mol). Konwersję reakcji obliczałem na podstawie spektroskopii ¹H NMR. W pierwszej kolejności zademonstrowałem wyniki jakie osiągnąłem dla badanej reakcji CM w przypadku ogrzewania w łaźni olejowej, dla której osiągnąłem 89% konwersji (wiersze 2-5). Gdy tą samą reakcję wykonałem w reaktorze mikrofalowym osiągnąłem konwersję 98% (wiersze 6-9). Wydajność dla produktu **219** czystego analitycznie wynoszącą 82% uzyskałem powtarzając reakcję w warunkach mikrofalowych w czasie 3×10 min z (pre)katalizatorem **Ind-II** (3×2%mol).



Schemat 119. Reakcja CM otrzymywania związku **220**

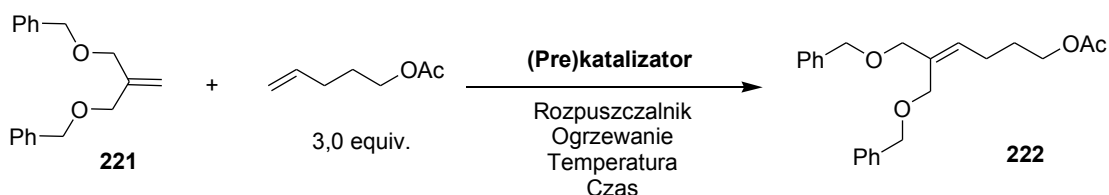
Następnie postanowiłem przetestować olefinę **218** we fluorowanych rozpuszczalnikach aromatycznych w reakcji krzyżowej metatezy z trzema równoważnikami acetoksy-pent-4-enu (Schemat 119), alkenu dobrze reagującego jako partner reakcji CM. Punktem odniesienia zaczerpniętym z literatury była wydajność reakcji CM katalizowanej kompleksem **Hov-II** (5%mol) wykonana we wrzącym dichlorometanie w czasie 6 godzin (wiersz 1, Tabela 19) dla którego uzyskano 70% wydajności produktu **220**.^{198b}

Tabela 19. Wyniki reakcji metatezy krzyżowej prowadzącej do alkenu **220**

L.p.	(Pre)katalizator (Ilość)	Rozpuszczalnik (Stężenie)	Warunki	Konwersja (Wydajność)
1.	Hov-II (5%mol)	CH ₂ Cl ₂ (0,25 M)	40°C, 6 h	(70%)
2.	Ind-II (2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 10 min	61%
3.	Ind-II (2×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 2×10 min	81%
4.	Ind-II (3×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 3×10 min	90%
5.	Ind-II (4×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 4×10 min	95%
6.	Ind-II (2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 10 min, MW (200 W)	71%
7.	Ind-II (2×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 2×10 min, MW (200 W)	86%
8.	Ind-II (3×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 3×10 min, MW (200 W)	95% (86%)
9.	Ind-II (4×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 4×10 min, MW (200 W)	97%

Reakcje metatezy krzyżowej wykonałem w perfluorobenzenie w temperaturze 120°C w czasie 4×10 min przy zastosowaniu (pre)katalizatora **Ind-II** (4×2%mol). Konwersję reakcji obliczałem na podstawie spektroskopii ¹H NMR. Eksperymenty wykonane w łaźni olejowej prowadziły do pożądanego produktu **220** z konwersją 95% (wiersze 2-5). Reakcje przeprowadzone w reaktorze mikrofalowym pozwoliły osiągnąć konwersję 97% (wiersze 6-9, Tabela 19). Wydajność dla produktu **220** czystego analitycznie wynoszącą 86% uzyskałem powtarzając reakcję w warunkach mikrofalowych w czasie 3×10 min z (pre)katalizatorem **Ind-II** (3×2%mol).

W kolejnych eksperymentach postanowiłem wykorzystać jako partnera reakcji metatezy 1,1-dwupodstawione alkeny w reakcjach CM otrzymywania produktów zawierających trójpodstawione wiązanie podwójne. Do reakcji modelowych wyselekcjonowałem dwa symetryczne substraty zawierające 1,1-dipodstawione wiązanie podwójne: 3-benzylloksy-2-benzylloksymetylopropen **221** (Schemat 120) oraz metylenocykloheksan **223** (Schemat 121).



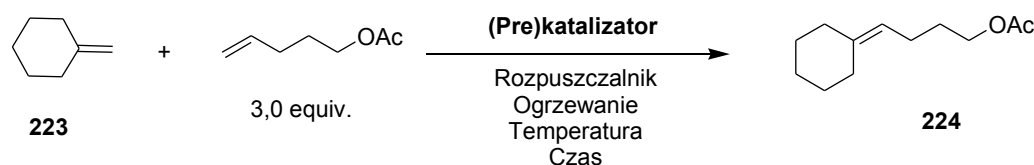
Schemat 120. Reakcja CM otrzymywania związku **222**

Pierwsza wydajność reakcji pochodzi z literatury i zestawiona z moimi eksperymentami demonstruje poziom trudności badanej transformacji metatezy krzyżowej (wiersz 1, Tabela 20).^{198b,230} Wydajność, jaką osiągnęli dla tej reakcji autorzy publikacji wynosi zaledwie 32% przy zastosowaniu kompleksu **Hov-II** (5%mol) we wrzącym dichlorometanie w czasie 24 godzin. W pierwszej kolejności przeprowadziłem eksperymenty z ogrzewaniem w łaźni olejowej używając do każdego cyklu reakcyjnego świeżej porcji (pre)katalizatora **Ind-II** (2%mol). Reakcję przeprowadziłem w oktafluorotoluenie w temperaturze 120°C (wiersze 2-5, Tabela 20) przez 10 min w cyklu reakcyjnym. Procedurę reakcyjną powtórzyłem aż czterokrotnie (łącznie użyłem 8%mol kompleksu rutenu), pomimo to osiągnąłem jedynie 41% konwersji do pożądanego produktu **222** reakcji CM. Analogiczne eksperymenty wykonałem prowadząc reakcję w reaktorze mikrofalowym (wiersze 6-9, Tabela 20), także powtarzając procedurę reakcyjną czterokrotnie. Dzięki zastosowaniu promieniowania mikrofalowego w reakcji metatezy krzyżowej prowadzącej do produktu **222** w perfluorotoluenie, stosując (pre)katalizator **Ind-II** (łącznie 8%mol), osiągnąłem wydajność czystego produktu 62% przy konwersji 67%.

Tabela 20. Wyniki reakcji metatezy krzyżowej prowadzącej do alkenu 222

L.p.	(Pre)katalizator (Ilość)	Rozpuszczalnik (Stężenie)	Warunki	Konwersja (Wydajność)
1.	Hov-II (5%mol)	CH ₂ Cl ₂ (0,25 M)	40°C, 24 h	(32%)
2.	Ind-II (2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 10 min	17%
3.	Ind-II (2×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 2×10 min	25%
4.	Ind-II (3×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 3×10 min	34%
5.	Ind-II (4×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 4×10 min	41%
6.	Ind-II (2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 10 min, MW (200 W)	22%
7.	Ind-II (2×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 2×10 min, MW (200 W)	33%
8.	Ind-II (3×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 3×10 min, MW (200 W)	47%
9.	Ind-II (4×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 4×10 min, MW (200 W)	67% (62%)

Następną badaną przeze mnie reakcją metatezy krzyżowej była reakcja pomiędzy metylenocykloheksanem **223**, a 3 ekwiwalentami 1-acetoksypent-4-enu (Schemat 121). Dyskusję reaktywności rozpoczynam od zacytowania wyniku reakcji pochodzącej z literatury (wiersz 1, Tabela 21).^{198b} Autorzy badaną reakcję CM wykonali stosując kompleks **Hov-II** (5%mol) we wrzącym dichlorometanie w czasie 24 godzin, uzyskując pożądany produkt **224** z dobrą wydajnością 78%.



Schemat 121. Reakcja CM otrzymywania związku 224

Wykonując serię eksperymentów wykorzystałem (pre)katalizator **Ind-II** stosując 2%mol w porcjach na cykl katalityczny trwający 10 min w oktafluorotoluenie w temperaturze 120°C. W pierwszej kolejności powtórzyłem czterokrotnie cykl katalityczny dla reakcji ogrzewanej przy pomocy łaźni olejowej. Dla tak przeprowadzonej reakcji otrzymałem niską konwersję substratów prowadzącą do oczekiwanego produktu **224** wynoszącą 50% (wiersz 2, Tabela 21). Reakcja wykonana w reaktorze mikrofalowym wymagająca 8%mol kompleksu rutenu pozwoliła podwyższyć konwersję do 61% i otrzymać pożądany produkt **224** w czystej postaci z umiarkowaną wydajnością 56% (wiersz 3).

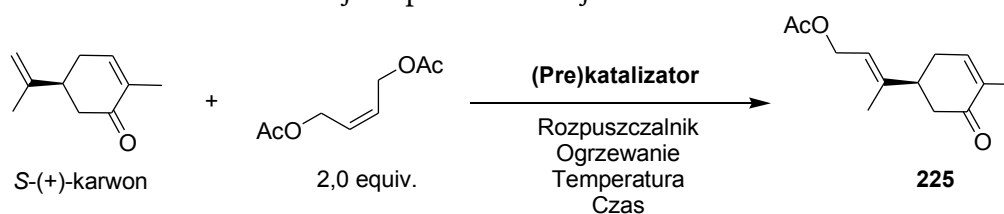
Tabela 21. Wyniki reakcji metatezy krzyżowej prowadzącej do alkenu 224

L.p.	(Pre)katalizator (Ilość)	Rozpuszczalnik (Stężenie)	Warunki	Konwersja (Wydajność)
1.	Hov-II (5%mol)	CH ₂ Cl ₂ (0,25 M)	40°C, 24 h	(78%)
2.	Ind-II (4×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 4×10 min	50%
3.	Ind-II (4×2%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,25 M)	120°C, 4×10 min, MW (200 W)	61% (56%)

Wyniki przeprowadzonych eksperymentów w tym rozdziale sugerują, że każdy substrat i każdą reakcję metatezy należy traktować indywidualnie. Dla większości trudnych procesów metatezy olefin obserwowałem synergiczny efekt prowadzenia reakcji w aromatycznych rozpuszczalnikach fluorowanych ogrzewanych promieniowaniem mikrofalowym. Dla innych procesów obserwowałem jednak brak efektu synergicznego lub spadek wydajności względem warunków klasycznych prowadzenia reakcji metatezy.

2.4.4. Modyfikacje związków pochodzenia naturalnego na drodze metatezy

W tym podrozdziale zademonstruję modyfikacje szkieletu związków pochodzenia naturalnego na drodze metatezy olefin, przeprowadzone w warunkach ogrzewania mikrofalowego. Funkcjonalizację związków naturalnych na drodze reakcji krzyżowej metatezy olefin rozpocząłem od *S*-(+)-karwonu (Schemat 122). *Z*-1,4-diacetoksybut-2-en został użyty w nadmiarze dwóch ekwiwalentów jako partner reakcji CM.

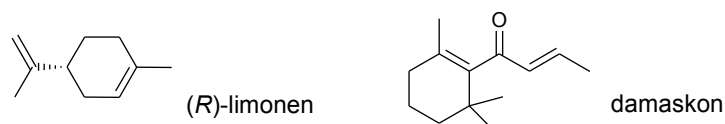


Ind-II (20%mol) CD ₂ Cl ₂ Termiczne 40°C, 6 h	Ind-II (4×5%mol) C ₆ F ₅ CF ₃ Termiczne 120°C, 4×10 min	Ind-II (4×5%mol) C ₆ F ₅ CF ₃ Mikrofalowe 120°C, 4×10 min
10% konwersji	35% konwersji	46% konwersji 33% wydajności

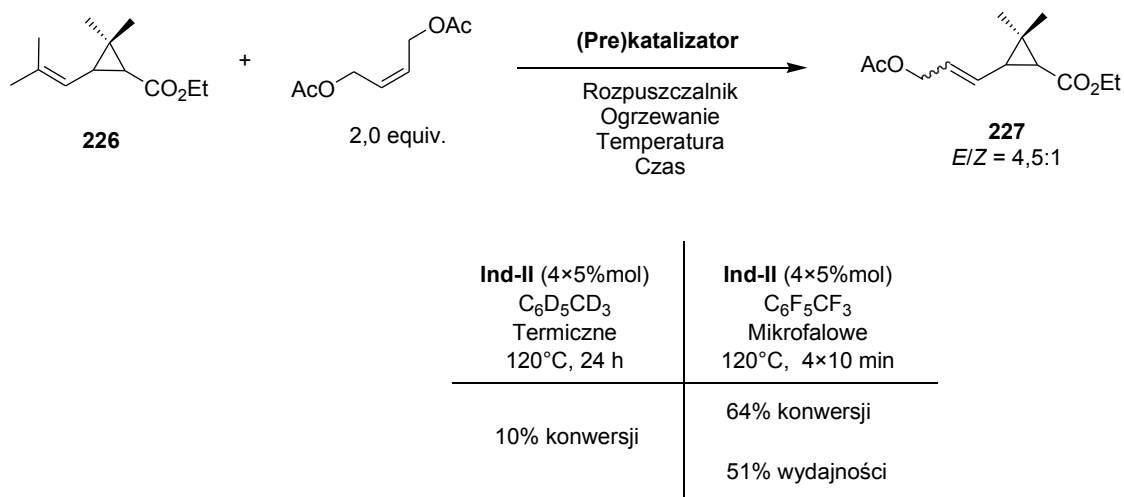
Schemat 122. Reakcja CM funkcjonalizacji *S*-(+)-karwonu

Reakcję testową przeprowadziłem w dichlorometanie-*d*₂ w temperaturze 40°C stosując (pre)katalizator **Ind-II** (20%mol) i ogrzewając w łaźni olejowej przez 6 godzin. Odnotowałem

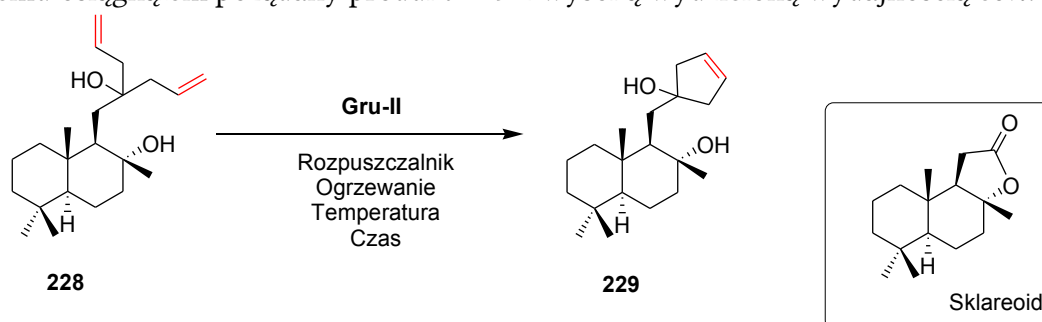
niską konwersję do pożądanego produktu **225** wynoszącą zaledwie 10%. Następnie zastosowałem jako rozpuszczalnik oktafluorotoluen w temperaturze 120°C ogrzewając łaźnią olejową, oraz dodając (pre)katalizator metatezy **Ind-II** w porcjach (4×5%mol). Wymienione modyfikacje reakcji pozwoliły na podwyższenie konwersji do 35% (Schemat 122). Następnie przeprowadziłem reakcję CM funkcjonalizacji *S*(+)-karwonu w perfluorotoluenie w reaktorze mikrofalowym, co pozwoliło osiągnąć konwersję 46% oraz wydajność 33% do oczekiwanego wyizolowanego czystego analitycznie związku **225**.



Umiarkowane powodzenie modyfikacji karwonu na drodze reakcji metatezy krzyżowej skłoniło mnie do prób transformacji innych substratów z grupy terpenów. Postanowiłem przeprowadzić reakcję CM z udziałem (*R*)-limonenu, ale niestety obserwowałem jedynie ślady powstawania produktów, nawet w optymalnych dla analogicznych transformacji warunkach. Przeprowadzałem także reakcje metatezy krzyżowej z udziałem damaskonu, ale nie obserwowałem w ogóle postępu reakcji we fluorowanych rozpuszczalnikach aromatycznych ogrzewanych promieniowaniem mikrofalowym. Następnie postanowiłem przeprowadzić reakcję metatezy krzyżowej z udziałem syntetycznego estru etylowego kwasu chryzantemowego **226** z dwoma ekwiwalentami *Z*-1,4-diacetoksybut-2-enu (Schemat 123). Handlowo dostępny ester kwasu chryzantemowego **226** jest mieszaniną izomerów *cis/trans* = 1:10. W reakcji CM modyfikowany jest podstawnik prenylowy ($-\text{CH}=\text{CMe}_2$) dodatkowo podstawiony w pozycji alilowej pierścieniem cyklopropanu. Wszystko to sprawia, że jest to trudna reakcja krzyżowej metatezy. Pierwszą reakcję CM prowadzącą do pochodnej **227** przeprowadziłem w toluenie- d_8 w temperaturze 120°C przez 24 godzin z udziałem kompleksu **Ind-II** (4×5%mol podany w porcjach co 3 godzin). W reakcji CM prowadzącej do produktu oczekiwanego odnotowałem konwersję wynoszącą zaledwie 10% (Schemat 123). Gdy reakcję przeprowadziłem w perfluorotoluenie w temperaturze 120°C w reaktorze mikrofalowym w czasie 4×10 min z kompleksem **Ind-II** (4×5%mol), osiągnąłem konwersję substratów do oczekiwanego produktu **227** wynoszącą 64% oraz wydajność czystego produktu 51%. Produkt **227** niezależnie od sposobu prowadzenia reakcji zawsze powstawał jako mieszanina izomerów *E/Z* = 4,5:1.

Schemat 123. Reakcja otrzymywania pochodnej kwasu chryzantemowego **228**

Następnym substratem przebadanym w reakcjach metatezy przeprowadzonych w reaktorze mikrofalowym był dien **228**, pochodna sklareoidu. Sklareoid jest seskwiterpenowym laktonem naturalnie występującym w roślinach z rodziny szalwii (*Salvia sclarea*). Związek **229** został otrzymany na drodze reakcji sklareoidu z 3 ekwiwalentami bromku allilo-magnezowego (Schemat 124). W pierwszym eksperymencie przeprowadziłem reakcję RCM w toluenie w temperaturze 70°C z udziałem (pre)katalizatora, jednak nie obserwowałem postępu reakcji. Następnie zastosowałem jako rozpuszczalnik heksafluorobenzen w temperaturze 70°C ogrzewając mieszaninę reakcyjną przy pomocy łaźni olejowej przez 3 godziny, dzięki czemu osiągnąłem niezadowalającą wydajność reakcji cyklizacji pierścienia cyklopentenowego (15%). Następnie zastosowałem ogrzewanie mikrofalowe w temperaturze 100°C w czasie 2×10 min z **Gru-II** (2×1%mol), dzięki czemu osiągnąłem pożądaný produkt **229** z wysoką wydzieloną wydajnością 85%.



Gru-II	Rozpuszczalnik	Ogrzewanie (Temp.)	Czas	Wydajność
1%mol	Toluen	70°C	3 h	0%
1%mol	C ₆ F ₆	70°C	3 h	15%
2×1%mol	C ₆ F ₆	Mikrofalowe (100°C)	2×10min	85%

Schemat 124. Reakcja RCM otrzymywania pochodnej sklareoidu **230**

Początkowo obserwowany brak reaktywności substratu **228** w reakcji RCM mógł być konsekwencją chelatowania 14-elektronowej cząsteczki katalizatora jedną z grup hydroksylowych.

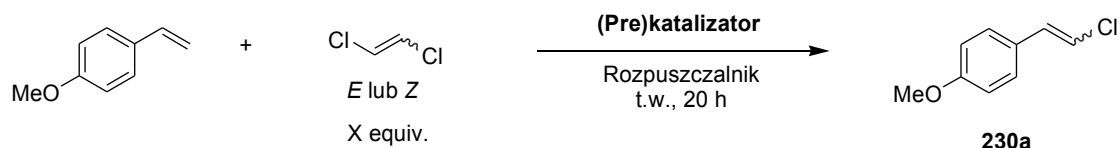
*Podsumowując, znalazłem warunki optymalne dla prowadzenia reakcji metatezy z udziałem bardziej „trudnych” substratów. Wiele ze zbadanych przeze mnie olefin, dienów oraz alkeninów nie ulegało reakcjom metatezy w warunkach „klasycznych”. Użycie fluorowanych rozpuszczalników aromatycznych w reakcjach metatezy olefin umożliwiło otrzymanie zaplanowanych produktów. Najkorzystniejszym (pre)katalizatorami badanych reakcji były kompleksy rutenu zawierające w swojej budowie fosfiny (**Ind-II** oraz **Gru-II**), ale kompleksy typu Hoveydy także pozwalały osiągnąć zadowalające wydajności. Reakcje ogrzewane promieniowaniem mikrofalowym w aromatycznych rozpuszczalnikach fluorowanych wykazywały natomiast efekt synergiczny w wielu zbadanych przemianach. Poza podwyższeniem wydajności, zastosowanie reaktora mikrofalowego pozwala znacznie skrócić czas prowadzenia reakcji oraz zwiększyć jej selektywność.*

2.5. Optymalizacja otrzymywania halogenków winylowych

Halogenki winylowe są cennymi substratami, które mogą być wykorzystane w reakcjach sprzęgania na drodze reakcji katalizowanych kompleksami palladu.²⁵² Otrzymywanie halogenków winylowych w reakcji metatezy olefin wydaje się być niemal intuicyjnym wyborem, który teoretycznie nie powinien nastroczać syntetycznych trudności. W czasie trwania prowadzonych przeze mnie badań nad otrzymywaniem halogenków winylowych, ukazało się pierwsze doniesienie literaturowe na temat prób otrzymywania halogenków winylowych na drodze krzyżowej metatezy olefin. Reakcje te zakończone były jednak niepowodzeniem, a autorzy podjęli także próby wyjaśnienia przyczyn tego negatywnego zjawiska.²⁵³ Eksperymenty metatezy optymalizowałem w systematyczny sposób co doprowadziło do znalezienia warunków reakcji pozwalających na wydajne otrzymywanie halogenków winylowych. W pierwszej kolejności skupiłem swoją uwagę nad wyselekcjonowaniem odpowiedniego (pre)katalizatora, partnera metatezy olefin oraz warunków, w których wydajnie będą otrzymywane zaplanowane produkty reakcji CM.

252 J. Tsuji, *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2000**, strona. 27.

253 M. L. Macnaughtan, M. J. A. Johnson, J. W. Kampf, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 7708–7709.



Schemat 125. Reakcja CM optymalizacji otrzymywania chlorków winylowych

W reakcji modelowej metatezy krzyżowej zastosowałem 4-winyloanizol prowadzący w reakcji CM do chlorku winylowego **230a** (Schemat 125). Teoretycznie partnerami reakcji metatezy mogą być: gazowy chlorek winylu, *E*-1,2-dichloroeten oraz *Z*-1,2-dichloroeten. Już pierwsze przeprowadzone eksperymenty wykazały, że do badanej reakcji należy użyć dużego nadmiaru partnera reakcji będącego źródłem reszty chlorometinowej. Z tego względu zrezygnowałem z używania do reakcji gazowego i trującego chlorku winylu (tw = $-13,5^{\circ}\text{C}$). Dodatkowo partnerami reakcji metatezy krzyżowej otrzymywania chlorków winylowych były mało-aktywne olefiny, które niechętnie wstępują w reakcje CM (są alkenami typu III wg klasyfikacji Grubbsa).⁹⁰ Ponadto zastosowane symetrycznej olefiny do badanej reakcji pozwalało ograniczyć wpływ nieproduktywnych cykli katalitycznych w metatezie krzyżowej (rozdział 1.2).

Tabela 22. Wyniki reakcji metatezy krzyżowej otrzymywania produktu **230a**

L.p.	(Pre)katalizator (Ilość)	Rozpuszczalnik (temperatura)	Partner reakcji (X equiv.)	Konwersja (E/Z)
1.	Hov-II (5%mol)	CH ₂ Cl ₂ (40°C)	<i>E</i> -1,2-dichloroeten (10 equiv.)	12 % (1:5)
2.	Hov-II (5%mol)	bez rozp. (48°C)	<i>E</i> -1,2-dichloroeten (50 equiv.)	19 % (1:5)
3.	Hov-II (5%mol)	bez rozp. (48°C)	<i>E</i> -1,2-dichloroeten (100 equiv.)	24% (1:5)
4.	Est-II (5%mol)	bez rozp. (48°C)	<i>E</i> -1,2-dichloroeten (100 equiv.)	24% (1:5)
5.	Gru-II (5%mol)	bez rozp. (48°C)	<i>E</i> -1,2-dichloroeten (100 equiv.)	15% (1:5)
6.	Gru-II (5%mol) + CuCl (5%mol)	bez rozp. (48°C)	<i>E</i> -1,2-dichloroeten (100 equiv.)	32% (1:5)
7.	Gre-II (5%mol)	bez rozp. (48°C)	<i>E</i> -1,2-dichloroeten (100 equiv.)	54% (1:5)
8.	Gre-II (5%mol)	bez rozp. (60°C)	<i>Z</i> -1,2-dichloroeten (100 equiv.)	32% (1:1,1)
9.	Gre-II (1%mol)	bez rozp. (48°C)	<i>E</i> -1,2-dichloroeten (100 equiv.)	21% (1:5)
10.	Gre-II (5%mol) pompa strzykawkowa	bez rozp. (48°C)	<i>E</i> -1,2-dichloroeten (100 equiv.)	95% (1:5)

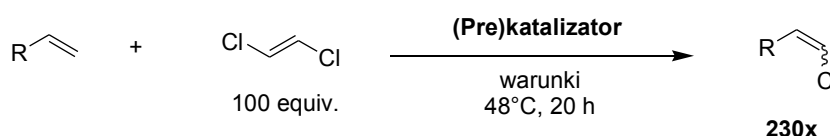
W pierwszej kolejności, optymalizując warunki metatezy krzyżowej otrzymywania chlorków winylowych przeprowadziłem reakcję modelową w warunkach klasycznych. Zastosowałem jako rozpuszczalnik wrzący dichlorometan oraz nadmiar 10 ekwiwalentów *E*-1,2-

dichloroetenu (wiersz 1, Tabela 22). Reakcję katalizowałem kompleksem **Hov-II** (5%mol dodany w jednej porcji) w czasie 20 godzin. W tak przeprowadzonej reakcji uzyskałem konwersję substratów do oczekiwanego produktu **230a** wynoszącą zaledwie 12%, pozostałą część mieszaniny reakcyjnej stanowił nieprzereagowany 4-winyloanizol oraz produkt jego homometatezy. W następnych eksperymentach postanowiłem zastosować znacznie większy nadmiar partnera reakcji metatezy krzyżowej oraz zrezygnowałem z użycia rozpuszczalnika. Ze względu na wysoką polarność 1,2-dichloroetyleny, jego niską temperaturę wrzenia ($t_w = 48^\circ\text{C}$) oraz możliwość regeneracji tego odczynnika na drodze destylacji, postanowiłem zastosować go w nadmiarze aby jednocześnie spełniał funkcję rozpuszczalnika reakcji.²⁵⁴ Niepożądany proces uboczny homometatezy 4-winyloanizolu determinowała natomiast ilość zastosowanego 1,2-dichloroetenu do reakcji CM. Reakcja wykonana z nadmiarem 50 ekwiwalentów *E*-1,2-dichloroetenu, bez użycia rozpuszczalnika, katalizowana kompleksem **Hov-II** (5%mol) pozwoliła osiągnąć konwersję 19%, ale nadal obserwowałem produkt homometatezy 4-winyloanizolu (wiersz 2, Tabela 22). Dopiero gdy w badanej reakcji zastosowałem nadmiar 100 ekwiwalentów *E*-1,2-dichloroetenu odnotowałem brak homometatezy 4-winyloanizolu, a konwersja substratów do oczekiwanego produktu wzrosła do 24% (wiersz 3). W kolejnych eksperymentach zastosowałem inne (pre)katalizatory metatezy. Używając do inicjacji metatezy kompleksu **Est-II** (5%mol) osiągnąłem identyczną konwersję jak dla kompleksu **Hov-II**, wynoszącą 24% (wiersz 4). Następnie postanowiłem zastosować (pre)katalizator **Gru-II** (5%mol), ale konwersja reakcji CM spadła do 15% (wiersz 5). Wynik ten dobrze koreluje z obserwacją amerykańskich chemików z 2007 roku,²⁵³ którzy zaobserwowali, że kompleksy rutenu posiadające fosfinę są przyczyną niepowodzenia reakcji metatezy krzyżowej halogenków winylowych.²⁵⁵ Następny eksperyment miał przynieść mi odpowiedź czy nieodwracalne związanie fosfiny w środowisku reakcji z (pre)katalizatora **Gru-II** pozwoli podnieść konwersję reakcji CM. W rzeczywistości dodatek 5%mol chlorku miedzi(I) doprowadził do podniesienia konwersji prowadzonego procesu do 32% (wiersz 6). Następnie postanowiłem użyć aktywowanego kompleksu typu Hoveydy **Gre-II** (5%mol) do reakcji CM otrzymywania chlorku winylowego **230a**, dla którego konwersja osiągnęła poziom 54% (wiersz 7). Zmiana rozpuszczalnika oraz partnera reakcji CM na *Z*-1,2-dichloroeten, przy jednoczesnym podniesieniu temperatury procesu (60°C) oraz z użyciem kompleksu **Gre-II** (5%mol) skutkowało niższą konwersją reakcji (jedynie 32%) oraz inną dystrybucją izomerów produktu **230a** (wiersz 8). Następnie wykonałem doświadczenie ze zmniejszoną ilością (pre)katalizatora **Gre-II** (1%mol),

254 V. Sashuk, C. Samojłowicz, A. Szadkowska, K. Grela, *Chem. Commun.*, **2008**, 2468–2470.

255 M. L. Macnaughtan, J. B. Gary, D. L. Gerlach, M. J. A. Johnson, J. W. Kampf, *Organometallics*, **2009**, 28, 2880–2887.

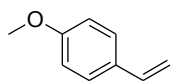
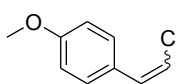
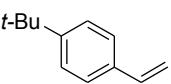
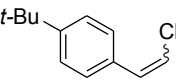
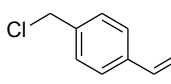
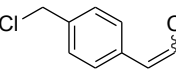
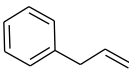
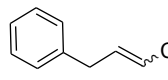

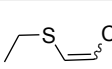
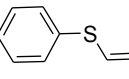
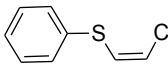
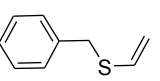
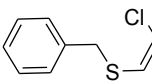
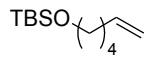
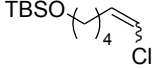

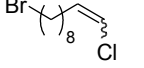
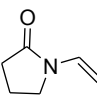
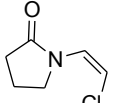
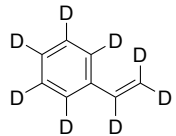
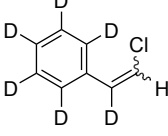
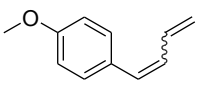
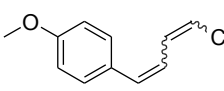
z którym osiągnąłem konwersję 21% (wiersz 9). Ostatni eksperyment w prowadzonym procesie optymalizacji miał za zadanie sprawdzić jaki będzie wynik dla reakcji CM, w której (pre)katalizator **Gre-II** (5%mol) zostanie podany jako roztwór w toluenie przy pomocy pompki strzykawkowej (wiersz 10, Tabela 22). Konwersja substratów do oczekiwanego produktu tej reakcji wyniosła, aż 95%. Ważną odnotowania jest rzadko spotykana dystrybucja izomerów produktu **230a**, bez względu na rodzaj (pre)katalizatora przy zastosowaniu *E*-1,2-dichloroetyleny jako partnera reakcji CM. W badanej reakcji tworzenia chlorków winylowych powstaje w znacznej przewadze mniej trwałe termodynamicznie izomer *Z*.



Schemat 126. Reakcja CM otrzymywania chlorków winylowych **230x**

W kolejnych wykonanych przeze mnie eksperymentach chciałem sprawdzić zakres zastosowania substratów oraz praktyczny aspekt otrzymywania chlorków winylowych **230x** na drodze metatezy krzyżowej (Schemat 126 oraz Tabela 23). W pierwszej kolejności wykonałem reakcję modelową CM na skalę preparatywną oraz wydzieliłem produkt oczekiwany **230a** z wysoką wydajnością 90% (wiersz 1, Tabela 23). W następną preparatywną reakcję krzyżowej metatezy z 4-*tert*-butylostyrenem (wiersz 2) wykonałem w zoptymalizowanych warunkach (100 równoważników *E*-1,2-dichloroetenu, ogrzewaną w temperaturze 48°C przez 20 godzin). Pomimo dwukrotnie większej ilości użytego (pre)katalizatora **Gre-II** (10%mol) podanego za pomocą pompki strzykawkowej przez 6 godzin, oczekiwany produkt **230b** został wyizolowany z umiarkowaną wydajnością 60% (jako mieszanina izomerów *E/Z* = 1:4,2). Gdy do reakcji CM zastosowałem 5%mol **Gre-II** podanego pompką strzykawkową, konwersja substratów do produktu **230b** wynosiła zaledwie 40%. W celach porównawczych wykonałem też reakcję CM 4-*tert*-butylostyrenu ze 100 równoważnikami *Z*-1,2-dichloroetenu (10%mol kompleksu **Gre-II** podanego za pomocą pompki strzykawkowej, reakcja ogrzewana przez 20 godzin), konwersja substratów do produktu oczekiwanego **230b** wynosiła jedynie 34%, a dystrybucja izomerów *E/Z* = 2:1. Uznałem to za ostateczne potwierdzenie właściwego wyboru stosowania *E*-1,2-dichloroetyleny jako partnera reakcji CM do otrzymywania chlorków winylowych. W kolejnej reakcji CM zastosowałem jako substrat 4-chlorometylostyren (wiersz 3). Reakcję katalizowałem 10%mol kompleksu **Gre-II** podanego przy pomocy pompki strzykawkowej, otrzymując oczekiwany produkt **230c** z niską wydajnością 41% (konwersja 49%, dystrybucja izomerów *E/Z* = 1:3,9).

Tabela 23. Wyniki reakcji metatezy krzyżowej otrzymywania produktu **230x**

L.p.	Substrat	Warunki	Produkt	Wydajność (E/Z)
1.		Gre-II (5%mol), pompka strzykawkowa 6 h	 230a	90% (1:5) konwersja 95%
2.		Gre-II (10%mol), pompka strzykawkowa 6 h	 230b	60% (1:4,2) konwersja 69%
3.		Gre-II (10%mol), pompka strzykawkowa 6 h	 230c	41% (1:3,9) konwersja 49%
4.		Gre-II (10%mol), pompka strzykawkowa 6 h	 230d	67% (1,2:1) konwersja 95%
5.		Gre-II (5%mol), pompka strzykawkowa 6 h	 230e	30% (1:6,6) konwersja 57%
6.		Gre-II (5%mol), pompka strzykawkowa 6 h	 230f	95% (tylko Z) konwersja 99%
7.		Gre-II (5%mol), jedna porcja	 230g	35% (tylko Z) konwersja 66%
8.		Gre-II (3×5%mol) podawany co 1 h	 230h	76% (1:1,5) konwersja 87%
9.		Gre-II (4×2,5%mol) podawany co 1 h	 230i	87% (1:1,4) konwersja 95%
10.		Gre-II (5×2%mol) podawany co 1 h	 230j	34% (tylko Z) konwersja 95%
11.		Gre-II (5×2%mol) podawany co 1 h	 230k	45% (1:2,6) konwersja 52%
12.		Gre-II (5%mol), pompka strzykawkowa 6 h	 230l	70% (mieszanina) konwersja 99%

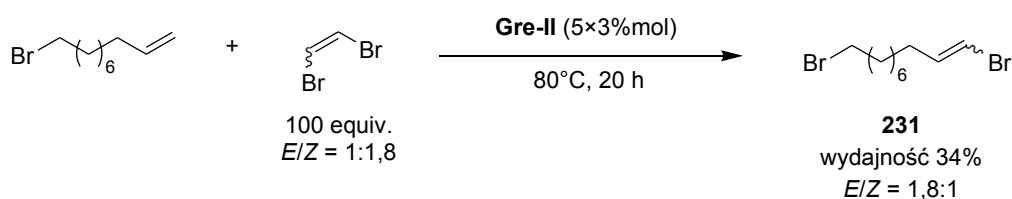
Następnie jako substratu w reakcji CM użyłem allilobenzen (wiersz 4). Reakcję katalizowałem 10%mol kompleksu **Gre-II** podanego przy pomocy pompki strzykawkowej jako roztwór w toluenie. Produkt oczekiwany **230d** powstał z dobrą konwersją 95% (wydajność 67%, dystrybucja izomerów E/Z = 1,2:1). Olefina **230d** była lotnym związkiem, stąd wynikała duża

rozbieżność pomiędzy konwersją, a wydajnością reakcji CM. Następnie użyłem jako substrat sulfid etylowo-winyłowy (wiersz 5). Zmniejszyłem ilość użytego (pre)katalizatora **Gre-II** do 5%mol podanego pompką strzykawkową, co pozwoliło osiągnąć konwersję substratów do produktu **230e** wynoszącą 57% (dystrybucja izomerów $E/Z = 1:6,6$). Osiągnięta w reakcji niska wydajność (30%) związana jest ponownie z wysoką lotnością produktu **230e**. Kolejnym przebadanym substratem był sulfid fenyłowo-winyłowy (wiersz 6). Substrat ten wykazywał ilościową konwersję przy zastosowaniu (pre)katalizatora **Gre-II** (5%mol) podanego pompką strzykawkową jako roztwór w toluenie przez 6 godzin. Produkt **230f** wydzieliłem z doskonałą wydajnością 95% jako czysty izomer *Z*. W reakcji CM używając jako substratu sulfidu benzyłowo-winyłowego (wiersz 7), podałem (pre)katalizator **Gre-II** (5%mol) w jednej porcji. Produkt oczekiwany **230g** powstał jako czysty izomer *Z* z umiarkowaną konwersją substratów 66% oraz wydzieloną wydajnością 35%. Do kolejnej reakcji CM użyłem jako substratu eteru 5-heksenylo-*tert*-butylodimetylosililowego (wiersz 8). Krzyżową metatezę katalizowałem przy pomocy kompleksu **Gre-II** ($3 \times 5\%$ mol) podanego jako ciało stałe w porcjach co godzinę. W reakcji osiągnąłem wysoką konwersję substratów do oczekiwanego produktu **230h** wynoszącą 87%, z wydajnością czystego analitycznie produktu 76% (dystrybucja izomerów $E/Z = 1:1,5$). W następnej reakcji CM użyłem jako substratu 10-bromodecenu (wiersz 9), a do jego przemiany zastosowałem kompleks **Gre-II** ($4 \times 2,5\%$ mol) podany porcjami jako ciało stałe, co godzinę. Osiągnąłem dzięki temu wysoką wydajność oczekiwanego produktu **230i** wynoszącą 87% (dystrybucja izomerów $E/Z = 1:1,4$) przy konwersji substratów wynoszącej 95%. W kolejnej reakcji CM zastosowałem jako substrat do metatezy krzyżowej *N*-winylopirolidon (wiersz 10), który podobnie jak sulfidy winylowe jest bogatym w elektrony alkenem dezaktywującym katalizator metatezy.²⁵⁶ Reakcja krzyżowej metatezy z udziałem tej bogatej w elektrony olefiny osiągnęła praktycznie pełną konwersję (95%), ale wydajność wydzielonego produktu **230j** wynosiła zaledwie 35% (jedynie o konfiguracji *Z*). Nie potrafię wyjaśnić tak dużej różnicy pomiędzy konwersją substratów, a wydajnością produktu w przypadku tej reakcji. Następnie w celu wykluczenia mechanizmu wodorkowego powstawania chlorków winylowych,²⁵⁷ przeprowadziłem reakcję z udziałem perdeuterostyrenu (wiersz 11). Reakcja CM prowadzona z (pre)katalizatorem **Gre-II** ($5 \times 2\%$ mol) podanym jako ciało stałe w pięciu równych porcjach co godzinę, pozwoliła osiągnąć produkt oczekiwany **230k** z wydajnością 45% (dystrybucja izomerów $E/Z = 1:2,6$). Ostatnim przebadanym przeze mnie substratem w reakcji otrzymywania chlorków winylowych

256 J. Louie, R. H. Grubbs, *Organometallics*, **2002**, *21*, 2153–2164.

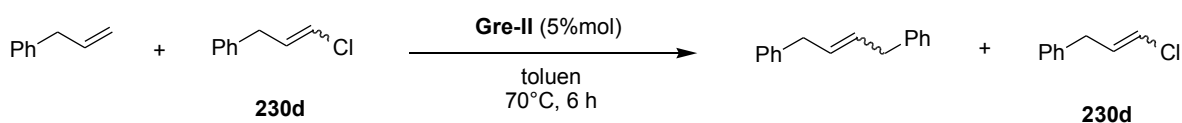
257 P. Pawluć, G. Hreczycho, J. Szudkowska, M. Kubicki, B. Marciniak, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3390–3393.

w metatezie krzyżowej był 1-(4-metoksyfenylo)-butadien (wiersz 12). W procesie tym (pre)katalizator **Gre-II** (5%mol) podałem do reakcji przy pomocy pompki strzykawkowej jako roztwór w toluenie przez 6 godzin. Analiza GC/MS mieszaniny poreakcyjnej wykazała pełną konwersję do oczekiwanego produktu **230I**. Ciekawe jest, że nie obserwowałem produktu metatezy wewnętrznego wiązania podwójnego C=C (prowadzącej do produktu **230a**), a jedynie produkt metatezy terminalnego wiązania podwójnego C=C z *E*-1,2-dichloroetenem. Wydajność wydzielona produktu **230I** dla reakcji CM wynosiła 70%, ale mieszanina izomerycznych produktów *E,E/E,Z/Z,Z* była trudna do ilościowej analizy.



