

UNIwersytet w Białymstoku

Wydział Biologiczno-Chemiczny

Agnieszka Hryniewicka

**Synteza i zastosowanie nowych katalizatorów
metatezy olefin**



Praca doktorska wykonana
w Zakładzie Chemii Produktów Naturalnych
Instytutu Chemii UwB pod kierunkiem
dr. hab. Stanisława Witkowskiego, prof. UwB

Białystok 2013

*Składam serdeczne podziękowania
panu profesorowi Stanisławowi Witkowskiemu
za cenne rady, owocne dyskusje, cierpliwość,
i wyrozumiałość w trakcie realizowania niniejszej pracy.*

*Składam serdeczne podziękowania koleżankom i kolegom
z **Zakładu Chemii Produktów Naturalnych**
za przyjazną atmosferę w pracy i okazaną życzliwość.*

*Niniejszą pracę dedykuję
moim dzieciom
Wiktorii i Bartkowi*

Wyniki opisane w pracy zostały częściowo opublikowane w formie artykułów:

1. A. Hryniewicka, P. Wałejko, J. W. Morzycki, S. Witkowski, *Synthesis of new type of vitamin E glycoconjugates*, Pol. J. Chem., 83, 75-80 (2009)
2. A. Hryniewicka, J. W. Morzycki, L. Siemieńczyk, S. Witkowski, J. Wójcik, A. Gryff-Keller, *Hindered rotation in new air-stable ruthenium olefin metathesis catalysts with chromanylmethylidene ligands*, Aust. J. Chem., 62, 1363-1370 (2009)
3. A. Hryniewicka, J. W. Morzycki, S. Witkowski, *New efficient ruthenium metathesis catalyst containing chromenyl ligand*, J. Organomet. Chem., 695, 1265-1270 (2010)
4. A. Hryniewicka, A. Kozłowska, S. Witkowski, *New Nitrochromenylmethylidene-Containing Ruthenium Metathesis Catalyst*, J. Organomet. Chem., 701, 87-92 (2012)
5. A. Hryniewicka, A. Kozłowska, S. Witkowski, *An Improved Synthesis of Ruthenium Hoveyda-Grubbs Type Catalysts*, Synth. React. Inorg. Metal-Org. Nano-Met. Chem. (w recenzji)

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Wykaz skrótów | 15 |
| Wstęp i cel pracy | 17 |
| CZĘŚĆ LITERATUROWA | |
| 1. Metateza olefin | 21 |
| 1.1. Wstęp..... | 21 |
| 1.2. Mechanizm reakcji metatezy..... | 22 |
| 2. Katalizatory metatezy | 24 |
| 2.1. Dlaczego ruten?..... | 24 |
| 2.2. Rutenowe katalizatory metatezy | 24 |
| 2.2.1. Katalizatory Grubbsa: pierwszej i drugiej generacji | 27 |
| 2.2.2. Katalizatory Hoveydy pierwszej i drugiej generacji | 29 |
| 2.2.3. Porównanie reaktywności rutenowych katalizatorów Grubbsa i Hoveydy..... | 33 |
| 3. Modyfikacje katalizatorów typu Hoveydy II generacji..... | 40 |
| 3.1. Modyfikacje w obrębie <i>N</i> -heterocyklicznego liganda karbenowego..... | 40 |
| 3.2. Modyfikacje fragmentu benzylidenu..... | 44 |
| 3.3. Modyfikacje w celu poprawy stereoselektywności reakcji..... | 47 |
| 3.3.1. <i>Z</i> -selektywne katalizatory Grubbsa | 48 |
| 3.3.2. <i>Z</i> -selektywny katalizator Hoveydy..... | 54 |
| 3.3.3. <i>Z</i> -selektywny katalizator Jensena | 55 |
| 4. Karbeny <i>N</i>-heterocykliczne | 56 |
| 4.1. Karbeny –informacje ogólne..... | 56 |
| 4.2. Właściwości trwałych karbenów NHC | 57 |
| 4.3. Rodzaje NHC | 59 |
| 4.3.1. Karbeny imidazol-2-ylidenu | 59 |
| 4.3.2. Karbeny imidazolidyn-2-ylidenu | 60 |