Schemat 127. Reakcja CM otrzymywania bromku winylowego **231**

W celu sprawdzenia możliwości otrzymywania bromków winylowych w reakcji metatezy krzyżowej, przeprowadziłem reakcję CM z udziałem 1,2-dibromoetyleny (handlowo dostępny jest w postaci nie dających się rozdzielić izomerów *E/Z* = 1:1,8) oraz 10-bromodecenu (Schemat 127). Reakcję CM wykonałem w 1,2-dibromoetenie w temperaturze 80°C w czasie 20 godzin, którą katalizowałem kompleksem **Gre-II** (5×3%mol) dodanym jako ciało stałe w porcjach co godzinę. Wydajność czystego analitycznie produktu **231** wynosiła zaledwie 34% jako mieszanina izomerów *E/Z* = 1,8:1. Wynik tej reakcji pozostaje w dobrej zgodzie z wcześniejszymi pracami chemików teoretyków, którzy określili, że trudności reakcji CM z udziałem halogenków winylowych rosną wraz z wielkością atomu halogenu przy wiązaniu podwójnym C=C.²⁵⁸

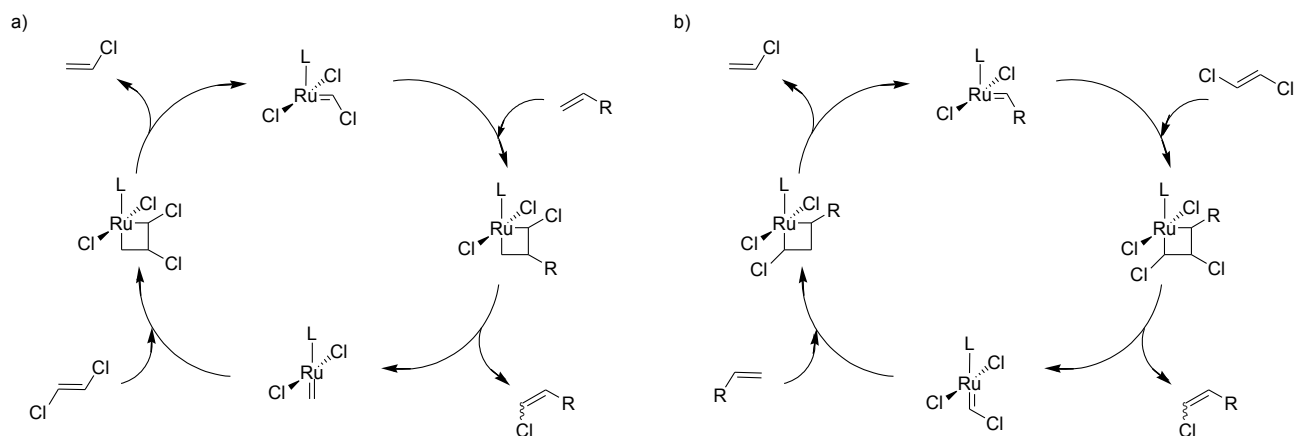


Schemat 128. Reakcja homometatezy allilobenzenu w obecności chlorku winylowego **231d**

Rzadko obserwowaną sytuacją w reakcji krzyżowej metatezy katalizowanej niemodyfikowanymi kompleksami rutenu jest powstawanie w przewodzie produktu o konfiguracji *Z*. Dzieje się tak w przypadku reakcji otrzymywania chlorków winylowych. Reakcja CM jest reakcją równowagową, dlatego powstającymi produktami są zwykle trwalsze termodynamicznie związki o konfiguracji *E*. Produkty *Z* są najczęściej produktami kinetycznymi, ponieważ są mniej trwałe

258 S. Fomine, J. V. Ortega, M. A. Tlenkopatchev, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, 263, 121–127.

termodynamicznie. Prawdopodobne jest, że tworzące się produkty metatezy krzyżowej chlorków winylowych powstają w reakcji nieodwracalnej. W celu potwierdzenia tej tezy przeprowadziłem reakcje modelową homometatezy allilobenzenu w obecności wzorca wewnętrznego (dekan) oraz 1 ekwiwalentna chlorku winylowego **230d** jako mieszaniny izomerów $E/Z = 1,2:1$ (Schemat 128). Reakcję prowadziłem w toluenie i katalizowałem kompleksem **Gre-II** (5%mol) w temperaturze 70°C przez 6 godzin. Analiza GC mieszaniny reakcyjnej wykazała pełną konwersję allilobenzenu do 1,4-difenylobut-2-enu oraz brak zmiany ilości oraz dystrybucji izomerów związku **230d** obecnego w mieszaninie reakcyjnej. Wynik ten wskazuje jednoznacznie na to, że powstające produkty w reakcji metatezy krzyżowej otrzymywania chlorków winylowych są związkami które już dalej nie uczestniczą w reakcji CM (są olefinami typu IV wg klasyfikacji Grubbsa.).⁹⁰



Schemat 129. Analiza mechanizmu reakcji CM otrzymywania chlorków winylowych

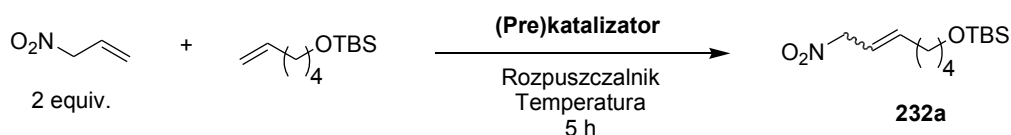
Na koniec badania reakcji otrzymywania chlorków winylowych na drodze metatezy olefin postanowiłem przeanalizować mechanizm reakcji CM (Schemat 129). Założyłem, że inicjacja (pre)katalizatora metatezy może następować w dwojaki sposób, na drodze reakcji kompleksu rutenu z *E*-1,2-dichloroetenem, która prowadzi do cyklu propagacji metatezy ścieżką a) lub z alkenem będącym partnerem metatezy krzyżowej, która prowadzi do cyklu propagacji metatezy ścieżką b). Ścieżka a) wydaje się być bardziej prawdopodobna, ponieważ w mieszaninie reakcyjnej *E*-1,2-dichloroeten obecny jest w dużym nadmiarze. Ponadto ścieżka b) zawiera w sobie etap [2+2] cykloaddycji pomiędzy *E*-1,2-dichloroetenem, a *R*-podstawionym związkiem alkilidenu, która prowadzi do zatłoczonego sterycznie czteropodstawionego metalacyklobutanu. W analogicznej ścieżce a) nie ma reakcji tworzenia zatłoczonego sterycznie związku pośredniego katalitycznego (czteropodstawionego rutenacyklobutanu).

Podsumowując, znalazłem warunki optymalne otrzymywania chlorków winylowych w reakcji krzyżowej metatezy E-1,2-dichloroetenu z terminalnymi olefinami. Najlepszym

(pre)katalizatorem badanej przemiany był kompleks **Gre-II** podawany w porcjach w czasie trwania reakcji jako ciało stałe lub za pomocą pompki strzykawkowej jako roztwór w toluenie. Reakcję prowadziłem w nadmiarze 100 ekwiwalentów *E*-1,2-dichloroetenu w temperaturze 48°C w czasie 20 godzin. W tak zoptymalizowanych warunkach otrzymałem 12 nowych chlorków winylowych oraz jeden bromek winylowy.

2.6. Optymalizacja otrzymywania β,γ -nitroolefin

Badania literaturowe wykazały, że nikt nie podejmował prób syntezy β,γ -nitroolefin na drodze krzyżowej metatezy. Z literatury wynika natomiast, że α,β -nitroolefiny są znane jako nieaktywni partnerzy w reakcji CM (typ IV klasyfikacji olefin),⁹⁰ natomiast 4-nitrobut-1-en, 5-nitropent-1-en oraz 6-nitroheks-1-en były stosowane w reakcjach metatezy krzyżowej z udziałem terminalnych olefin (typ I i II klasyfikacji olefin).²⁵⁹ Allilowe związki nitrowe wydają się być interesujące ze względu na możliwość zastosowania ich jako substratów w reakcjach typu Tsuji-Trosta katalizowanych kompleksami palladu lub substratami reakcji nitro-aldolowych.²⁶⁰ Grupa nitrowa może być przekształcona na drodze redukcji do aminowej, w reakcji Nef'a do grupy karbonylowej lub na drodze dehydratacji do nitryli lub ich tlenków. Z drugiej zaś strony β,γ -nitroolefiny są trudno dostępne na drodze tradycyjnych metod syntezy organicznej.²⁶¹



Schemat 130. Optymalizacja reakcja CM otrzymywania β,γ -nitroolefin

Jako reakcję modelową metatezy krzyżowej do otrzymywania β,γ -nitroolefin wybrałem reakcję pomiędzy 3-nitropropenem oraz eterem 5-heksenylo-*tert*-butylodimetylosililowym (Schemat 130). Początkowo arbitralnie uznałem 3-nitropropen za związek, które należy zastosować w niewielkim nadmiarze, aby przesunąć równowagę reakcji w kierunku produktu **232a**. Później niezależnie wykonany eksperyment homometatezy 3-nitropropenu wykazał brak postępu reakcji CM, nawet w obecności kwasu Lewisa, co jednoznacznie wskazuje na to, że jest to olefina typu III wg klasyfikacji Grubbsa.⁹⁰ Czas procesu metatezy krzyżowej ustaliłem na 5 godzin, analiza mieszaniny reakcyjnej ogrzewanej dłużej nie wykazywała już wyższej konwersji. W pierwszej kolejności w badanej reakcji CM postanowiłem znaleźć odpowiedni rozpuszczalnik,

259 G. P. Marsh, P. J. Parsons, C. McCarthy, X. G. Corniquet, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2613–2616.

260 a) N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim Germany, **2001**; b) R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Pietrini, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 933–972.

261 T. Wdowik, C. Samońłowicz, M. Jawiczuk, A. Zarecki, K. Grela, *Synlett*, **2010**, 2931–2935.

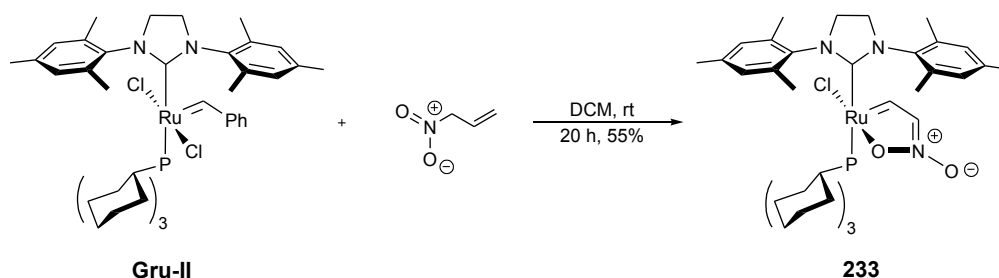
(pre)katalizator oraz sposób jego podawania (Tabela 24). Przebieg reakcji CM badałem przy pomocy chromatografii gazowej przy zastosowaniu metody wzorca wewnętrznego oraz krzywej kalibracyjnej.

Tabela 24. Optymalizacja metatezy krzyżowej otrzymywania produktu **232a**

L.p.	(Pre)katalizator	Rozpuszczalnik (Temperatura)	Konwersja
1.	Hov-II (5%mol)	CH ₂ Cl ₂ (40°C)	37%
2.	Gre-II (5%mol)	CH ₂ Cl ₂ (40°C)	44%
3.	Gre-II (5%mol) pompka strzykawkowa	CH ₂ Cl ₂ (40°C)	38%
4.	Gre-II (10%mol)	CH ₂ Cl ₂ (40°C)	51%
5.	Gre-II (5%mol)	C ₆ H ₅ CH ₃ (70°C)	39%
6.	Gre-II (5%mol) pompka strzykawkowa	C ₆ H ₅ CH ₃ (70°C)	29%
7.	Gre-II (5%mol)	C ₆ F ₅ CF ₃ (70°C)	60%
8.	Gru-II (5%mol)	CH ₂ Cl ₂ (40°C)	1%

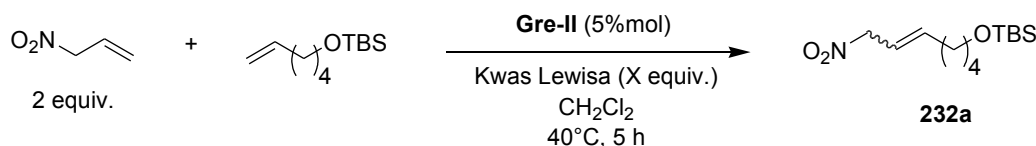
W pierwszej kolejności zastosowałem w reakcji CM kompleks **Hov-II** (5%mol) podany w jednej porcji jako ciało stałe, a reakcję prowadziłem we wrzącym dichlorometanie, otrzymując zaplanowany produkt **232a** z niską konwersją 37% (wiersz 1). W kolejnej reakcji użyłem aktywowanego kompleksu nitro-Hoveydy **Gre-II** (5%mol) podanego w jednej porcji, a reakcję prowadziłem we wrzącym dichlorometanie, otrzymując oczekiwany produkt **232a** z nieco wyższą konwersją 44% (wiersz 2). Podczas gdy kompleksy **Gre-II** (5%mol) w dichlorometanie podawałem do reakcji przy pomocy pompki strzykawkowej przez 3 godziny obserwowałem obniżoną konwersję 38% (wiersz 3). Następnie zastosowałem większą ilość (pre)katalizatora **Gre-II** (10%mol) podanego w jednej porcji, ale niestety nie podniosło to znacznie konwersji procesu (51% wiersz 4). Zmiana rozpuszczalnika reakcji na toluen oraz podwyższenie temperatury do 70°C, gdy kompleks **Gre-II** (5%mol) został podany w jednej porcji pozwoliły na osiągnięcie jedynie 39% konwersji (wiersz 5). Podczas gdy (pre)katalizator **Gre-II** (5%mol) został podany jako roztwór pompką strzykawkową przez 3 godziny do reakcji prowadzonej w toluenie w temperaturze 70°C, konwersja obniżyła się do 29% (wiersz 6). Następnie postanowiłem zastosować oktafluorotoluen do badanej reakcji CM w temperaturze 70°C, ale chociaż zaobserwowałem najwyższą konwersję 60% (wiersz 7), to uznałem te warunki za nadal dalekie od optymalnych. Podczas gdy do reakcji

CM użyłem kompleksu **Gru-II** (5%mol) dla którego obserwowałem brak postępu reakcji (wiersz 8, Tabela 24). Eksperyment ten nasuwał podejrzenie, że reakcja nie przebiegała w kierunku pożądanego produktu **232a**, a 3-nitropropen reagował z (pre)katalizatorem **Gru-II** i prowadził niespodziewanie do nowej klasy kompleksów rutenu (Schemat 131). Niezależnie wykonana reakcja, w której zmieszałem kompleks **Gru-II** z 3-nitropropenem w proporcji 1:1 w dichlorometanie w temperaturze pokojowej po 20 godzinach prowadziła do nowego kompleksu **233** z dobrą wydzieloną wydajnością 55%.²⁶² Związek **233** okazał się być na tyle trwałym kompleksem metaloorganicznym, że udało się go w pełni scharakteryzować oraz zbadać jego właściwości. Kompleks **233** posiada niespotykaną strukturę i unikalne właściwości katalityczne, badanie których stanowi odrębny projekt daleko wykraczający poza ramy niniejszej dysertacji.²⁶²



Schemat 131. Reakcja **Gru-II** z 3-nitropropenem prowadząca do nowego kompleksu rutenu **233**

Ponieważ dotychczasowy proces optymalizacji metatezy krzyżowej do otrzymywania β,γ -nitroolefin w najbardziej obiecujących eksperymentach nie pozwolił uzyskać wystarczająco wysokiej konwersji, uznałem za konieczne nadal prowadzić optymalizację reakcji CM. Bliska odległość wiązania podwójnego od polarnej grupy nitrowej w strukturze 3-nitropropenu, nasuwała podejrzenia o możliwość chelatowania przez nią 14-elektronowej cząsteczki aktywnej katalizatora. Podejrzenia te zostały potwierdzone przez otrzymanie kompleksu **233**. Zainspirowany natomiast pracami Fürstnera, w których stosowano do reakcji metatezy dodatek kwasu Lewisa, postanowiłem skupić swoje działania w tym kierunku w kolejnych etapach optymalizacji otrzymywania β,γ -nitroolefin (Schemat 132).

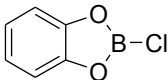


Schemat 132. Badanie wpływu kwasu Lewisa na reakcja CM otrzymywania β,γ -nitroolefin

²⁶² T. Wdowik, C. Samojłowicz, M. Jawiczuk, K. Grela, „Kompleks rutenu lub osmu, sposób jego wytwarzania oraz zastosowanie”, polskie zgłoszenie patentowe, P.396439, data zgłoszenia: 26.09.2011.

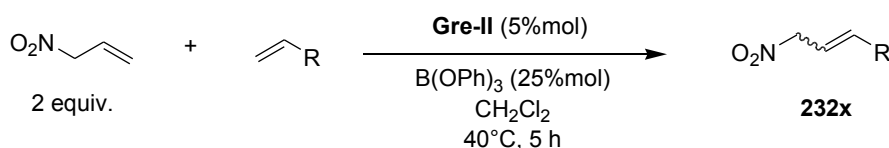
W pierwszych eksperymentach postanowiłem zastosować kwasy Lewisa oparte na tytanie, podobnie do tych jakich użyli autorzy pionierskiej pracy (wiersz 2 i 3, Tabela 25).¹⁹⁷ Chlorek tytanu (IV) okazał się być zbyt agresywnym odczynnikiem powodującym rozkład substratu, a z kolei zastosowanie $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ prowadziło do pożądanego produktu reakcji, ale z niską wydajnością.

Tabela 25. Optymalizacja metatezy krzyżowej otrzymywania produktu **232a**

L.p.	Kwas Lewisa	Ilość kwasu Lewisa (%mol)	Konwersja (%)	Wydajność (%)
1.	-	-	44	41
2.	TiCl_4	150	100	0
3.	$\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$	10	19	16
4.	Ph_2SnCl_2	10	62	58
5.	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	5	43	43
6.	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	10	86	58
7.	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	25	89	31
8.	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	50	100	1
9.	$\text{B}(\text{OMe})_3$	10	26	26
10.		10	54	54
11.	BPhCl_2	10	70	69
12.	BPhCl_2	25	83	54
13.	BPhCl_2	100	84	57
14.	$\text{B}(\text{OPh})_3$	5	68	65
15.	$\text{B}(\text{OPh})_3$	10	70	70
16.	$\text{B}(\text{OPh})_3$	25	80	74
17.	$\text{B}(\text{OPh})_3$	50	83	74
18.	$\text{B}(\text{OPh})_3$	100	81	78
19.	$\text{Al}(\text{OPh})_3$	25	50	50

Następnie zastosowałem Ph_2SnCl_2 , który pozwolił podnieść wydajność reakcji do 58% (wiersz 4), ale ze względu na trujące właściwości związków cynoorganicznych nie korzystałem ze związków cyny w dalszych badaniach. W kolejnych eksperymentach zastosowałem jako kwas Lewisa eterat BF_3 (wiersze 5 – 8), który jest silniejszym kwasem Lewisa. Eksperymenty CM przy zastosowaniu

BF₃·OEt₂ w ilości 25%mol wykazały konwersję 89%, przy wydajności sięgającej jedynie 31%. Powodował on rozkład substratów i/lub produktów dlatego zrezygnowałem z jego stosowania. Następnie zastosowałem do badanej reakcji CM boran trimetylu w ilości 10%mol (wiersz 9), ale otrzymałem pożądany produkt **232a** z niską wydajnością 26%. W kolejnym eksperymencie zastosowałem pochodną chloroborową katecholu (wiersz 10) w ilości 10%mol, a oczekiwany produkt reakcji CM otrzymałem z dobrą wydajnością 54%. W następnych eksperymentach metatezy krzyżowej zastosowałem dichlorofenylobor (wiersze 11 – 13) w ilości od 10%mol do 100%mol. W przypadku 10%mol wydajność procesu wynosiła 69% (wiersz 11), ale gdy zwiększyłem zawartość dichlorofenyloboru w mieszaninie reakcyjnej (25 i 100%mol) to wydajność reakcji CM wyraźnie obniżyła się do odpowiednio 54% oraz 57% (wiersz 12 – 13). Następnie w badanej reakcji metatezy krzyżowej zastosowałem boran trifenyłu (wiersz 14 – 18) w ilości od 5%mol do 100%mol. Spośród tych eksperymentów uznałem za optymalne zastosowanie 25%mol boranu trifenyłu, ponieważ konwersja reakcji CM wynosiła 80% a wydajność 74%. Przy obniżeniu ilości boranu trifenyłu do 10%mol wydajność nieznacznie spada do 70%, a po podniesieniu jego ilości do 50%mol wydajność wynosiła nieznacznie więcej (74%). Podczas gdy zastosowałem 100%mol boranu trifenyłu wydajność podniosła się nieznacznie do 78%, ale uznałem za ekonomicznie nieuzasadnione stosowanie stechiometrycznej ilości odczynnika wspomagającego. Dla analogicznego eksperymentu CM, gdy zastosowałem 25%mol glinianu trifenyłu (wiersz 19) wydajność reakcji wynosiła zaledwie 50%. Dlatego też za optymalne warunki reakcji metatezy krzyżowej w skali preparatywnej ostatecznie uznałem stosowanie boranu trifenyłu w ilości 25%mol.



Schemat 133. Reakcja CM 3-nitropropenu z terminalnymi olefinami

Znalezione warunki optymalne otrzymywania pochodnej β,γ -nitroolefiny **232a** postanowiłem wykorzystać do sprowadzenia zakresu ich stosowalności dla innych alkenów w reakcji krzyżowej metatezy z 3-nitropropenem (Schemat 133, Tabela 26). W pierwszej kolejności otrzymałem związek **232a** w warunkach optymalnych na skalę preparatywną. Nitroallilowa pochodna **232a** została wyizolowana z dobrą wydzieloną wydajnością 70%, jako mieszanina izomerów $E/Z = 7,6:1$ (wiersz 1, Tabela 26). Następnie do reakcji CM zastosowałem tetradec-1-en, który prowadził do produktu **232b** z dobrą wydzieloną wydajnością 73% jako mieszanina izomerów $E/Z = 5,2:1$.

Tabela 26. CM 3-nitropropenu prowadząca do β,γ -nitroolefin 232x

L.p.	Substrat	Produkt	Wydajność (E/Z)
1.			70% (7,6:1)
2.			73% (5,2:1)
3.			66% (14,0:1)
4.			43% (8,7:1)
5.			52% (6,2:1)
6.			80% (7,5:1)
7.			62% (13,4:1)
8.			71% (16,2:1)
9.		Brak widocznego postępu reakcji	-
10.		Brak widocznego postępu reakcji	-
11.		Brak widocznego postępu reakcji	-
12.			12% (tylko E)

W kolejnej reakcji preparatywnej zastosowałem jako substrat allilobenzen (wiersz 3), który prowadził do produktu **232c** z dobrą wydajnością 66% jako mieszaniny izomerów $E/Z = 14,0:1$. Kolejnym przebadanym substratem w reakcji metatezy krzyżowej z 3-nitropropenem był wrażliwy 1,2-epoksyheks-5-en (wiersz 4). Reakcja CM prowadziła do oczekiwanego produktu **232d** z niską wydzieloną wydajnością 43% jako mieszaniny izomerów $E/Z = 8,7:1$. Następnie do badanej reakcji CM użyłem allilomalonianu dietylu (wiersz 5), w której otrzymałem produkt oczekiwany **232e** z umiarkowaną wydzieloną wydajnością 52%, jako mieszaninę izomerów $E/Z =$

8,7:1. W następnej reakcji preparatywnej użyłem jako substratu 10-bromodecen (wiersz 6), który prowadził do produktu oczekiwanego **232f** z bardzo dobrą wydajnością 80%, jako mieszaniny izomerów $E/Z = 7,5:1$. Gdy natomiast użyłem do reakcji CM jako substratu heks-5-enonianu metylu otrzymałem produkt oczekiwany **232g** z umiarkowaną wydzieloną wydajnością 62%, jako mieszaninę izomerów $E/Z = 13,4:1$. Przy zastosowaniu jako substratu heks-5-en-2-onu w badanej reakcji otrzymałem produkt oczekiwany **232h** z dobrą wydzieloną wydajnością 71%, jako mieszaninę izomerów $E/Z = 16,2:1$. Dostyc nieoczekiwanie nie obserwowałem żadnego postępu reakcji metatezy krzyżowej 3-nitropropenu z 4-winyloanizolem oraz Z -1,4-diacetoksybut-2-enem (wiersze 9 – 10). Było to dla mnie zaskoczeniem gdyż są to olefiny sklasyfikowane jako typ I partnerów reakcji CM (wg klasyfikacji Grubbsa).⁹⁰ Podobnie odnotowałem brak postępu reakcji CM 3-nitropropenu z akrylanem *tert*-butylu (wiersz 11), który jest typem II partnerów metatezy krzyżowej według klasyfikacji Grubbsa. Gdy natomiast zastosowałem jako partnera reakcji CM pochodną 1,1-dipodstawionej olefiny (partner reakcji CM zaklasyfikowany jako typ III) okazało się, że metateza krzyżowa zachodzi, ale produkt oczekiwany **232l** powstaje z niską wydajnością 12%, jako czysty izomer *E*. Wszystkie pozostałe produkty otrzymane na drodze metatezy olefin z 3-nitropropenem (Tabela 26), występowały jako mieszanina izomerów (o różnej dystrybucji) z wyraźną przewagą trwalszego termodynamicznie izomeru *E*.

*Podsumowując, znalazłem optymalne warunki otrzymywania β,γ -nitroolefin w reakcji metatezy krzyżowej 3-nitropropenu z terminalnymi olefinami alifatycznymi. Najlepszym (pre)katalizatorem badanej przemiany był kompleks **Gre-II** (5%mol) dodany w jednej porcji jako ciało stałe. Reakcję prowadziłem w dichlorometanie w temperaturze 40°C w czasie 5 godzin w obecności boranu trifenylu (25%mol). W ten sposób otrzymałem 9 nowych nitrowych związków alifatycznych. Dodatkowo w wyniku reakcji 3-nitropropenu z (pre)katalizatorem metatezy **Gru-II** otrzymałem nowy kompleks rutenowy **233**.*

2.7. Podsumowanie badań własnych

Podsumowując zrealizowane badania reakcji metatezy wykonane w czasie trwania doktoratu, muszę przede wszystkim podkreślić fakt znalezienia nowych rozpuszczalników do wydajnego prowadzenia trudnych reakcji metatezy. Fluorowane rozpuszczalniki aromatyczne okazały się być doskonałym alternatywnym medium reakcyjnym dla przekształceń wymagających substratów w metatezie olefin. Wykazałem, że reakcje metatezy (RCM, CM oraz cykloizomeryzacji alkeninów) katalizowane handlowo dostępnymi kompleksami drugiej generacji zachodzą ze znacznie wyższymi wydajnościami, niż w rozpuszczalnikach klasycznie stosowanych w syntezie organicznej. Potwierdziłem, że katalizatory posiadające w swojej budowie ligand NHC pozostają dłużej aktywne w aromatycznych rozpuszczalnikach fluorowanych, co może być jedną z przyczyn, która umożliwia osiągnięcie wyższych wydajności w reakcjach metatezy. W szczególności pokazałem korzyści płynące z zastosowania fluorowanych rozpuszczalników aromatycznych w tworzeniu czteropodstawionych wiązań podwójnych C=C w reakcjach RCM i cykloizomeryzacji alkeninów. Następnie to nowe medium reakcyjne użyłem w reakcjach tworzenia trójpodstawionego wiązania C=C w procesie CM z udziałem alkenów ubogich w elektrony, dla których obserwowałem pozytywny wpływ nowego rozpuszczalnika. Zastosowałem aromatyczne rozpuszczalniki fluorowane w reakcjach metatezy do modyfikacji i tworzenia związków o potencjalnym działaniu biologicznym m. in: steroidów, terpenów i seskwiterpenów. Przeprowadziłem badania reakcji metatezy olefin w aromatycznych rozpuszczalnikach fluorowanych ogrzewanych promieniowaniem mikrofalowym, które wykazują dla większości reakcji efekt synergiczny tych dwóch metod wspomagania metatezy olefin.

Wykorzystując dostępne metody eksperymentalne starałem się wyjaśnić przyczynę zwiększenia wydajności reakcji metatezy olefin prowadzonych we fluorowanych rozpuszczalnikach aromatycznych. Zastosowałem metody syntetyczne jakościowe i ilościowe, rentgenowską analizę strukturalną, pomiary wielkości fizyko-chemicznych (stałej dielektrycznej i lepkości dynamicznej), magnetycznego rezonansu jądrowego atomu fosforu oraz obliczenia chemiczne oddziaływań rozpuszczalnik...kompleks metaliczny. Wszystkie te dane pozwoliły mi znaleźć pewnego rodzaju wskazówki, ale nie dały klarownej i jednoznacznej odpowiedzi na pytanie dlaczego reakcje metatezy trudnych substratów przebiegają z wyższymi wydajnościami we fluorowanych rozpuszczalnikach aromatycznych. Z pewnością aromatyczne rozpuszczalniki fluorowane oddziałują z katalizatorem na drodze kilku mechanizmów dzięki czemu wydłużają

jego efektywny czas aktywności i pozwalają na osiągnięcie wyższych wydajności.

W trakcie prowadzonych badań wykonałem także optymalizację otrzymywania halogenków winylowych na drodze reakcji krzyżowej metatezy olefin. Do otrzymywania tych związków wyselekcjonowałem kompleks **Gre-II** jako najlepszy z pośród dostępnych na rynku (pre)katalizatorów metatezy olefin. Reakcje CM przebiegają z najwyższymi wydajnościami gdy (pre)katalizator dostarczany jest do reakcji jako roztwór w toluenie przy pomocy pompki strzykawkowej lub porcjami jako ciało stałe, w ten sposób zapewniając ciągłą obecność aktywnej 14-elektronowej formy katalizatora w mieszaninie reakcyjnej. W warunkach optymalnych otrzymywania halogenków winylowych otrzymałem serię 12 nowych chlorków winylowych oraz jeden bromek winylowy.

Następnie wykonałem optymalizację otrzymywania β,γ -nitroolefin na drodze reakcji metatezy krzyżowej 3-nitropropenu z terminalnymi alkenami. Znalazłem optymalne warunki prowadzenia reakcji krzyżowej metatezy przy zastosowaniu aktywowanego (pre)katalizatora typu Hoveydy **Gre-II** w obecności kwasów Lewisa, w szczególności boranu trifenylu. Przy wykorzystaniu optymalnych warunków badanej reakcji CM otrzymałem 9 nowych związków pochodnych nitroallilowych. Dodatkowo w ramach tego projektu otrzymałem nowy kompleks rutenu **233**, który jest przedmiotem polskiego zgłoszenia patentowego.²⁶²

Przedstawione przeze mnie wyniki reakcji metatezy krzyżowej potwierdzają użyteczność modelu zaproponowanego przez Grubbsa do przewidywania wyników reakcji metatezy krzyżowej, aczkolwiek należy zachować ostrożność próbując przewidzieć wyniki reakcji CM przy zastosowaniu (pre)katalizatorów innych niż opisane w tym modelu.⁹⁰ Niezależnie jednak od tych obserwacji, otrzymane wyniki prowadzą do wniosku, że opracowana metoda otrzymywania halogenków winylowych oraz β,γ -nitroolefin na drodze reakcji krzyżowej metatezy odpowiednio z *E*-1,2-dichloroetenem oraz z 3-nitropropenem są efektywne z terminalnymi olefinami.

III. Część eksperymentalna

3.1. Aparatura i metody analityczne

- Widma magnetycznego rezonansu jądrowego wykonano przy użyciu aparatów *Varian AC-200* (200 MHz), *Varian AC-400* (400 MHz), *Bruker AM-500* (500 MHz) oraz *Varian AC-600* (600 MHz) w roztworach CDCl_3 , CD_2Cl_2 , C_6D_6 . Przesunięcia chemiczne wyrażono w skali δ [ppm] względem Me_4Si jako wzorca. Stałe sprzężenia J podano w Hz.
- Widma magnetycznego rezonansu jądrowego atomu fosforu (^{31}P NMR) zmierzono w celach pomiaru kinetyki rozpadu kompleksów **Gru-II** wykonano na aparacie *Varian AC-400* (400MHz) we współpracy z dr Konradem Zdanowskim oraz dr hab. Jackiem Wójcikiem z Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN w Warszawie.
- Pomiary absorpcji w zakresie podczerwieni wykonano na aparacie *Perkin Elmer FT-IR-2000* w IChO PAN.
- Widma spektroskopii mas wysokiej rozdzielczości (MS-HR) zarejestrowano na aparatach: *AMD-604* oraz *Marines PerSeptive Biosystems*, stosując metody: jonizacji elektronowej (EI), jonizacji elektronowej połączonej z desorpcją polem (FD/FI) lub „electrospray” (ESI).
- Analizy mieszanin reakcyjnych lotnych związków organicznych wykonywałem za pomocą chromatografii gazowej na aparacie GC HP 6890 z kolumną HP 5 (5% fenylometylosiloksanu). Gazem nośnym był azot.
- Analizy elementarne wykonano w zespole usługowym w IChO PAN.
- Pomiary i analizy rentgenografii strukturalnej zostały wykonane za pomocą aparatów: Bruker KAPPA APEXII ULTRA we współpracy z zespołem badawczym prof. Krzysztofa Woźniaka z Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego.
- Do obróbki plików CIF zastosowałem program ORTEP-3 for Windows ver. 2.02
- Temperatura topnienia została zmierzona przy zastosowaniu automatycznego aparatu EZMelt, dostępnego w IChO PAN.
- Wyniki prac obliczeniowych zostały wykonane we współpracy z prof. Luigim Cavallo oraz

dr Albertem Poater z Uniwersytetu w Salerno, Włochy.

- Postęp reakcji kontrolowano metodą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) przy użyciu płytek chromatograficznych *Merck Kieselgel aluplates 60/F₂₅₄*. Wizualizacji związków dokonywano za pomocą promieniowania UV (254 lub 320 nm), wodnego roztworu cerowo-molibdenowego (kwas fosforowo-molibdenowy, H₂SO₄ oraz Ce(SO₄)₂), Anispray (aldehyd anyżowy - etanol - stężony kwas siarkowy), roztworu KMnO₄ lub etanolowego roztworu ninhydryny.
- Preparatywną chromatografię kolumnową wykonywałem techniką ciśnieniową *flash* na żelu krzemionkowym *Merck Kieselgel 60* (mesh 230–400).
- Do suszenia mieszanin reakcyjnych stosowałem handlowo dostępne: MgSO₄ oraz Na₂SO₄.
- Jeśli nie podano inaczej, wszystkie reakcje w warunkach bezwodnych prowadziłem w atmosferze gazu obojętnego — argonu (Ar), stosując techniki Schlenka.
- Rozpuszczalniki i reagenty handlowe oczyszczono według ogólnie przyjętych metod.²⁶³
- Rozpuszczalniki rutynowo stosowane do reakcji były wysuszone, destylowane i odgazowane w atmosferze ochronnej argonu.
- Reakcje w warunkach mikrofalowych wykonałem w reaktorze mikrofalowym firmy CEM Discover Microwaves (200 W) pod opieką dr Marca Mauduit w Rennes we Francji.
- Reakcje przy zastosowaniu pompki strzykawkowej (infuzyjnej) wykonałem przy użyciu aparatu firmy kdScientific.
- Pomiar lepkości rozpuszczalników wykonałem w laboratorium prof. Roberta Hołysta (IChF PAN) przy zastosowaniu termostatowanego wiskozymetru Höpplera.
- Pomiar stałej dielektrycznej rozpuszczalników wykonałem na termostatowanym dielektrometrze z kondensatorem pomiarowym (DK-Meter typu GK68) w laboratorium Zakładu Chemii Fizycznej Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej pod opieką dr hab. Haliny Szatyłowicz na termostatowanym aparacie

²⁶³ A. I. Vogel, *Preparatyka organiczna*, wyd. drugie, WNT: Warszawa, 1984.

3.2. Reakcje metatezy z wykorzystaniem konwencjonalnego ogrzewania

3.2.1. Wstęp

Procedura ogólna wykonywanych reakcji metatezy w różnych rozpuszczalnikach. Reakcje RCM, CM i cykloizomeryzacji opisane w podrozdziale 2.2 zostały wykonane w naczyniach typu Schlenka w atmosferze gazu obojętnego w temperaturze 70°C w czasie 3 lub 5 godzin. Reakcje te zostały wykonane na drodze zmieszania przygotowanych wcześniej roztworów substratów i (pre)katalizatorów w odpowiednich rozpuszczalnikach. Próbkę mieszaniny reakcyjnych były pobierane w podanym czasie i analizowane za pomocą GC. Wszystkie wykonane reakcje zostały powtórzone przynajmniej dwa razy.

Przygotowanie roztworów (pre)katalizatorów (Gru-II, Ind-II, Ind-II', Hov-II, Gre-II, Est-II, Gru-I, Hov-I oraz Ind-I): pojedynczy roztwór wykonano w ilości wystarczającej do wykonania kilku serii reakcji metatezy katalizowanych kompleksami rutenu rozpuszczonymi w odpowiednim rozpuszczalniku w atmosferze ochronnej argonu. W naczyniu typu Schlenka został umieszczony odpowiedni (pre)katalizator metatezy (0,03 mmol), następnie rozpuszczony w 10 mL odpowiedniego rozpuszczalnika (toluen, 1,2-dichloroetan, trifluorometylbenzen, heksafluorobenzen lub oktafluorotoluen). W ten sposób otrzymano roztwory ($[C] = 0,003 M$) wszystkich wykorzystanych (pre)katalizatorów w rozpuszczalnikach w badanych reakcjach metatezy. Tak przygotowane roztwory kompleksów rutenu w rozpuszczalnikach musiały być wykorzystane w przeciągu kilku godzin. Dłuższe przechowywanie roztworów kompleksów rutenu (nawet w atmosferze argonu) skutkuje częściowym rozkładem (pre)katalizatorów metatezy w roztworze.

Przygotowanie roztworów dienów do reakcji RCM (49, 169, 171 oraz 173), alkeninu do cykloizomeryzacji (177) oraz olefin do reakcji CM (179 i 181): w naczyniu Schlenka został umieszczony odpowiedni substrat (0,6 mmol) reakcji RCM, CM oraz cykloizomeryzacji alkeninów. Następnie w naczyniu Schlenka umieszczono odpowiedni wzorec wewnętrzny (0,3 mmol) reakcji metatezy: *n*-dodekan (dla substratów 49, 169, 171, 173 oraz 177) lub *n*-tetradekan (179 i 181). Substraty wraz z wzorcem wewnętrznym zostały rozpuszczone w 10 mL odpowiedniego rozpuszczalnika (toluen, 1,2-dichloroetan, trifluorometylbenzen, heksafluorobenzen lub oktafluorotoluen) w naczyniu Schlenka. W ten sposób otrzymano roztwory substratów ($[C] = 0,06 M$) wykorzystane w badaniach reakcji metatezy. Roztwory substratów były przechowywane w atmosferze ochronnej argonu. Dłuższe przechowywanie roztworu substratów (49, 169, 171, 173, 177, 179

i **181**) w zamkniętych zabezpieczonych pod argonem naczyniach nie wpływało negatywnie na przebieg reakcji metatezy.

Roztwory olefiny będących partnerami reakcji krzyżowej metatezy przygotowano w następujący sposób: naczyniu typu Schlenka został umieszczony Z-1,4-diacetoksybut-2-en (1,2 mmol) lub metakrylonitryl (2,4 mmol). Następnie olefina została rozpuszczona w 10 mL odpowiedniego rozpuszczalnika (toluen, 1,2-dichloroetan, trifluorometylbenzen, heksafluorobenzen i oktafluorotoluen). Przygotowane roztwory do reakcji zostały zabezpieczone w naczyniach w atmosferze argonu: roztwór Z-1,4-diacetoksybut-2-enu ($[C]=0,12\text{ M}$) oraz roztwór metakrylonitrylu ($[C]=0,24\text{ M}$). Dłuższe przechowywanie roztworu substratów w zamkniętych zabezpieczonych pod argonem naczyniach nie wpływało negatywnie na przebieg reakcji metatezy.

3.2.2. Procedura ogólna reakcji metatezy RCM

Reakcje RCM substratów **49** (Schemat 77) i **169** (Schemat 79): w celu uzyskania roztworów reakcji z ilością (pre)katalizatora 0,02%mol, roztwór odpowiedniego substratu i (pre)katalizatora zostały zmieszane w następujący sposób. Roztwór odpowiedniego (pre)katalizatora (0,2 mL, $[C]=0,003\text{ M}$) w odpowiednim rozpuszczalniku został umieszczony w naczyniu Schlenka (o pojemności 20 mL) w przy pomocy automatycznej pipety pomiarowej w atmosferze argonu. Następnie do tego naczynia wlało odpowiedniego rozpuszczalnika (1,2-dichloroetan lub tolueń) aby uzyskać 10 mL roztworu (pre)katalizatora ($[C]=0,06\text{ mM}$). Tak rozcieńczony roztwór (pre)katalizatora został użyty do wykonania reakcji RCM dienów **49** i **169** przy ilości katalizatora 0,02%mol. W naczyniu Schlenka (o pojemności 10 mL) został umieszczony w atmosferze argonu roztwór dienu **49** lub **169** w odpowiednim rozpuszczalniku ($[C]=0,06\text{ M}$, 1 mL, 0,06 mmol) i następnie dodano odpowiedniego rozpuszczalnika (1,8 mL). Do naczynia Schlenka dodano roztworu odpowiedniego (pre)katalizatora ($[C]=0,6\text{ mM}$, 0,2 mL, 0,012 μmol) przy pomocy automatycznej pipety pomiarowej w atmosferze argonu. W ten sposób otrzymano mieszaniny reakcyjne w 1,2-dichloroetanie lub toluenie substratów **49** i **169** przy następujących parametrach reakcyjnych: $[C]=0,02\text{ M}$, ilość (pre)katalizatora (**Gru-II**, **Ind-II**, **Ind-II'**, **Hov-II**, **Gre-II** oraz **Est-II**) 0,02%mol, objętość roztworu 3 mL. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 70°C przez 5 godzin. Po tym czasie mieszaniny reakcyjne poddano analizie GC.

Reakcje RCM substratów **169** (Schemat 100 i Tabela 9):

Do naczynia typu Schlenka (10 mL) w atmosferze ochronnej argonu został umieszczony roztwór substratu **169** w odpowiednim rozpuszczalniku ($[C]=0,06\text{ M}$, 1 mL, 0,06 mmol) i dodano do Schlenka tego samego rozpuszczalnika (1 mL). Następnie dodano roztworu odpowiedniego

(pre)katalizatora ($[C]=0,003\text{ M}$, 1 mL, 3 μmol) w tym samym rozpuszczalniku przy pomocy automatycznej pipety pomiarowej. W rezultacie uzyskano roztwory w 1,2-dichloroetanie, toluenie heksafluorobenzenie oraz oktafluorotoluenie o stężeniu substratu **169** $[C]=0,02\text{ M}$, oraz z ilością kompleksu rutenu (**Gru-I**, **Hov-I** oraz **Ind-I**) 5%mol, objętość mieszaniny reakcyjnej 3 mL. Reakcję ogrzewano w temperaturze 40°C przez 3 godziny. Po tym czasie mieszany reakcyjne poddano analizie GC.

Reakcja RCM dienu 171 (Schemat 80): Do naczynia typu Schlenka (10 mL) w atmosferze ochronnej argonu został umieszczony roztwór substratu **171** w odpowiednim rozpuszczalniku ($[C]=0,06\text{ M}$, 1 mL, 0,06 mmol) i dodano do Schlenka tego samego rozpuszczalnika (1,9 mL). Następnie dodano roztworu odpowiedniego (pre)katalizatora ($[C]=0,003\text{ M}$, 0,1 mL, 0,3 μmol) w odpowiednim rozpuszczalniku przy pomocy automatycznej pipety pomiarowej. W rezultacie uzyskano roztwory w 1,2-dichloroetanie oraz toluenie o stężeniu substratu **171** $[C]=0,02\text{ M}$, oraz z ilością kompleksu rutenu (**Gru-II**, **Ind-II**, **Ind-II'**, **Hov-II**, **Gre-II** lub **Est-II**) 0,5%mol, objętość mieszaniny reakcyjnej 3 mL. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 70°C przez 5 godzin. Po tym czasie mieszany reakcyjne poddano analizie GC.

Reakcja RCM dienu 173 (Schemat 81 i Tabela 4): Do naczynia typu Schlenka (10 mL) w atmosferze ochronnej argonu został umieszczony roztwór substratu **173** w odpowiednim rozpuszczalniku ($[C]=0,06\text{ M}$, 1 mL, 0,06 mmol) i dodano do Schlenka tego samego rozpuszczalnika (1,6 mL). Następnie dodano roztworu odpowiedniego (pre)katalizatora ($[C]=0,003\text{ M}$, 0,4 mL, 1,2 μmol) w tym samym rozpuszczalniku przy pomocy automatycznej pipety pomiarowej. W rezultacie uzyskano roztwory w 1,2-dichloroetanie, toluenie trifluorometylbenzenie, heksafluorobenzenie oraz oktafluorotoluenie o stężeniu substratu **173** $[C]=0,02\text{ M}$, oraz z ilością kompleksu rutenu (**Gru-II**, **Ind-II**, **Ind-II'**, **Hov-II**, **Gre-II** oraz **Est-II**) 2%mol, objętość mieszaniny reakcyjnej 3 mL. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 70°C przez 5 godzin. Po tym czasie mieszany reakcyjne poddano analizie GC.

3.2.3. Procedura ogólna reakcji cykloizomeryzacji alkeninów

W naczyniu Schlenka (10 mL) został umieszczony roztwór alkeninu **177** ($[C]=0,06\text{ M}$, 1 mL, 0,06 mmol) w odpowiednim rozpuszczalniku oraz dodatkowo dodano tego samego rozpuszczalnika (1 mL). Następnie dodano roztworu odpowiedniego (pre) katalizatora ($[C]=0,003\text{ M}$, 1 mL, 3 μmol) przy pomocy automatycznej pipety pomiarowej. W ten sposób otrzymano mieszaniny reakcyjne w odpowiednich rozpuszczalnikach: 1,2-dichloroetanie, toluenie, trifluoro-

metylobenzenie, oraz oktafluorotoluenie; przy następujących parametrach reakcji: **177** [C]=0,02 M, (pre)katalizator (**Gru-II**, **Ind-II**, **Ind-II'**, **Hov-II**, **Gre-II** oraz **Est-II**) 5%mol, objętość reakcji = 3 mL. Tak uzyskane mieszaniny reakcyjne ogrzewano w temperaturze 70°C przez 5 godzin. Po tym czasie mieszaniny reakcyjne zostały analizowane na GC z wykorzystaniem wzorca wewnętrznego. Wyniki reakcji zostały umieszczone na Schemacie 86 oraz w Tabeli 6.

3.2.4. Procedura ogólna reakcji krzyżowej metatezy

Procedura ogólna dotycząca otrzymywania olefiny 180 (Schemat 87 i Tabela 7)

W naczyniu Schlenka (10 mL) został umieszczony roztwór olefiny **179** ([C]=0,06 M, 1 mL, 0,06 mmol) oraz roztwór Z-1,4-diacetoksy-2-butenu ([C]=0,12 M, 1 mL, 0,12 mmol) w odpowiednim rozpuszczalniku (1,2-dichloroetan, toluen, perfluorobenzen). Następnie do naczynia Schlenka dodano odpowiedniego (pre)katalizatora jako roztworu w tym samym rozpuszczalniku ([C]=0,003 M, 1 mL, 3 μ mol) przy pomocy automatycznej pipety pomiarowej. W ten sposób otrzymano mieszaniny reakcyjne w odpowiednich rozpuszczalnikach: 1,2-dichloroetan, toluen, oraz heksafluorobenzen; przy następujących parametrach reakcji: **179** [C]=0,02 M, ilość kompleksu rutenu (**Gru-II**, **Ind-II**, **Ind-II'**, **Hov-II** oraz **Est-II**) 5%mol, objętość mieszaniny reakcyjnej 3 mL. Tak uzyskane mieszaniny reakcyjne ogrzewano w temperaturze 70°C przez 3 godzin. Po tym czasie mieszaniny reakcyjne zostały analizowane na GC z wykorzystaniem wzorca wewnętrznego.

Procedura ogólna dotycząca otrzymywania olefiny 182 (Schemat 88 i Tabela 8)

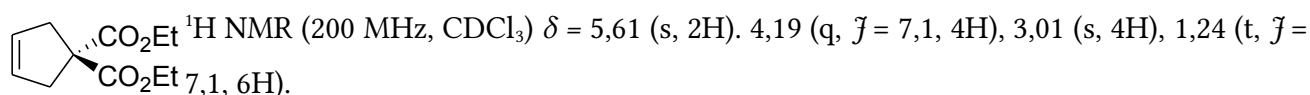
W naczyniu Schlenka (10 mL) został umieszczony roztwór olefiny **181** ([C]=0,06 M, 1 mL, 0,06 mmol) oraz roztwór metakrylonitrylu ([C]=0,24 M, 1 mL, 0,24 mmol) w odpowiednim rozpuszczalniku (toluen, trifluorometylobenzen lub perfluorobenzen). Następnie do naczynia Schlenka dodano odpowiedniego (pre)katalizatora jako roztworu w odpowiednim rozpuszczalniku ([C]=0,003 M, 1 mL, 3 μ mol) przy pomocy automatycznej pipety pomiarowej. W ten sposób otrzymano mieszaniny reakcyjne w odpowiednich rozpuszczalnikach: toluen, trifluorometylobenzen oraz heksafluorobenzen; przy następujących parametrach reakcji: **181** [C]=0,02 M, ilość kompleksu rutenu (**Gru-II**, **Ind-II**, **Ind-II'**, **Hov-II** oraz **Est-II**) 5%mol, objętość mieszaniny reakcyjnej 3 mL. Tak uzyskane mieszaniny reakcyjne ogrzewano w temperaturze 70°C przez 3 godziny. Po tym czasie mieszaniny reakcyjne zostały analizowane na GC z wykorzystaniem wzorca wewnętrznego.

3.2.5. Procedura ogólna badania przebiegu reakcji RCM

W naczyniu Schlenka o pojemności 10 mL umieszczono: wzorzec wewnętrzny (30 mg, *n*-tetradekan) i (pre)katalizator **Ind-II** (9,5 mg, 0,01 mmol, 5 mol%). Następnie umieszczono odpowiedni rozpuszczalnik (1 mL; nitrobenzen, 1,2-dichloroetan, toluen, trifluorometylobenzen, pentafluorobenzen, chloropentafluorobenzen, 1,3-bis(trifluorometylo)benzen, perfluorotoluen, perfluorobenzen oraz 1,3-bis(trifluorometylo)benzen) i dodano substrat **173** (54 mg, 0,20 mmol). Reakcję prowadzono w atmosferze ochronnej argonu na mieszadło magnetycznym w temperaturze 70°C przez 6 godzin. Pobierano małe ilości roztworu mieszaniny reakcyjnej (0,05 mL) z reakcji po: 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 2 h, 4 h i 6 h, umieszczano w fiolce i dodano 0,5 mL roztworu eteru winylowo-etylowego (2 M w DCM). Próbkę z reakcji były analizowane za pomocą GC. Procedura ta została użyta do porównania szybkości reakcji metatezy z substratem modelowym przedstawionym na Schemacie 83. Przebieg reakcji RCM substratu **173** w temperaturze 40°C (Schemat 84) wykonano w takiej samej skali w ten sam sposób w toluenie i perfluorobenzenie. Próbkę mieszaniny reakcyjnej pobierano po 12 h, 24 h, 48 h i 72 h.

3.2.6. Otrzymywanie cyklopent-3-en-1,1-dikarboksylanu dietylu (50)

Według procedury ogólnej prowadzenia reakcji RCM z dienem **49** otrzymano produkt **50**. Dane analityczne zgodne z literaturowymi.²⁶⁴



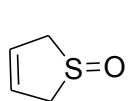
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 172,2 (C), 127,8 (CH), 61,5 (C), 61,2 (CH₂), 36,7 (CH₂), 14,1 (CH₃).

3.2.7. Otrzymywanie S-tlenku-2,5-dihydrotiofenu (169)

Sulfotlenek diallilu **168**²⁶⁵ (130 mg, 1 mmol) został rozpuszczony w toluenie (5 mL) w atmosferze argonu. Do roztworu został dodany (pre)katalizator **Gru-II** (0,5 mol%, 4 mg, 0,005 mmol) w jednej porcji jako ciało stałe. Mieszanina reakcyjna została umieszczona w łaźni olejowej, którą ogrzewano w temperaturze 70°C przez godzinę. Reakcję kontrolowano przy pomocy TLC. Następnie mieszaninę reakcyjną oczyszczano przy pomocy chromatografii kolumnowej (EtOAc; *R_f* = 0.1). Uzyskano czysty analitycznie produkt **169** (101 mg, 99%), jako brązowy olej.

²⁶⁴ D. F. Taber, K. J. Frankowski, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6047–6048.

²⁶⁵ F. Hosseinpoor, H. Golchoubian, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5195–5197.



IR (film) $\nu = 3430, 1640, 1396, 1331, 1133, 1015, 894, 696, 647 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 5,98$ (s, 2H), 3,65 (AB, $J_{AB} = 16,6$, 4H).

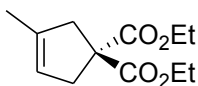
$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 125,3$ (CH), 60,1 (CH_2).

HRMS (ESI⁺) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_4\text{H}_6\text{SONa}^+$ 125,037, znaleziono 125,0033.

EA obliczono dla $\text{C}_4\text{H}_6\text{SO}$: C, 47,03; H, 5,92; S, 31,39; znaleziono C, 46,92; H, 6,05; S, 31,89.

3.2.8. Otrzymywanie 3-metylocyklopent-3-en-1,1-dikarboksylanu dietylu (170)

Według procedury ogólnej prowadzenia reakcji RCM z dienem **169** otrzymano produkt **170**. Bezbarwna ciecz, dane analityczne zgodne z danymi literaturowymi.²⁶⁶

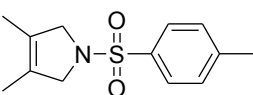


$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 5,18$ (d, $J = 1,5$, 1H), 4,19 (q, $J = 7,0$, 4H), 2,96 (brs, 2H), 2,93 (s, 2H), 1,70 (d, $J = 1,5$, 3H), 1,24 (t, $J = 7,0$, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 172,3$ (C), 137,4 (CH), 121,2 (CH), 61,4 (CH_2), 59,4 (C), 44,6 (CH_2), 40,8 (CH_2), 16,0 (CH_3), 14,0 (CH_3).

3.2.9. Otrzymywanie 3,4-dimetylo-2,5-dihydro-1-[(4-metylofenylo)sulfonylo]-1H-pirolu (172)

Według procedury ogólnej prowadzenia reakcji RCM z dienem **171** otrzymano produkt **172**. Bezbarwna ciecz, dane analityczne zgodne z danymi literaturowymi.²⁶⁷



$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,72$ (d, $J = 8,0$, 2H), 7,32 (d, $J = 8,0$, 2H), 3,97 (s, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 143,2$ (C), 134,2 (C), 129,7 (CH), 127,5 (CH), 126,2 (C), 58,8 (CH_2), 21,5 (CH_3), 11,1 (CH_3).

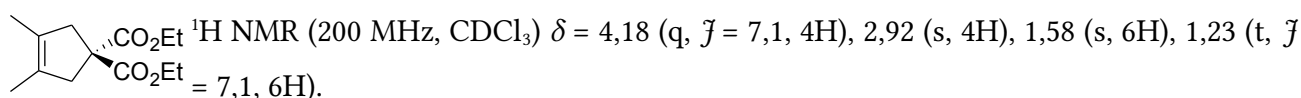
3.2.10. Otrzymywanie 3,4-dimetylocyklopent-3-en-1,1-dikarboksylanu dietylu (174)

Według procedury ogólnej prowadzenia reakcji RCM z dienem **173** otrzymano produkt **174**. Dane analityczne zgodne z danymi literaturowymi.²⁶⁸

²⁶⁶ A. D. Brosius, L. E. Overman, L. Schwink, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 700–709.

²⁶⁷ D. A. Singleton, S.-W. Leung, *J. Organomet. Chem.*, **1997**, *544*, 157–162.

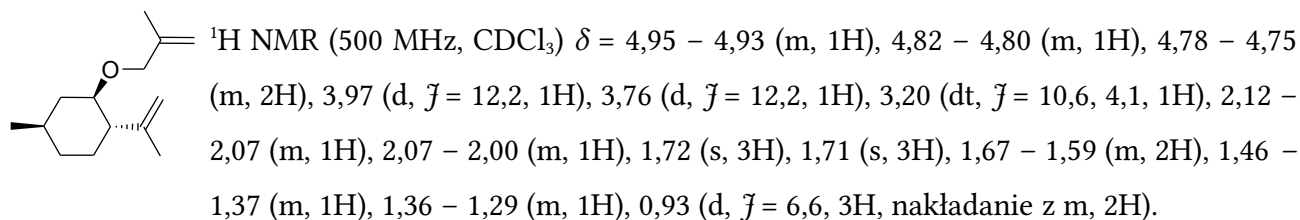
²⁶⁸ T. A. Kirkland, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7310–7318.



$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ = 172,8 (C), 128,2 (C), 61,6 (CH_2), 57,2 (C), 45,9(CH_2), 14,2(CH_3), 13,5 (CH_3).

3.2.11. Otrzymywanie pochodnej izopulegolu (175)

W atmosferze ochronnej argonu w kolbie reakcyjnej został umieszczony wodorek sodu (552 mg, 13,8 mmol, 1,58 equiv., 60 % zawiesina w oleju) i dodano suchy, destylowany DMF (10 mL). Kolba została zanurzona w łaźni lodowej. Do mieszaniny reakcyjnej wkroplono (-)-isopulegol (1,351 g, 8,76 mmol) jako roztworu w DMF (1 mL). Mieszanina reakcyjna była mieszana w temperaturze 0°C przez 30 min. Następnie wkroplono chlorek metallilu (3 mL, 30,7 mmol, 3,5 equiv.) i dodano jodku sodu w jednej porcji (12 mg, 0,08 mmol). Mieszanina reakcyjna została pozostawiona na noc na mieszadle magnetycznym w temperaturze pokojowej. Następnie ostrożnie dodano do mieszaniny reakcyjnej nasyconego wodnego roztworu NH_4Cl (10 mL), później dodano do mieszaniny heksanu (20 mL) i ekstrahowano heksanem (3×20 mL). Połączone fazy organiczne zostały przemyte roztworem solanki (10 mL) i wysuszone znad Na_2SO_4 . Roztwór zatężono na wyparce obrotowej, a surowy produkt **175** oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-hexane/EtOAc, v/v = 20:1; R_f = 0,2). Uzyskano produkt **175** (634 mg, 35 %) jako bezbarwny olej.



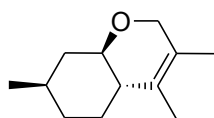
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 148,0 (C), 143,1 (C), 111,5 (CH_2), 110,8 (CH_2), 79,5 (CH), 72,7 (CH_2), 51,8 (CH), 40,4 (CH_2), 34,5 (CH_2), 31,6 (CH), 31,1 (CH_2), 22,3 (CH_3), 20,1 (CH_3), 19,6 (CH_3).

HRMS (EI) m/z obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$ 208,1827; znaleziono 208,1832.

3.2.12. Cyklizacja pochodnej izopulegolu (176)

Dien **175** (104 mg, 0,5 mmol) został umieszczony w naczyniu Schlenka w atmosferze ochronnej argonu i rozpuszczony w oktafluorotoluenie (10 mL). Następnie dodano do mieszaniny reakcyjnej kompleks **Ind-II** (4,8 mg, 1%mol) w jednej porcji jako ciało stałe. Mieszaninę reakcyjną

ogrzewano w temperaturze 70°C przez 6 godzin. Po tym czasie analiza TLC i GC wykazała ilościową konwersję substratu **175**. Mieszaninę reakcyjną zateżono na wyparce obrotowej. Surowy produkt **176** reakcji RCM oczyszczano przy pomocy chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 20:1, R_f = 0,4) uzyskując czysty produkt **176** (89,2 mg, 99%) jako bezbarwny olej.



IR (film) ν = 2948, 2919, 2858, 2805, 2734, 2704, 1719, 1676, 1648, 1454, 1386, 1377, 1352, 309, 1271, 1255, 1227, 1195, 1178, 1166, 1116, 1072, 1046, 1001, 970, 953, 924, 906, 854, 838, 816, 766, 747, 676, 557, 541, 502, 489, 457, 429, 416 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 4,14 – 4,07 (m, 1H), 3,98 – 3,92 (m, 1H), 3,10 (ddd, J = 3,7, 9,3, 11,4 Hz, 1H), 2,04 – 1,98 (m, 1H), 1,93 – 1,87 (m, 1H), 1,85 – 1,65 (m, 4H), 1,60 – 1,50 (m, 3H), 1,12 – 1,02 (m, 1H), 1,00 – 0,85 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ = 127,1 (C), 124,9 (C), 78,8 (CH), 70,3 (CH_2), 43,7 (CH), 40,9 (CH_2), 35,0 (CH_2), 31,6 (CH), 27,4 (CH_2), 22,2 (CH_3), 14,2 (CH_3), 14,1 (CH_3).

MS (EI) m/z (relatywna intensywność) 180 (M^+ , 100), 165 (91), 95 (72), 85 (43).

HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$ 180,1514, znaleziono 180,1509.

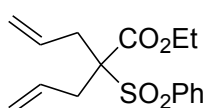
EA obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$: C 79,94, H 11,18; znaleziono C 79,23, H 11,46.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -6,6$ (*c* 3,0, benzen)

3.2.13. Otrzymywanie 2-allilo-2-benzenosulfonylopent-4-enoinianu etylu (175)

W kolbie okrągłodennej został umieszczony suchy DMF (10 mL) oraz wodorek sodu (600 mg, 15 mmol, 3 equiv., 60 % zawiesina w oleju), tak przygotowana zawiesina została umieszczona w zimnej łaźni lodowej. Octan-2-(fenylosulfonyl) etylu (1,141 g, 5 mmol) został powoli dodany do kolby, a mieszanina reakcyjna była mieszana przez 30 min. Następnie powoli wkroplono bromek allilu (1,512 g, 12,5 mmol, 2,5 equiv.). Reakcję kontrolowano przy pomocy TLC. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na mieszadle magnetycznym w temperaturze pokojowej przez noc, następnie reakcję ogrzewano w temperaturze 50°C przez 3 godziny. Gdy zaobserwowano pełną konwersję substratu, do kolby reakcyjnej dodano nasyconego roztworu NH_4Cl (20 mL), a następnie mieszaninę ekstrahowano octanem etylu (3×20 mL). Faza organiczna została przemyta solanką (20 mL), a

następnie osuszona nad MgSO_4 i zatężona na wyparce obrotowej. Surowy produkt reakcji **175** oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 20:1; R_f = 0,2). Otrzymano w ten sposób czysty dien **175** (1,402 g, 91 %) jako bezbarwne ciało stałe (tt = 53 – 55°C).



IR (KBr) ν = 3083, 2983, 2931, 1723, 1637, 1583, 1479, 1452, 1309, 1270, 1238, 1144, 1106, 1082, 1037, 1012, 994, 928, 888, 859, 793, 765, 716, 691, 631, 596, 544, 446 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ = 7,85 (d, J = 7,3, 2H), 7,67 (t, J = 7,5, 1H), 7,55 (dd, J = 7,5, 8,0, 2H), 5,81 – 5,91 (m, 2H), 5,17 – 5,20 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,08 (q, J = 7,1, 2H), 3,22 (ABX, $J_{AX} = J_{BX} = 6,8$, $J_{AB} = 14,7$, 4H), 1,17 (t, J = 7,1, 3H).

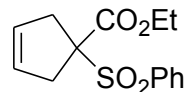
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ = 167,2 (C), 136,4 (C), 134,1 (CH), 131,3 (CH), 130,3 (CH), 128,6 (CH), 120,1 (CH_2), 75,2 (C), 62,2 (CH_2), 34,8 (CH_2), 13,7 (CH_3).

HRMS (ESI⁺) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{SNa}$ 331,09745; znaleziono 331,09701;

EA obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$: C, 62,31; H, 6,54; S, 10,40; znaleziono C, 62,41; H, 6,59; S, 10,26.

3.2.14. Otrzymywanie 1-benzenosulfonylcyklopent-3-enekarboksylanu etylu (**176**)

Substrat **175** (617 mg, 2 mmol) został umieszczony w naczyniu Schelinka i rozpuszczony w toluenie (10 mL), następnie dodano kompleks **Hov-II** (1,4 mg, 0,1%mol) w jednej porcji jako ciało stałe. Kolba została zamknięta w atmosferze argonu i zanurzona w łaźni olejowej w temperaturze 50°C. Mieszanina reakcyjna była kontrolowana za pomocą TLC, po upływie 30 minut odnotowano pełną konwersję substratu **175**. Rozpuszczalnik został odparowany na wyparce obrotowej, a surowy produkt **176** oczyszczano na krótkiej kolumnie chromatograficznej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 4:1, R_f = 0,3) otrzymując czysty analitycznie produkt **176** reakcji RCM (550 mg, 98%) jako bezbarwny gęsty olej.



IR (film) ν = 3066, 2984, 2939, 1732, 1584, 1478, 1448, 1367, 1309, 1269, 1206, 1147, 1084, 1055, 1016, 952, 861, 759, 722, 689, 632, 595, 556 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7,87 (d, J = 8,0, 2H), 7,67 (t, J = 7,5, 1H), 7,55 (dd, J = 7,5, 8,0, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,13 (q, J = 7,1, 2H), 3,22 (AB, $J_{AB} = 16,0$, 4H), 1,18 (t, J = 7,1, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ = 168,5 (C), 136,8 (C), 134,0 (CH), 129,9 (CH), 128,7

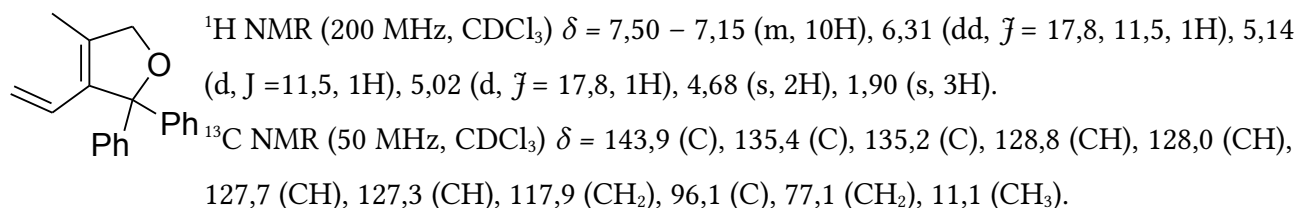
(CH), 127,5 (CH), 78,0 (C), 62,6 (CH₂), 38,8 (CH₂), 13,7 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) *m/z* obliczono dla [M+Na]⁺ C₁₄H₁₆O₄SNa 303.06615; znaleziono 303,06485.

EA obliczono dla C₁₄H₁₆O₄S: C, 59,98; H, 5,75; S, 11,44; znaleziono C, 60,04; H, 5,58; S, 11,33.

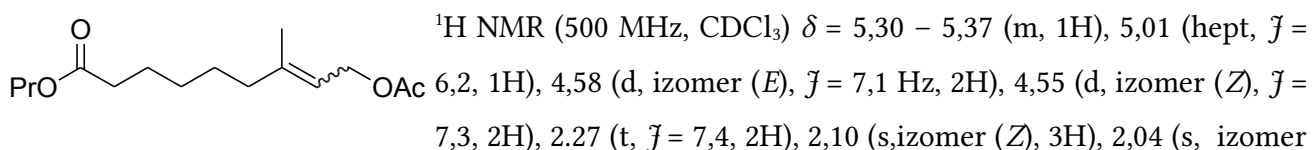
3.2.15. Otrzymywanie 4-metylo-2,2-difenylo-3-winylo-2,5-dihydrofuranu (178)

W naczyniu Schlenka umieszczono alkenin **177** (106 mg, 0,40 mmol), który rozpuszczono w oktafluorotoluenie (8 mL) w atmosferze ochronnej argonu. Do roztworu dodano jako ciało stałe w jednej porcji kompleks **Gru-II** (17,5 mg, 0,02 mmol, 5%mol). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 70°C przez 5 godzin. Po tym czasie analiza TLC i GC wykazała pełną konwersję substratu **177**. Mieszaninę reakcyjną zatężono na wyparce obrotowej i surowy produkt **178** oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 20:1). Otrzymano oczekiwany dien **178** (512 mg, 0,384 mmol, 96 %) jako bezbarwny olej.²⁶⁹



3.2.16. Otrzymywanie 8-(acetoksy)-6-metylo-6-okteonianu izopropylu (180)

W naczyniu Schlenka umieszczono 7-metylokt-7-enoinian izopropylu **179** (1,0 equiv., 103 mg, 0,5 mmol) oraz *Z*-1,4-diacetoksy-2-butenu (2 equiv., 172 mg, 1,0 mmol) i rozpuszczono w heksafluorobenzynie (10 mL). Następnie w atmosferze argonu dodano kompleks **Ind-II** (24 mg, 0,025 mmol, 5%mol) w jednej porcji jako ciało stałe. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 70°C przez 3 godziny. Mieszaninę reakcyjną zatężono na wyparce obrotowej, a surowy produkt **180** oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 3:1; *R_f* = 0,2). Uzyskano czysty analitycznie produkt reakcji **180** (70 mg, 0,25 mmol, 50%) w postaci brunatnego oleju jako mieszaninę izomerów *E/Z* = 2,3:1. Analizy zgodne z literaturowymi.¹⁸⁷



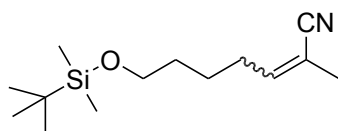
269A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 3236–3253.

(*E*), 3H), 1,74 (d, izomer (*Z*), $J = 0,9$, 3H), 1,69 (d, izomer (*E*), $J = 0,3$, 3H), 1,57 – 1,65 (m, 2H), 1,37 – 1,51 (m, 2H), 1,23 (d, $J = 6,2$, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 173,1$ (C), 171,1 (C), 141,9 (C), 118,5 (CH), 67,4 (CH_2), 61,3 (CH), 39,1 (CH_2), 34,5 (CH_2), 26,9 (CH_2), 24,6 (CH_2), 21,8(CH_2), 21,0 (CH_3), 16,2 (CH_3).

3.2.17. Otrzymywanie 7-[1-(*tert*-butylo)-1,1-dimetylsilyl]oksy-2-metylohept-2-enitrylu (**182**)

Do roztworu eteru 5-heksenylo-*tert*-butylo-dimetylsilylwy (1,0 equiv, 107 mg, 0,5 mmol) oraz metakrylonitrylu (4,0 equiv, 134 mg, 2,0 mmol) w heksafluorobenzynie (10 mL) w atmosferze argonu dodano kompleks **Ind-II** (24 mg, 0,025 mmol, 5%mol) w jednej porcji jako ciało stałe. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 70°C przez 3 godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną zatężono na wyparce obrotowej, a surowy produkt **182** oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 3:1; $R_f = 0,2$). Uzyskano czysty analitycznie produkt reakcji **182** (76 mg, 0,275 mmol, 55%) w postaci brunatnego oleju jako mieszaninę izomerów *E/Z* = 1:2. Analizy zgodne z literaturowymi.¹⁸⁷



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,16$ (t, $J = 7,6$, 1H), 3,60 – 3,69 (m, 2H), 2,18 – 2,42 (m, 2H), 1,87 – 2,08 (m, 3H), 1,48 – 1,64 (m, 2H), 1,25 – 1,46 (m, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

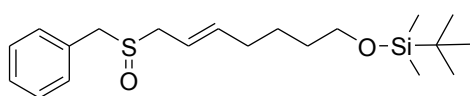
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 148,3$ (C), 118,1 (C), 109,3 (CH), 62,6 (CH_2), 32,2 (CH_2), 31,3 (CH_2), 25,9 (CH_2), 24,9 (CH_3), 24,7 (CH_3), 21,9 (C), -5,3 (CH_3).

3.2.18. Otrzymywanie *tert*-butylo-dimetylo-(7-benzylsulfinylhept-5-enyloksy)silanu (**184**)

Sulfotlenek **183**²⁷⁰ (126,2 mg, 0,7 mmol) oraz eter 5-heksenylo-*tert*-butylo-dimetylsilylwy (1,5 equiv., 225,2 mg, 1,05 mmol) zostały umieszczone w naczyniu typu Schlenka i rozpuszczone w heksafluorobenzynie (4 mL) w atmosferze argonu. Następnie dodano w jednej porcji kompleks **Gru-II** (60 mg, 10 mol%) jako ciało stałe. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 70°C przez 6 godzin. Przebieg reakcji kontrolowano przy pomocy TLC. Następnie odparowano rozpuszczalnik na wyparce obrotowej. Surowy produkt **184** oczyszczano przy pomocy

270 T. G. Back, Z. Moussa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 13455–13460.

chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 3:1; $R_f = 0,2$) otrzymując czysty analitycznie produkt reakcji **184** (80 mg, 31%) jako brązowy olej.



IR (film) $\nu = 3377, 2936, 1770, 1382, 1246, 1055 \text{ cm}^{-1}$.

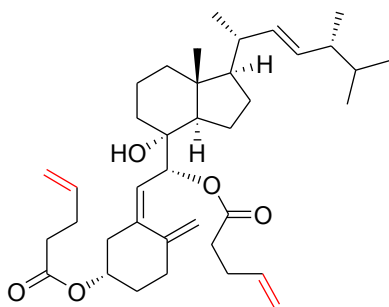
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,28 - 7,39$ (m, 5H), 5,80 (dt, $J = 15,4, 6,7, 1\text{H}$), 5,53 (dt, $J = 15,4, 7,4, 1\text{H}$), 3,96 (AB, $J_{AB} = 13,0, 2\text{H}$), 3,61 (t, $J = 6,4, 2\text{H}$), 3,38 (ABX, $J_{AB} = 13,2, J_{AX} = 7,4, 1\text{H}$), 3,25 (ABX, $J_{AB} = 13,2, J_{AX} = 7,4, 1\text{H}$), 2,14 (q, $J = 7,1, 2\text{H}$), 1,40 - 1,60 (m, 4H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 130,0$ (CH), 129,4 (C), 128,9 (CH), 128,3 (CH), 117,1 (CH), 115,4 (CH), 62,9 (CH_2), 56,6 (CH_2), 53,6 (CH_2), 32,5 (CH_2), 32,2 (CH_2), 25,9 (CH_3), 25,3 (CH_2), 18,3 (C), -5,3 (CH_3).

HRMS (ESI⁺) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{SO}_2\text{SiNa}$ 389,1947; znaleziono 389,1969.

3.2.19. Otrzymywanie pochodnej witaminy D₂ (**185**)

Do roztworu 7,8-dihydrokso-7,8-dihydrowitaminy D₂ (425 mg; 0,99 mmol)²⁷¹ w dichlorometane (5 mL) dodano kwasu pent-4-enoowego (385 mg, 3,85 mmol, 3,9 equiv.), *N,N*-diisopropylkarbodiimidu (496 mg, 3,93 mmol, 3,98 eq) oraz DMAP (12 mg, 0,1 mmol). Mieszanina reakcyjna była mieszana przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowano na wyparce obrotowej, a surowy produkt **185** oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 4:1). Otrzymano zaplanowaną pochodną witaminy D₂ **185** jako bezbarwny gęsty olej o masie 512 mg (wydajność 87 %).



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,10$ (d, $J = 9,5, 1\text{H}$), 5,86 - 5,76 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,37 (d, $J = 9,4, 1\text{H}$), 5,22 - 5,09 (m, 2H), 5,08 - 5,05 (m, 2H), 5,40 - 4,98 (m, 2H), 4,90 - 4,84 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 2H), 2,46 - 2,34 (m, 6H), 2,27 - 2,21 (m, 1H), 2,15 - 1,92 (m, 2H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,73 - 1,28 (m, 6H), 1,20 - 1,08 (m, 3H), 0,97 (d, $J = 6,6, 3\text{H}$), 0,90 (d, $J = 9,8, 3\text{H}$), 0,83 (d, $J = 6,8, 3\text{H}$), 0,81 (d, $J = 6,8, 3\text{H}$), 0,75 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 172,2$ (C), 171,2 (C), 144,9 (C), 140,8 (C),

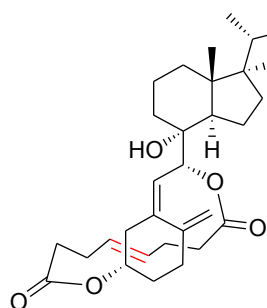
271 H. T. Toh, W. H. Okamura, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1414-1417.