| | |
|---|----|
| 4.3.3. Karbeny triazol-5-ylidenowe..... | 60 |
| 4.3.4. Karbeny tiazol-2-ylidenowe | 61 |
| 4.4. Otrzymywanie karbenów <i>N</i> -heterocyklicznych..... | 61 |
| 4.4.1. Generowanie karbenów | 62 |
| 4.4.2. Sole imidazolowe | 63 |
| 4.4.3. Sole imidazolidynowe | 64 |
| 4.4.4. Trwałe formy NHC | 65 |
| 4.5. Zastosowanie karbenów <i>N</i> -heterocyklicznych..... | 66 |
| 4.5.1. Zastosowanie NHC w syntezie organicznej..... | 66 |
| 4.5.2. Zastosowanie w medycynie..... | 69 |

BADANIA WŁASNE

| | |
|--|------------|
| 5. Synteza nowych katalizatorów metatezy ze zmodyfikowaną częścią benzyliidenową .. | 73 |
| 5.1. Wprowadzenie | 73 |
| 5.2. Katalizatory zawierające fragment chromanylometylidenowy (<i>variant A i B</i>) | 74 |
| 5.2.1. Otrzymywanie ligandów | 75 |
| 5.2.2. Otrzymywanie katalizatorów | 77 |
| 5.2.3. Analiza widm NMR nowych katalizatorów | 79 |
| 5.2.4. Testowanie nowych katalizatorów | 80 |
| 5.3. Katalizatory zawierające fragment <i>2H</i> -chromenylometylidenowy (<i>variant C</i>)..... | 84 |
| 5.3.1. Otrzymywanie ligandów | 85 |
| 5.3.2. Synteza katalizatorów..... | 89 |
| 5.3.3. Testowanie aktywności katalizatorów..... | 91 |
| 5.4. Katalizatory zawierające fragment benzofuranowy i benzodioksolowy | 95 |
| 5.4.1. Otrzymywanie ligandów | 96 |
| 5.4.2. Otrzymywanie katalizatorów | 97 |
| 5.5. Porównanie aktywności i trwałości katalizatorów | 98 |
| 6. Opracowanie tańszej metody syntezy katalizatorów typu Hoveydy II..... | 100 |

| | |
|--|------------|
| 6.1. Wprowadzenie..... | 100 |
| 6.2. Synteza katalizatora alkilidenowego..... | 102 |
| 6.3. Synteza nowych katalizatorów w oparciu o opracowaną metodę..... | 106 |
| 7. Synteza nowych katalizatorów ze zmodyfikowanym karbenem N-heterocyklicznym | 107 |
| 7.1. Wprowadzenie..... | 107 |
| 7.2. Synteza nowych soli imidazolidynowych..... | 108 |
| 7.3. Otrzymywanie katalizatorów..... | 115 |
| 7.4. Testowanie katalizatorów..... | 117 |
| 8. Zastosowanie katalizatorów metatezy do syntezy glikokoniugatu tokoferolu | 120 |
| 8.1. Wprowadzenie..... | 120 |
| 8.2. Otrzymanie glikokoniugatu z zastosowaniem reakcji metatezy..... | 121 |
| 8.3. Izomeryzacja wiązania podwójnego w produkcji metatezy..... | 123 |
| 8.4. Próby udoskonalenia procesu metatezy-izomeryzacji..... | 125 |
| 8.5. Deacetylowanie i uwodornienie..... | 126 |
| 9. Podsumowanie | 129 |
| CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA | |
| 10. Uwagi ogólne | 133 |
| 11. Otrzymywanie nowych katalizatorów Hoveydy II generacji ze zmodyfikowaną częścią benzylidenową | 135 |
| 11.1. Synteza prekursorów ligandów do nowych katalizatorów..... | 135 |
| 11.1.1. Prekursor liganda 71 | 135 |
| 11.1.2. Prekursor liganda 76 | 137 |
| 11.1.3. Prekursor liganda 81 | 138 |
| 11.1.4. Prekursor liganda 92 | 140 |
| 11.1.5. Prekursor liganda 96 | 142 |
| 11.1.6. Prekursor liganda 99 | 143 |
| 11.1.7. Prekursor liganda 100 | 145 |