136,6 (CH), 136,5 (CH), 135,3 (CH), 132,2 (CH), 122,1 (CH), 115,6 (CH₂), 115,5 (CH₂), 111,9 (CH₂), 75,2 (CH), 75,0 (CH), 72,1 (CH), 59,5 (CH), 57,0 (CH), 43,8 (C), 42,9 (CH₂), 42,8 (CH), 40,1 (CH₂), 40,0 (CH), 37,1 (CH₂), 34,0 (CH₂), 33,8 (CH₂), 33,2 (CH₂), 33,1 (CH), 32,5 (CH₂), 28,9 (CH₂), 28,6 (CH₂), 27,6 (CH₂), 21,6 (CH₂), 20,7 (CH₃), 20,5 (CH₂), 19,9 (CH₃), 19,6 (CH₃), 17,6 (CH₃), 13,0 (CH₃).

HRMS (EI) obliczono dla C₃₈H₅₈O₅ 594,4284; znaleziono 594,4305.

3.2.20. Cyklizacja pochodnej witaminy D₂ (**186**)

Pochodna witaminy D₂ **185** (75 mg, 0,125 mmol) została rozpuszczona w heksafluorobenzenie (6,5 mL) w naczyniu typu Schelinka. Następnie dodano do mieszaniny (pre)katalizatora **Ind-II** (6 mg, 0,006 mmol, 5%mol) w jednej porcji jako ciało stałe. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 70°C przez 20 godzin. Przebieg reakcji kontrolowano przy pomocy TLC oraz ¹H NMR. Następnie odparowano rozpuszczalnik na wyparce obrotowej. Surowy produkt reakcji **186** oczyszczano przy pomocy chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/AcOEt, v/v = 9:1, R_F = 0,4), otrzymując czysty analitycznie produkt **186** (50 mg, 0,36 mmol, 71%) jako gęsty olej.



IR (film) ν = 3598, 3491, 3180, 3085, 2955, 2869, 2252, 1730, 1661, 1640, 1603, 1444, 1381, 1371, 1348, 1331, 1305, 1258, 1216, 1175, 1151, 1117, 1100, 1069, 1047, 1018, 1006, 971, 962, 926, 894, 877, 858, 735, 704, 647, 611, 577, 510, 475, 435 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 5.92 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.57 – 5.45 (m, 3H), 5.20 (dd, *J* = 7.6, 15.3, 1H), 5.12 (dd, *J* = 8.3, 15.3, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.48 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.55 – 2.19 (m, 10H), 2.08 (m, 1H), 2.00 – 1.88 (s, 3H), 1.85 (sextet, *J* = 6.5, 1H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 3H), 1.50 – 1.34 (m, 3H), 1.26 – 1.12 (m, 2H), 0.99 (d, *J* = 6.6, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.8, 3H), 0.82 (dd, *J* = 6.9, 8.5, 6H), 0,74 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 173.1 (C), 172.2 (C), 147.8 (C), 142.5 (C), 135.3 (CH), 132.2 (CH), 130.2 (CH), 129.1 (CH), 120.8 (CH), 109.7 (CH₂), 75.0 (C), 74.1 (CH), 71.6 (CH), 59.6 (CH), 56.8 (CH), 43.4 (C), 42.8 (CH), 41.8 (CH₂), 40.1 (CH), 40.0 (CH₂), 36.0 (CH₂), 35.2 (CH₂),

34.2 (CH₂), 33.0 (CH), 32.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 27.6 (CH₂), 27.1 (CH₂), 25.9 (CH₂), 21.7 (CH₂), 20.8 (CH₃), 20.4 (CH₂), 19.9 (CH₃), 19.6 (CH₃), 17.6 (CH₃), 13.1 (CH₃).

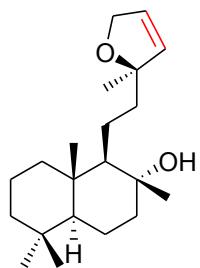
HRMS (ESI⁺) *m/z* obliczono dla [M+Na]⁺ C₃₆H₅₄O₅Na 589,38635; znaleziono 589,38523.

[α]_D²⁴ = -5.1 (c 4.5, CH₂Cl₂).

3.2.21. Cyklizacja pochodnej sklareolu (188)

Substrat **187** (105 mg, 0,3 mmol)^{133c} został rozpuszczony w perfluorobenzenie (3 mL), następnie dodano w jednej porcji (pre)katalizator **Gru-II** (1 mol%, 2,5 mg, 0,003 mmol) w jednej porcji jako ciało stałe. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 40°C przez 3 godziny w atmosferze argonu. Po tym czasie analiza TLC wykazała pełną konwersję substratu **187**. Mieszaninę reakcyjną zatężono na wyparce obrotowej, a surowy produkt **188** oczyszczano chromatografią kolumnową (c-heksan/EtOAc, v/v = 9:1). Uzyskano czysty analitycznie produkt **189** (95 %, 91,3 mg, 0,285 mmol), jako gęsty olej, który wykrył się w lodówce (tt = 67 – 69°C).

IR (film) ν = 3447, 2925, 1459, 1387, 1366, 1347, 1191, 1110, 1084, 1041, 1014, 938, 805, 712 cm⁻¹.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 5,80 (dt, *J* = 6,0, 1,4, 1H), 5,80 (dt, *J* = 6,0, 2,4, 1H), 4,67 – 4,59 (m, 2H), 1,85 (dt, *J* = 12,2, 3,2, 1H), 1,75 – 1,61 (m, 6H), 1,56 (tt, *J* = 13,5, 3,4, 1H), 1,46 – 1,29 (m, 6H), 1,27 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,06 (t, *J* = 4,1, 1H), 0,96 – 0,89 (m, 2H), 0,86 (s, 3H), 0,78 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 134,1 (CH), 125,1 (CH), 90,6 (C), 74,5 (CH₂), 74,2 (C), 62,1 (CH₃), 59,2 (CH₃), 44,4 (CH₂), 43,9 (CH₂), 42,0 (CH₂), 39,7 (CH₂), 39,2 (C), 33,4 (CH₃), 33,2 (C), 26,1 (CH₃), 24,0 (CH), 21,5 (CH), 20,5 (CH₂), 19,5 (CH₂), 18,4 (CH₂), 15,3 (CH₃).

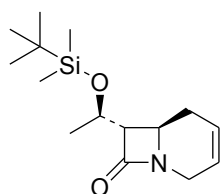
HRMS (EI) *m/z* obliczono dla C₂₁H₃₆O₂ 320,2715, znaleziono 320,2721.

EA obliczono dla C₂₁H₃₆O₂ C, 78,70; H, 11,32; znaleziono C, 78,55; H, 11,11.

3.2.22. Cyklizacja pochodnej β-laktamu (190)

Dien **189**^{235a} (155 mg, 0,5 mmol) rozpuszczono w suchym toluenie (5 mL) w naczyniu typu Schelinka w atmosferze argonu. Następnie dodano kompleks **Gru-II** (4,2 mg, 0,005 mmol, 1%mol)

w jednej porcji jako ciało stałe i mieszaninę ogrzewano w temperaturze 70°C przez godzinę w atmosferze argonu. Reakcję kontrolowałem przy pomocy TLC. Mieszaninę reakcyjną zateżono wyparce obrotowej, a surowy produkt **190** oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/AcOEt, v/v = 9:1, R_f = 0,2) uzyskując czysty analitycznie produkt **190** (133,7 mg, 0,475 mmol, 95%) jako olej. Analizy zgodne z literaturowymi.^{235a}

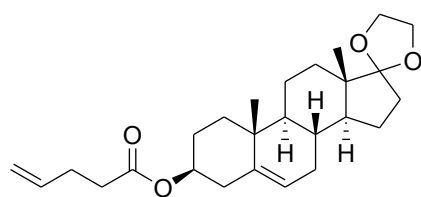


$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 5,88 – 5,64 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 3,0, 18,0, 1H), 3,54 – 3,42 (m, 2H), 2,74 (dd, J = 1,0, 15,0, 1H), 2,48 – 2,34 (m, 1H), 2,22 – 2,06 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,0, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ = 167,2 (C), 124,0 (CH), 122,4 (CH), 66,9 (CH), 65,7 (CH), 45,9 (CH), 38,1 (CH_2), 28,1 (CH_2), 22,8 (CH_3), 17,9 (CH_3), -4,2 (C), -5,1 (CH_3).

3.2.23. Otrzymywanie pochodnej androsteronu (**191**)

Do roztworu 17-(etylenedioksy)-3 β -hydroksy-5-androsten²⁷² (807 mg, 2,43 mmol) w dichlorometanie (15 mL) dodano kwasu pent-4-eniowego (373 mg, 3,73 mmol, 1,53 ekwiwalenta), *N,N*-diisopropylkarbodiimide (709 mg, 5,62 mmol, 2,31 ekwiwalenta) oraz DMAP (30 mg, 0,25 mmol, 0,10 ekwiwalenta). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez noc. Następnie mieszaninę reakcyjną zateżono na wyparce obrotowej. Surowy produkt **191** oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 20:1). Uzyskano czysty analitycznie produkt **191** (655 mg, 1,55 mmol, 64 %) jako gęsty bezbarwny olej.



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 5,87 – 5,77 (m, 1H), 5,39 – 5,36 (m, 1H), 5,08 – 4,98 (m, 2H), 4,66 – 4,59 (m, 1H), 3,96 – 3,83 (m, 4H), 2,38 – 2,29 (m, 6H), 2,04 – 1,96 (m, 2H), 1,89 – 1,76 (m, 3H), 1,72 – 1,64 (m, 1H), 1,63 – 1,54 (m, 4H), 1,52 – 1,38 (m, 4H), 1,30 – 1,18 (m, 1H), 1,11 (dt, J = 13,1, 3,3, 1H), 1,03 – 0,97 (m, 1H), nakładanie 1,03 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

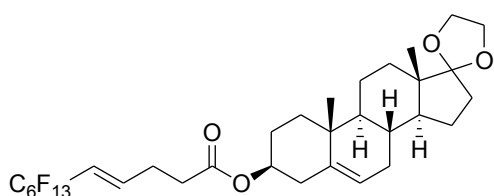
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 172,4 (C), 139,6 (C), 136,8 (CH), 122,4 (CH), 119,5 (C), 115,4 (CH_2), 73,8 (CH), 65,2 (CH_2), 64,5 (CH_2), 50,6 (CH_3), 49,9 (CH_3), 45,7 (C), 38,1 (CH_2), 37,0 (CH_2), 36,6 (C), 34,2 (CH_2), 33,9 (CH_2), 32,1 (CH), 31,2 (CH_2), 30,5 (CH_2), 28,9 (CH_2), 27,8 (CH_2), 22,8 (CH_2), 20,4 (CH_2), 19,3 (CH), 14,2 (CH).

272 Y. Shen, D. C. Burgoyne, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3908–3910.

HRMS (ESI⁺) obliczono dla [M+Na]⁺ C₂₆H₃₈O₄Na 437,2662;
znaleziono 437,2665.

3.2.24. Funkcjonalizacja pochodnej androsteronu (192)

Substrat **191** (133 mg, 0,32 mmol) oraz 1*H*,1*H*,2*H*-perfluorookt-2-en (1,1 g, 1,5 mL, 3,2 mmol) zostały umieszczone w naczyniu Schlenka i rozpuszczone w heksafluorobenzenie (2 mL) w atmosferze argonu. Następnie do mieszaniny dodano kompleksu **Ind-II** (15 mg, 0,016 mmol, 5%mol) jako ciało stałe w jednej porcji. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano przez 20 godzin w temperaturze 60°C. Przebieg reakcji kontrolowano przy pomocy TLC. Mieszaninę reakcyjną załóżono na wyparce obrotowej. Surowy produkt **192** oczyszczano przy pomocy chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 20:1, *R_f* = 0,1), uzyskując w ten sposób czysty analitycznie produkt **192** (210 mg, 0,288 mmol, 90 %) jako bezbarwne ciało stałe (tt = 69 – 71°C).



IR (film) $\nu = 3452, 2947, 1738, 1675, 1469, 1455, 1440, 1364, 1307, 1239, 1200, 1171, 1145, 1120, 1079, 1060, 1045, 990, 976, 905, 881, 849, 812, 801, 732, 708, 694, 653, 603, 568, 531, 486$ cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6,41$ (dtt, *J* = 15,9, 6,7, 2,9, 1H), 5,7 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,90 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,45 (td, *J* = 6,8, 1,8, 2H), 2,32 (d, *J* = 7,7, 2H), 2,31 (d, *J* = 7,7, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,60 (m, 3H), 1,45 (m, 4H), 1,26 (ddd, *J* = 23,4, 11,8, 6,3, 1H), 1,14 (td, *J* = 14,0, 4,6, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (m, 1H), 0,87 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 171,3$ (C), 141,0 (t, *J*_{C,F} = 9,1, CH), 139, (C), 122,5 (CH), 119,4 (C), 117,9 (t, *J*_{C,F} = 23,3, CH), 74,3 (CH), 65,2 (CH₂), 64,5 (CH₂), 50,5 (CH₃), 49,9 (CH₃), 45,7 (C), 38,0 (CH₂), 36,9 (CH₂), 36,6 (C), 34,2 (CH₂), 32,8 (CH₂), 32,1 (CH), 31,2 (CH₂), 30,5 (CH₂), 27,7 (CH₂), 27,2 (CH₂), 22,7 (CH₂), 20,4 (CH₂), 19,2 (CH), 14,2 (CH).

¹⁹F NMR (376,4 MHz, CDCl₃) $\delta = -81,3$ (m, CF₃), -112,0 (m, CF₂), 121,2 (m, CF₂), 123,4 (m, CF₂), 124,0 (m, CF₂), 126,7 (m, CF₂).

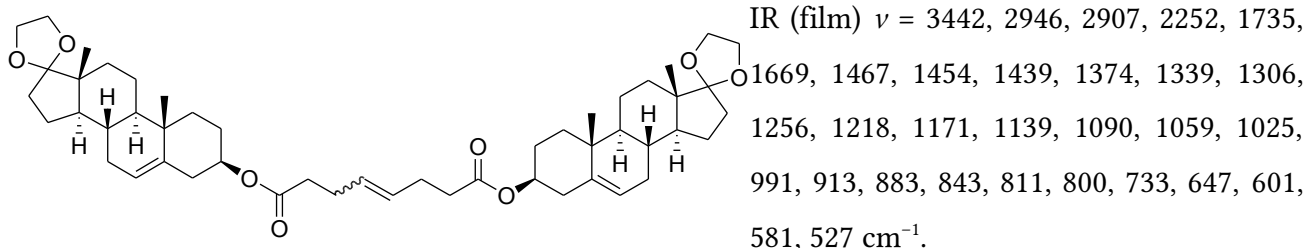
HRMS (ESI⁺) obliczono dla [M+Na]⁺ C₃₂H₃₇F₁₃O₄Na 755,2377, znaleziono 755,2369,

EA obliczono dla C₃₂H₃₇F₁₃O₄ C 52,46, H 5,09, F 33,71; znaleziono C 52,49, H 5,08, F 33,74.

[α]_D²⁰ = -39,5 (c 7,3, benzen)

3.2.25. Homo-metateza pochodnej androsteronu (193)

Substrat **191** (133 mg, 0,32 mmol) został rozpuszczony w 1,2-dichloroetanie w naczyniu Schlenka w atmosferze argonu. Następnie do mieszaniny dodano kompleks **Ind-II** (15 mg, 0,016 mmol, 5%mol) jako ciało stałe w jednej porcji. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano przez 20 godzin w temperaturze 60°C. Przebieg reakcji kontrolowano przy pomocy TLC. Mieszaninę zatężono na wyparce obrotowej. Surowy produkt **193** oczyszczano przy pomocy chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 5:1, R_f = 0,1), uzyskując czysty analitycznie produkt **193** (60, mg, 0,074 mmol, 23 %) w postaci ciała stałego.



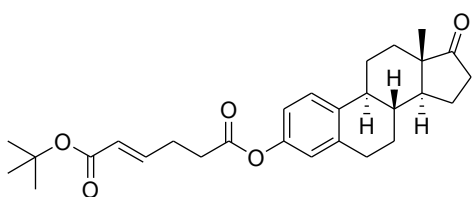
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 5,47 (m, 2H), 5,37 (m, 2H), 4,65 – 4,55 (m, 2H), 3,95 – 3,78 (m, 8H), 2,40 – 2,25 (m, 12H), 2,05 – 1,95 (m, 4H), 1,90 – 1,76 (m, 6H), 1,72 – 1,64 (m, 2H), 1,62 – 1,54 (m, 8H), 1,52 – 1,38 (m, 8H), 1,25 (ddd, J = 23,7, 11,8, 6,2, 2H), 1,18 – 1,10 (td, J = 14,1, 4,0, 2H), 1,02 (s, 6H), 1,06 – 0,94 (m, 2H), 0,86 (s, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 172,4 (C), 139,6 (C), 129,4 (CH), 122,4 (CH), 119,4 (C), 73,8 (CH), 65,2 (CH₂), 64,5 (CH₂), 50,5 (CH₃), 49,9 (CH₃), 45,7 (C), 38,1 (CH₂), 37,0 (CH₂), 36,6 (C), 34,5 (CH₂), 34,2 (CH₂), 32,1 (CH), 31,2 (CH₂), 30,5 (CH₂), 27,9 (CH₂), 27,8 (CH₂), 22,8 (CH₂), 20,4 (CH₂), 19,3 (CH), 14,2 (CH).

HRMS (ESI⁺) obliczono dla [M+Na]⁺ C₅₀H₇₂O₈Na 823,51194; znaleziono 823,50993.

3.2.26. Funkcjonalizacja pochodnej estronu (195)

W naczyniu typu Schlenka umieszczono pochodną estronu **194**^{133c} (141 mg, 0,4 mmol) oraz akrylan *tert*-butyl (154 mg, 1,2 mmol) i rozpuszczono w toluenie (2 mL) w atmosferze argonu. Następnie do roztworu dodano kompleks **Gru-II** (3,5 mg, 0,004 mmol, 1%mol) jako ciało stałe w jednej porcji. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano przez 3 godziny w temperaturze 70°C. Przebieg reakcji kontrolowano przy pomocy TLC. Mieszaninę zateżono na wyparce obrotowej, a surowy produkt **195** oczyszczano przy pomocy chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 4:1, R_f = 0,1). Uzyskano czysty analitycznie produkt **195** w postaci bezbarwnego ciała stałego (172, mg, 0,38 mmol, 95 %). Produkt **195** przekrystalizowano z zimnego *n*-heksanu (tt= 134 – 136°C)



IR (film) ν = 2932, 1757, 1739, 1712, 1653, 1494, 1454, 1368, 1291, 1223, 1151, 1140, 1084, 1007, 978, 849, 820 cm^{-1} .

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7,29 (d, J = 8,1, 1H), 6,90 (dt, J = 15,6, 6,7, 1H), 6,85 (dd, J = 8,4, 2,5, 1H), 6,80 (d, J = 2,5, 1H), 5,85 (dt, J = 15,7, 1,6, 1H), 2,93 – 2,88 (m, 2H), 2,71 (dt, J = 7,9, 1,3, 2H), 2,64 – 2,58 (m, 2H), 2,55 – 2,47 (m, 1H), 2,44 – 2,37 (m, 1H), 2,28 (dt, J = 10,7, 4,0, 1H), 2,15 (dt, J = 19,1, 8,9, 1H), 2,09 – 1,93 (m, 3H), 1,68 – 1,52 (m, 5H), 1,48 (s, 9H), 1,47 – 1,42 (m, 1H), 0,91 (s, 3H).

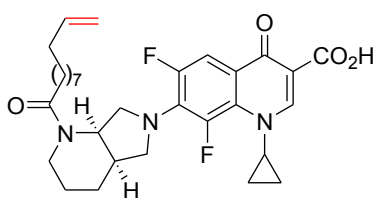
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 220,7 (C), 171,1 (C), 165,6 (C), 148,4 (C), 144,7 (CH), 138,0 (C), 137,5 (C), 126,4 (CH), 124,3 (CH), 121,5 (CH), 118,6 (CH), 80,3 (C), 50,4 (CH), 47,9 (C), 44,1 (CH), 37,9 (CH), 35,8 (CH₂), 32,6 (CH₂), 31,5 (CH₂), 29,3 (CH₂), 28,1 (CH₃), 27,1 (CH₂), 26,3 (CH₂), 25,7 (CH₂), 21,5 (CH₂), 13,8 (CH₃).

HRMS (ESI) m/z obliczono dla [M+Na]⁺ C₂₈H₃₆O₅Na 475,2455, znaleziono 475,2445.

EA obliczono dla C₂₈H₃₆O₅ C, 74,31; H, 8,02; znaleziono C, 74,28; H, 8,19.

3.2.27. Otrzymywanie pochodnej moksyfloksacyny (196)

Do roztworu aminokwasu²⁷³ (1,438 g, 3,69 mmol) w chloroformie (3 mL) dodano pirydyny (402 mg, 5,58 mmol, 1,51 ekwiwalentu) oraz roztworu chlorku kwasu undec-10-enylowego (775 mg, 3,82 mmol, 1,04 equiv.) w chloroformie (2 mL). Reakcję mieszano w temperaturze pokojowej przez noc. Następnie odparowano rozpuszczalnik na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Mieszanina została zadana wodą (15 mL), przefiltrowana i następnie przemyta wodą (10 mL). Surowy produkt został rozpuszczony w gorącym acetonie (15 mL) i pozostawiono do krystalizacji w lodówce. Krystaliczne ciało stałe **196** zostało przemyte zimnym acetonem i wysuszone na powietrzu (1,514 g, 2,62 mmol, 71 %).



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 14,84 (brs, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 13,8, 1,7, 1H), 5,88 – 5,74 (m, 1H), 5,26 – 5,20 (m, 1H), 5,04 – 4,88 (m, 3H), 4,68 – 4,52 (m, 1H), 4,24 – 3,50 (m, 6H), 3,44 (d, J = 10,5, 2H), 3,14 (t, J = 12,1, 1H), 2,69 (t, J = 13,5, 0,3, 1H), 2,55 – 2,17 (m, 3H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,92 – 1,77 (m, 2H), 1,72 – 1,50 (m, 5H), 1,42 – 1,25 (m, 12H), 1,25 – 1,05 (m, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 176,1 (C), 173,4 (C), 166,7 (C), 151,3 (dd, $J_{C,F}$ = 248,5, 7,7, C), 149,2 (CH), 142,1 (d, $J_{C,F}$ = 238,7, C), 139,1 (CH), 132,7 (C), 129,1 (C), 116,7 (C), 114,1 (CH₂), 108,0 (d, $J_{C,F}$ = 24,5, CH), 107,4 (C), 56,7 (CH₂), 48,8 (CH), 48,5 (CH₂), 41,1 (CH₂), 40,0 (d, $J_{C,F}$ = 13,7, CH), 35,3 (CH), 34,1 (CH₂), 33,7 (CH₂), 29,4 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,0 (CH₂), 28,9 (CH₂), 25,2 (CH₂), 24,9 (CH₂), 24,6 (CH₂), 23,8 (CH₂), 9,5 (d, $J_{C,F}$ = 7,8, CH₂), 8,8 (d, $J_{C,F}$ = 7,8, CH₂).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ = -132,9 (d, J = 123,0, 1F), -121,0 (s, 1F).

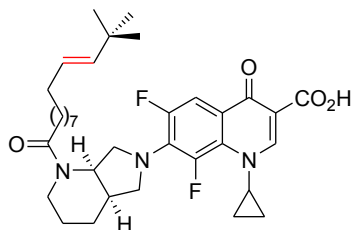
HRMS (ESI⁺) obliczono dla [M+Na]⁺ C₃₁H₃₉N₂O₄F₂Na 578,2801; znaleziono 578,2800.

3.2.28. Funkcjonalizacja pochodnej moksyfloksacyny (197)

Substrat **196** (167 mg, 0,3 mmol) oraz 3,3-dimetylobuten (260 mg, 0,4 mL, 3 mmol) umieszczono w naczyniu Schlenka i rozpuszczono w 3 mL mieszaniny heksafluorobenzenu i 1,2-dichloroetanu (v/v = 2:1). Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano kompleks **Ind-II** (14 mg,

273 a) G. Cianchetta, R. Mannhold, G. Cruciani, M. Baroni, V. Cecchetti, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 3193–3201; b) U. Petersen, *et al.*, EP 350,733, **1990**;

0,015 mmol, 5%mol) jako ciało stałe w jednej porcji. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano przez 20 godzin w temperaturze 60°C. Przebieg reakcji kontrolowano przy pomocy TLC. Mieszaninę zateżono na wyparce obrotowej, a surowy produkt **197** oczyszczano przy pomocy chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/aceton, v/v = 3:2 R_f = 0,3), uzyskując czysty analitycznie produkt **197** w postaci bezbarwnego ciała stałego (158, mg, 0,258 mmol, 86 %). Podczas pomiarów tt produkt **197** ulegał rozkładowi.



IR (film) ν = 3454, 3280, 3072, 3017, 2955, 2925, 2853, 2738, 2679, 2056, 1952, 1855, 1733, 1642, 1630, 1606, 1542, 1518, 1493, 1475, 1458, 1427, 1417, 1377, 1365, 1324, 1307, 1263, 1243, 1228, 1190, 1171, 1160, 1131, 1115, 1057, 1035, 1020, 1004, 970, 920, 892, 885, 869, 847, 832, 817, 801, 773, 759, 726, 706, 685, 656, 617, 580, 549, 528, 512, 482, 457, 413 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 14,84 (brs, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,0, 1H), 5,50 – 5,40 (m, 1H), 5,35 – 5,20 (m, 1H), 5,04 – 4,88 (m, 1H), 4,68 – 4,52 (m, 1H), 4,24 – 3,50 (m, 3H), 3,44 (d, J = 10,5, 2H), 3,14 (t, J = 12,1, 1H), 2,69 (t, J = 13,5, 0,3, 1H), 2,55 – 2,17 (m, 3H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,92 – 1,77 (m, 2H), 1,72 – 1,50 (m, 4H), 1,42 – 1,25 (m, 10H), 1,25 – 1,05 (m, 3H), 0,99 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 176,1 (C), 173,4 (C), 166,7 (C), 151,3 (dd, $J_{\text{C,F}}$ = 248,5, 7,7, C), 149,2 (CH), 142,1 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 238,7, C), 139,1 (CH), 132,7 (C), 129,1 (C), 116,7 (C), 114,1 (CH_2), 108,0 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 24,5, CH), 107,4 (C), 56,7 (CH_2), 48,8 (CH), 48,5 (CH_2), 41,1 (CH_2), 40,0 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 13,7, CH), 35,3 (CH), 34,1 (CH_2), 33,7 (CH_2), 32,3 (C), 30,1 (CH_3), 29,4 (CH_2), 29,3 (CH_2), 29,0 (CH_2), 28,9 (CH_2), 25,2 (CH_2), 24,9 (CH_2), 24,6 (CH_2), 23,8 (CH_2), 9,5 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 7,8, CH_2), 8,8 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 7,8, CH_2).

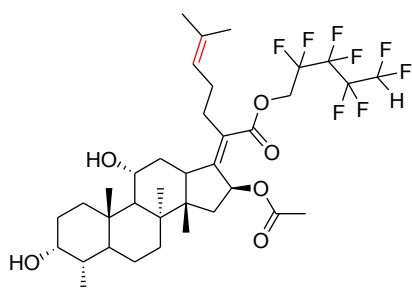
^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -132,6 (d, J = 123,0, 1F), -121,0 (s 1F).

HRMS (ESI⁺) obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_2\text{Na}$ 634,34268; znaleziono 634,34169.

3.2.29. Otrzymywanie fluorowanej pochodnej kwasu fusydowego (198)

Kwas fusydowy (1,137 g, 2,2 mmol) oraz 2,2,3,3,4,4,5,5-oktafluoro-1-pentanol (613 mg, 2,64 mmol) zostały umieszczone w naczyniu Schlenka i rozpuszczone w suchym dichlorometanie

(11 mL) w atmosferze argonu. Następnie dodano do mieszaniny reakcyjnej 4-(dimetylamino)pirydyny (27 mg, 0,22 mmol) oraz *N,N'*-diisopropylkarbodiimidu (1 mL, 2,64 mmol) w temperaturze pokojowej. Reakcję pozostawiono na mieszadle magnetycznym w temperaturze pokojowej na noc. Mieszanina reakcyjna została przemyta nasyconym roztworem NH_4Cl (20 mL), a następnie ekstrahowana dichlorometanem (3×50 mL). Połączone fazy organiczne zostały osuszone nad MgSO_4 i zatężone na wyparce obrotowej. Surowy produkt reakcji **198** został oczyszczony chromatografią kolumnową (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 2:1) na żelu krzemionkowym. Uzyskano w ten sposób czysty analitycznie produkt **198** (1,28 g, 1,76 mmol, 80 %) jako bezbarwne ciało krystaliczne ($t_m = 69^\circ\text{C}$).



IR (film) $\nu = 3417, 2961, 2876, 1736, 1454, 1444, 1375, 1257, 1173, 1134, 1073, 1029, 975, 909, 805, 735, 544 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,04$ (tt, $J = 52,9, 5,4$, 1H), $5,87$ (d, $J = 8,3$, 1H), $5,07$ (tt, $J = 7,3, 1,3$, 1H), $4,70$ (q, $J = 13,3$, 1H), $4,40$ (q, $J = 13,3$, 1H), $4,34$ (d, $J = 1,8$, 1H), $3,75$ (q, $J = 2,6$, 1H), $3,08$ (d, $J = 10,1$, 1H), $2,52 - 2,40$ (m, 2H), $2,33$ (td, $J = 13,1, 3,3$, 1H), $2,22 - 2,08$ (m, 4H), $2,05 - 2,01$ (m, 2H), $1,94$ (s, 3H), $1,91 - 1,80$ (m, 2H), $1,80 - 1,70$ (m, 2H), $1,67$ (s, 3H), $1,63 - 1,55$ (m, 6H), $1,55 - 1,48$ (m, 2H), $1,38$ (s, 3H), $1,32$ (d, $J = 14,2$, 1H), $1,20 - 1,05$ (m, 3H), $0,98$ (s, 3H), $0,95 - 0,85$ (m, 7H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,2$ (C), $167,7$ (C), $152,3$ (C), $132,8$ (C), $128,7$ (C), $122,7$ (CH), $107,6$ (CHF_2), $74,3$ (CH), $71,3$ (CH), $68,2$ (CH), $59,2$ (t, CH_2), $49,2$ (CH), $48,8$ (C), $44,6$ (CH), $39,5$ (C), $39,0$ (CH_2), $37,0$ (C), $36,2$ (CH), $36,1$ (CH), $35,5$ (CH_2), $32,4$ (CH_2), $30,3$ (CH_2), $29,9$ (CH_2), $28,7$ (CH_2), $28,4$ (CH_2), $25,6$ (CH_3), $24,1$ (CH_3), $22,7$ (CH_3), $20,7$ (CH_3), $20,7$ (CH_2), $18,0$ (CH_3), $17,6$ (CH_3), $15,9$ (CH_3).

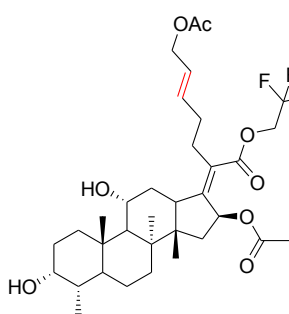
^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) $\delta = -119,43$ (s, 2F), $-125,23$ (s, 2F), $-129,94$ (s, 2F), $-137,20$ (s, 2F).

HRMS (ESI⁺) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{F}_8\text{O}_6\text{Na}$ 753,33719, znaleziono 753,3399.

EA obliczono dla $C_{36}H_{50}F_8O_4$: C, 59,17; H, 6,90; F, 20,80; znaleziono C, 59,39; H, 6,94; F, 20,70.

3.2.30. Funkcjonalizacja fluorowanej pochodnej kwasu fusydowego (**199**)

Do roztworu fluorowanej pochodnej kwasu fusydowego **198** (146 mg, 0,20 mmol) oraz *Z*-1,4-diacetoksy-2-butenu (3 equiv, 103 mg, 0,60 mmol) w oktafluorotoluenie (2 mL) lub porównawczo w dichlorometanie (2 mL), dodano (pre)katalizator **Gru-II** (8,5 mg, 0,01 mmol, 5 mol%) w jednej porcji w postaci ciała stałego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w dichlorometanie lub w temperaturze 70°C w oktafluorotoluenie przez 6 godzin w atmosferze argonu. Reakcję kontrolowano przy pomocy TLC. Następnie mieszaninę reakcyjną zateżono na wyparce obrotowej, a surowy produkt **199** oczyszczano przy pomocy chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 3:1). Otrzymano w ten sposób czysty analitycznie produkt reakcji CM **199** (110 mg, 0,142 mmol, 71 %; reakcja prowadzona w oktafluorotoluenie) jako gęsty olej. Związek **199** w obydwu reakcjach został otrzymany w reakcji jako czysty izomer *E*.



IR (film) $\nu = 3451, 2932, 1738, 1444, 1375, 1251, 1237, 1172, 1132, 1029, 975, 906, 806, 754, 608 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,06$ (tt, $J = 51,8, 5,5$, 1H), 5,88 (d, $J = 8,4$, 1H), 5,72 (dt, $J = 15,4, 6,8$, 1H), 5,56 (dt, $J = 15,4, 6,1$, 1H), 4,70 (q, $J = 13,7$, 1H), 4,72 (q, $J = 13,3$, 1H), 4,50 (d, $J = 5,8$, 1H), 4,46 – 4,30 (m, 2H), 3,78 – 3,72 (m, 1H), 3,08 (d, $J = 10,9$, 1H), 2,60 – 2,40 (m, 2H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,24 – 2,17 (m, 1H), 2,15 – 2,08 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,92 – 1,79 (m, 3H), 1,79 – 1,67 (m, 2H), 1,68 – 1,56 (m, 2H), 1,55 – 1,48 (m, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,35 – 1,22 (m, 3H), 1,20 – 1,05 (m, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 – 0,85 (m, 7H).

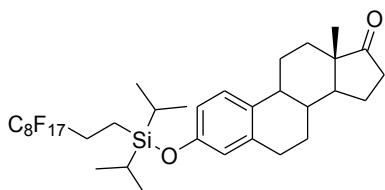
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,9$ (C), 170,2 (C), 167,5 (C), 153,1 (C), 133,9 (CH), 127,8 (C), 125,0 (CH), 74,2 (CH), 71,3 (CH), 68,0 (CH), 64,9 (CH₂), 59,2 (CH₂), 49,2 (CH), 48,8 (C), 44,6 (CH), 39,4 (C), 38,9 (CH₂), 37,0 (C), 36,2 (CH), 36,1 (CH), 35,5 (CH₂), 32,4 (CH₂), 32,1 (CH₂), 30,2 (CH₂), 29,9 (CH₂), 27,8 (CH₂), 24,2 (CH₃), 22,7 (CH₃), 20,9 (CH₃), 20,7 (CH₃), 20,7 (CH₂), 17,9 (CH₃), 15,9 (CH₃).

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) $\delta = -119,43$ (s, 2F), $-125,23$ (s, 2F), $-129,94$ (s, 2F), $-137,20$ (s, 2F).

HRMS (ESI⁺) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_8\text{F}_8\text{Na}$ 797,32702; znaleziono 797,32406.

3.2.31. Otrzymywanie fluorofilowej pochodnej estronu

Kwas trifluorometylosulfonowy (160 μL , 1,8 mmol) został wkroplony do $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{CH}_2\text{CH}_2(i\text{-Pr})_2\text{SiH}$ (1,08 g, 1,8 mmol) w temperaturze 0°C w atmosferze ochronnej argonu, bez udziału dodatkowego rozpuszczalnika. Mieszanina została pozostawiona na mieszadle magnetycznym w temperaturze pokojowej przez 15 godzin. Następnie wkroplono roztwór estronu (460 mg, 1,68 mmol) i 2,6-lutydyny (500 mg, 4,47 mmol) w bezwodnym dichlorometanie (5 mL). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 6 godzin. Po tym czasie dodano do mieszaniny reakcyjnej wodnego nasyconego roztworu NH_4Cl (20 mL), a mieszaninę ekstrahowano dichlorometanem (3×50 mL). Połączone fazy organiczne wysuszono z MgSO_4 i zateżono na wyparce obrotowej. Surowy produkt oczyszczano chromatograficznie (*c*-heksan/ EtOAc , v/v = 9:1) na żelu krzemionkowym otrzymując fluorofilowy estron, zawierający fluorowany podstawnik na grupie hydroksylowej (1,28 g, 1,55 mmol, 92 %) jako bezbarwne kryształy (tt= 66°C).



IR (film) $\nu = 2945, 2869, 1742, 1607, 1497, 1465, 1286, 1244, 1206, 1153, 1054, 999, 958, 886, 824, 735, 705, 655, 557, 529$ cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,12$ (d, $J = 8,4$, 1H), $6,62$ (d, $J = 8,4$, 1H), $6,57$ (s, 1H), $2,89 - 2,80$ (m, 2H), $2,57 - 2,44$ (m, 1H), $2,43 - 2,33$ (m, 1H), $2,28 - 2,20$ (m, 1H), $2,20 - 1,91$ (m, 5H), $1,70 - 1,34$ (m, 5H), $1,29 - 1,13$ (m, 2H), $1,14 - 1,05$ (m, 12H), $1,05 - 0,94$ (m, 4H), $0,90$ (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 221,0$ (C), $153,0$ (C), $137,9$ (C), $133,0$ (C), $126,4$ (CH), $119,6$ (CH), $116,8$ (CH), $50,4$ (CH), $48,0$ (C), $44,0$ (CH), $38,2$ (CH), $35,9$ (CH_2), $31,6$ (CH_2), $29,4$ (CH_2), $26,5$ (CH_2), $25,8$ (CH_2), $25,3$ (t, $J = 23,5$, CH_2), $21,6$ (CH_2), $17,4$ (CH_3), $17,3$ (CH_3), $13,8$ (CH), $12,9$ (CH_3), $0,5$ (m, CH_2).

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) $\delta = -80,22$ (3F), $-116,55$ (2F), $-121,73$ (2F),

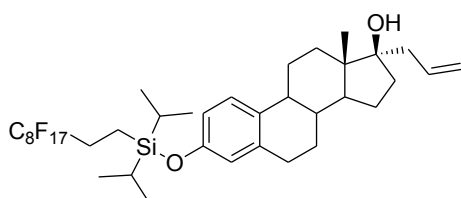
-121,91(4F), -122,71 (2F), -123,33 (2F), -126,09 (2F).

HRMS (TOF MS FD^+) m/z obliczono dla $[M+Na]^+$ $C_{34}H_{39}F_{17}O_2Si$ 830.2448, znaleziono 830,2428.

EA obliczono dla $C_{34}H_{39}F_{17}O_2Si$: C, 49,16; H, 4,73; F, 38,88; znaleziono C, 49,05; H, 4,58; F, 38,49.

3.2.32. Otrzymywanie fluorofilowej pochodnej estradiolu (202)

Do roztworu fluorofilowego estronu (2,077 g, 2,5 mmol) w suchym eterze dietylowym (25 mL) w temperaturze $-78^\circ C$, wkroplono bromek allilomagnezowy (3,75 mL, 3,75 mmol, 1,0 M roztwór w eterze dietylowym). Mieszanina reakcyjna pozostawiono na noc na mieszadle magnetycznym w temperaturze pokojowej Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano ostrożnie wodnego nasyconego roztworu NH_4Cl (50 mL) i ekstrahowano eterem dietylowym (3×30 mL). Połączone fazy organiczne wysuszono nad $MgSO_4$ i zateżono na wyparce obrotowej. Surowy produkt reakcji **202** oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 5:1) na żelu krzemionkowym otrzymując zaplanowany produkt **202** (1,855 g, 2,125 mmol, 85 %) jako bezbarwne kryształy (tt = $66^\circ C$).



IR (film) $\nu = 2944, 2870, 1607, 1496, 1464, 1380, 1286, 1242, 1205, 1152, 1134, 1113, 1062, 977, 957, 887, 833, 705, 655, 557, 528\text{ cm}^{-1}$.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7,12$ (d, $J = 8,4$, 1H), 6,61 (dd, $J = 8,4, 2,7$, 1H), 6,55 (d, $J = 2,6$, 1H), 6,07 – 5,96 (m, 1H), 5,23 – 5,15 (m, 2H), 2,87 – 2,73 (m, 2H), 2,40 – 2,33 (m, 1H), 2,33 – 2,23 (m, 2H), 2,20 – 2,06 (m, 3H), 2,04 – 1,94 (m, 1H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,72 – 1,58 (m, 2H), 1,54 – 1,44 (m, 4H), 1,43 – 1,38 (m, 1H), 1,36 – 1,15 (m, 4H), 1,11 – 1,07 (m, 12H), 1,06 – 1,03 (m, 1H), 1,04 – 0,96 (m, 2H), 0,93 (s, 3H).

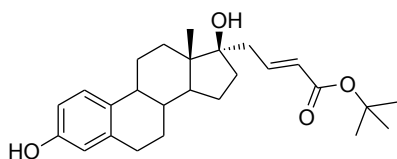
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 152,9$ (C), 138,1 (C), 134,9 (CH), 133,6 (C), 126,3 (CH), 119,5 (CH), 119,1 (CH_2), 116,7 (CH), 82,4 (C), 49,7 (CH), 46,5 (C), 43,8 (CH), 41,8 (CH_2), 39,5 (CH), 35,0 (CH_2), 31,8 (CH_2), 29,6 (CH_2), 27,5 (CH_2), 26,2 (CH_2), 25,4 (t, $J = 22,75$, CH_2), 23,3 (CH_2), 17,4 (CH_3), 17,3 (CH_3), 14,3 (CH), 12,9 (CH_3), 0,6 (m, CH_2).

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) $\delta = -80,22$ (3F), $-116,55$ (2F), $-121,73$ (2F), $-121,91$ (4F), $-122,71$ (2F), $-123,33$ (2F), $-126,09$ (2F).

HRMS (TOF MS FD^+) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{F}_{17}\text{O}_2\text{Si}$ 872,2917, znaleziono 872,2946.

3.2.33. Funkcjonalizacja pochodnej estradiolu (201)

Do roztworu pochodnej estradiolu **200** [17α -(2'-Propen-1'-yl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol²⁷⁴] (125 mg, 0,40 mmol) i akrylanu *tert*-butylu (3 equiv, 154 mg, 1,20 mmol) w dichlorometanie (4 mL), dodano kompleks **Gru-II** (3,5 mg, 0,004 mmol, 1 mol%) w jednej porcji jako ciało stałe. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 40°C przez 6 godzin w atmosferze argonu. Następnie mieszaninę reakcyjną zatężono na wyparce obrotowej. Surowy produkt **201** reakcji został oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 3:1), otrzymując czysty analitycznie produkt **201** (52,8 mg, 0,128 mmol, 32 %), jako izomer *E*, bezbarwne kryształy (tt = 94 – 97°C).



IR (film) $\nu = 3385, 2977, 2933, 2872, 1690, 1649, 1611, 1500, 1454, 1368, 1340, 1286, 1251, 1155, 1100, 1042, 1018, 983, 915, 848, 817, 736, 702 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,14$ (d, $J = 8,4$, 1H), $7,06$ (ddd, $J = 15,5, 8,0, 6,3$, 1H), $6,63$ (dd, $J = 2,7, 8,4$, 1H), $6,57$ (d, $J = 2,7$, 1H), $5,87$ (d, $J = 15,5$, 1H), $2,86 - 2,76$ (m, 2H), $2,49$ (dd, $J = 14,1, 6,3$, 1H), $2,38 - 2,29$ (m, 2H), $2,18 - 2,10$ (m, 1H), $2,03 - 1,92$ (m, 1H), $1,91 - 1,84$ (m, 3H), $1,70 - 1,55$ (m, 4H), $1,48$ (s, 9H), $1,40 - 1,24$ (m, 4H), $0,92$ (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 165,9$ (C), $153,5$ (C), $144,8$ (CH), $138,1$ (C), $132,3$ (C), $126,4$ (CH), $126,2$ (CH), $115,2$ (CH), $112,7$ (CH), $83,1$ (C), $80,4$ (C), $49,6$ (CH), $46,7$ (C), $43,7$ (CH), $39,9$ (CH_2), $39,6$ (CH), $35,2$ (CH_2), $31,6$ (CH_2), $29,6$ (CH_2), $28,1$ (CH_3), $27,4$ (CH_2), $26,2$ (CH_2), $23,4$ (CH_2), $14,2$ (CH_3).

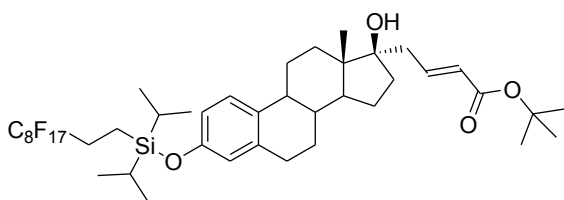
HRMS (ESI^+) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Na}$: 435,2511; znaleziono 435,2509.

EA obliczono dla $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4$: C, 75,69; H, 8,80; znaleziono C, 75,89; H, 8,69.

274 D. El Garrouj, A. Awnelas, J.-L. Borgna *J. Med.Chem.* **1993**, *36*, 2973–2983.

3.2.34. Funkcjonalizacja fluorofilowej pochodnej estradiolu (**203**)

Do roztworu fluorowanej pochodnej estradiolu **202** (174,5 mg, 0.2 mmol) i sulfonu fenyloowo-winylowego (3 equiv, 77 mg, 0,6 mmol) w oktafluorotoluenie (2 mL), dodano kompleks **Gru-II** (2 mg, 0,01 mmol, 1 mol%) w jednej porcji jako ciało stałe. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 70°C przez 6 godzin w atmosferze argonu. Następnie mieszanina reakcyjna została zateżzona na wyparce obrotowej. Surowy produkt **203** reakcji został oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 5:1) otrzymując czysty analitycznie produkt **203** (180.5 mg, 0.186 mmol, 93 %) gęsty olej, jako izomer *E*.



IR (film) $\nu = 3460, 2938, 2871, 1714, 1698, 1650, 1608, 1496, 1463, 1368, 1243, 1206, 1153, 1112, 975, 955, 885, 806, 705, 655, 557, 528 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,12$ (d, $J = 8,4$, 1H), 7,06 (ddd, $J = 14,7, 8,0, 6,5$, 1H), 6,62 (dd, $J = 8,4, 2,5$, 1H), 6,55 (d, $J = 2,5$, 1H), 5,87 (d, $J = 15,6$, 1H), 2,84 – 2,76 (m, 2H), 2,54 – 2,44 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 2H), 2,20 – 1,94 (m, 4H), 1,92 – 1,83 (m, 2H), 1,70 – 1,50 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,46 – 1,12 (m, 7H), 1,11 – 1,07 (m, 12H), 1,02 – 0,95 (m, 2H), 0,91 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 165,7$ (C), 152,8 (C), 144,6 (CH), 138,1 (C), 133,4 (C), 126,4 (CH), 126,3 (CH), 119,5 (CH), 116,7 (CH), 83,0 (C), 80,2 (C), 49,6 (CH), 46,7 (C), 43,7 (CH), 39,9 (CH_2), 39,5 (CH), 35,3 (CH_2), 31,7 (CH_2), 29,5 (CH_2), 28,1 (CH_3), 27,4 (CH_2), 26,2 (CH_2), 25,3 (CH_2), 23,4 (CH_2), 17,4 (CH_3), 17,3 (CH_3), 14,2 (CH_3), 12,7 (CH), 0,5 (CH_2).

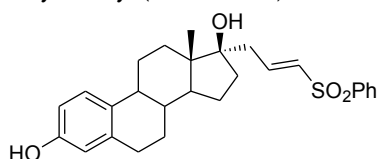
$^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) $\delta = -80,22$ (3F), $-116,55$ (2F), $-121,73$ (2F), $-121,91$ (4F), $-122,71$ (2F), $-123,33$ (2F), $-126,09$ (2F).

HRMS (TOF MS FD^+): m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{42}\text{H}_{53}\text{O}_4\text{F}_{17}\text{Si}$ 972,3442; znaleziono 972,3470.

EA obliczono dla $\text{C}_{42}\text{H}_{53}\text{O}_4\text{F}_{17}\text{Si}$: C, 51,85; H, 5,49; F, 33,20; znaleziono C, 51,81; H, 5,39; F, 33,10.

3.2.35. Funkcjonalizacja pochodnej estradiolu (204)

Do roztworu pochodnej estradiolu **200** [17 α -(2'-Propen-1'-yl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol²⁷⁴] (125 mg, 0,40 mmol) i sulfonu fenylo-wo-winylowego (3 equiv., 202 mg, 1,20 mmol) w dichlorometanie (4 mL), dodano kompleks **Gru-II** (19 mg, 0,02 mmol, 5 mol%) w jednej porcji jako ciało stałe. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 40°C przez 6 godzin w atmosferze argonu. Następnie mieszaninę reakcyjną zatężono na wyparce obrotowej. Surowy produkt **204** reakcji został oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 3:1), otrzymując czysty analitycznie produkt **204** (52,5 mg, 0,116 mmol, 29%), jako izomer *E*, bezbarwne kryształy (tt = 105°C).



IR (film) ν = 3437, 2928, 1622, 1499, 1447, 1356, 1305, 1285, 1251, 1144, 1084, 1022, 968, 910, 788, 733, 687, 596, 548 cm^{-1}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,88 (d, J = 7,4, 2H), 7,64 – 7,50 (m, 3H), 7,06 (dd, J = 14,5, 6,3, 1H), 7,12 (d, J = 8,4, 1H), 6,62 (d, J = 8,2, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,44 (d, J = 15,2, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 2H), 2,56 (dd, J = 14,5, 5,5, 1H), 2,48 (dd, J = 14,5, 5,5, 1H), 2,24 – 2,34 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 2H), 1,99 – 1,80 (m, 3H), 1,70 – 1,20 (m, 8H), 0,92 (s, 3H).

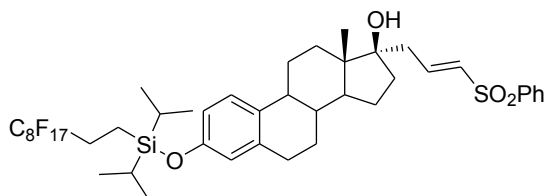
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 153,4 (C), 144,7 (CH), 140,6 (C), 138,1 (C), 133,2 (CH), 132,7 (CH), 132,2 (C), 129,2 (CH), 127,6 (CH), 126,4 (CH), 115,2 (CH), 112,7 (CH), 83,1 (C), 49,7 (CH), 46,8 (C), 43,7 (CH), 39,6 (CH), 39,3 (CH₂), 35,6 (CH₂), 31,7 (CH₂), 29,5 (CH₂), 27,3 (CH₂), 26,2 (CH₂), 23,4 (CH₂), 14,1 (CH₃).

HRMS (TOF MS FD⁺) m/z obliczono dla [M+Na]⁺ C₂₇H₃₂O₄S 452,2021, znaleziono 452,2030.

3.2.36. Funkcjonalizacja fluorowanej pochodnej estradiolu (205)

Do roztworu fluorowanej pochodnej estradiolu **202** (174,5 mg, 0,2 mmol) i sulfonu fenylo-wo-winylowego (3 equiv., 101 mg, 0,6 mmol) w oktafluorotoluenie (2 mL), dodano kompleks **Gru-II** (10 mg, 0,05 mmol, 5 mol%) w jednej porcji jako ciało stałe. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 70°C przez 6 godzin w atmosferze argonu. Następnie mieszaninę reakcyjną zatężono na wyparce obrotowej. Surowy produkt **205** został oczyszczony za pomocą chromatografii ko-

lumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 5:1) na żelu krzemionkowym otrzymując czysty analitycznie produkt **205** (140 mg, 0,138 mmol, 69 %), jako izomer *E*, gęsty olej.



IR (film) $\nu = 3393, 3059, 2934, 2870, 1607, 1585, 1496, 1447, 1382, 1317, 1307, 1293, 1243, 1205, 1149, 1087, 1023, 975, 956, 886, 805, 770, 745, 701, 687, 646, 560, 510 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,91 - 7,88$ (m, 2H), $7,62 - 7,50$ (m, 3H), $7,25$ (ddd, $J = 14,8, 8,6, 6,1$, 1H), $7,00$ (d, $J = 8,3$, 1H), $6,62$ (dd, $J = 8,3, 2,2$, 1H), $6,55$ (d, $J = 2,2$, 1H), $6,44$ (d, $J = 17,1$, 1H), $2,84 - 2,75$ (m, 2H), $2,60 - 2,52$ (m, 1H), $2,44 - 2,25$ (m, 2H), $2,20 - 2,02$ (m, 2H), $1,98 - 1,82$ (m, 2H), $1,70 - 1,57$ (m, 3H), $1,60 - 1,26$ (m, 7H), $1,25 - 1,15$ (m, 2H), $1,10 - 1,06$ (m, 12H), $1,02 - 0,95$ (m, 2H), $0,91$ (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 152,9$ (C), $144,6$ (CH), $140,7$ (C), $137,9$ (C), $133,2$ (CH), $133,1$ (C), $132,7$ (CH), $129,2$ (CH), $127,5$ (CH), $126,2$ (CH), $119,5$ (CH), $116,7$ (CH), $83,1$ (C), $49,7$ (CH), $46,8$ (C), $43,7$ (CH), $39,5$ (CH), $39,3$ (CH_2), $35,7$ (CH_2), $31,7$ (CH_2), $29,5$ (CH_2), $27,3$ (CH_2), $26,1$ (CH_2), $25,2$ (t, $J = 22,2$, CH_2), $23,3$ (CH_2), $17,4$ (CH_3), $17,3$ (CH_3), $14,0$ (CH_3), $12,8$ (CH), $0,5$ (CH_2).

$^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) $\delta = -80,22$ (3F), $-116,55$ (2F), $-121,73$ (2F), $-121,91$ (4F), $-122,71$ (2F), $-123,33$ (2F), $-126,09$ (2F).

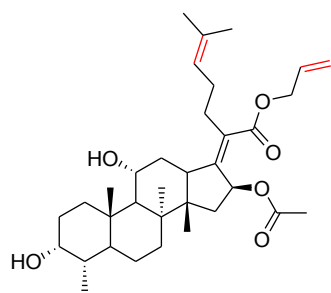
HRMS (TOF MS FD^+) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{O}_4\text{SF}_{17}\text{Si}$ 1012,2849; znaleziono 1012,2900.

EA obliczono dla $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{O}_4\text{SF}_{17}\text{Si}$: C, 50,99; H, 4,88; F, 31,88; S, 3,17; znaleziono C, 51,31; H, 5,09; F, 31,50; S, 3,40.

3.2.37. Otrzymywanie pochodnej kwasu fusydowego (206)

Kwas fusydowy rozpuszczono (1,562 g, 3,02 mmol) w metanolu (25 mL). Następnie do mie-

szaniny reakcyjnej dodano K_2CO_3 (662 mg, 4,79 mmol, 1,58 equiv.) i wkroplono bromek allilu (1 mL, 11,83 mmol, 3,9 equiv.). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 3 dni. Po tym czasie analiza TLC nie wykazywała dalszych zmian dystrybucji substancji w mieszaninie reakcyjnej. Mieszaninę zatężono do sucha na wyparce obrotowej. Sucha pozostałość została zmieszana z toluenem (15 mL) i oczyszczona chromatograficznie (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 5:1). Uzyskano produkt **206** jako bezbarwny gęsty olej (450 mg, 0,808 mmol, 27%).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 5,96 – 5,83 (m, 2H), 5,36 – 5,29 (m, 1H), 5,25 – 5,21 (m, 1H), 5,12 – 5,06 (m, 1H), 4,65 – 4,58 (m, 1H), 4,47 – 4,41 (m, 1H), 4,37 – 4,33 (m, 1H), 3,76 – 3,72 (m, 1H), 3,08 – 3,02 (m, 1H), 2,52 – 2,39 (m, 3H), 2,34 – 2,28 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 4H), 2,03 – 1,98 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,89 – 1,79 (m, 2H), 1,78 – 1,70 (m, 3H), 1,59 (m, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,53 – 1,47 (m, 1H), 1,32 – 1,25 (m, 4H), 1,17 – 1,05 (m, 6H), 0,97 (s, 3H), 0,91 (s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 170,4 (C), 169,9 (C), 148,3 (C), 132,5 (C), 132,0 (CH), 130,3 (C), 123,1 (CH), 118,7 (CH_2), 74,4 (CH), 72,8 (C), 71,4 (CH), 68,2 (CH), 65,3 (CH_2), 49,4 (CH_3), 49,2 (CH), 48,6 (C), 43,9 (CH), 39,4 (C), 38,9 (CH_2), 36,9 (CH), 36,3 (CH), 35,9 (CH), 35,5 (CH_2), 32,1 (CH_2), 30,1 (CH_2), 29,9 (CH_2), 29,0 (CH_2), 28,4 (CH_2), 25,7 (CH_3), 23,9 (CH_3), 22,9 (CH_3), 21,0 (CH_3), 20,8 (CH_2), 17,4 (CH_3), 15,9 (CH_3).

3.3. Reakcje metatezy z wykorzystaniem ogrzewania mikrofalowego

3.3.1. Wstęp

Wszystkie reakcje ogrzewane w reaktorze mikrofalowym wykonałem w urządzeniu firmy CEM Microwaves Discover (200 W) w fiolkach dedykowanych do tego reaktora (10 mL oraz 25 mL). Reakcje porównawcze zostały wykonane w technice Schlanka ogrzewane w łaźni olejowej. Substraty handlowe zostały zastosowane bez dodatkowego oczyszczania. Substraty znane zostały otrzymane wg znanych procedur literaturowych. Wszystkie nowe substraty zastosowane w reakcjach metatezy ogrzewanych w reaktorze mikrofalowym zostały opisane w tym rozdziale, łącznie z kompletnymi danymi analitycznymi.

3.3.2. Procedura ogólna reakcji RCM w reaktorze mikrofalowym oraz w łaźni olejowej

Reakcje wykonane przy użyciu ogrzewania mikrofalowego:

Do fiolki dedykowanej do reaktora mikrofalowego CEM został umieszczony dien (0,4 mmol), następnie rozpuszczony w odpowiednim rozpuszczalniku (2 mL). Dodano odpowiedniego (pre)katalizatora metatezy (2%mol, 0,008 mol) w jednej porcji jako ciało stałe. Fiolka zawierająca roztwór została przepłukana suchym gazem obojętnym (barbotując azotem lub argonem), która następnie została szczelnie zamknięta i umieszczona w reaktorze mikrofalowym, ogrzewana w temperaturze i w czasie podanym w badaniach własnych. Postęp reakcji RCM był monitorowany przy pomocy TLC oraz ^1H NMR. Ewentualnie kontynuowano dodawanie świeżej porcji (pre)katalizatora metatezy. Po reakcji w reaktorze mikrofalowym mieszanina reakcyjna została przeniesiona do kolby okrągłodennej i zatężona na wyparce obrotowej. Surowy produkt reakcji metatezy był oczyszczany przy pomocy chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym przy użyciu mieszaniny rozpuszczalników *c*-heksan/EtOAc. Czysty analitycznie produkt reakcji został porównany do znanych literaturowo danych spektralnych, a nowe związki w pełni scharakteryzowane spektralnie.

Reakcje wykonane przy użyciu konwencjonalnego ogrzewania:

W naczyniu Schlenk został umieszczony dien (0,4 mmol) w atmosferze ochronnej argonu i rozpuszczony w odpowiednim rozpuszczalniku (2 mL). Następnie dodano odpowiedniego (pre)katalizatora metatezy (2%mol, 0,008 mol) w jednej porcji jako ciało stałe. Naczynie reakcyjne zostało szczelnie zamknięte i umieszczone w łaźni olejowej, ogrzewane w temperaturze i w czasie podanym w badaniach własnych. Postęp reakcji RCM był monitorowany przy pomocy TLC oraz ^1H NMR. Ewentualnie kontynuowano dodawanie świeżej porcji (pre)katalizatora metatezy. Po reakcji mieszanina reakcyjna została zatężona na wyparce obrotowej. Surowy produkt reakcji metatezy był oczyszczany przy pomocy chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym przy użyciu mieszaniny rozpuszczalników *c*-heksan/EtOAc. Czysty analitycznie produkt reakcji został porównany do znanych literaturowo danych spektralnych, a nowe związki w pełni scharakteryzowane spektralnie.

3.3.3. Procedura ogólna reakcji cykloizomeryzacji alkeninów w reaktorze mikrofalowym

Reakcje wykonane przy użyciu ogrzewania mikrofalowego:

Do fiolki dedykowanej do reaktora mikrofalowego CEM został umieszczony alkenin (0,500

mmol) i rozpuszczony w odpowiednim rozpuszczalniku (5 mL). Dodano odpowiedniego (pre)katalizatora metatezy (2-5%mol, 0,010-0,025 mmol) w jednej porcji jako ciało stałe. Fiolka zawierająca roztwór została przepłukana suchym gazem obojętnym (barbotując azotem lub argonem). Następnie została szczelnie zamknięta, umieszczona w reaktorze mikrofalowym i ogrzewana w temperaturze i w czasie podanym w badaniach własnych. Postęp reakcji RCM był monitorowany przy pomocy TLC oraz ^1H NMR. Ewentualnie kontynuowano dodawanie świeżej porcji (pre)katalizatora metatezy. Po reakcji w reaktorze mikrofalowym mieszanina reakcyjna została przeniesiona do kolby okrągłodennej i zatężona na wyparce obrotowej. Surowy produkt reakcji metatezy był oczyszczany przy pomocy chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym przy użyciu mieszaniny rozpuszczalników *c*-heksan/EtOAc lub w *n*-pentanie. Czysty analitycznie produkt reakcji został porównany do znanych literaturowo danych spektralnych, a nowe związki w pełni scharakteryzowane spektralnie.

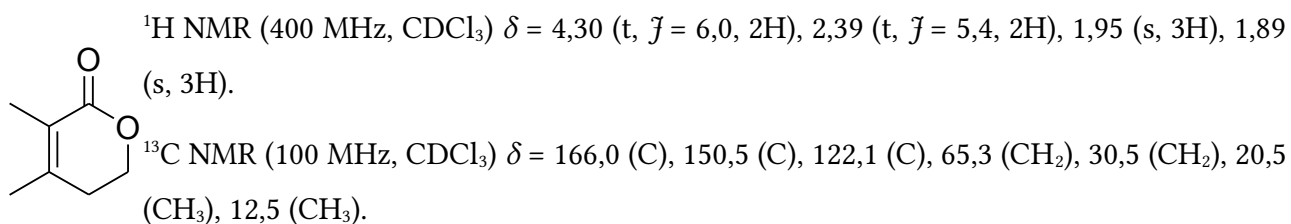
3.3.4. Procedura ogólna reakcji CM w reaktorze mikrofalowym oraz w łaźni olejowej

Reakcje wykonane przy użyciu ogrzewania mikrofalowego:

W fiolce dedykowanej do reaktora mikrofalowego CEM została umieszczona olefina (0,25 mmol) oraz partner reakcji CM (0,75 mmol), które rozpuszczono w odpowiednim rozpuszczalniku (1 mL). Do fiolki dodano odpowiedniego (pre)katalizatora metatezy (0,005 mmol, 2%mol) w jednej porcji jako ciało stałe. Mieszanina reakcyjna w fiolce została przepłukana strumieniem suchego gazu (barbotując azotem lub argonem). Następnie zamknięto szczelnie fiolkę zawierającą mieszaninę reakcyjną i umieszczono ją w reaktorze mikrofalowym. Mieszaninę ogrzewano w temperaturze i w czasie podanym dla reakcji w badaniach własnych. Postęp reakcji RCM był monitorowany przy pomocy TLC oraz ^1H NMR. Ewentualnie kontynuowano dodawanie świeżej porcji (pre)katalizatora metatezy. Po reakcji w reaktorze mikrofalowym mieszanina reakcyjna została przeniesiona do kolby okrągłodennej i zatężona na wyparce obrotowej. Surowy produkt reakcji metatezy był oczyszczany przy pomocy chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym przy użyciu mieszaniny rozpuszczalników *c*-heksan/EtOAc. Czysty analitycznie produkt reakcji został porównany do znanych literaturowo danych spektralnych, a nowe związki w pełni scharakteryzowane spektralnie.

3.3.5. Otrzymywanie laktonu (209)

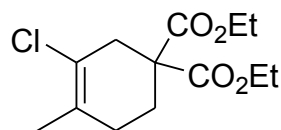
Dien **208** (92,5 mg, 0,600 mmol)^{248a} został umieszczony w fiolce do reaktora mikrofalowego, i rozpuszczony w oktafluorotoluenie (3 mL). Roztwór przepłukano strumieniem suchego azotu. Następnie do fiolki dodano kompleks **Ind-II** (11 mg, 0,012 mmol, 2%mol) w jednej porcji jako ciało stałe, zamknięto ją szczelnie w atmosferze ochronnej azotu i umieszczono w reaktorze mikrofalowym (200 W). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 120°C w czasie 15 min. Postęp reakcji kontrolowano za pomocą TLC oraz ¹H NMR. Procedurę katalityczną powtórzono, używając świeżej porcji kompleksu **Ind-II** (11 mg, 0,012 mmol, 2%mol). Mieszaninę reakcyjną ponownie ogrzewano w temperaturze 120°C w czasie 15 min. Następnie mieszaninę przeniesiono do kolby okrągłodennej i odparowano rozpuszczalnik na wyparce obrotowej. Surowy produkt **209** reakcji oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 95:5; *R_f* = 0,2) uzyskując czysty analitycznie produkt **209** (60,5 mg, 0,480 mmol, 80%) jako brązowy olej. Analizy zgodne z literaturowymi.²⁷⁵



3.3.6. Otrzymywanie chlorowcowanej cyklicznej pochodnej malonianu (211)

Substrat **210**^{249c} (121 mg, 0,400 mmol) został umieszczony w fiolce do reaktora mikrofalowego i rozpuszczony w oktafluorotoluenie (2 mL). Roztwór przepłukano strumieniem suchego azotu. Następnie do fiolki dodano kompleks **Ind-II** (8 mg, 0,008 mmol, 2%mol), zamknięto ją szczelnie w atmosferze ochronnej azotu i umieszczono w reaktorze mikrofalowym (200 W). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 120°C w czasie 10 min. Postęp reakcji kontrolowano za pomocą TLC oraz ¹H NMR. Procedurę katalityczną powtórzono, dodając świeżą porcję kompleksu **Ind-II** (8 mg, 0,008 mmol, 2%mol), mieszaninę reakcyjną ponownie ogrzewano w temperaturze 120°C w czasie 10 min. Następnie mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej i odparowano rozpuszczalnik na wyparce obrotowej. Surowy produkt **211** reakcji oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 95:5; *R_f* = 0,2) uzyskując czysty analitycznie produkt **211** (86 mg, 0,312 mmol, 78%) jako brązowy olej. Analizy zgodne z literaturowymi.^{249b}

275 P. A. Jacobi, H. L. Briemann, R. Cann, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5305–5316.



IR (film) $\nu = 2979, 1730, 1443, 1367, 1295, 1252, 1240, 1178, 1114, 1091, 1057,$

$1028, 861, 816 \text{ cm}^{-1}.$

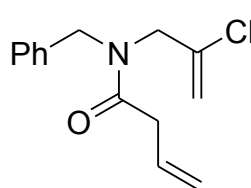
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4,19$ (q, $J = 7,2$, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,12 (s, 4H), 1,76 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,2$, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,8$ (C), 128,6 (C), 122,9 (C), 61,8 (C), 54,8 (CH₂), 38,1 (CH₂), 29,1 (CH₂), 27,7 (CH₂), 19,8 (CH₃), 14,2 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ C₁₉H₁₃ClO₄Na 297,08641. znaleziono 297,08768.

3.3.7. Otrzymywanie amidu (212)

Kwas but-3-enowy (211 μL , 2,48 mmol) został dodany do roztworu chlorowodoru *N*-(3-dimetylamino-propylo)-*N*-etylokarbadiimidu (475 mg, 2,48 mmol) w dichlorometanie (15 mL) w temperaturze 0°C. Po upływie 20 min intensywnego mieszania na mieszadło magnetycznym dodano do mieszaniny reakcyjnej roztwór *N*-(2-chloroallilo)-benzyloaminy²⁷⁶ (309 mg, 1,70 mmol) w dichlorometanie (5 mL). Reakcja była prowadzona przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną przemyto wodnym roztworem HCl (1 M, 10 mL), wodnym roztworem NaHCO₃ (15 mL), a następnie solanką. Połączone fazy organiczne osuszono nad MgSO₄. Surowy produkt **212** oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 95:5; $R_f = 0,2$) otrzymując czysty analitycznie produkt **212** (360 mg, 85%), jako bezbarwny olej, występujący w postaci dwóch konformerów w proporcji = 1:0,76.



IR (film) $\nu = 3030, 1728, 1655, 1438, 1416, 1362, 1293, 1248, 1207, 1180, 1150,$
1130, 1079, 1029, 993, 954, 916, 738, 699, 637, 511 $\text{cm}^{-1}.$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,38 - 7,28$ (m, 5,50H), 7,25 - 7,16 (m, 3,40H), 5,97 - 6,05 (m, 1,71H), 5,43 - 5,42 (m, 1,00H), 5,36 - 5,35 (m, 0,77H), 5,31 - 5,30 (m, 1,00H), 5,26 - 5,25 (m, 0,76H), 5,21 - 5,16 (m, 2,75H), 5,14 - 5,12 (m, 0,83H), 4,62 (s, 2,00H), 4,59 (s, 1,52H), 4,20 (s, 1,52H), 3,95 (s, 2,00H), 3,24 - 3,22 (m, 3,56H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 171,5$ (C), 171,4 (C), 137,2 (C_{ar}), 137,0 (C_{ar}), 136,9 (C_{ar}), 136,1 (C_{ar}), 131,4 (C_{ar}), 131,2 (C_{ar}), 129,0 (C_{ar}), 128,7 (C_{ar}), 128,3 (C_{ar}), 127,8

276 D. R. Owen, R. J. Whitby, *Synthesis*, 2005, 2061–2074.

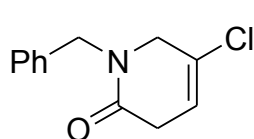
(C_{ar}), 127,6 (C_{ar}), 126,4 (C_{ar}), 118,2 (C_{ar}), 118,2 (C_{ar}), 114,5 (C_{ar}), 113,7 (C_{ar}), 52,3 (CH₂), 50,5 (CH₂), 50,4 (CH₂), 47,9 (CH₂), 38,6 (CH₂), 38,4 (CH₂).

HRMS (ESI⁺) *m/z* obliczono dla [M+Na]⁺ C₁₄H₁₆NO³⁵ClNa 272,08126; znaleziono 272,08074.

EA obliczono dla C₁₄H₁₄NOCl: C, 67,33; H, 6,46; N, 5,61; Cl, 14,20. znaleziono C, 67,06; H, 6,34; N, 5,72; Cl, 14,25.

3.3.8. Otrzymywanie laktamu (213)

Dien **212** (100 mg, 0,4 mmol) umieszczono w fiolce do reakcji mikrofalowych gdzie został rozpuszczony w heksafluorobenzenie (2 mL). Następnie roztwór przepłukano strumieniem suchego azotu. Do mieszaniny reakcyjnej dodano (pre)katalizator **Ind-II** (7,6 mg, 2%mol) w postaci ciała stałego w jednej porcji. Fiolkę szczelnie zamknięto w atmosferze ochronnej azotu i umieszczono ją w reaktorze mikrofalowym (200 W). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 100°C w czasie 5 min. Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC oraz ¹H NMR. Następnie powtórzono procedurę reakcyjną jeszcze dwukrotnie, umieszczając świeży (pre)katalizator **Ind-II**. Łącznie użyto 6%mol kompleksu **Ind-II** ogrzewając reakcję w sumarycznym czasie w reaktorze mikrofalowym przez 15min. Następnie mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej i odparowano rozpuszczalnik na wyparce obrotowej. Surowy produkt **213** oczyszczano przy pomocy chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 9:1; R_f = 0,2). Otrzymałem czysty analitycznie produkt reakcji RCM **213** (54 mg, 61 %), jako lekko brązowe kryształy (tt = 64 – 67°C).



IR (KBr) ν = 2923, 1650, 1487, 1453, 1408, 1360, 1332, 1289, 1254, 1204, 1174, 1095, 1076, 1029, 1015, 944, 877, 816, 766, 736, 700, 642, 500 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,56 – 7,27 (m, 5H), 5,83 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,14 (m, 2H).

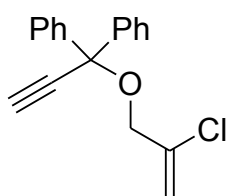
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 165,5 (C), 135,9 (C), 128,7 (CH), 128,2 (CH), 127,8 (CH), 123,6 (C), 120,1 (CH), 51,9 (CH₂), 49,6 (CH₂), 32,7 (CH₂).

MS (EI) *m/z* (relatywna intensywność): 221 (M⁺, 54), 132 (49), 91 (100), 65 (17).

HRMS (EI) obliczono dla C₁₂H₁₂NO³⁵Cl 221,06074, znaleziono 221,06003.

3.3.9. Otrzymywanie chlorowcowanego eteru (214)

W atmosferze ochronnej argonu w kolbie okrągłodennej został umieszczony suchy DMF (15 ml) oraz wodorek sodu (60 % zawiesina w oleju, 750 mg, 18,7 mmol, 1,5 equiv.). Kolbę umieszczono w zimnej łaźni lodowej. Następnie do mieszaniny reakcyjnej wdroplono roztworu 1,1-difenylo-2-propyn-1-ol (2,603 g, 12,5 mmol) w DMF (5 mL). Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano ma mieszadło magnetycznym w temperaturze 0°C przez 30 min. Następnie wdroplono 2,3-dichloro-1-propen (2,4 mL, 25,0 mmol, 2,0 equiv.) i dodano jodek potasu (104 mg, 0,625 mmol, 0,1 equiv.). Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na mieszadło magnetycznym w temperaturze pokojowej, a postęp reakcji kontrolowano przy pomocy TLC. Po mieszanii reakcji w temperaturze pokojowej przez całą noc, nie odnotowano pełnej konwersji substratów, dlatego następnie ogrzewano mieszaninę przez 3 godziny w temperaturze 50°C. Gdy zaobserwowano zanik substratów dodano do mieszaniny reakcyjnej nasyconego wodnego roztworu NH₄Cl (10 mL), a następnie ekstrahowano AcOEt (3×20 mL). Połączone fazy organiczne zostały przemyte solanką (10 mL), osuszone nad MgSO₄ i odparowane na wyparce obrotowej. Surowy produkt **214** został oczyszczony przy pomocy chromatografii kolumnowej (*c*-heksan, *R_f* = 0,2) na żelu krzemionkowym, uzyskując czysty analitycznie produkt reakcji **214** (1,7 g, 48 %) jako żółty olej.



IR (film) ν = 3290, 3062, 2924, 1640, 1490, 1449, 1191, 1179, 1073, 1029, 900, 772, 756, 697, 667 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7,58 – 7,56 (m, 4H), 7,35 – 7,30 (m, 4H), 7,29 – 7,24 (m, 2H), 5,66 – 5,59 (m, 1H), 5,41 – 5,33 (m, 1H), 4,08 (t, *J* = 1,3, 2H), 2,92 (s, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 142,5 (C), 137,9 (C), 128,3 (CH), 127,9 (CH), 126,5 (CH), 112,8 (CH₂), 82,6 (CH), 80,4 (C), 78,2 (CH), 67,3 (CH₂).

MS (EI) *m/z* (relatywna intensywność): 282 (M⁺, 2), 247 (39), 205 (23), 191 (100), 165 (22), 105 (36), 53 (20).

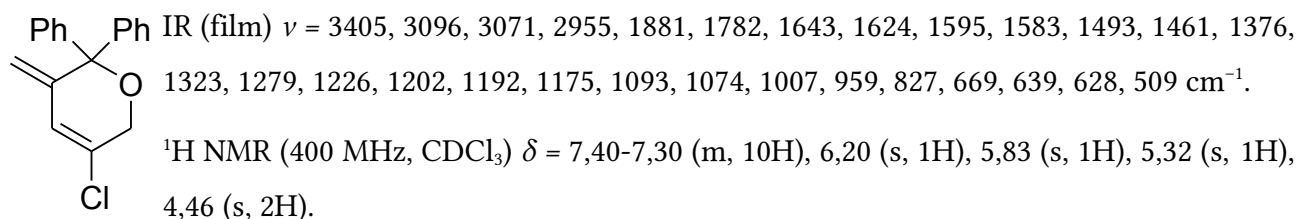
HRMS (EI) obliczono dla C₁₈H₁₅O³⁵Cl 282,0811, znaleziono 282,0799.

EA obliczono dla C₁₈H₁₅OCl: C, 76,46; H, 5,35; Cl, 12,54. znaleziono C, 76,24; H, 5,42; Cl, 12,34.

3.3.10. Cykloizomeryzacja prowadząca do dienu *endo* (215)

Substrat **214** (141,1 mg, 0,5 mmol) został umieszczony w fiolce do reakcji mikrofalowej i rozpuszczony w oktafluorotoluenie (5 mL). Mieszanina została przepłukana w strumieniu

suchego azotu, następnie dodano kompleksu **Gre-II** (16,8 mg, 5%mol) w jednej porcji jako ciało stałe. Fiolka reakcyjna została szczelnie zamknięta pod azotem, a reakcja była prowadzona w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 120°C przez 15 min. Reakcję monitorowano za pomocą TLC oraz ¹H NMR. Następnie dodano drugą świeżą porcję (pre)katalizatora **Gre-II** (16,8 mg, 5%mol) w atmosferze azotu. Reakcja została ponownie ogrzewana w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 120°C przez 15 min. Po tym czasie mieszanina reakcyjna została przeniesiona do kolby okrągłodennej i odparowana na wyparce obrotowej. Surowy produkt został oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej (*n*-pentan, *R_f* = 0,1) otrzymując czysty analitycznie produkt oczekiwany reakcji **215** (84,7 mg, 60 %) jako żółty olej.



¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 142,5$ (C), 142,3 (C), 142,2 (C), 128,1 (CH), 128,0 (CH), 127,9 (CH), 117,8 (CH), 111,4 (CH₂), 92,4 (C), 69,9 (CH₂).