| | |
|---|------------|
| 11.1.8. Prekursor liganda 104 | 146 |
| 11.1.9. Prekursor liganda 108 | 146 |
| 11.2. Synteza nowych katalizatorów..... | 148 |
| 12. Opracowanie tańszej metody syntezy katalizatorów typu Hoveydy | 151 |
| 12.1. Synteza fragmentu NHC | 151 |
| 12.2. Synteza katalizatorów typu Hoveydy | 152 |
| 13. Otrzymywanie nowych katalizatorów typu Hoveydy ze zmodyfikowaną częścią NHC | 155 |
| 13.1. Otrzymywanie nowych NHC..... | 155 |
| 13.2. Synteza nowych katalizatorów..... | 162 |
| 14. Testowanie katalizatorów | 164 |
| 14.1. Ogólna procedura RCM..... | 165 |
| 14.2. Ogólna procedura enyn | 166 |
| 14.3. Ogólna procedura metatezy krzyżowej..... | 166 |
| 15. Zastosowanie nowych katalizatorów w syntezie glikokoniugatu tokoferolu | 170 |
| 15.1. Synteza substratów do reakcji metatezy krzyżowej..... | 170 |
| 15.2. Reakcja metatezy krzyżowej..... | 171 |
| 15.3. Reakcja tandemowa metatezy- izomeryzacji..... | 172 |
| Bibliografia | 173 |

Wykaz skrótów

| | |
|---------------------|---------------------------------------|
| Ac | grupa acetylowa |
| <i>t</i>AmOK | <i>tert</i> -amylan potasu |
| Ar | grupa arylowa |
| <i>t</i>BuOK | <i>tert</i> -butanolan potasu |
| cod | cyklooktadien |
| cot | cyklooktatrien |
| CTAB | bromek cetylotrimetyloamoniowy |
| Cy | grupa cykloheksylowa |
| d | dublet |
| dd | dublet dubletów |
| DABCO | 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan |
| DCE | dichloroetan |
| Dipp | 2,6-diizopropylfenyl |
| DMF | <i>N,N</i> -dimetyloformamid |
| DMSO | dimetylosulfotlenek |
| ESR | elektronowy rezonans paramagnetyczny |
| Et | grupa etylowa |
| EtOH | etanol |
| G1 | katalizator Grubbsa I generacji |
| G2 | katalizator Grubbsa II generacji |
| GC | chromatografia gazowa |
| Ind | grupa indenylidowa |
| IR | spektroskopia w podczerwieni |
| <i>J</i> | stała sprzężenia |
| HPLC | wysokosprawna chromatografia cieczowa |

| | |
|-------------------|---|
| H1 | katalizator Hoveydy I generacji |
| H2 | katalizator Hoveydy I generacji |
| KHMDS | <i>bis</i> (trimetylosililo)amidek potasu |
| m | multiplet |
| Me | grupa metylowa |
| MeOH | metanol |
| Mes | grupa mezytylowa; 2,4,6-trimetylofenylowa |
| MS | spektrometria mas |
| NMR | magnetyczny rezonans jądrowy |
| Ph | grupa fenylowa |
| <i>i</i>Pr | grupa izopropylowa |
| PTSA | kwask <i>p</i> -toluenosulfonowy |
| równ. | równoważnik |
| s | singlet |
| t | triplet |
| TBAB | bromek tetrabutylamoniowy |
| TFA | kwask trifluorooctowy |
| THF | tetrahydrofuran |
| TLC | chromatografia cienkowarstwowa |
| Ts | grupa tosylowa |
| q | kwartet |
| t.t. | temperatura topnienia |