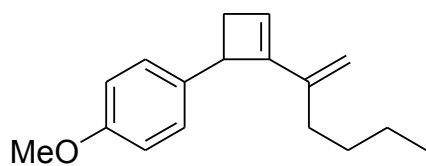
MS (EI) *m/z* (relatywna intensywność): 282 (M⁺, 4), 247 (100), 205 (77), 189 (11), 165 (11), 141 (33), 105 (39), 77(26), 51 (12).

HRMS (EI) obliczono dla C₁₈H₁₅O³⁵Cl 282,08114, znaleziono 282,08063.

3.3.11. Otrzymywanie pochodnej cyklobutenu (**217**)

Substrat **216**²⁷⁷ (97 mg, 0,4 mmol) został umieszczony w fiolce do reakcji mikrofalowej i rozpuszczony w heksafluorobenzenu (11 mL). Mieszanina została przepłukana w strumieniu suchego azotu, następnie dodano kompleks **Hov-II** (50,1 mg, 0,08 mmol, 20%mol) w jednej porcji jako ciało stałe. Fiolka reakcyjna została szczelnie zamknięta pod azotem, a reakcję ogrzewano w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 100°C przez 35 min. Po tym czasie analiza mieszaniny reakcyjnej TLC wykazała pełną konwersję substratu. Mieszanina reakcyjna została przeniesiona do kolby okrągłodennej i odparowana na wyparce obrotowej. Surowy produkt **217** został oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksan, *R_f* = 0,1) otrzymując czysty analitycznie produkt oczekiwany reakcji **217** (73,7 mg, 0,304 mmol, 76%) jako żółty olej. Analizy zgodne z literaturowymi.^{170b}

²⁷⁷ M. Georgy, V. Boucard, O. Debleds, C. Dal Zotto, J.-M. Campagne, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 1758–1766.

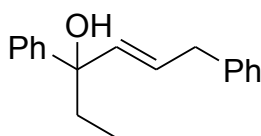


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,14 (m, 2H), 6,8 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,99 (dd, J = 1,7, 4,8, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,89 (ddd, J = 0,7, 4,8, 14,0, 1H), 2,19 (m, 3H), 1,45 – 1,53 (m, 2H), 1,26 – 1,36 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3, 3H).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 157,9 (C), 150,2 (C), 141,8 (C), 135,0 (C), 127,9 (CH), 127,6 (CH), 113,7 (CH), 112,0 (CH_2), 55,1 (CH_3), 45,8 (CH), 37,3 (CH_2), 31,7 (CH_2), 30,7 (CH_2), 22,5 (CH_2), 13,9 (CH_3).

3.3.12. Otrzymywanie olefiny (219)

1-Fenyl-1-winyloetanolu **218** (41 mg, 0,25 mmol) oraz allilobenzen (89 mg, 0,75 mmol, 3 equiv.) zostały umieszczone w fiolce przeznaczonej do reaktora mikrofalowego. Substraty rozpuszczono w oktafluorotoluenie (1 mL). Mieszanina została przepłukana w strumieniu suchego azotu, a następnie dodano kompleks **Ind-II** (4 mg, 0,005 mmol, 2%mol) w jednej porcji jako ciało stałe. Fiolka reakcyjna została szczelnie zamknięta pod azotem, a reakcja była prowadzona w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 120°C przez 10 min. Reakcję monitorowano za pomocą TLC oraz ^1H NMR. Następnie dodano świeżą porcję (pre)katalizatora **Ind-II** (4 mg, 2%mol) w atmosferze azotu. Reakcję ogrzewano ponownie w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 120°C przez 10 min. Łącznie do reakcji użyto 4×2%mol kompleksu **Ind-II** a reakcję ogrzewano w reaktorze mikrofalowym w sumarycznym czasie 4×10 min. Konwersja substratu **218** wynosiła 98%. Po tym czasie mieszanina reakcyjna została przeniesiona do kolby okrągłodennej i odparowana na wyparce obrotowej. Surowy produkt **219** został oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/AcOEt = 9:1, R_f = 0,3) otrzymując czysty analitycznie oczekiwany produkt reakcji **219** (59 mg, 0,235 mmol, 94 %) jako brązowy olej.^{198b}



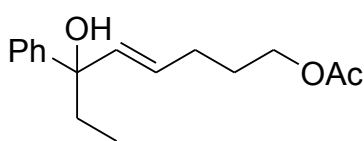
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,55 – 7,20 (m, 10H), 5,87 – 5,93 (m, 2H), 3,45 (d, J = 5,0, 2H), 1,96 (q, J = 7,0, 2H), 1,90 (brs, 1H), 0,87 (t, J = 7,0, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 146,1 (C), 140,0 (C), 137,8 (CH), 128,7 (CH), 128,6 (CH), 128,3 (CH), 128,0 (CH), 126,8 (CH), 126,3 (CH), 125,7 (CH), 77,0 (C), 38,9 (CH_2), 35,3 (CH_2), 8,2 (CH_3).

3.3.13. Otrzymywanie olefiny (220)

1-Fenyl-1-winyloetanolu **218** (41 mg, 0,25 mmol) oraz octan pent-4-enolu (96 mg, 0,75

mmol, 3 equiv.) zostały umieszczone w fiolce przeznaczonej do reakcji w reaktorze mikrofalowym. Substraty rozpuszczono w oktafluorotoluenie (1 mL). Mieszanina została przepłukana w strumieniu suchego azotu, a następnie dodano kompleks **Ind-II** (4 mg, 0,005 mmol, 2%mol) w jednej porcji jako ciało stałe. Fiolka reakcyjna została szczelnie zamknięta pod azotem, a reakcję ogrzewano w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 120°C przez 10 min. Reakcję monitorowano za pomocą TLC oraz ¹H NMR. Następnie dodano świeżą porcję (pre)katalizatora **Ind-II** (4 mg, 2%mol) w atmosferze azotu. Reakcja została ponownie ogrzewana w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 120°C przez 10 min. Łącznie do reakcji użyto 4×2%mol kompleksu **Ind-II**, a reakcję ogrzewano w reaktorze mikrofalowym w czasie 4×10 min. Konwersja substratu **218** wynosiła 97%. Po tym czasie mieszanina reakcyjna została przeniesiona do kolby okrągłodennej i odparowana na wyparce obrotowej. Surowy produkt **220** został oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/AcOEt, v/v = 9:1, *R_f* = 0,1) na żelu krzemionkowym otrzymując czysty analitycznie produkt reakcji **220** (59 mg, 0,225 mmol, 90 %) jako brązowy olej. Analizy zgodne z literaturowymi^{198b}



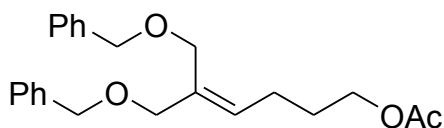
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,38 – 7,44 (m, 2H), 7,30 – 7,36 (m, 2H), 7,20 – 7,26 (m, 1H), 5,81 (dt, *J* = 15,0, 1, 1H), 5,63 (dt, *J* = 15,0, 7,0, 1H), 4,05 (t, *J* = 7,0, 2H), 2,13 (q, *J* = 9,0, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 0,82 (t, *J* = 7,0, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 171,2 (C), 145,9 (C), 128,2 (CH), 128,1 (CH), 127,7 (CH), 126,6 (CH), 125,5 (CH), 76,7 (C), 63,9 (CH₃), 35,1 (CH₂), 28,6 (CH₂), 28,2 (CH₂), 21,0 (CH₂), 7,9 (CH₃).

3.3.14. Otrzymywanie olefiny (222)

Olefina **221** (67 mg, 0,25 mmol) oraz octan pent-4-enolu (96 mg, 0,75 mmol, 3 equiv.) zostały umieszczone w fiolce przeznaczonej do reakcji w reaktorze mikrofalowym. Substraty rozpuszczono w oktafluorotoluenie (1 mL). Mieszanina została przepłukana w strumieniu suchego azotu, następnie dodano kompleks **Ind-II** (4 mg, 0,005 mmol, 2%mol) w jednej porcji jako ciało stałe. Fiolka reakcyjna została szczelnie zamknięta pod azotem, a reakcję ogrzewano w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 120°C przez 10 min. Reakcję monitorowano za pomocą TLC oraz ¹H NMR. Następnie dodano świeżą porcję (pre)katalizatora **Ind-II** (4 mg, 2%mol) w atmosferze azotu. Reakcja została ponownie ogrzewana w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 120°C przez 10 min. Łącznie do reakcji użyto 4×2%mol kompleksu **Ind-II**, a reakcję ogrzewano

w reaktorze mikrofalowym w czasie 4×10 min. Konwersja substratu **221** wynosiła 67%. Po tym czasie mieszanina reakcyjna została przeniesiona do kolby okrągłodennej i odparowana na wyparce obrotowej. Surowy produkt **222** został oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/AcOEt, v/v = 9:1, R_f = 0,1) otrzymując czysty analitycznie oczekiwany produkt reakcji **222** (57 mg, 0,155 mmol, 62 %) jako brązowy olej. Analizy zgodne z literaturowymi.^{198b}



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,95 – 8,04 (4H, m), 7,55 (t, J = 8,0, 2H), 7,40 (t, J = 8,0, 4H), 5,94 (t, J = 8,0, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,11 (t, J = 6,0, 2H), 2,38 (q, J = 8,0, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,80 (kwintet, J = 7,0, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 171,3 (C), 166,5 (C), 135,7 (C), 133,2 (CH), 133,1 (CH), 130,4 (CH), 130,2 (CH), 130,0 (CH), 129,8 (CH), 128,5 (CH), 128,5 (CH), 67,4 (CH_3), 63,7 (CH_2), 60,5 (CH_2), 28,3 (CH_2), 24,5 (CH_2), 21,1 (CH_2).

3.3.15. Otrzymywanie olefiny (224)

Olefina **223** (24 mg, 0,25 mmol) oraz octan pent-4-enolu (96 mg, 0,75 mmol, 3 equiv.) zostały umieszczone w fiolce przeznaczonej do reakcji w reaktorze mikrofalowym. Substraty rozpuszczono w oktafluorotoluenie (1 mL). Mieszanina została przepłukana w strumieniu suchego azotu, następnie dodano kompleksu **Ind-II** (4 mg, 0,005 mmol, 2%mol) w jednej porcji jako ciało stałe. Fiolka reakcyjna została szczelnie zamknięta pod azotem, a reakcję ogrzewano w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 120°C przez 10 min. Reakcję monitorowano za pomocą TLC oraz ^1H NMR. Następnie dodano świeżą porcję (pre)katalizatora **Ind-II** (4 mg, 2%mol) w atmosferze azotu. Reakcja została ponownie ogrzewana w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 120°C przez 10 min. Łącznie do reakcji użyto $4 \times 2\%$ mol kompleksu **Ind-II**, a reakcję ogrzewano w reaktorze mikrofalowym w czasie 4×10 min. Konwersja substratu **223** wynosiła 61%. Po tym czasie mieszanina reakcyjna została przeniesiona do kolby okrągłodennej i odparowana na wyparce obrotowej. Surowy produkt **224** został oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/AcOEt, v/v = 9:1, R_f = 0,1) otrzymując czysty analitycznie oczekiwany produkt reakcji **224** (28 mg, 0,14 mmol, 56 %) jako brązowy olej. Analizy zgodne z literaturowymi.^{198b}

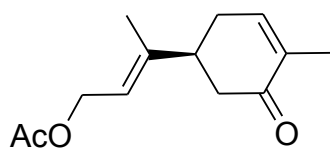


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5,04 (t, J = 7,0, 1H), 4,04 (t, J = 7,0, 2H), 2,10 (m, 6H), 2,04 (s, 3H), 1,65 (quint, J = 8,0, 2H), 1,5 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 171,4 (C), 141,0 (C), 119,9 (CH), 64,2 (CH_3), 37,3 (CH_2), 28,8 (CH_2), 28,0 (CH_2), 27,1 (CH_2), 23,5 (CH_2), 21,1 (CH_2).

3.3.16. Funkcjonalizacja *S*(+)-karwonu (225)

Z-1,4-diacetoksybut-2-en (172,2 mg, 1 mmol, 2 equiv.) oraz *S*(+)-karwon (150,2 mg, 0,5 mmol) zostały umieszczone w fiolce do reakcji w reaktorze mikrofalowym. Substraty rozpuszczono w oktafluorotoluenie (2,5 mL). Fiolka została przepłukana strumieniem azotu i dodano kompleks **Ind-II** (23,7 mg, 5%mol) w jednej porcji jako ciało stałe. Fiolka została szczelnie zamknięta pod azotem, a reakcję ogrzewano w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 120°C przez 10 min. Reakcję kontrolowano przy pomocy TLC oraz $^1\text{H NMR}$. Następnie dodano świeżą porcję kompleksu **Ind-II** (23,7 mg, 5%mol) i ponownie ogrzewano w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 120°C przez 10 min. Procedurę reakcyjną powtórzono cztery razy, sumarycznie umieszczając 20%mol kompleksu **Ind-II**, a reakcję ogrzewano w reaktorze mikrofalowym przez 4×10 min. Gdy zaobserwowano pełną konwersję *S*(+)-karwon, mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej i odparowano do sucha na wyparce obrotowej. Surowy produkt **225** oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (*c*-heksanie/*E*tOAc, v/v = 9:1; R_f = 0,1) na żelu krzemionkowym uzyskując czysty analitycznie produkt reakcji **225** (50 mg, 45 %) jako brązowy olej.



IR (film) ν = 2953, 2924, 1981, 1935, 1738, 1674, 1435, 1368, 1232, 1112, 1024, 958, 903, 799, 706, 607, 494, 444 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ = 6,76 – 6,43 (m, 1H), 5,40 (tt, J = 1,2, 6,9, 1H), 4,61 (d, J = 6,9, 2H), 2,73 – 2,67 (m, 1H), 2,56 (ddd, J = 1,6, 3,8, 15,9, 1H), 2,44 – 2,28 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).

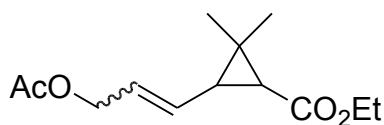
$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ = 199,4 (C), 170,9 (C), 144,4 (CH), 142,4 (C), 135,5 (C), 119,1 (CH), 61,1 (CH_2), 43,9 (CH), 42,8 (CH_2), 30,9 (CH_2), 20,9 (CH_3), 15,7 (CH_3), 14,6 (CH_3).

MS (EI) m/z (relatywna intensywność): 222 (M^+ , 1), 180 (3), 162 (51), 147 (47), 134 (20), 120 (92), 82 (100), 54 (32).

HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 222,12559, znaleziono 222,12503.

3.3.17. Funkcjonalizacja chrysantemianu etylu (227)

Z-1,4-diacetoksybut-2-en (172,2 mg, 1 mmol, 2 equiv.) oraz chrysantemian etylu **226** (98,1 mg, 0,5 mmol) zostały umieszczone w fiolce do reaktora mikrofalowego a następnie rozpuszczone w oktafluorotoluenie (2,5 mL). Fiolka została przepłukana strumieniem azotu i dodano kompleks **Ind-II** (23,7 mg, 5%mol) w jednej porcji jako ciało stałe. Fiolka została zamknięta pod azotem a reakcja została ogrzewana w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 120°C przez 10 min. Reakcję kontrolowano przy pomocy TLC oraz ¹H NMR. Następnie dodano świeżą porcję kompleksu **Ind-II** (23,7 mg, 5%mol) i ogrzewano w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 120°C przez 10 min. Procedurę reakcyjną powtórzono cztery razy, sumarycznie umieszczając 20%mol kompleksu **Ind-II**, a reakcję prowadzono w reaktorze mikrofalowym przez 4×10 min. Gdy odnotowano pełną konwersję chrysantemianu etylu, mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej i odparowano do sucha na wyparce obrotowej. Surowy produkt **227** oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 20:1; R_f = 0,1) na żelu krzemionkowym uzyskując zaplanowany czysty analitycznie produkt reakcji **227** (61,3 mg, 51 %) jako brązowy olej.



IR (film) $\nu = 2981, 2953, 2876, 1741, 1726, 1668, 1459, 1448, 1430, 1380, 1341, 1277, 1231, 1177, 1148, 1115, 1096, 1075, 1026, 967, 844, 607 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 5,75$ (td, $J = 6,5, 15,3$, 1H), $5,53$ (dd, $J = 8,7, 15,3$, 1H), $4,53$ (d, $J = 6,5$, 2H), $4,18 - 4,07$ (m, 2H), $2,06$ (s, 3H), $1,57$ (d, $J = 5,3$, 1H), $1,29 - 1,24$ (m, 7H), $1,17$ (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) $\delta = 171,7$ (C), $170,8$ (C), $133,1$ (CH), $125,9$ (CH), $64,8$ (CH₂), $60,4$ (CH₂), $35,3$ (CH₃), $34,2$ (CH), $28,7$ (C), $22,1$ (CH₃), $21,0$ (CH), $20,2$ (CH₃), $14,3$ (CH₃).

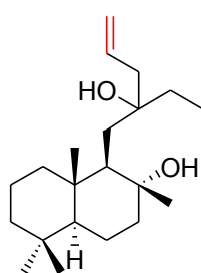
HRMS (ESI⁺) m/z obliczono dla [M+Na]⁺ C₁₃H₂₀O₄Na⁺ 263,12538; znaleziono: 263,1264.

EA obliczono dla C₁₃H₂₀O₄: C, 64,98; H, 8,39. znaleziono C, 64,99; H, 8,24.

3.3.18. Otrzymywanie dienu (228)

Do roztworu sklaroidu (5 g, 20,0 mmol) w suchym THF (30 mL) w temperaturze 0°C wkropiono 30 mL roztworu bromku allilowomagnezowego (2 M w eterze dietylowym)

w atmosferze argonu. Następnie pozostawiono reakcję na mieszadłe w temperaturze pokojowej na noc. Po tym czasie analiza TLC wykazała zanik substratu reakcji. Do mieszaniny reakcyjnej dodano wodnego roztworu NH_4Cl , następnie ekstrahowano eterem *tert*-butylo metylowym (3×30 mL). Warstwę organiczną przemyto solanką (20 mL). Połączone frakcje organiczne suszono nad MgSO_4 i odparowano do sucha. Surowy produkt reakcji oczyszczano przy pomocy chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 9:1; R_f = 0,1) na żelu krzemionkowym. Uzyskano czysty analitycznie produkt reakcji addycji Griniarda **228** (4 g, 0,12 mmol, 60 %), jako krystaliczne ciało stałe (tt = 84 – 88°C).



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 5,95 – 5,83 (m, 2H), 5,16 – 5,07 (m, 4H), 3,80 (brs, 2H), 2,43 – 2,37 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 2H), 2,19 – 2,13 (m, 1H), 1,89 (td, J = 3,2, 12,3, 1H), 1,73 – 1,63 (m, 4H), 1,61 – 1,51 (m, 4H), 1,49 – 1,42 (m, 1H), 1,40 – 1,34 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,19 – 1,10 (m, 1H), 0,98 – 0,90 (m, 2H), 0,88 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ = 134,6 (CH), 134,5 (CH), 118,3 (CH_2), 118,1 (CH_2), 73,3 (C), 72,4 (C), 56,2 (CH), 53, 7 (CH), 46,5 (CH_2), 44,2 (CH_2), 42,9 (CH_2), 41,8 (CH_2), 40,2 (CH_2), 39,1 (C), 35,0 (CH_2), 33,5 (CH_3), 33,4 (C), 25,1 (CH_3), 21,6 (CH_3), 20,2 (CH_2), 18,6 (CH_2), 15,5 (CH_3).

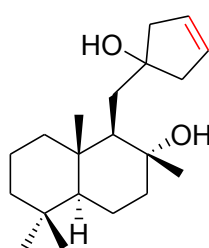
HRMS (ESI⁺) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Na}$ 357,27640; znaleziono 357,27574.

EA obliczono dla $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_2$: C, 78,99; H, 11,45. znaleziono C, 78,88; H, 11,60.

3.3.19. Cyklizacja pochodnej sklareoidu (**229**)

Dien **228** (105 mg, 0,3 mmol) został umieszczony w fiolce do reakcji mikrofalowej i rozpuszczony w heksafluorobenzenie (3 mL). Mieszaninę reakcyjną przepłukano w strumieniu suchego argonu. Następnie dodano (pre)katalizator **Gru-II** (2,5 mg, 0,003 mmol, 1%mol) w jednej porcji w postaci ciała stałego. Fiolkę szczelnie zamknięto pod argonem i reakcję ogrzewano w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 100°C w czasie 10 min. Przebieg reakcji kontrolowano przy pomocy TLC. Następnie dodano świeżą porcję kompleksu **Gru-II** (2,5 mg, 0,003 mmol, 1%mol) i powtórzono ogrzewanie w reaktorze mikrofalowym (100°C przez 10 min). Mieszaninę reakcyjną zatężyłem na wyparce, a surowy produkt **229** oczyszczano przy pomocy chromatografii kolumnowej (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 9:1; R_f = 0,1) uzyskując zaplanowany czysty analitycznie

produkt reakcji **229** (84 mg, 0,255 mmol 85%) jako bezbarwne kryształy (tt = 145 – 149°C).



IR (film) $\nu = 3233, 2935, 1466, 1387, 1188, 1155, 1126, 1084, 939, 907, 734, 670 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 5,75 - 5,66$ (m, 2H), 4,07 (brs, 2H), 2,55 – 2,31 (m, 4H), 1,99 – 1,87 (m, 2H), 1,75 – 1,66 (m, 4H), 1,61 – 1,33 (m, 5H), 1,26 (s, 3H), 1,15 (dt, $J = 4,0, 13,4, 1\text{H}$), 0,89 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 128,9$ (CH), 81,2 (C), 72,9 (C), 56,4 (CH), 56,1 (CH), 49,8 (CH_2), 45,2 (CH_2), 44,3 (CH_2), 41,8 (CH_2), 40,2 (CH_2), 39,0 (C), 35,9 (CH_2), 33,5 (CH_3), 33,4 (C), 25,0 (CH_3), 21,6 (CH_3), 20,2 (CH_2), 18,6 (CH_2), 15,3 (CH_3).

MS (ESI⁺) m/z znaleziono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$ 329,30.

EA obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2$: C, 78,38; H, 11,18. znaleziono C, 77,99; H, 11,24.

3.4. Otrzymywanie halogenków winylowych w metatezie krzyżowej

3.4.1. Wstęp

Do reakcji optymalizacji otrzymywania chlorków winylowych wykorzystałem handlowo dostępne substraty: 4-metoksystyren, (*E*)-1,2-dichloroetenu, (*Z*)-1,2-dichloroetenu; oraz handlowe (pre)katalizatory metatezy olefin: **Gru-II**, **Hov-II**, **Est-II** i **Gre-II**. Reakcje prowadzono w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w aparaturze typu Schlenka, mieszaniny reakcyjne analizowano przy pomocy chromatografii gazowej z użyciem krzywej kalibracyjnej wykonanej na tetradekan. Do reakcji preparatywnych wykorzystano handlowo dostępne substraty, których użyto bez dodatkowego oczyszczania: 4-metoksystyren, 4-*tert*-butyloestyren, 4-chlorometyloestyren, allilobenzen, sulfid etylowowinyloowy, sulfid fenyloowinyloowy, 10-bromodecen, *N*-winylo-2-pirolidon oraz perdeuterostyren. Pozostałe substratami zostały wykonywane w rutynowo realizowanych reakcjach w laboratoriach naszego zespołu: eter 5-heksenylo-*tert*-butylodimetylosililowy,²⁷⁸ sulfid benzyloowinyloowy,²⁷⁹ 1-(4-metoksyfenylo)butadien.²⁸⁰

3.4.2. Procedura ogólna optymalizacji reakcji CM z 1,2-dichloroetenem

Do roztworu 4-metoksystyrenu (87 mg, 0,650 mmol) oraz tetradekanu (59,5 mg, 0,3 mmol) w 5 mL odpowiedniego rozpuszczalnika (dichlorometan, [*E*]-1,2-dichloroeten lub [*Z*]-1,2-

278 P. Li, J. Li, F. Arikani, W. Ahlbrecht, M. Dieckmann, D. Menche, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 2429–2444.

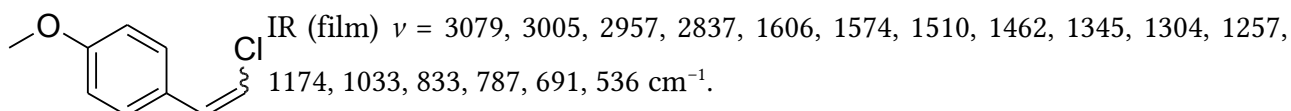
279 J. C. Baum, W. R. Hardstaff, R. F. Langler, A. Makkinje, *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*, 1687–1691.

280 a) G. Hilt, M. Danz, Michael, *Synthesis*, **2008**, *14*, 2257–2263; b) J. McNulty, P. Das, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 5737–5740.

dichloroeten) dodano (pre)katalizator rutenowy (**Gre-II**, **Hov-II** lub **Gru-II**; 1–5%mol; 0,0065 - 0,0325 mmol) podany w jednej porcji jako ciało stałe lub jako roztwór w toluenie (1 mL) przy pomocy pompki strzykawkowej przez 6 godzin. Mieszanina reakcyjna była ogrzewana w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 20 godzin. Po upływie tego czasu mieszanina reakcyjna została analizowana przy pomocy chromatografii gazowej z wykorzystaniem krzywej kalibracyjnej.

3.4.3. Otrzymywanie 1-[(*E,Z*)-2-chloroetynylo]-4-metoksybenzenu (**230a**)

Do roztworu 4-metoksystryrenu (87,2 mg, 0,65 mmol) w 5 mL (*E*)-1,2-dichloroetenu (100 ekwiwaleńtów) w atmosferze ochronnej argonu dodano roztwór (pre)katalizatora **Gre-II** (21,8 mg, 0,032 mmol, 5%mol) w toluenie (1 mL) przez 6 godzin (przy pomocy pompki strzykawkowej) i ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (48°C) przez 20 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik ([*E*]-1,2-dichloroeten) pod zmniejszonym ciśnieniem. Analiza GC i ¹H NMR mieszaniny poreakcyjnej pozwoliła określić konwersję substratu do oczekiwanego produktu = 95%. Surowy produkt oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym (*c*-heksan, *R_f* = 0,1), uzyskując czysty produkt **230a** w postaci bezbarwnego oleju (98 mg, 0,637 mmol, 90%), jako mieszaninę izomerów *Z/E* = 5:1. Analizy produktu:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) mieszanina izomerów: δ = 7,68 – 7,64 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 2H), 6,93 – 6,89 (m, 2H), 6,88 – 6,84 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 13,7, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,1, 1H), 6,51 (d, *J* = 13,7, 1H), 6,16 (d, *J* = 8,1, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) mieszanina izomerów: δ = 159,5 159,3, 132,7, 130,7, 128,6, 127,6, 127,3, 126,9, 116,4, 115,4, 114,2, 113,6, 55,2.

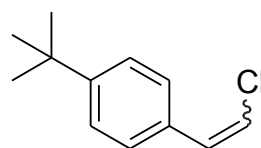
MS (EI) *m/z* (intensywność): 168 (M⁺, 100), 153 (56), 125 (40), 89 (33), 63 (21).

HRMS (EI) obliczono dla C₉H₉O³⁵Cl 168,0342, znaleziono 168,0347.

EA obliczono dla C₉H₉OCl: C 64,11; H 5,38; Cl 21,02; znaleziono C 64,25; H 5,39; Cl 20,84.

3.4.4. Otrzymywanie 4-[(*E,Z*)-2-chloroetenylo]-*tert*-butylobenzenu (**230b**)

Do roztworu 4-*tert*-butyloestyrenu (104,2 mg, 0,65 mmol) w 5 mL (*E*)-1,2-dichloroetenu (100 ekwiwalentów) w atmosferze ochronnej argonu dodano roztworu (pre)katalizatora **Gre-II** (43,7 mg, 0,065 mmol, 10%mol) jako roztworu w toluenie (1 mL) przez 6 godzin (przy pomocy pompki strzykawkowej). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (48°C) przez 20 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik ([*E*]-1,2-dichloroeten) pod zmniejszonym ciśnieniem. Analiza GC i ¹H NMR mieszaniny poreakcyjnej pozwoliła określić konwersję substratu do oczekiwanego produktu = 69%. Surowy produkt **230b** oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym (*c*-heksan, *R_f* = 0,1), uzyskując czysty produkt **230b** w postaci żółtego oleju (76 mg, 0,39 mmol, 60%), jako mieszanina izomerów *Z/E* = 4,2:1. Analizy produktu:



IR (film) ν = 2964, 1629, 1513, 1463, 1402, 1363, 1268, 1202, 1109, 988, 901, 838, 530 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) izomer *Z*: δ = 7,63 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,1, 1H), 6,21 (d, *J* = 8,1, 1H), 1,33 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) izomer *Z*: δ = 151,3 (C), 131,3 (C), 129,0 (CH), 125,8 (CH), 125,2 (CH), 116,8 (CH), 34,7 (C), 31,2 (CH₃).

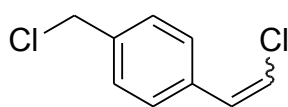
MS (EI) *m/z* (intensywność): 194 (*M*⁺, 27), 179 (100), 151 (20), 128 (15), 115 (10).

HRMS (EI) obliczono dla C₁₂H₁₅³⁵Cl 194,08623, znaleziono 194,08585.

3.4.5. Otrzymywanie 4-[(*E,Z*)-2-chloroetenylo]-chlorometylobenzenu (**230c**)

Do roztworu 4-chlorometyloestyrenu (99,2 mg, 0,65 mmol) w 5 mL (*E*)-1,2-dichloroetenu (100 ekwiwalentów) w atmosferze ochronnej argonu dodano (pre)katalizator **Gre-II** (43,7 mg, 0,065 mmol, 10%mol) w postaci roztworu w toluenie (1 mL) przez 6 godzin (przy pomocy pompki strzykawkowej) i ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (48°C) przez 20 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik ([*E*]-1,2-dichloroeten) pod zmniejszonym ciśnieniem. Analiza GC i ¹H NMR mieszaniny poreakcyjnej pozwoliła określić konwersję substratu do oczekiwanego produktu = 49%. Surowy produkt oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym (*c*-heksan, *R_f* = 0,1), uzyskując czysty produkt **230c** w postaci żółtego oleju (50

mg, 0,267 mmol, 41%), jako mieszanina izomerów $Z/E = 3,9:1$. Analizy produktu:



IR (film) $\nu = 3078, 2926, 1614, 1510, 1413, 1346, 1266, 1114, 933, 861, 837, 800, 674, 535 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) izomer Z : $\delta = 7,66$ (d, $J = 8,2$, 2H), 7,38 (d, $J = 8,2$, 2H), 6,62 (d, $J = 8,2$, 1H), 6,28 (d, $J = 8,2$, 1H), 4,57 (s, 2H).

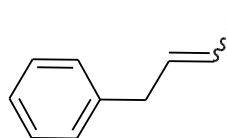
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) izomer Z : $\delta = 137,3$ (C), 134,2 (C), 129,6 (CH), 128,7 (CH), 128,5 (CH), 118,3 (CH), 45,8 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensywność): 186 (M^+ , 40), 151 (100), 115 (33), 89 (9).

HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_9\text{H}_8^{35}\text{Cl}_2$ 186,00031, znaleziono 185,99992.

3.4.6. Otrzymywanie [(*E,Z*)-3-chloropropenylo]-benzenu (230d)

Do roztworu allilobenzenu (230 mg, 1,95 mmol) w 15 mL (*E*)-1,2-dichloroetenu (100 ekwiwalentów) w atmosferze ochronnej argonu dodano (pre)katalizator **Gre-II** (131 mg, 0,195 mmol, 10%mol) w postaci roztworu w toluenie (1 mL) przez 6 godzin (przy pomocy pompki strzykawkowej) i ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (48°C) przez 20 godzin. Analiza GC i $^1\text{H NMR}$ mieszaniny poreakcyjnej pozwoliła określić konwersję substratu do oczekiwanego produktu = 95%. Następnie łagodnie odparowano (200 mbar) rozpuszczalnik ([*E*]-1,2-dichloroeten) pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano na żelu krzemionkowym (*n*-pentan, $R_f = 0,1$), uzyskując czysty produkt **230d** w postaci bezbarwnego oleju (200 mg, 1,31 mmol, 67%), jako mieszanina izomerów $Z/E = 1:1,2$. Znaczny spadek wydajności względem konwersji wynika z wysokiej lotnością produktu reakcji. Analizy produktu:



IR (film) $\nu = 1260, 1091, 1019, 799 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) mieszanina izomerów: $\delta = 7,35 - 7,27$ (m, 10H), 7,26 - 7,17 (m, 10H), 6,15 (dt, $J = 7,1, 1,6$, 1H), 6,07 (dt, $J = 13,2, 7,0$, 1H), 6,01 (dt, $J = 13,2, 1,1$, 1H), 5,95 (dt, $J = 7,2, 7,1$, 1H), 3,65 - 3,57 (m, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 2H).

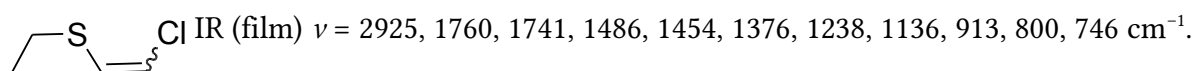
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) mieszanina izomerów: $\delta = 139,6, 139,2, 133,2, 130,9, 130,8, 128,9, 128,8, 128,7, 126,8, 126,7, 126,3, 118,9, 118,5, 39,2, 37,3, 33,5$.

MS (EI) m/z (intensywność): 152 (M^+ , 42), 117 (100), 91 (7).

HRMS (EI) obliczono dla $C_9H_9^{35}Cl$ 152,03928, znaleziono 152,03968.

3.4.7. Otrzymywanie sulfidu (*E,Z*)-2-chloroeteniloetylowego (**230e**)

Do roztworu sulfidu etylowowinylowego (353 mg, 4,00 mmol) w 30 mL (*E*)-1,2-dichloroetenu (100 ekwiwalentów) dodano (pre)katalizator **Gre-II** (134 mg, 0,200 mmol, 5%mol) w postaci roztworu w toluenie (1 mL) przez 6 godzin (przy pomocy pompki strzykawkowej) w atmosferze ochronnej argonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (48°C) przez 20 godzin. Analiza GC i 1H NMR mieszaniny poreakcyjnej pozwoliła określić konwersję substratu do oczekiwanego produktu = 57%. Następnie łagodnie odparowano rozpuszczalnik ([*E*]-1,2-dichloroeten) pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt sączone na żelu krzemionkowym i przemyto CH_2Cl_2 , uzyskując czysty produkt **230e** w postaci brunatnego oleju (147 mg, 1,2 mmol, 30%), jako mieszanina izomerów *Z/E* = 6,6:1. Znaczny spadek wydajności względem konwersji wyjaśniono wysoką lotnością produktu reakcji. Analizy produktu:



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) izomer *Z*: $\delta = 6,35$ (d, $J = 6,5$, 1H), 6,08 (d, $J = 6,5$, 1H), 2,78 (q, $J = 7,4$, 1H), 1,34 (t, $J = 7,4$, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) izomer *Z*: $\delta = 128,6$ (CH), 114,2 (CH), 27,4 (CH_2), 15,6 (CH_3).

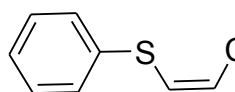
MS (EI) m/z (intensywność): 122 (M^+ , 93), 58 (59), 45 (100).

HRMS (EI) obliczono dla $C_4H_7S^{35}Cl$ 121,99570, znaleziono 121,99530.

3.4.8. Otrzymywanie sulfidu [(*Z*)-2-chloroetenilo]fenylowego (**230f**)

Do roztworu sulfidu fenyłowowinylowego (82 mg, 0,60 mmol) w 5 mL (*E*)-1,2-dichloroetenu (100 ekwiwalentów) w atmosferze ochronnej argonu dodano (pre)katalizator **Gre-II** (20 mg, 0,030 mmol, 5%mol) jako roztwór w toluenie (1 mL). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (48°C) przez 20 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik ([*E*]-1,2-dichloroeten) pod zmniejszonym ciśnieniem. Analiza GC i 1H NMR mieszaniny poreakcyjnej określił pełną konwersję substratu do oczekiwanego produktu. Surowy produkt **230f** oczyszczano za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowsarstwowej na żelu krzemionkowym (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 20:1), uzyskując czysty produkt **230f** w postaci

bezbarwnego oleju (97 mg, 0,570 mmol, 95%), jako czysty izomer *Z*. Analizy produktu:



IR (film) $\nu = 3075, 1585, 1563, 1479, 1439, 1290, 1024, 835, 742, 689, 667, 479 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) izomer *Z*: $\delta = 7,52 - 7,27$ (m, 5H), 6,60 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) izomer *Z*: $\delta = 133,9$ (C), 130,5 (CH), 129,3 (CH), 128,6 (CH), 127,6 (CH), 115,4 (CH).

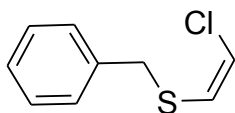
MS (EI) m/z (intensywność): 170 (M^+ , 40), 135 (100), 109 (15), 91 (50).

HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_8\text{H}_7\text{S}^{35}\text{Cl}$ 169,9957, znaleziono 169,9950.

EA obliczono $\text{C}_8\text{H}_7\text{S}\text{Cl}$: C 56,30; H 4,13; S 18,79; Cl 20,77; znaleziono C 56,55; H 4,05; S 18,52; Cl 20,68.

3.4.9. Otrzymywanie sulfidu benzylo-(*Z*)-2-chloroetenylowego (**230g**)

Do roztworu sulfidu benzylovinylowego (82 mg, 0,50 mmol) w 5 mL (*E*)-1,2-dichloroetenu (100 ekwiwaleńców) dodano w jednej porcji (pre)katalizatora **Gre-II** (17 mg, 0,025 mmol, 5%mol) w atmosferze ochronnej argonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (48°C) przez 20 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik ([*E*]-1,2-dichloroeten) pod zmniejszonym ciśnieniem. Analiza GC i $^1\text{H NMR}$ mieszaniny poreakcyjnej pozwoliła określić konwersję substratu do oczekiwanego produktu = 66%. Surowy produkt **230g** oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 20:1), uzyskując czysty produkt **230g** w postaci bezbarwnego oleju (33 mg, 0,175 mmol, 35%), jako czysty izomer *Z*. Analizy produktu:



IR (film) $\nu = 3501, 2939, 2863, 1469, 1461, 1405, 1320, 1215, 1188, 1160, 794, 656, 605 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) izomer *Z*: $\delta = 7,37 - 7,25$ (m, 5H), 6,28 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,95 (s, 2H).

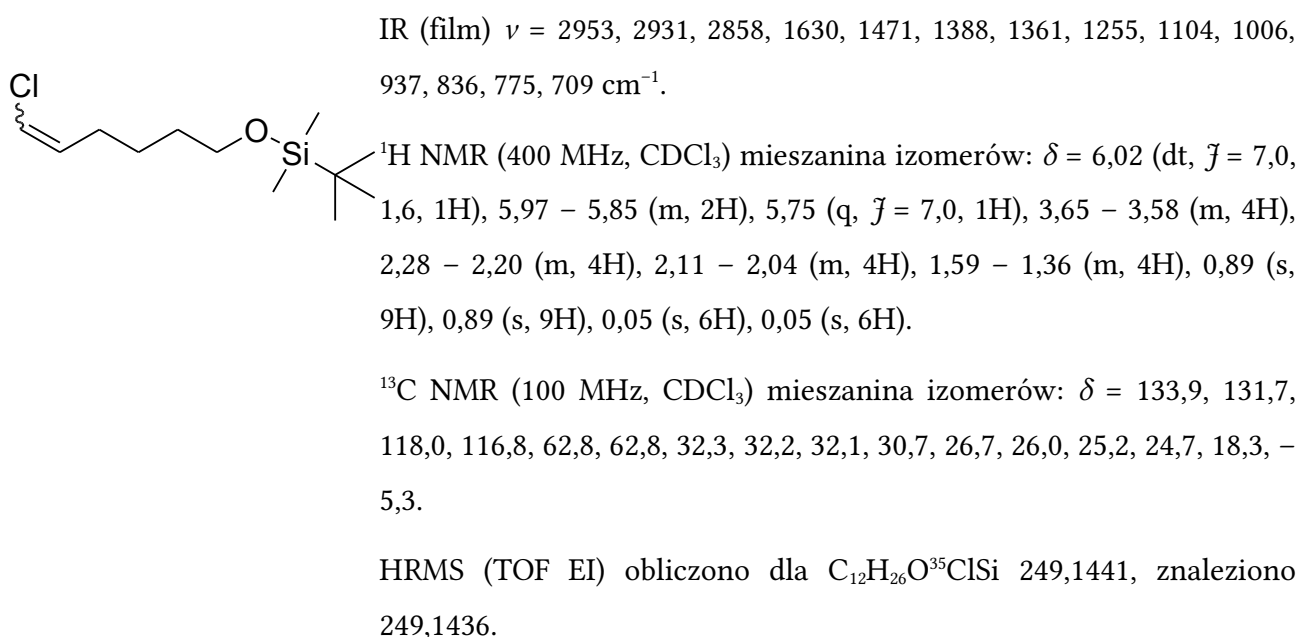
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) izomer *Z*: $\delta = 137,3$ (C), 128,8 (CH), 128,7 (CH), 127,5 (CH), 114,6 (CH), 37,1 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensywność): 184 (M^+ , 11), 91 (100), 65 (15).

HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_9\text{H}_9\text{S}^{35}\text{Cl}$ 184,0114, znaleziono 184,0121.

3.4.10. Otrzymywanie eteru *tert*-butyldimetylosililowo-(5-*E,Z*)-6-chloroheks-5-enylowego (230h)

Do roztworu eteru 5-heksenylo-*tert*-butyldimetylosililowego (130 mg, 0,600 mmol) w 5 mL (*E*)-1,2-dichloroetenu (100 ekwiwalentów) dodano w trzech porcjach (pre)katalizatora **Gre-II** (3×14 mg, 0,09 mmol, 3×5%mol) w atmosferze ochronnej argonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (48°C) przez 20 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik ([*E*]-1,2-dichloroeten) pod zmniejszonym ciśnieniem. Analiza GC i ¹H NMR mieszaniny poreakcyjnej pozwoliła określić konwersję substratu do oczekiwanego produktu = 90%. Surowy produkt **230h** oczyszczano za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowsarstwowej na żelu krzemionkowym (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 20:1), uzyskując czysty produkt **230h** w postaci bezbarwnego oleju (113 mg, 0,454 mmol, 76%), jako mieszanina izomerów *Z/E* = 1,5:1,0. Analizy produktu:

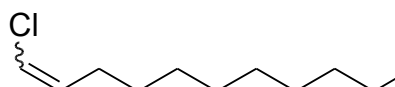


3.4.11. Otrzymywanie (1-*E,Z*)-10-bromo-1-chloro-1-decenu (230i)

Do roztworu 10-bromodecenu (88 mg, 0,400 mmol) w 3 mL (*E*)-1,2-dichloroetenu (100 ekwiwalentów) dodano w czterech porcjach co godzinę (pre)katalizator **Gru-II** (4×7 mg, 0,04 mmol, 4×2,5%mol) jako ciało stałe w atmosferze ochronnej argonu, Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (48°C) przez 20 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik ([*E*]-1,2-dichloroeten) pod zmniejszonym ciśnieniem. Analiza GC

i ^1H NMR mieszaniny poreakcyjnej pozwoliła określić konwersję substratu do oczekiwanego produktu = 55%. Surowy produkt **230i** oczyszczano za chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (*n*-pentan), uzyskując czysty produkt **230i** w postaci bezbarwnego oleju (42 mg, 0,164 mmol, 41%), jako mieszanina izomerów *Z/E* = 1,4:1,0. Analizy produktu:

IR (film) ν = 2928, 2856, 1630, 1464, 1439, 1347, 1246, 935, 802, 710, 646, 563 cm^{-1} .

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) mieszanina izomerów: δ = 6,06 – 5,98 (m, 1H), 5,95 – 5,85 (m, 2H), 5,74 (q, J = 7,1, 1H), 3,41 (t, J = 6,9, 4H), 2,25 – 2,19 (m, 2H), 2,07 – 2,02 (m, 2H), 1,89 – 1,81 (m, 4H), 1,47 – 1,25 (m, 20H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) mieszanina izomerów: δ = 134,0, 131,8, 117,9, 116,7, 33,9, 33,9, 32,8, 32,8, 30,8, 29,2, 29,0, 28,8, 28,8, 28,7, 28,3, 28,1, 26,9.

MS (EI) m/z (intensywność): 254 (M^+ , 2), 150 (34), 148 (35), 137 (26), 135 (12), 109 (10), 97 (22), 95 (47), 83 (34), 82 (33), 81 (51), 75 (22), 69 (100), 68 (20), 67 (34), 55 (94), 43 (20), 41 (46).

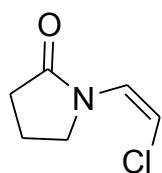
HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{18}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ 252,0280, znaleziono 252,0275.

EA obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{BrCl}$: C 47,36; H 7,15; znaleziono C 47,59; H 7,14.

3.4.12. Otrzymywanie 1-[(*Z*)-2-chloroetenyl]-2-pirolidonu (**230j**)

Do roztworu *N*-winylo-2-pirolidonu (67 mg, 0,600 mmol) w 5 mL (*E*)-1,2-dichloroetenu (100 ekwiwalentów) w atmosferze ochronnej argonu dodano w pięciu porcjach co godzinę (pre)katalizatora **Gre-II** (5×6 mg, 0,03 mmol, 5×2%mol) i ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (48°C) przez 20 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik ([*E*]-1,2-dichloroeten) pod zmniejszonym ciśnieniem. Analiza GC i ^1H NMR mieszaniny poreakcyjnej pozwoliła określić konwersję substratu do oczekiwanego produktu = 95%. Surowy produkt **230j** oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym (heksan/EtOAc/ Et_3N , v/v/v = 4,0:1,0:0,1), uzyskując czysty produkt **230j** w postaci żółtego oleju (30 mg, 0,200 mmol, 34%), jako czysty izomer *Z*. Nie znam przyczyny tak znacznej różnicy pomiędzy konwersją, a wydajnością

reakcji. Analizy produktu:



IR (film) $\nu = 3418, 2961, 1945, 1712, 1646, 1387, 1334, 1260, 1030, 808, 719, 643 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) izomer *Z*: $\delta = 6,92$ (d, $J = 6,8$, 1H), 5,40 (d, $J = 6,8$, 1H), 4,11 (t, $J = 7,1$, 2H); 2,42 (t, $J = 8,2$, 2H), 2,14 – 2,07 (m, 2H).

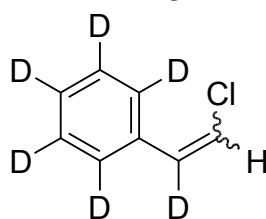
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) izomer *Z*: $\delta = 174,9$ (C), 123,4 (CH), 99,9 (CH), 47,6 (CH_2), 29,8 (CH_2), 18,6 (CH_2).

MS (EI) m/z (intensywność): 145 (M^+ , 19), 110 (100), 90 (62).

HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_6\text{H}_8\text{S}^{35}\text{ClNO}$ 145,0294, znaleziono 145,0289.

3.4.13. Otrzymywanie 2-*H*-(2-*E,Z*)-chloroperdeuterostyrenu (230k)

Do roztworu perdeuterostyrenu (34 mg, 0,300 mmol) w 2,5 mL (*E*)-1,2-dichloroetenu (100 ekwiwalentów) dodano w pięciu porcjach co godzinę (pre)katalizatora **Gru-II** (5×4 mg, 0,03 mmol, 5×2%mol, łącznie do reakcji użyto 20 mg, 0,030 mmol, 10%mol kompleks **Gre-II**) w atmosferze ochronnej argonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (48°C) przez 20 godzin. Następnie przesączono przez niewielką ilość żelu krzemionkowego i łagodnie odparowano (200 mbar) rozpuszczalnik ([*E*]-1,2-dichloroeten) pod zmniejszonym ciśnieniem. Analiza GC/MS i $^1\text{H NMR}$ mieszaniny poreakcyjnej pozwoliła określić konwersję substratu do oczekiwanego produktu = 55% jako mieszaninę izomerów *Z/E* = 2,6:1. Wydajność reakcji otrzymywania czystego analitycznie produktu **230k** jako lekko brązowy olej 45% (19,5 mg, 0,135 mmol). Analizy produktu:



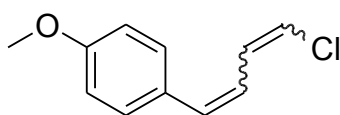
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) mieszanina izomerów: $\delta = 6,66$ (t, $J = 2,0$, 0,72H), 6,28 (t, $J = 1,2$, 0,28H).

MS (TOF EI) m/z (intensywność) 144 (M^+ , 100), 109 (100), 81 (95).

3.4.14. Otrzymywanie 1-(4-chlorobuta-1,3-dienylo)-4-metoksybenzenu (230l)

Do roztworu 1(4-metoksyfenylo)-butadienu (110 mg, 0,650 mmol) w 5 mL (*E*)-1,2-dichloroetenu (100 ekwiwalentów) dodano roztworu (pre)katalizator **Gre-II** (43,7 mg, 0,065 mmol, 10%mol) w toluenie (1 mL) przez 6 godzin w atmosferze ochronnej argonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (48°C) przez 20 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik ([*E*]-1,2-dichloroeten) pod zmniejszonym ciśnieniem. Analiza GC

i ^1H NMR mieszaniny poreakcyjnej pozwoliła określić konwersję substratu do oczekiwanego produktu = 99%. Surowy produkt **230I** oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym (*c*-heksan, $R_f = 0,1$), uzyskując czysty produkt **230I** w postaci żółtego oleju (88,5 mg, 0,455 mmol, 70%), jako mieszaniny izomerów *Z,Z/Z,E/E,E*= 1:2:1.. Analizy produktu:



IR (film) $\nu = 2960, 1606, 1509, 1483, 1340, 1303, 1255, 1174, 1109, 1033, 973, 847, 821 \text{ cm}^{-1}$.

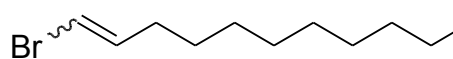
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) mieszanina izomerów: $\delta = 7,25$ (d, $J = 8,5$, 2H), 6,88 (d, $J = 8,5$, 2H), 6,83 – 6,77 (m, 1H), 6,66 – 6,50 (m, 2H), 6,13 – 6,05 (m, 1H), 3,81 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) mieszanina izomerów: $\delta = 159,1, 134,9, 132,8, 130,5, 130,4, 130,3, 130,2, 130,1, 129,6, 128,1, 126,3, 124,2, 122,8, 121,5, 120,2, 120,1, 117,4, 114,2, 113,8, 55,3$.

HRMS (TOF) obliczono $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}^{35}\text{Cl}$ 194,0498, znaleziono 194,0504.

3.4.15. Otrzymywanie (1-*E,Z*)-1,10-dibromodec-1-enu (**231**)

Do roztworu 10-bromodecenu (66 mg, 0,300 mmol) w 2,5 mL (*E*)-1,2-dichloroetenu (100 ekwiwalentów) dodano w pięciu porcjach co godzinę (pre)katalizator **Gre-II** (5×6 mg, 0,045 mmol, 5×3%mol, łącznie do reakcji użyto 30 mg, 0,045 mmol, 15%mol kompleksu **Gre-II**) w postaci ciała stałego w atmosferze ochronnej argonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (80°C) przez 20 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik ([*E*]-1,2-dichloroeten) pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt **231** oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym (*n*-pentan), uzyskując czysty produkt **231** w postaci brązowego oleju (30 mg, 0,100 mmol, 34%), jako mieszanina izomerów *Z/E* = 1,0:1,8. Analizy produktu:



IR (film) $\nu = 2928, 2855, 1621, 1463, 1437, 1271, 1245, 1136, 938, 702, 616 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) mieszanina izomerów: $\delta = 6,20 - 5,98$ (m, 4H), 3,41 (t, $J = 6,9$, 4H), 2,22 – 2,16 (m, 2H), 2,07 – 2,00 (m, 2H), 1,89 – 1,81 (m, 4H), 1,47 – 1,25 (m, 20H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) mieszanina izomerów: $\delta = 138,2, 134,9, 107,6, 104,1, 46,9, 34,0, 34,0, 32,9, 32,8, 29,6, 29,2, 29,1,$

29,0, 28,8, 28,6, 28,6, 28,5, 28,1, 28,0.

MS (EI) m/z (intensywność): 298 (M^+ , 2), 148 (29), 121 (14), 95 (35), 83 (44), 69 (100), 55 (99), 41 (68).

HRMS (EI) obliczono dla $C_{10}H_{18}^{79}Br_2$ 295,9776, znaleziono 295,9782.

3.5. Otrzymywanie β,γ -nitroalkenów w metatezie krzyżowej

3.5.1. Wstęp

Do reakcji optymalizacji otrzymywania β,γ -nitroalkenów wykorzystano handlowo dostępne kompleksy rutenu **Gru-II**, **Hov-II** oraz **Gre-II**. 3-Nitropropen został otrzymany w reakcji Meyera wg znanej procedury literaturowej.²⁸¹ Reakcje były prowadzone w rozpuszczalnikach wcześniej osuszonych i destylowanych (dichlorometan, toluen oraz oktafluorotoluen) w naczyniach typu Schlenka. Mieszaniny reakcyjne były analizowane przy pomocy chromatografii gazowej z użyciem krzywej kalibracyjnej wykonanej na produkt reakcji. Do reakcji preparatywnych wykorzystano handlowo dostępne substraty: tetradecen, allilobenzen, 1,2-epoksyheks-5-en, allilomalonian dietylu, 10-bromodecen, heks-5-enian metylu, heks-5-en-2-on, 5-metyloheks-5-en-2-on, 4-metoksystryren, akrylan *tert*-butylu, *Z*-1,4-diacetoksybut-2-en. Po zostały substratami zostały otrzymane w rutynowo realizowanych reakcjach w laboratoriach naszego zespołu: eter 5-heksenylo-*tert*-butylodimetylosililowy.²⁷⁸ Wszystkie zastosowane podczas reakcji optymalizacji kwasy Lewisa (chlorek tytanu (IV), tetraizopropoksytytan, dichlorodifenylocyna, eterat trifluoroboru, boran trimetylu, boran trifenylu, dichlorofenylobor, *B*-chlorokatecholoboran, trifenoksyglin) są handlowo dostępne i zostały użyte bez dodatkowego oczyszczania.

3.5.2. Procedura optymalizacji reakcji CM z 3-nitropropenem

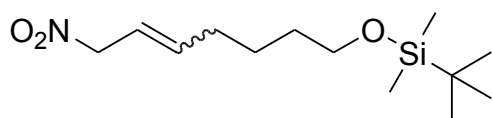
Reakcję prowadzono w atmosferze gazu obojętnego z użyciem techniki Schlenka. Do mieszaniny roztworu 3-nitropropenu (1,0 mmol, 87,1 mg), eteru 5-heksenylo-*tert*-butylodimetylosililowego (0,5 mmol, 107,2 mg) i tetradekanu (wzorec wewnętrzny, 107 mg, 0,54 mmol) w dichlorometanie (2 mL) mieszanej przy pomocy mieszadła magnetycznego dodano ewentualnie odpowiedniego kwasu Lewisa (5-100%mol). Następnie dodano w jednej porcji

281 F. G. Bordwell, J. A. Hautala, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3116–3123.

w postaci ciała stałego lub roztworu w odpowiednim rozpuszczalniku (pre)katalizator metatezy (5%mol, 0,005 mmol) i ogrzewano mieszaninę w odpowiedniej temperaturze przez 5 godzin w atmosferze ochronnej argonu. Po zakończeniu reakcji określono wydajność i konwersję za pomocą chromatografii gazowej.

3.5.3. Otrzymywanie eteru *tert*-butylodimetylosililowo-(5-*E*, *Z*)-7-nitrohept-5-enylowego (232a)

Do roztworu eteru 5-heksenylo-*tert*-butylodimetylosililowego (236,1 mg, 1,10 mmol) i 3-nitropropenu (199,4 mg, 2,29 mmol) w dichlorometanie (4,5 mL) dodano boran trifenyłu (80,2 mg, 0,28 mmol, 25%mol). Następnie dodano w jednej porcji (pre)katalizator **Gre-II** (37,3 mg, 0,06 mmol, 5%mol) i ogrzewano mieszaninę w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (40°C) przez 5 godzin w atmosferze argonu. Odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt **232a** oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym (*c*-heksan/AcOEt, v/v = 20:1), uzyskując czysty analitycznie produkt **232a** w postaci żółtego oleju (210,8 mg, 70%) jako mieszanina izomerów *E/Z* = 7,6:1. Analizy produktu:



IR (film) $\nu = 2952, 2931, 2897, 2858, 1608, 1557, 1519, 1483, 1472, 1463, 1429, 1375, 1361, 1341, 1271, 1256, 1137, 1104, 1006, 972, 952, 911, 836, 813, 799, 776, 742, 661, 653 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) izomer *E*: $\delta = 5,92$ (dt, $J = 15,2, 6,7, 1,0, 1\text{H}$), $5,75$ (dt, $J = 15,3, 7,2, 1,4, 1\text{H}$), $4,88$ (dd, $J = 7,2, 0,9, 2\text{H}$), $3,61$ (t, $J = 6,1, 2\text{H}$), $2,18\text{-}2,13$ (m, 2H), $1,58\text{-}1,40$ (m, 4H), $0,89$ (s, 9H), $0,47$ (s, 6H).

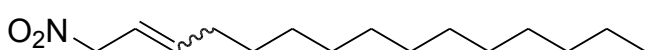
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) izomer *E*: $\delta = 141,6$ (CH), $118,7$ (CH), $77,6$ (CH_2), $62,8$ (CH_2), $32,2$ (CH_2), $32,0$ (CH_2), $25,9$ (CH_3), $24,8$ (CH_2), $18,4$ (C).

HRMS (ESI⁺) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{SiNa}$ $296,1652$; znaleziono $296,1651$.

3.5.4. Otrzymywanie (2-*E,Z*)-1-nitropentadec-2-enu (232b)

Do roztworu tetradecenu (240,8 mg, 1,23 mmol) i 3-nitropropenu (228,6 mg, 2,63 mmol) w dichlorometanie (5 mL) dodano boran trifenyłu (87,6 mg, 0,30 mmol, 25%mol). Następnie

w jednej porcji dodano (pre)katalizator **Gre-II** (40,8 mg, 0,06 mmol, 5%mol) i ogrzewano mieszaninę w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (40°C) przez 5 godzin w atmosferze argonu. Odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt **232b** oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym (*c*-heksan/AcOEt, v/v = 20:1), uzyskując czysty analitycznie produkt **232b** w postaci żółtego oleju (227,4 mg, 73%) jako mieszanina izomerów *E/Z* = 5,2:1. Ciekły w temperaturze pokojowej produkt, została się w lodówce.



IR (film) $\nu = 2925, 2854, 1557, 1467, 1375, 970 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) izomer *E*: $\delta = 5,92$ (dtt, $J = 15,3, 6,8, 1,0, 1\text{H}$), $5,74$ (dtt, $J = 15,3, 7,2, 1,4, 1\text{H}$), $4,87$ (dd, $J = 7,2, 0,8, 2\text{H}$), $2,14 - 2,09$ (m, 2H), $1,26$ (m, 20H) $0,88$ (t, $J = 6,8, 3\text{H}$).

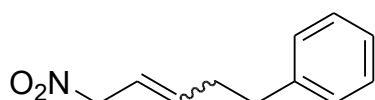
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) izomer *E*: $\delta = 141,9$ (CH), $118,4$ (CH), $77,7$ (CH_2), $32,3$ (CH_2), $31,9$ (CH_2), $29,6$ (CH_2), $29,64$ (CH_2), $29,61$ (CH_2), $29,5$ (CH_2), $29,4$ (CH_2), $29,3$ (CH_2), $29,13$ (CH_2), $29,07$ (CH_2), $28,5$ (CH_2), $22,7$ (CH_2), $14,1$ (CH_3).

MS (ESI) m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 278.

EA obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NO}_2$: C, 70,54; H, 11,45; N, 5,48; znaleziono: C, 70,41; H, 11,57; N, 5,42.

3.5.5. Otrzymywanie (2-*E,Z*)-1-nitro-4-fenylbut-2-enu (**232c**)

Do roztworu allilobenzenu (204,6 mg, 1,73 mmol) i 3-nitropropenu (302,5 mg, 3,47 mmol) w dichlorometanie (7 mL) dodano boran trifenyłu (125,0 mg, 0,43 mmol, 25%mol). Następnie w jednej porcji dodano (pre)katalizator **Gre-II** (57,6 mg, 0,09 mmol, 5%mol) i ogrzewano mieszaninę w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (40°C) przez 5 godzin w atmosferze argonu. Odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt **232c** oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym (*c*-heksan/AcOEt, v/v = 9:1), uzyskując czysty analitycznie produkt **232c** w postaci żółtego oleju (202,0 mg, 66%) jako mieszanina izomerów *E/Z* = 14,0:1. Analizy produktu:



IR (film) $\nu = 3028, 1602, 1555, 1514, 1495, 1453, 1427, 1375, 1340, 1269,$

973, 749, 700 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) izomer *E*: δ = 7,33-7,16 (m, 5H), 6,06 (dtt, J = 15,3, 6,8, 1,2, 1H), 5,80 (dtt, J = 15,3, 7,2, 1,6, 1H), 4,90 (dd, J = 7,2, 1,0, 2H), 3,46 (d, J = 6,9, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) izomer *E*: δ = 140,0 (CH), 138,4 (C), 128,7 (CH), 128,60 (CH), 126,57 (CH), 119,8 (CH), 77,3 (CH_2), 38,6 (CH_2).

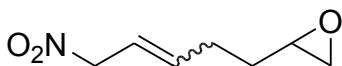
MS (EI) m/z (intensywność względna): 177 (M^+ , 1), 131 (100), 116 (18), 103 (5), 91 (40).

HRMS (EI) m/z obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ 177,0790, znaleziono 177,0783.

EA obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C, 67,78; H, 6,28; znaleziono C, 67,59; H, 6,40.

3.5.6. Otrzymywanie (2-*E,Z*)-1-nitro-6,7-epoksyhept-2-enu (232d)

Do roztworu 1,2-epoksyheks-5-enu (195,5 mg, 1,99 mmol) i 3-nitropropenu (367,6 mg, 4,22 mmol) w dichlorometanie (8 mL) dodano boran trifenyłu (145,5 mg, 0,50 mmol, 25%mol). Następnie w jednej porcji dodano (pre)katalizator **Gre-II** (67,4 mg, 0,10 mmol, 5%mol) i ogrzewano mieszaninę w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (40°C) przez 5 godzin w atmosferze argonu. Odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt **232d** oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym (*c*-heksan/AcOEt, v/v = 15:1), uzyskując czysty analitycznie produkt **232d** w postaci żółtego oleju (137,4 mg, 43%) jako mieszanina izomerów *E/Z* = 8,7:1. Analizy produktu:



IR (film) ν = 2992, 2924, 1557, 1553, 1430, 1377, 973, 839 cm^{-1} .

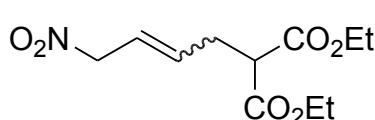
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) izomer *E*: δ = 5,96 (dtt, J = 15,3, 6,7, 0,9, 1H), 5,81 (dtt, J = 15,4, 7,1, 1,4, 1H), 4,89 (dd, J = 7,1, 0,9, 2H), 2,96 – 2,91 (m, 1H), 2,79 – 2,76 (m, 1H), 2,51 – 2,49 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,65 – 1,54 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) izomer *E*: δ = 140,1 (CH), 119,3 (CH), 77,3 (CH_2), 51,5 (CH), 47,0 (CH_2), 31,3 (CH_2), 28,7 (CH_2).

HRMS (ESI⁺) m/z obliczono dla $[M+Na]^+$ C₇H₁₁NO₃Na 180,0631; znaleziono 180,0628.

3.5.7. Otrzymywanie [(2-*E,Z*)-4-nitrobut-2-enyl]malonianu dietylu (232e)

Do roztworu allilomalonianu dietylu (243,9 mg, 1,22 mmol) i 3-nitropropenu (230,9 mg, 2,65 mmol) w dichlorometanie (5 mL) dodano boran trifenyłu (87,0 mg, 0,30 mmol, 25%mol). Następnie w jednej porcji dodano (pre)katalizator **Gre-II** (40,1 mg, 0,06 mmol, 5%mol) i ogrzewano mieszaninę w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (40°C) przez 5 godzin w atmosferze argonu. Odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt **232e** oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym (*c*-heksan/AcOEt, v/v = 4:1), uzyskując analitycznie czysty produkt **232e** w postaci żółtego oleju (165,6 mg, 52%) jako mieszanina izomerów *E/Z* = 6,2:1. Analizy produktu:



IR (film) ν = 2985, 2940, 1747, 1731, 1556, 1466, 1446, 1432, 1374, 1335, 1297, 1267, 1233, 1176, 1157, 1111, 1097, 1033, 973, 859 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) izomer *E*: δ = 5,95 – 5,81 (m, 2H), 4,87 (d, J = 6,0, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,45 (t, J = 7,4, 1H), 2,74 – 2,70 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) izomer *E*: δ = 168,45 (C), 136,46 (CH), 121,54 (CH), 76,95 (CH₂), 61,66 (CH₂), 51,04 (CH), 31,24 (CH₂), 14,00 (CH₃).

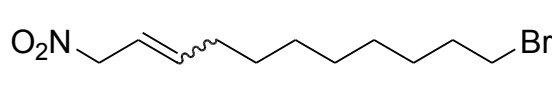
HRMS (ESI⁺) m/z obliczono dla $[M+Na]^+$ C₁₁H₁₇NO₆Na 282,0948; znaleziono 282,0943.

EA obliczono dla C₁₁H₁₇NO₆: C 50,96, H 6,61, N 5,40; znaleziono C 51,03, H 6,47, N 5,15.

3.5.8. Otrzymywanie (2-*E,Z*)-11-bromo-1-nitroundec-2-enu (232f)

Do roztworu 10-bromodecenu (245,5 mg, 1,12 mmol) i 3-nitropropenu (193,0 mg, 2,22 mmol) w dichlorometanie (4,5 mL) dodano boran trifenyłu (79,9 mg, 0,28 mmol, 25%mol). Następnie w jednej porcji dodano (pre)katalizator **Gre-II** (37,0 mg, 0,06 mmol, 5%mol) i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (40°C) przez 5 godzin

w atmosferze argonu. Odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt **232f** oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym (*c*-heksan/AcOEt, v/v = 20:1), uzyskując analitycznie czysty produkt **232f** w postaci żółtego oleju (248,1 mg, 80%) jako mieszanina izomerów *E/Z* = 7,5:1). Analizy produktu:

 IR (film) $\nu = 2929, 2855, 1555, 1465, 1437, 1429, 1375, 1271, 970 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) izomer *E*: $\delta = 5,91$ (dtt, $J = 15,3, 6,7, 1,0, 1\text{H}$), $5,74$ (dtt, $J = 15,3, 7,2, 1,4, 1\text{H}$), $4,88$ (dd, $J = 7,2, 0,9, 2\text{H}$), $3,41$ (t, $J = 6,8, 2\text{H}$), $2,15\text{-}2,10$ (m, 2H), $1,89 - 1,82$ (m, 2H), $1,51 - 1,36$ (m, 4H), $1,36 - 1,18$ (m, 6H).

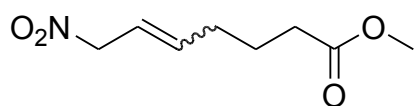
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) izomer *E*: $\delta = 141,7$ (CH), $118,5$ (CH), $77,6$ (CH_2), $34,0$ (CH_2), $32,7$ (CH_2), $32,2$ (CH_2), $29,1$ (CH_2), $28,9$ (CH_2), $28,6$ (CH_2), $28,4$ (CH_2), $28,1$ (CH_2).

HRMS (ESI⁺) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Na}^{79}\text{Br}$ 300,0570; znaleziono 300,0572.

EA obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Br}$: C, 47,49; H, 7,25; N, 5,03; Br, 28,72; znaleziono C, 47,47; H, 7,12; N, 4,85; Br, 28,60.

3.5.9. Otrzymywanie (5-*E,Z*)-7-nitrohept-5-enoianu metylu (**232g**)

Do roztworu heks-5-enianu metylu (213,8 mg, 1,67 mmol) i 3-nitropropenu (288,5 mg, 3,31 mmol) w dichlorometanie (6,5 mL) dodano boran trifenyłu (113,2 mg, 0,39 mmol, 25%mol). Następnie w jednej porcji dodano (pre)katalizator **Gre-II** (55,0 mg, 0,08 mmol, 5%mol) i ogrzewano mieszaninę reakcyjną w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (40°C) przez 5 godzin w atmosferze argonu. Odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt **232g** oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym (*c*-heksan/AcOEt, v/v = 15:1), uzyskując analitycznie czysty produkt **232g** w postaci żółtego oleju (248,1 mg, 80%) jako mieszanina izomerów *E/Z* = 13,4:1. Analizy produktu:

 IR (film) $\nu = 3455, 2926, 2854, 1734, 1634, 1554, 1438, 1376, 1318, 1203, 1175, 1096, 1061, 976 \text{ cm}^{-1}$.

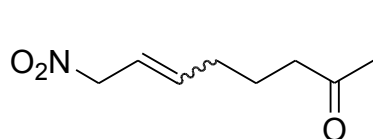
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) izomer *E*: $\delta = 5,90$ (dtt, $J = 15,3, 6,7, 0,9$, 1H), $5,78$ (dtt, $J = 15,3, 7,1, 1,4$, 1H), $4,88$ (dd, $J = 7,1, 0,9$, 2H), $3,68$ (s, 3H), $2,34$ (t, $J = 7,4$, 2H), $2,22$ - $2,14$ (m, 2H), $1,82$ - $1,73$ (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) izomer *E*: $\delta = 173,7$ (C), $140,2$ (CH), $119,5$ (CH), $77,4$ (CH_2), $51,6$ (CH_3), $33,1$ (CH_2), $31,5$ (CH_2), $23,6$ (CH_2).

HRMS (ESI⁺) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Na}$ 210,0737; znaleziono 210,0727.

3.5.10. Otrzymywanie (5-*E,Z*)-7-nitrohept-5-en-2-onu (232h)

Do roztworu heks-5-en-2-onu (194,6 mg, 1,98 mmol) i 3-nitropropenu (346,5 mg, 3,98 mmol) w dichlorometanie (8 mL) dodano boran trifenyłu (145,4 mg, 0,50 mmol, 25%mol). Następnie w jednej porcji dodano (pre)katalizator **Gre-II** (67,5 mg, 0,10 mmol, 5%mol) i ogrzewano mieszaninę reakcyjną w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (40°C) przez 5 godzin w atmosferze argonu. Odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt **232h** oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym (*c*-heksan/AcOEt, v/v = 4:1), uzyskując analitycznie czysty produkt **232h** w postaci żółtego oleju (222,1 mg, 71%) jako mieszanina izomerów *E/Z* = 16,2:1. Analizy produktu:



IR (film) $\nu = 2921, 1715, 1554, 1429, 1377, 1164, 974 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) izomer *E*: $\delta = 5,93$ (dtt, $J = 15,3, 6,7, 0,9$, 1H), $5,78$ (dtt, $J = 15,5, 7,0, 1,4$, 1H), $4,88$ (dd, $J = 7,0, 0,9$, 2H), $2,59$ (t, $J = 7,2, 2\text{H}$), $2,44 - 2,36$ (m, 2H), $2,16$ (s, 3H).

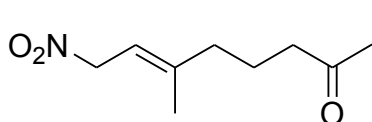
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) izomer *E*: $\delta = 207,2$ (C), $139,6$ (CH), $119,5$ (CH), $77,3$ (CH_2), $42,0$ (CH_2), $29,9$ (CH_3), $26,1$ (CH_2).

HRMS (ESI⁺) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Na}$ 180,0631; znaleziono 180,0624.

3.5.11. Otrzymywanie (5-*E*)-5-metylo-7-nitrohept-5-en-2-onu (232l)

Do roztworu 5-metyloheks-5-en-2-onu (203,1 mg, 1,81 mmol) i 3-nitropropenu (320,4 mg, 3,67 mmol) w dichlorometanie (7 mL) dodano boran trifenyłu (133,0 mg, 0,46 mmol, 25%mol). Następnie w jednej porcji dodano (pre)katalizator **Gre-II** (60,6 mg, 0,09 mmol, 5%mol)

i ogrzewano mieszaninę w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (40°C) przez 5 godzin w atmosferze argonu. Odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt **2321** oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym (*c*-heksan/AcOEt, v/v = 4:1), uzyskując czysty analitycznie produkt **2321** (jako izomer *E*) w postaci żółtego oleju (37.9 mg, 12%). Analizy produktu:



IR (film) $\nu = 2922, 1715, 1553, 1428, 1378, 1356, 1276, 1163 \text{ cm}^{-1}$.

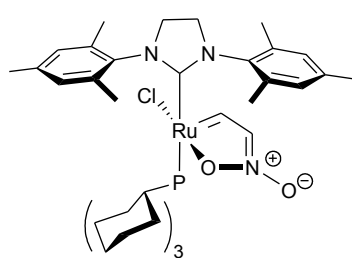
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 5,52$ (tq, $J = 7,7, 1,4$, 1H), 4,95 (dd, $J = 7,7, 0,5$, 2H), 2,61 (t, $J = 7,6$, 2H), 2,39 (t, $J = 7,6$, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 207,4$ (C), 145,7 (C), 113,3 (CH), 73,3 (CH₂), 41,3 (CH₂), 32,9 (CH₂), 30,0 (CH₃), 16,9 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Na}$ 194,0787; znaleziono 194,0796.

3.5.12. Otrzymywanie nitronianowego kompleksu rutenu (233)

Kompleks **Gru-II** (102 mg, 0,12 mmol) rozpuszczono w dichlorometanie (2 mL) w naczyniu Schlenka pod argonem. Następnie do naczynia dodano 3-nitropropen (13,1 mg; 0,15 mmol), mieszanina reakcyjna została pozostawiona na mieszadle magnetycznym w temperaturze pokojowej przez 20 godzin. Od tego momentu wszystkie operacje zostały wykonywane na powietrzu przy pomocy rozpuszczalników dostępnych handlowo i dodatkowo nieoczyszczanych. Mieszanina reakcyjna została zatężona na wyparce obrotowej i surowy produkt **233** oczyszczano przy pomocy chromatografii kolumnowej przy użyciu żelu krzemionkowego (*c*-heksan/EtOAc, v/v = 9:1). Frakcje charakteryzująca się zieloną barwą zostały zebrane i zatężona na wyparce obrotowej uzyskując oliwkowo-zielony krystaliczny produkt reakcji **233** (52,6 mg, 55%).



IR (KBr) $\nu = 2925, 2850, 1813, 1512, 1483, 1430, 1379, 1266, 1169, 1041, 849, 743 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 14,3$ (d, $J = 3,0$, 1H), 7,02 – 6,90 (m, 4H), 6,42 (d, $J = 3,0$, 1H), 3,88 – 3,86 (m, 2H), 3,82 – 3,79 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,75 – 1,56 (m, 21H), 1,11 – 1,00 (m, 9H), 0,92 – 0,85 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 249,2, 219,3, 218,7, 138,8, 138,6, 138,4,$

138,0, 137,6, 137,5, 136,3, 133,8, 130,4, 130,0, 129,9, 129,1, 128,9, 51,6, 51,2, 35,6, 35,1, 33,1, 33,0, 29,3, 28,9, 27,8, 27,7, 27,6, 27,5, 27,0, 26,5, 26,3, 26,1, 21,2, 21,1, 19,3, 18,7, 18,6, 16,9.

^{31}P NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 34,2$ (s, 1P).

MS (FD/FI) m/z obliczono dla $\text{C}_{41}\text{H}_{61}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{P}^{102}\text{Ru}$ 795,3; znaleziono 795,3 (M^+).

4. Piśmiennictwo

Wykaz literatury cytowanej w dysertacji:

1. R. H. Grubbs (Ed.), *Handbook of Metathesis*, **2003** Wiley-VCH, Weinheim, Niemcy
2. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/advanced-chemistryprize2005.pdf
3. Źródło zdjęć – internet: Y. Chauvina: fot. Hans Mehlin, © Nobel Media AB 2005; R. H. Grubbsa: © California Institute of Technology; R. R. Schrocka: © L. Barry Hetherington.
4. IUPAC zaleca określenie kompleksy alkilidenowe dla związków metalorganicznych posiadających wiązanie podwójne metal-węgiel o charakterze karbenu Schrocka, zamiast często stosowanych określeń: kompleksy karbenów bądź kompleksowe karbeny.
5. J. Cossy, S. Arseniyadis, C. Meyer, (Eds.) *Metathesis in Natural Product Synthesis*, **2010**, Wiley-VCH, Weinheim, Niemcy.
6. J. Emsley, "Ruthenium" *Nature's Building Blocks: An A-Z Guide to the Elements*. **2003** Oxford University Press, Oxford, Wielka Brytania, 368–370.
7. a) J. W. Morzycki, *Steroids*, **2011**, 76, 949–966; b) I. Dragutan, V. Dragutan, A. Demonceau, *RSC Advances*, **2012**, 2, 719–736.
8. J. Handzlik, J. Ogonowski, *Metateza Olefin*, **1998**, Kraków, i literatura tam cytowana.
9. V. Schneider, P. K. Frolich, *Ind. Eng. Chem.*, **1931**, 23, 1405
10. Katalizatory Zieglera-Natta znalazły wiele zastosowań w polimeryzacji terminalnych olefin, również w wersji stereokontrolowanej, patrz: Y. V. Kissin, *Alkene Polymerization Reactions with Transition Metal Catalysts*, **2008** Elsevier, Amsterdam, Holandia. Karl Ziegler i Giulio Natta otrzymali za badania nad katalizatorami polimeryzacji olefin Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii w 1963 roku.
11. A. W. Anderson, N. G. Merckling, *US Patent 2721189*, **1955**, Du Pont.
12. H. S. Eluerto, *Chem. Abstr.*, **1961**, 55, 160005.
13. R. L. Banks, G. C. Bailey, *Int. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **1964**, 3, 170–173.
14. G. Dall'Asta, G. Mazzanti, G. Natt, L. Porri, *Makromol. Chem.*, **1962**, 56, 244.
15. G. Natta, G. Dall'Asta, G. Mazzanti, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1964**, 3, 723–729.
16. N. Calderon, H. Y. Chen, K. W. Scott, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 34, 3327–3329.
17. N. Calderon, *Chem. Eng. News*, **1967**, 45, 51–53.
18. N. Calderon, E. A. Ofstead, J. P. Ward, W. A. Judy, K. W. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 4133–4140.
19. J. C. Mol, J. A. Moulijn, C. Boelhouwer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1968**, 633.
20. C. Elschenbroich, *Organometallics*, **2006**, Wiley-VCH, Weinheim, Niemcy.