Wstęp i cel pracy

Reakcja metatezy olefin znajduje coraz szersze zastosowanie w syntezie organicznej. Odkrycie dobrze zdefiniowanych katalizatorów umożliwia przeprowadzenie wielu złożonych transformacji chemicznych. Poszukiwanie efektywniejszych prekursorów metatezy o lepszym profilu aplikacyjnym stanowi ciągle wyzwanie dla badaczy. Wśród modyfikowanych kompleksów dużą popularnością cieszą się rutenowe katalizatory typu Hoveydy II generacji, przede wszystkim ze względu na ich trwałość. Związki te mogą być wyodrębnione z mieszaniny reakcyjnej przy pomocy chromatografii kolumnowej, stosując nieosuszone i nieodtlenione rozpuszczalniki. Głównym celem badań ostatnich lat była synteza katalizatorów Hoveydy II umożliwiających otrzymanie zatłoczonych sterycznie olefin oraz produktów z wysoką *E*- lub *Z*-stereoselektywnością.

Włączając się nurt badań nad nowymi katalizatorami metatezy typu Hoveydy II generacji zasadniczym celem mojej pracy było otrzymanie nowych kompleksów o lepszym profilu aplikacyjnym i większej stereoselektywności. Ze względu na występowanie specyficznych efektów stereoelektronowych w układzie chroman-6-olu została zaplanowana synteza katalizatorów zawierających ligandy karbenowe pochodzące od: α -tokoferolu oraz jego związku modelowego. Celem była również modyfikacja katalizatora polegająca na usztywnieniu części benzyliденowej poprzez zastąpienie 2-izopropoksystryenu pochodnymi 2*H*-chromenu. Zaplanowana została również synteza kompleksów zawierających karben *N*-heterocykliczny, w którym podstawniki *N*-arylowe zostałyby połączone fragmentem polieterowym. Taka „obejma” przypuszczalnie mogłaby wywierać wpływ na orientację przestrzenną podstawników podczas tworzenia się przejściowego układu metalacyklobutanowego.

Ważnym celem mojej pracy było określenie profilu reakcyjnego nowych katalizatorów w modelowych reakcjach metatezy, porównanie ich z kompleksami handlowo dostępnymi oraz zastosowanie w syntezie potencjalnego proleku - glikokoniugatu α -tokoferolu.

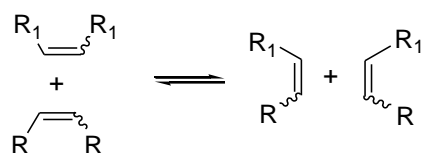
Synteza nowych katalizatorów typu Hoveydy II generacji wiąże się ze stosowaniem drogich kompleksów jako prekursorów. Celem mojej pracy było opracowanie tańszej, wydajnej metody otrzymywania tych kompleksów wychodząc z prostych rutenowych substratów, np. chlorku rutenu(III).

I. Część literaturowa

1. Metateza olefin

1.1. Wstęp

W uzasadnieniu werdyktu komisji noblowskiej w sprawie przyznania nagrody w dziedzinie chemii w 2005 roku możemy przeczytać, że laureaci sprawili, że metateza stała się jedną z najważniejszych reakcji chemii organicznej^[1]. Do szczęśliwców uhonorowanych przez Szwedzką Akademię Nauk należą: Robert H. Grubbs, Richard R. Schrock oraz Yves Chauvin^[1]. Nagrodzeni naukowcy przyczynili się do rozwoju metatezy, która jest z reguły definiowana jako katalityczny proces wymiany wiązań podwójnych pomiędzy atomami węgla, lub inaczej: proces (pozornej) wewnątrz lub międzycząsteczkowej wymiany atomów węgla pomiędzy parą wiązań podwójnych (Schemat 1). Na podkreślenie zasługuje też fakt, że procesy metatetyczne mogą być prowadzone w łagodnych warunkach, nie wymagają wysokich temperatur ani ciśnienia^[2].



Schemat 1. Metateza olefin.