21. E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1964**, 3, 580–581.
22. R. R. Schrock, S. M. Rocklage, J. H. Wengrovius, G. Rupprecht, J. Feldmann, *J. Mol. Catal.*, **1980**, 8, 73–83.
23. J. Kress, M. Wesolek, J. A. Osborn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 514–516.
24. R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3875–3886.
25. S. T. Nguyen, L. K. Johson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 3974–3975.
26. D. Astruck, *New, J. Chem.*, **2005**, 29, 42–56.
27. G. S. Lewandos, R. Pettit, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 11, 789–793.
28. N. Calderon, *Acc. Chem. Res.*, **1972**, 5, 127–132.
29. R. H. Grubbs, T. K. Brunck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 2539–2540.
30. J. L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.*, **1971**, 141, 161–176.
31. A. G. Wenzel, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 16048–16049.
32. A. Correa, L. Cavallo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 13352–13353.
33. P. E. Romero, W. E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 1698–1704.
34. J. A. Love, *Nature Chemistry*, **2010**, 2, 524–525.
35. E. F. van der Eide, W. E. Piers, *Nature Chemistry*, **2010**, 2, 571–576.
36. R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, 42, 4592–4633.
37. W przypadku kompleksów rutenu uzasadnione jest używanie nazwy (pre)katalizator, ze względu na to że związkiem biorącym udział i odtwarzającym się w cyklu katalitycznym jest 14-elektronowa cząsteczka niezawierająca liganda fosfinowego. Niemniej jednak w literaturze brak jest w tym zagadnieniu konsekwencji, dlatego w dalszej części dysertacji będę stosował poprawny termin (pre)katalizator dla kompleksów rutenu inicjujących cykl katalityczny metatezy: R. R. Schrock, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2004**, 213, 21–30.
38. a) G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1746–1787; b) C. Samońłowicz, M. Bieniek, K. Grela, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3708–3742.
39. J. H. Wengrovius, R. R. Schrock, M. R. Churchill, J. R. Missert, W. J. Youngs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 4515–4516.
40. J. Kress, M. Wesolek, A. J. Osborn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 514–516.
41. a) F. Quignard, M. Leconte, J.-M. Basset, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1816–1817; b) J. L. Couturier, C. Paillet, M. Leconte, J.-M. Basset, K. Weiss, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1992**, 31, 628–631.
42. a) C. J. Schaverien, J. C. Dewan, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 2771–2773; b) R. R. Schrock, J. Feldman, L. F. Cannizzo, R. H. Grubbs, *Macromolecules*, **1987**, 20, 1169–1172; c)

- R. R. Schrock, R. T. DePue, J. Feldman, C. J. Schaverien, J. C. Dewan, A. H. Liu *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1423–1435; d) R. R. Schrock, R. T. DePue, J. Feldman, K. B. Yap, D. C. Yang, W. M. Davis, L. Park, M. DiMare, M. Schofield, *Organometallics*, **1990**, *9*, 2262–2275.
43. a) J. S. Murdzek, R. R. Schrock, *Organometallics*, **1987**, *6*, 1373–1374; b) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. Dimare, M. B. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3875–3886; c) G. C. Bazan, E. Khosravi, Richard R. Schrock, W. J. Feast, V. C. Gibson, M. B. O'Regan, J. K. Thomas, W. M. Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8378–8387; d) G. C. Bazan, J. H. Oskam, H. N. Cho, L. Y. Park, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6899–6907; e) R. R. Schrock, *Top. Organomet. Chem.*, **1999**, *1*, 1–36.
44. a) J. B. Alexander, D. S. La, D. R. Cefalo, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4041–4042; b) D. S. La, J. B. Alexander, D. R. Cefalo, D. D. Graf, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 9720–9721; c) S. S. Zhu, D. R. Cefalo, D. S. La, J. Y. Jamieson, W. M. Davis, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 8251–8259.
45. a) A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 945–950; b) S. L. Aeilts, D. R. Cefalo, P. J. Bonitatebus, Jr., J. H. Houser, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1452–1456; c) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4592–4633; d) D. G. Gillingham, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3860–3864; e) G. A. Cortez, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 4534–4538.
46. a) S. J. Dolman, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2003, 4899–4920; b) S. J. Malcolmson, S. J. Meek, E. S. Sattely, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature*, **2008**, *456*, 933–937.
47. a) S. J. Dolman, E. S. Sattely, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6991–6997; b) X. Teng, D. R. Cefalo, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10779–10784; c) W. C. P. Tsang, J. A. Jernelius, G. A. Cortez, G. S. Weatherhead, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 2591–2596; d) E. S. Sattely, G. A. Cortez, D. C. Moebius, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8526–8533.
48. a) R. Singh, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12654–12655; b) E. S. Sattely, S. J. Meek, S. J. Malcolmson, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 943–953; c) S. J. Meek, S. J. Malcolmson, B. Li, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 16407–16409.
49. a) I. Ibrahim, M. Yu, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3844–3845; M. M. Flook, A. J. Jiang, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 7962–7963; b) A. J. Jiang, Y. Zhao, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 16630–16631; c) S. C. Marinescu, R. R. Schrock, P. Müller, M. K. Takase, A. H.

- Hoveyda, *Organometallics*, **2011**, *30*, 1780–1782; d) M. Yu, I. Ibrahim, M. Hasegawa, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 2788–2799.
50. R. R. Schrock, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3211–3226.
51. a) G. A. Cortez, C. A. Baxter, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2871–2874; b) Y. Zhao, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 784–787.
52. G. Natta, G. Dall'Asta, L. Porri, *Makromol. Chem.* **1965**, *81*, 253.
53. a) P. H. Deshmukh, S. Blechert, *Dalton Trans.*, **2007**, 2479–2491; b) Y. Vidavsky, A. Anaby, N. G. Lemcoff, *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 32–43.
54. S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 3974–3975.
55. S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9858–9859.
56. a) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1995**, *34*, 2039–2041; b) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 100–110.
57. A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 361–363.
58. L. Cavallo, A. Correa, C. Costabile, H. Jacobsen, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 5407–5413.
59. T. Weskamp, W. C. Schattenmann, W. A. Herrmann, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2490–2493.
60. a) J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 2674–2678; b) M. Scholl, S. Ding, C. Woo Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 953–956; c) M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2247–2250; d) L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4787–4790; e) T. Weskamp, F. J. Kohl, W. Hieringer, D. Gleich, W. A. Herrmann, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2416–2419.
61. a) L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, *606*, 49–54; b) C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2903–2906.
62. a) T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T.-L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 2546–2558; b) G. W. Nyce, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 4073–4079; c) A. P. Blum, T. Ritter, R. H. Grubbs, *Organometallics*, **2007**, *26*, 2122–2124; d) X. Sauvage, A. Demonceau, L. Delaude, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 2031–2038.
63. a) J. J. Van Veldhuizen, J. E. Campbell, R. E. Giudici, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 6877–6882 ; b) A. O.W. Leu, C. N. Oberhuber, J. E. Campbell, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11130–11131; c) K.-S. Lee, M. K. Brown, A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 7182–7184; d) C. Y. Legault, C. Kendall, A. B. Charette, *Chem. Commun.*, **2005**, 3826–3828.

64. J. A. Love, J. P. Morgan, T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4035–4037.
65. a) C.-X. Bai, W.-Z. Zhang, R. He, X.-B. Lua, Z.-Q. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7225–7228; b) C.-X. Bai, X.-B. Lu, R. He, W.-Z. Zhang, X.-J. Feng, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 4139–4142.
66. a) H.-J. Schanz, L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics*, **1999**, *18*, 5187–5190; b) A. Fürstner, J. Grabowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8275–8280; c) K. J. Harlow, A. F. Hill, J. D. E. T. Wilton-Ely, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 285–292.
67. A. Urbina-Blanco, A. Poater, A. M. Z. Slawin, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 1042–1045.
68. S. Monsaert, R. Drozdak, V. Dragutan, I. Dragutan, F. Verpoort, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 432–440.
69. S. Monsaert, E. De Canck, R. Drozdak, P. Van Der Voort, F. Verpoort, J. C. Martins, P. M. S. Hendrickx, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 655–665.
70. H. Clavier, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 8029–8036.
71. a) J. P. A. Harrity, M. S. Visser, J. D. Gleason, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 1488–1489; b) J. P. A. Harrity, D. S. La, D. R. Cefalo, M. S. Visser, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 2343–2351.
72. a) J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, Jr., A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 791–799; b) A. H. Hoveyda, D. G. Gillingham, J. J. Van Veldhuizen, O. Kataoka, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 8–23.
73. a) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8168–8179; b) S. Gessler, S. Randal, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9973–9976.
74. a) A. Michrowska, rozprawa doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, **2005**, Warszawa; b) M. Bieniek, rozprawa doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, **2008**, Warszawa; c) A. Szadkowska, rozprawa doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, **2011**, Warszawa.
75. E. L. Dias, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 3887–3897.
76. a) M. S. Sanford, M. Ulman, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749–750; b) M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543–6554.
77. M. Bieniek, A. Michrowska, D. L. Usanov, K. Grela, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 806–818.
78. A. Michrowska, Ł. Gułajski, K. Grela, *Chem. Commun.*, **2006**, 841–843.
79. a) T. Vorfalt, K.-J. Wannowius, H. Plenio, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 5533–5536; b) T. Vorfalt, K. J. Wannowius, V. Thiel, H. Plenio, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 12312–12315; c) I. W. Ashworth, I. H. Hillier, D. J. Nelson, J. M. Percy, M. A. Vincent, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 5428–5430; d) V. Thiel, M. Hendann, K.-J. Wannowius, H. Plenio, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**,

- 134, 1104–1114.
80. a) K. C. Nicolaou P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4490–4527; b) A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature*, **2007**, *450*, 243–251.
81. a) D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2365–2379; b) A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 314–325.
82. N. Holub, S. Blechert, *Chem. Asian J.*, **2007**, *2*, 1064–1082.
83. S. Kress, S. Blechert, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 4389–4408.
84. A. Fürstner, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 6505–6511.
85. S. Monfette, D. E. Fogg, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3783–3816.
86. N. K. Yee, V. Farina, I. N. Houpis, N. Haddad, R. P. Frutos, F. Gallou, X.-J. Wang, X. Wei, R. D. Simpson, X. Feng, V. Fuchs, Y. Xu, J. Tan, L. Zhang, J. Xu, L. L. Smith-Keenan, J. Vitous, M. D. Ridges, E. M. Spinelli, M. Johnson *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7133–7145.
87. J. C. Conrad, M. D. Eelman, J. A. Duarte Silva, S. Monfette, H. H. Parnas, J. L. Snelgrove, D. E. Fogg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1024–1025.
88. S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1900–1923.
89. J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*, **2005**, Wiley-VCH, Niemcy.
90. A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11360–11370.
91. „Alkeny szybko homodimeryzujące” oznacza alkeny, które szybko wступują w reakcję homo-metatezy.
92. a) H. Katayama, H. Urushima, T. Nishioka, C. Wada, M. Nagao, F. Ozawa, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, 4513–4515; b) J. D. Rainier, Z. Liu, *Org. Lett.*, **2004**, *7*, 131–133.
93. T. J. Katz, T. M. Sivavec, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 737–738.
94. A. Kinoshita, M. Mori, *Synlett*, **1994**, 1020–1022.
95. a) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 1317–1382; b) Guy C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 215–236; c) S. I. Lee, N. Chatani, *Chem. Commun.*, **2009**, 371–384.
96. a) M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6082–6083; b) S. Fustero, P. Bello, J. Miró, A. Simón, C. del Pozo, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10991–10997.
97. A. J. Giessert, L. Snyder, J. Markham, S. T. Diver, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1793–1796.
98. A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 3783–3784.
99. a) R. Singh, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12654–12655; b) Y.-J. Lee, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 10652–10661.
100. M. R. Buchmeiser, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 1565–1604.

101. P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301–312.
102. K. Alfonsi, J. Colberg, P. J. Dunn, T. Fevig, S. Jennings, T. A. Johnson, H. P. Kleine, C. Knight, M. A. Nagy, D. A. Perry, M. Stefaniak, *Green Chem.*, **2008**, 10, 31–36.
103. M. Mąkosza, M. Fedoryński, *Podstawy Syntezy Organicznej*, **2006**, Oficyna Wydawnicza PW, Warszawa.
104. J. Gladysz, *Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73, 1319–1324.
105. C. A. Busacca, D. R. Fandrick, J. J. Song, C. H. Senanayake, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 1825–1864.
106. H. Clavier, K. Grela, A. Kirschning, M. Mauduit, S. P. Nolan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 6786–6801.
107. T. Ritter, A. Hejl, A. G. Wenzel, T. W. Funk, R. H. Grubbs, *Organometallics*, **2006**, 25, 5740–5745.
108. a) M. S. Sanford, M. Ulman, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 749–750; b) M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 6543–6554.
109. J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 11312–11313.
110. D. E. Fogg, G. P. A. Yapp, D. Amoroso, *Organometallics*, **2002**, 21, 3335–3343.
111. M. L. Snapper, J. A. Tallarico, L. M. Malnick, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 344–345.
112. a) A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 2204–2207; b) N. Ledoux, B. Allaert, S. Pattyn, H. V. Mierde, C. Vercaemst, F. Verpoort, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 4654–4661.
113. P. S. Marinec, C. G. Evans, G. S. Gibbons, M. A. Tarnowski, D. L. Overbeek, J. E. Gestwicki, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 5763–5768.
114. C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, **2010** Wiley-VCH, Weinheim, Niemcy
115. a) K. Endo, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 8525–8527; b) B. K. Keitz, K. Endo, M. B. Herbert, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 9686–9688; c) B. K. Keitz, K. Endo, P. R. Patel, M. B. Herbert, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 693–699; d) B. K. Keitz, A. Fedorov, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 2040–2043; e) P. Liu, X. Xu, X. Dong, B. K. Keitz, M. B. Herbert, R. H. Grubbs, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 1464–1467.
116. D. F. Taber, K. J. Frankowski, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6047–6048.
117. a) X. Miao, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. Dixneuf, *ChemSusChem*, **2008**, 1, 813–816; b) B. Schöffner, F. Schöffner, S. P. Verevkin, A. Börner, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 4554–4581.
118. H. Bilel, F. Zagrouba, C. Fischmeister, C. Bruneau, *Green Chem.*, **2011**, 13, 1448–1452.
119. E. Borré, T. H. Dinh, F. Caijo, C. Crévisy, M. Mauduit, *Synthesis*, **2011**, 2125–2130.
120. H. Clavier, C. A. Urbina-Blanco, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2009**, 28, 2848–2854.

121. M. Kniese, M. A. R. Meier, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 169–173.
122. a) D. Burtcher, K. Grela, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 442–454; b) S. Zaman, O. J. Curnow, A. D. Abell, *Aust. J. Chem.*, **2009**, *62*, 91–100.
123. S. Kobayashi (Ed.), *Science of Synthesis: Methods of Molecular Transformations* Vol. 2011/7: Water in Organic Synthesis, **2012**, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Niemcy.
124. a) Y. A. Lin, J. M. Chalker, N. Floyd, G. J. L. Bernardes, B. D. Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 9642–9643; b) J. B. Binder, R. T. Raines, *Current Opinion in Chemical Biology*, **2008**, *12*, 767–773; c) C. Mayer, D. G. Gillingham, T. R. Ward, D. Hilvert, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 12068–12070.
125. a) J. O. Krause, M. T. Zarka, U. Anders, R. Weberskirch, O. Nuyken, M. R. Buchmeiser, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5965–5969; b) J. P. Gallivan, J. P. Jordan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2577–2580; c) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1057–1063.
126. a) B. Mohr, D. M. Lynn, R. H. Grubbs, *Organometallics*, **1996**, *15*, 4317–4325; b) D. M. Lynn, B. Mohr, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1627–1628; c) T. Rölle, R. H. Grubbs, *Chem. Commun.*, **2002**, 1070–1071; d) A. N. Roberts, A. C. Cochran, D. A. Rankin, A. B. Lowe, H.-J. Schanz, *Organometallics*, **2007**, *26*, 6515–6518.
127. a) S. H. Hong, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3508–3509; b) J. B. Binder, I. A. Guzei, R. T. Raines, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 395–404; c) J. P. Jordan, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5152–5155.
128. K. J. Davis, D. Sinou, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2002**, *177*, 173–178.
129. K. C. Nicolaou, R. Hughes, S. Y. Cho, N. Winssinger, H. Labischinski, R. Endermann, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 3824–3843.
130. a) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Aldrichimica Acta*, **2008**, *41*, 59–72; b) B. H. Lipshutz, G. T. Aguinaldo, S. Ghorai, K. Voigtritter, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1325–1328; c) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, G. T. Aguinaldo, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 953–956.
131. T. Brendgen, T. Fahlbusch, M. Frank, D. T. Schuhle, M. Sessler, J. Schatz, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 303–307.
132. A. K. Diallo, E. Boisselier, L. Liang, J. Ruiz, D. Astruc, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 11832–11835.
133. a) N. Jarroux, P. Keller, A.-F. Mingotaud, C. Mingotaud, C. Sykes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15958–15959; b) A.-F. Mingotaud, M. Krämer, C. Mingotaud, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, *263*, 39–47; c) R. Gawin, P. Czarnecka, K. Grela, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1051–1056.
134. J. S. Wilkes, M. J. Zaworotko, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 965–967.
135. J. Dupont, R. F. De Souza, P. A. Z. Suarez, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3667–3692.
136. M. Smiglak, W. M. Reichert, J. D. Holbrey, J. S. Wilkes, L. Sun, J. S. Thrasher, K. Kirichenko,

- S. Singh, A. R. Katritzky, R. D. Rogers, *Chem. Commun.*, **2006**, 2554–2556.
137. V. I. Parvulescu, C. Hardacre, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2615–2665.
138. P. Śledź, M. Mauduit, K. Grela, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 2433–2442.
139. N. Audic, H. Clavier, M. Mauduit, J.-C. Guillemin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9248–9249.
140. H. Clavier, N. Audic, M. Mauduit, J.-C. Guillemin, *Chem. Commun.*, **2004**, 2282–2283.
141. Y. Zhang, Q. Yao, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3395–3398.
142. D. Rix, H. Clavier, L. Gułajski, K. Grela, M. Mauduit, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 5397–5405.
143. D. Rix, F. Caijo, I. Laurent, K. Grela, M. Mauduit, *Chem. Commun.*, **2007**, 3771–3773.
144. I. T. Horváth, J. Rábai, *Science*, **1994**, *266*, 72–75.
145. J. A. Gladysz, D. P. Curran, I. T. Horváth, *Handbook of fluorine chemistry*, **2004**, Wiley-VCH, Niemcy.
146. R. C. da Costa, J. A. Gladysz, *Chem. Commun.*, **2006**, 2619–2621.
147. R. C. da Costa, J. A. Gladysz, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 243–254.
148. R. Tuba, R. C. da Costa, H. S. Bazzi, J. A. Gladysz, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 155–162.
149. Q. Yao, Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 74–75.
150. Perfluoroheksan na rynku występuje pod nazwą handlową FC-72.
151. a) M. Matsugi, D. P. Curran, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1636–1642; b) M. Matsugi, Y. Kobayashi, N. Suzumura, Y. Tsuchiya, T. Shioiri, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7905–7908.
152. a) J. M. DeSimone, C. D. Mistele, *US Patent* 5840820, 24.11.1998; b) F. Michalek, D. Mädge, J. Rühle, W. Bannwarth, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 577–581; c) X. Hu, M. T. Blanda, S. R. Venumbaka, P. E. Cassidy, *Polym. Adv. Technol.*, **2005**, *16*, 146–149.
153. A. Fürstner, L. Ackermann, K. Beck, H. Hori, D. Koch, K. Langemann, M. Liebl, C. Six, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9000–9006.
154. A. Szadkowska, K. Grela, *Curr. Org. Chem.*, **2008**, *12*, 1631–1647.
155. M. B. Dinger, J. C. Mol, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 671–677.
156. 1 ppm = 10⁻⁶; ppm oznacza w wolnym tłumaczeniu „część na milion” (ang. *part per million*)
157. A. Rybak, M. A. R. Meier, *Green Chem.*, **2007**, *9*, 1356–1361.
158. J. Patel, S. Mujcinovic, W. R. Jackson, A. J. Robinson, A. K. Serelis, C. Such, *Green Chem.*, **2006**, *8*, 450–454.
159. B. B. Marvey, C. K. Segakweng, M. H. C. Vasloo, *Int. J. Mol. Sci.*, **2008**, *9*, 615–625.
160. 150 psi = 10,2 atm. Psi jest jednostką ciśnienia w brytyjskim systemie miar (ang. *pound per square inch*).
161. R. M. Thomas, B. K. Keitz, T. M. Champagne, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 7490–7496.
162. a) A. Piermattei, S. Karthikeyan, R. P. Sijbesma, *Nature Chemistry*, **2009**, *1*, 133–137; b) R. T.

- M. Jakobs, R. P. Sijbesma, *Organometallics*, **2012**, *31*, 2476–2481.
163. a) C. Shu, X. Zeng, M.-H. Hao, X. Wei, N. K. Yee, C. A. Busacca, Z. Han, V. Farina, C. H. Senanayake, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1303–1306; b) V. Farina, C. Shu, X. Zeng, X. Wei, Z. Han, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2009**, *13*, 250–254.
164. K. Yamamoto, K. Biswas, C. Gaul, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3297–3299.
165. R. E. Giudici, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 3824–3825.
166. a) C. O. Kappe, *Chem. Sov. Rev.*, **2008**, *37*, 1127–1139; b) C. O. Kappe, D. Dallinger, S. S. Murphree, *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists - Strategies, Instruments, and Protocols*, **2009**, Wiley-VCH, Weinheim, Niemcy.
167. a) Y. Cquerelle, J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 1125–1132; b) S. Garbacia, B. Desai, O. Lavastre, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 9136–9139.
168. a) S. Varray, C. Gauzy, F. Lamaty, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6787–6790; b) K. G. Mayo, E. H. Nearhoof, J. J. Kiddle, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1567–1570; D. Balan, H. Adolfsson, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3089–3092; c) B. Nosse, A. Schall, W. B. Jeong, O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 1869–1874; d) Q. Yang, X.-Y. Li, H. Wu, W. J. Xiao, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3893–3896.
169. a) A. Michaut, T. Boddaert, Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Synthesis*, **2007**, 2867–2871; b) S. Fustero, D. Jiménez, M. Sánchez-Roselló, C. del Pozo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6700–6701; c) J. Gebauer, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 2701–2704; d) R. Ettari, E. Nizi, M. E. Di Francesco, M.-A. Dude, G. Pradel, R. Vičik, T. Schirmeister, N. Micale, S. Grasso, M. Zappalà, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 988–996.
170. a) L. Wang, M. L. Maddess, M. Lautens, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1822–1825; b) O. Debleds, J.-M. Campagne, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 1562–1563.
171. M. Gatti, L. Vieille-Petit, X. Luan, R. Mariz, E. Drinkel, A. Linden, R. Dorta, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9498–9499.
172. J. Patel, J. Elaridi, W. R. Jackson, A. J. Robinson, A. K. Sereli, C. Such, *Chem. Commun.*, **2005**, 5546–5547.
173. K. M. Kuhn, J.-B. Bourg, C. K. Chung, S. C. Virgil, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 5313–5320.
174. S. Liras, M. P. Allen, J. F. Blake, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 703–706.
175. a) Y. Schrodi, T. Ung, A. Vargas, G. Mkrtumyan, C. W. Lee, T. M. Champagne, R. L. Pedersen, S. H. Hong, *Clean*, **2008**, *36*, 669–673; b) C. Pil Park, M. M. Van Wingerden, S.-Y. Han, D.-P. Kim, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2398–2401.
176. A. Rybak, P. A. Fokou, M. A. R. Meier, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2008**, *110*, 797–804.
177. S. M. Goldup, C. J. Pilkington, A. J. P. White, A. Burton, A. G. M. Barrett, *J. Org. Chem.*,

- 2006, 71, 6185–6191.
178. S. Kotha, M. K. Dipak, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 397–421.
179. a) N. A. Sheddan, V. B. Arion, J. Mulzer, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 6689–6693; b) T. R. Hoye, B. M. Eklov, J. Jeon, M. Khorroosi, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3383–3386.
180. R. C. Hughes, C. A. Dvorak, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 5545–5551.
181. P. R. Skaanderup, T. Jensen, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2821–2824.
182. K. J. Quinn, J. M. Curto, E. E. Faherty, C. M. Cammarano, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 5238–5240.
183. A. A. Kulkarni, S. T. Diver, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3463–3466.
184. R. H. Grubbs, Ed., *Handbook of Metathesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, rozdział 1.9. (*Mechanism of Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis Reactions*).
185. a) J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Jr. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 791–799; b) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 8168–8179.
186. M. Rivard, S. Blechert, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2225–2228.
187. A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 9318–9325.
188. a) K. Voitritter, S. Ghorai, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 4697–4702; b) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, W. Wen Yi Leong, B. R. Taft, D. V. Krogstad, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 5061–5073.
189. a) B. Alcaide, P. Almendros, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 1258–1262; b) B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 3817–3858.
190. a) S. H. Hong, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 7414–7415; b) S. H. Hong, A. G. Wenzel, T. T. Salguero, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 7961–7968.
191. J. Czaban, B. M. Schertzer, K. Grela, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, wysłano do recenzji.
192. S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 17160–17161.
193. a) V. Amir-Ebrahimi, J. G. Hamilton, J. Nelson, J. J. Rooney, J. M. Thompson, A. J. Beaumont, A. D. Rooney, C. J. Harding, *Chem. Commun.*, **1999**, 1621–1622. b) V. Amir-Ebrahimi, J. G. Hamilton, J. Nelson, J. J. Rooney, A. D. Rooney, C. J. Harding, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 606, 84–87.
194. G. S. Forman, A. E. McConnell, R. P. Tooze, W. J. van Rensburg, W. H. Meyer, M. M. Kirk, C. L. Dwyer, D. W. Serfontein, *Organometallics*, **2005**, 24, 4528–4542.
195. A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3942–3943.
196. A. Fürstner, K. Langemann, *Synthesis*, **1997**, 792–803.

197. A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 9130–9136.
198. a) I. C. Stewart, T. Ung, A. A. Pletnev, J. M. Berlin, R. H. Grubbs, Y. Schrodi, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1589–1592; b) I. C. Stewart, C. J. Douglas, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 441–444.
199. J. Wappel, C. A. Urbina-Blanco, M. Abbas, J. H. Albering, R. Saf, S. P. Nolan, C. Slugovc, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, *6*, 1091–1098.
200. E. L. Dias, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 3887–3888.
201. A. K. Ghosh, J. Cappiello, D. Shin, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4651–4654.
202. A. K. Ghosh, C. Liu, *Chem. Commun.*, **1999**, 1743–1744.
203. J. Cossy, D. Bauer, V. Bellosta, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4187–4188.
204. O. Dirat, C. Kouklovsky, Y. Langlois, P. Lesot, J. Courteu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 3197–3207.
205. Q. Yang, W.-J. Xiao, Z. Yu, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 871–874.
206. N. Sevakumar, P. K. Kumar, K. C. S. Reddy, B. C. Chary, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 2021–2024.
207. E. Vedrenne, H. Dupont, S. Oualef, L. Elkaïm, L. Grimaud, *Synlett*, **2005**, 670–672.
208. A. D. Abell, N. A. Alexander, S. G. Aitken, H. Chen, J. M. Coxon, M. A. Jones, S. B. McNabb, A. Muscroft-Taylor, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4354–4356.
209. E. B. Pentzer, T. Gadzikwa, S. T. Nguyen, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5613–5615.
210. E. L. Dias, S. B. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 3887–3897.
211. J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3153–3155.
212. M. S. Sanford, L. M. Henling, R. H. Grubbs, *Organometallics*, **1998**, *17*, 5384–5389.
213. D. M. Lynn, B. Mohr, R. H. Grubbs, L. M. Henling, M. W. Day, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 6601–6609.
214. J. Huang, H.-J. Schanz, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics*, **1999**, *18*, 5375–5380.
215. J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3153–3155.
216. C. Capello, U. Fischer, K. Hungerbühler, *Green Chem.*, **2007**, *9*, 927–934.
217. C. S. Adjiman, A. J. Clarke, G. Cooper, P. C. Taylor, *Chem. Commun.*, **2008**, 2806–2808.
218. S. Krehl, D. Geißler, S. Hauke, O. Kunz, L. Staude, B. Schmidt, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, *6*, 1188–1198.
219. J. Tae, Y.-K. Yang, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 741–744.
220. Y. El-azizi, A. Schmitzer, S. K. Collins, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 968–973.
221. P. Bolduc, A. Jacques, S. K. Collins, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 12790–12791.
222. S. K. Collins, A. Grandbois, M. P. Vachon, J. Côté, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2923–2926.
223. A. Grandbois, S. K. Collins, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 9323–9329.

224. A. Szadkowska, C. Samoǳłowicz, K. Grela, *Pure Appl. Chem.*, **2011**, 83, 553–563.
225. a) T. A. Kirkland, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7310–7318; b) S.-M. Paek, *Molecules*, **2012**, 17, 3348–3358.
226. W trakcie prowadzonych przeze mnie badań laboratoryjnych, równoległe do naszego komunikatu na temat pozytywnego wpływu aromatycznych rozpuszczalników fluorowanych na przebieg reakcji metatezy: a) C. Samoǳłowicz, M. Bieniek, A. Zarecki, R. Kadyrov, K. Grela, *Chem. Commun.*, **2008**, 6282–6284; ukazał się komunikat niemieckich naukowców: b) D. Rost, M. Porta, S. Gessler, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 5968–5971.
227. Karty charakterystyk (MSDS) aromatycznych związków perfluorowanych wskazują na ich znikomy lub przynajmniej znacznie słabszy wpływ na środowisko naturalne i na żywe organizmy w porównaniu do odpowiednich węglowodorów aromatycznych niefluorowanych (np. benzen).
228. C. Samoǳłowicz, M. Bieniek, A. Pazio, A. Makal, K. Woźniak, A. Poater, L. Cavallo, J. Wójcik, K. Zdanowski, K. Grela, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 12981–12993.
229. C. Samoǳłowicz, E. Borré, C. Mauduit, K. Grela, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 1993–2002.
230. H. Clavier, F. Caijo, E. Borré, D. Rix, F. Boeda, S. P. Nolan, M. Mauduit, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 4254–4265.
231. a) J. A. Love, J. P. Morgan, T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 4035–4037; b) C.-X. Bai, W.-Z. Zhang, R. He, X.-B. Lua, Z.-Q. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7225–7228; c) C.-X. Bai, X.-B. Lu, R. He, W.-Z. Zhang, X.-J. Feng, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 4139–4142.
232. a) K. Grela, M. Bieniek, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6425–6428; b) A. Michrowska, M. Bieniek, M. Kim, R. Klajn, K. Grela, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 4525–4531; c) M. Bieniek, D. Kołoda, K. Grela, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5689–5692.
233. C. Samoǳłowicz, K. Grela, *Arkivoc*, **2011** (IV), 71–81.
234. R. Gawin, P. Czarnecka, K. Grela, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1051–1056.
235. a) A. G. M. Barrett, S. P. D. Baugh, D. C. Braddock, K. Flack, V. C. Gibson, M. R. Giles, E. L. Marshall, P. A. Procopiou, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 7893–7907; b) P. Kowalska rozprawa doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, **2007**, Warszawa.
236. a) A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 3783–3784; b) S. Imhof, S. Randl, S. Blechert, *Chem. Commun.*, **2001**, 1692–1693; c) B. B. Ghera, F. Fache, H. Parrot-Lopez, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 4807–4813.
237. a) J. A. Gladysz, D. P. Curran, I. T. Horváth, *Handbook of fluororous chemistry*, **2004**, rozdział 8, 128–155, Wiley-VCH, Niemcy; b) F. Zhang, W. Zhang, Y. Zhang, D. P. Curran, G. Liu, *J.*

- Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2594–2597.
238. K. C. Nicolaou, T. R. Wu, D. Sarlah, D. M. Shaw, E. Rowcliffe, D. Burton, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 11114–11121.
239. C. E. Grossmith, F. Senia, J. Wagner, *Synlett*, **1999**, 1660–1662.
240. Znaleziono korelacje pomiędzy aktywnością niektórych kompleksów rutenu a stałą dielektryczną rozpuszczalnika: a) J. B. Binder, I. A. Guzei, R. T. Raines, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 395–404; b) B. B. Marvey, C. K. Segakweng, M. H. C. Vosloo, *Int. J. Mol. Sci.*, **2008**, *9*, 615–625; lepkość ma również istotny wpływ na przebieg reakcji metatezy: c) H. Clavier, N. Audic, M. Mauduit, J. Guillemin, *Chem. Commun.*, **2004**, 2282–2283; obliczenia potwierdzają obserwacje, że polarne rozpuszczalniki poprawiają stałą inicjacji (pre)katalizatorów rutenowych: L. Cavallo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 8965–8973.
241. Wartości fizykochemiczne oznaczone * zostały znalezione w źródłach: a) Handbook of Chemistry and Physics, 88th ed. (Ed.: D. R. Lide), CRC Press, Taylor & Francis, Boca Raton, 2008; b) C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4th ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2011**; natomiast pozostałe zostały przeze mnie zmierzone. Wszystkie pomiary wykonałem w temperaturze 25°C. Pomiary lepkości dynamicznej wykonałem w laboratorium prof. R. Hołysta (IChF PAN), pomiary stałej dielektrycznej wykonałem w Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydziału Chemicznego PW, pod opieką dr hab. H. Szatyłowicz.
242. Pierścienie aromatyczne ubogie w elektrony są π -akceptorami i mogą oddziaływać z pierścieniami aromatycznymi bogatymi w elektrony π -donorami na drodze słabych oddziaływań przez przestrzeń (π -staging): a) C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, Ch. J. Urch, *J. Chem. Soc. m Perkin Trans. 2*, **2001**, 651–669; b) J. C. Collings, K. P. Roscoe, E. G. Robins, A. S. Batsanov, L. M. Stimson, J. A. K. Howard, S. J. Clark, T. B. Marder, *New J. Chem.*, **2002**, *26*, 1740–1746; c) B. W. Gung, J. C. Amicangelo, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 9261–9270.
243. a) M. M. Waldrop, *Science*, **1989**, *245*, 1043–1045; b) J. A. Gładysz, D. P. Curran, I. T. Horváth, *Handbook of fluorine chemistry*, **2004**, rozdział 3.5, strona 17, Wiley-VCH, Niemcy.
244. B. Spingler, S. Schnidrig, T. Todorova, F. Wild, *CrystEngComm*, **2012**, *14*, 751–757.
245. M. Barbasiewicz, M. Bieniek, A. Michrowska, A. Szadkowska, A. Makal, K. Woźniak, K. Grela, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 193–203.
246. Publikacje opisujące oddziaływania anionów z ubogimi w elektrony pierścieniami aromatycznymi: a) I. Alkorta, I. Rozas, J. Elguero, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4687–4691; b) A. Frontera, D. Quinonero, A. Costa, P. Ballester, P. M. Dey, *New J. Chem.*, **2007**, *31*, 556–560.
247. J. A. Love, M. S. Sanford, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10103–

- 10109.
248. a) A. D'Annibale, L. Ciaralli, M. Bassetti, C. Pasquini, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 6067–6074; b) K. F. Eidman, B. S. MacDougall, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 9513–9516; c) Y. S. Rao, *Chem. Rev.*, **1976**, *76*, 625–694.
249. a) D. E. White, I. C. Stewart, R. H. Grubbs, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 810–811; b) M. Gatti, E. Drinkel, L. Wu, I. Pusterla, F. Gaggia, R. Dorta, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 15179–15181; c) D. E. White, I. C. Stewart, B. A. Seashore-Lodlow, R. H. Grubbs, B. M. Stoltz, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4668–4686.
250. V. Sashuk, rozprawa doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, **2006**, Warszawa.
251. K. Grela, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 5504–5507.
252. J. Tsuji, *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2000**, strona. 27.
253. M. L. Macnaughtan, M. J. A. Johnson, J. W. Kampf, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 7708–7709.
254. V. Sashuk, C. Samońłowicz, A. Szadkowska, K. Grela, *Chem. Commun.*, **2008**, 2468–2470.
255. M. L. Macnaughtan, J. B. Gary, D. L. Gerlach, M. J. A. Johnson, J. W. Kampf, *Organometallics*, **2009**, *28*, 2880–2887.
256. J. Louie, R. H. Grubbs, *Organometallics*, **2002**, *21*, 2153–2164.
257. P. Pawluć, G. Hreczycho, J. Szudkowska, M. Kubicki, B. Marciniak, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3390–3393.
258. S. Fomine, J. V. Ortega, M. A. Tlenkopatchev, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, *263*, 121–127.
259. G. P. Marsh, P. J. Parsons, C. McCarthy, X. G. Corniquet, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2613–2616.
260. a) N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim Germany, **2001**; b) R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Pietrini, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 933–972.
261. T. Wdowik, C. Samońłowicz, M. Jawiczuk, A. Zarecki, K. Grela, *Synlett*, **2010**, 2931–2935.
262. T. Wdowik, C. Samońłowicz, M. Jawiczuk, K. Grela, „Kompleks rutenu lub osmu, sposób jego wytwarzania oraz zastosowanie”, polskie zgłoszenie patentowe, P.396439, data zgłoszenia: 26.09.2011.
263. A. I. Vogel, *Preparatyka organiczna*, wyd. drugie, WNT: Warszawa, **1984**.
264. D. F. Taber, K. J. Frankowski, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6047–6048.
265. F. Hosseinpour, H. Golchoubian, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5195–5197.
266. A. D. Brosius, L. E. Overman, L. Schwink, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 700–709.
267. D. A. Singleton, S.-W. Leung, *J. Organomet. Chem.*, **1997**, *544*, 157–162.
268. T. A. Kirkland, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7310–7318.
269. A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 3236–3253.

270. T. G. Back, Z. Moussa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 13455–13460.
271. H. T. Toh, W. H. Okamura, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1414–1417.
272. Y. Shen, D. C. Burgoyne, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3908–3910.
273. a) G. Cianchetta, R. Mannhold, G. Cruciani, M. Baroni, V. Cecchetti, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 3193–3201; b) U. Petersen, *et al.*, *EP 350,733*, 1990.
274. D. El Garrouj, A. Awnelas, J.-L. Borgna *J. Med.Chem.* **1993**, *36*, 2973–2983.
275. P. A. Jacobi, H. L. Brielmann, R. Cann, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5305–5316.
276. D. R. Owen, R. J. Whitby, *Synthesis*, **2005**, 2061–2074.
277. M. Georgy, V. Boucard, O. Debleds, C. Dal Zotto, J.-M.Campagne, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1758–1766.
278. P. Li, J. Li, F. Arikan, W. Ahlbrecht, M. Dieckmann, D. Menche, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 2429–2444.
279. J. C. Baum, W. R. Hardstaff, R. F. Langler, A. Makkinje, *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*: 1687-1691.
280. a) G. Hilt, M. Danz, Michael, *Synthesis*, **2008**, *14*, 2257–2263; b) J. McNulty, P. Das, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 5737–5740.
281. F. G. Bordwell, J. A. Hautala, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3116–3123.

B. Org. 341/13



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.341/13



90000000185427