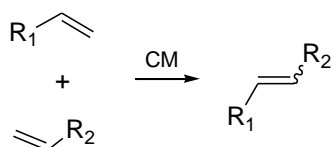
Metateza jest reakcją odwracalną, ponieważ wszystkie jej etapy są odwracalne. W większości przypadków jednak równowaga reakcji przesunięta jest w kierunku tworzenia produktów. Jest to spowodowane usuwaniem wydzielającego się lotnego alkenu (zazwyczaj etylenu) ze środowiska reakcji^[2].

Reakcja metatezy olefin została odkryta w połowie lat pięćdziesiątych XX wieku przy okazji badań nad innymi zagadnieniami. Pierwszym opisanym przykładem była polimeryzacja norbornenu przeprowadzona w firmie Du Pont podczas badań nad rozszerzeniem zakresu zastosowań polimeryzacji typu Zieglera^[3]. W 1967 r. Calderon jako pierwszy użył terminu „metateza olefin”^[4]. Olbrzymi potencjał syntetyczny tej reakcji pozostawał niewykorzystany przez lata. Początkowo, jako katalizatory stosowano układy, takie jak: $\text{TiCl}_4/\text{AlEt}_3$, $\text{MoCl}_5/\text{AlEt}_3$, $\text{WCl}_6/\text{AlEt}_3$ ^[5] lub $\text{Mo}(\text{CO})_6/\text{Al}_2\text{O}_3$ ^[6]. Ze względu na ich niski koszt i prostą syntezę, zajmowały one ważne miejsce w przemysłowym wykorzystaniu metatezy olefin np. w procesie SHOP (Shell Higher Olefin Process)^[7]. Umożliwiały efektywny przebieg polimeryzacji metatetycznej z otwarciem pierścienia (ROMP) i metatezy

krzyżowej (CM). Jednak ich użyteczność była ograniczona ze względu na konieczność stosowania wysokich temperatur i mocnych kwasów Lewisa.

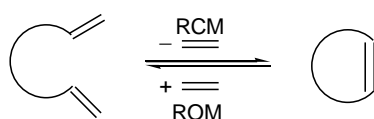
Metateza olefin jest pojęciem, określającym szereg typów reakcji, które spełniają wymagania podanej wyżej definicji. Wyróżniamy następujące rodzaje metatezy^[2]:

a) metateza krzyżowa (*ang.* Cross Metathesis - **CM**):



b) reakcja cykliczacji metatetycznej (*ang.* Ring Closing Metathesis - **RCM**)

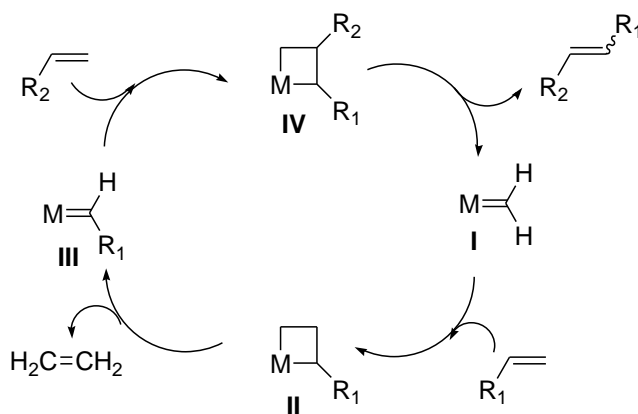
c) metateza z otwarciem pierścienia (*ang.* Ring Opening Metathesis - **ROM**)



Ponadto bardzo ważne miejsce w przemyśle zajmują: polimeryzacja z otwarciem pierścienia (*ang.* Ring Opening Metathesis Polymerization – **ROMP**) oraz polimeryzacja acyklicznych dienów (*ang.* Acyclic Diene Metathesis – **ADMET**). Interesującą reakcją z syntetycznego punktu widzenia jest metateza **enyn**, polegająca na reakcji alkenu z alkinem, w wyniku której otrzymywane są dieny ze sprzężonym układem wiązań podwójnych (nie powstaje wówczas żaden produkt uboczny np. etylen).

1.2. Mechanizm reakcji metatezy

Yves Chauvin wraz ze studentem Jean-Louisem Herissonem zaproponowali mechanizm reakcji metatezy^[8].



Schemat 2. Mechanizm reakcji metatezy.

Został on przedstawiony na schemacie 2. Zgodnie z nim substrat $\text{R}_1\text{-CH=CH}_2$ reaguje z wytworzonym z prekatalizatora w środowisku reakcji kompleksem **I** tworząc

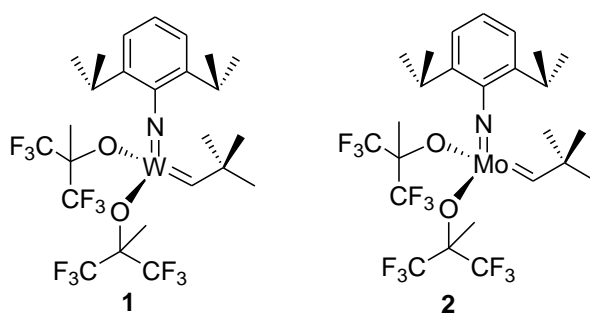
metalacyklobutan **II**. Kompleks ten ulega rozpadowi na etylen i metalokarben **III**, który reaguje z kolejną olefiną $R_2-CH=CH_2$. Utworzony metalacyklobutan **IV** rozpada się na produkt $R_1-CH=CH_2-R_2$ i wyjściowy karben **I**, będący właściwym katalizatorem tej reakcji. Mimo dużych osiągnięć, metateza w dalszym ciągu przejawia pewne braki. Należą do nich m.in. niedostateczna kontrola stereochemii *E/Z* tworzących się olefin czy mniejsza skuteczność w syntezie sterycznie zatłoczonych wiązań podwójnych. Z tego powodu w dalszym ciągu trwają prace nad udoskonaleniem układów katalitycznych oraz projektowaniem nowych katalizatorów o lepszym profilu aplikacyjnym.

2. Katalizatory metatezy

2.1. Dlaczego ruten?

Do inicjowania metatezy olefin może służyć wiele układów katalitycznych zarówno homo- jak i heterogenicznych. Układy te oparte są na metalach przejściowych zawierających niecałkowicie zapełnione orbitale 3d, 4d lub 5d, takich jak: tytan, tantal, wolfram, molibden, ren i ruten. Kompleksy tych metali są wykorzystywane do reakcji metatezy jako katalizatory^[9].

Grupy funkcyjne obecne w substracie, a także tlen lub woda obecne w układzie reakcyjnym, mogą wpływać na aktywność katalizatorów. Czynniki te mogą reagować z centrum aktywnym metalu, w wyniku czego następuje częściowa lub całkowita utrata właściwości katalitycznych. Mogą także konkurować z wiązaniem podwójnym w koordynacji do jonu metalu. Dlatego substraty stosowane w reakcjach nie mogą posiadać grup funkcyjnych, w stosunku do których powinowactwo katalizatora jest wyższe niż do wiązania podwójnego węgiel-węgiel. Aktywność kompleksów rutenu wobec wiązania C=C przewyższa ich reaktywność w stosunku do większości grup funkcyjnych^[2]. Dzięki wysokiej reaktywności katalizatorów rutenowych wobec olefin, a także znacznej tolerancji wobec tlenu i wilgoci, są one najczęściej stosowane w reakcjach metatezy. W kolejnych rozdziałach omówione zostaną kompleksy rutenowe, jednakże nie sposób tu nie wspomnieć o katalizatorach: wolframowym **1**^[10-13] i molibdenowym **2**^[14-17] opracowanych przez Schrocka w latach 90 ubiegłego stulecia (rys. 1). Charakteryzowały się one bardzo wysoką aktywnością, nie wymagały używania kwasów Lewisa, co sprawiło, że jako pierwsze znalazły szersze zastosowanie w syntezie organicznej. Wadą tych katalizatorów jest ich m. in. nietrwałość.



Rysunek 1. Katalizatory Schrocka.

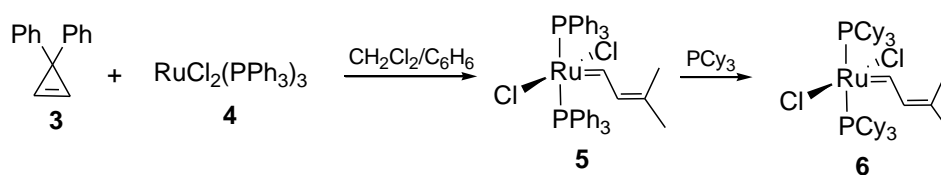
2.2. Rutenowe katalizatory metatezy

Pierwszym rutenowym katalizatorem metatezy był trichlorek rutenu ($\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) zastosowany do reakcji polimeryzacji cyklobutenów^[18]. Jednakże reakcja ta była poprzedzona

długim czasem inicjacji. Uwodniony tosyłan rutenu $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{OTs})_2$ inicjował reakcję ROMP norbornenu, 7-oksatorbornenu, monomerów norbornadienu oraz szeregu jego pochodnych. Produkty tych reakcji otrzymywano z bardzo dobrymi wydajnościami, niską polidispersją i dużymi masami cząsteczkowymi^[19]. Jednakże związki te nie były typowymi katalizatorami metatezy olefin, ponieważ w mieszaninach reakcyjnych nie zidentyfikowano kompleksów karbenowych lub rutenacyklobutanowych. Nie ustalono także ich struktury^[20]. Stosowanie dobrze zdefiniowanych katalizatorów jest wymagane do otrzymania związków o żądanej, ściśle określonej strukturze. Według Pietraszuka^[9] charakteryzują się one tym, że:

- są wystarczająco stabilne, aby można było je scharakteryzować za pomocą metod spektroskopowych i rentgenostrukturalnych,
- pod względem stopnia utlenienia i sfery koordynacyjnej ligandów przypominają indywidua uczestniczące w cyklu katalitycznym,
- umożliwiają kontrolę i obserwację tworzących się produktów pośrednich^[9].

Przełom w badaniach nad dobrze zdefiniowanymi (o dobrze ustalonej strukturze) katalizatorami rutenowymi nastąpił, gdy Grubbs i wsp. zastosowali 3,3-dipodstawiony cyklopropan **3** jako prekursor karbenu. W wyniku przyłączenia tego związku do $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (**4**) otrzymano katalizator **5** (schemat 3), czyli pierwszy, dobrze zdefiniowany, aktywny w reakcjach metatezy alkilidenu kompleks rutenu^[21]. Działając na kompleks **5** tricykloheksylofosfiną otrzymano kompleks **6**^[22].

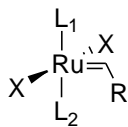


Schemat 3. Synteza katalizatora katalizatora alkilidenu **6**.

Kompleks **5** okazał się aktywny jako katalizator tylko w reakcjach ROMP bogato elektronowych cykloolefin i o silnych naprężeniach pierścienia^[21]. Katalizator **6** był pierwszym kompleksem aktywnym wobec olefin niecyklicznych^[22]. Ponadto obydwa były stabilne wobec powietrza, wilgoci i wielu grup funkcyjnych.

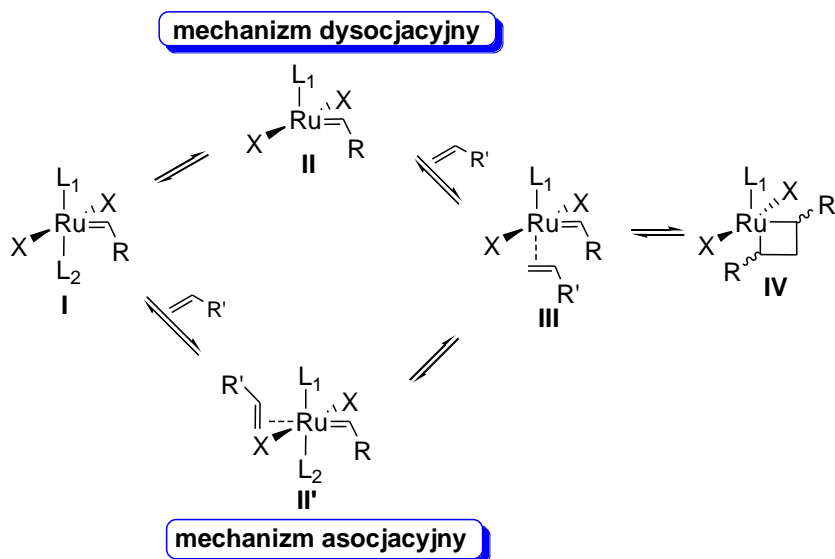
Katalizatory rutenowe, których przykładem jest **6** można najogólniej opisać wzorem przedstawionym na rysunku 2. Jest to 16-elektronowy kompleks rutenu, który jest

prekatalizatorem reakcji metatezy*. Metalacyklobutan, przedstawiony na schemacie 2 tworzy się z 14-elektronowego kompleksu właściwego **I** (schemat 2, str.22).



Rysunek 2. Wzór ogólny (pre)katalizatora rutenowego.

W literaturze można znaleźć dwa główne mechanizmy inicjacji katalizatora: asocjacyjny i dysocjacyjny (schemat 4).



Schemat 4. Porównanie mechanizmów inicjacji.

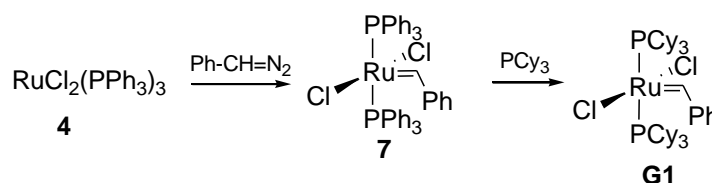
Zgodnie z mechanizmem dysocjacyjnym, na początku dochodzi do oddysocjowania liganda (najczęściej fosfiny) od (pre)katalizatora **I** i utworzenia 14-elektronowego kompleksu **II**. Olefina wiąże się koordynacyjnie z tym kompleksem, w wyniku czego tworzy się indywiduum **III**, które następnie może utworzyć metalacyklobutan **IV**. Według mechanizmu asocjacyjnego pierwszym etapem jest koordynacja olefiny do kompleksu **I** i utworzenie 18-elektronowego związku **II'**. Wówczas dopiero dochodzi do dysocjacji liganda i utworzenia kompleksu **III** (schemat 4). Zarówno badania kinetyczne^[23-25], jak i teoretyczne^[26] przemawiają za mechanizmem dysocjacyjnym w przypadku zawierających ligand fosfinowy katalizatorów Grubbsa. Do 2008 r. również przypisywano ten mechanizm katalizatorom Hoveydy. Jednakże badania kinetyczne Grubbsa i Vougioukalakisa^[27] sugerują mechanizm asocjacyjny, w przypadku kompleksów nie zawierających liganda fosfinowego. Problem ten

* W rozprawie będę używała określenia „katalizator” dla 16-elektronowych kompleksów rutenu.

jest wciąż przedmiotem wielu badań i dyskusji. Z tego też względu zostanie szerzej omówiony w podrozdziale 2.2.2.

2.2.1. Katalizatory Grubbsa: pierwszej i drugiej generacji

Zastosowanie pochodnych diazowych jako prekursorów karbenów umożliwiło otrzymanie w 1995 roku katalizatora Grubbsa pierwszej generacji (**G1**), obecnie jednego z najpopularniejszych kompleksów używanych w reakcji metatezy (Schemat 5).

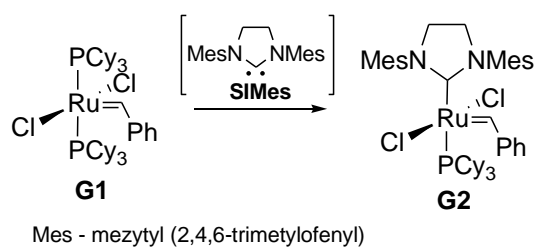


Schemat 5. Synteza katalizatora Grubbsa I generacji.

Kompleks ten wykazuje dużą tolerancję wobec grup funkcyjnych. Do jego zalet można zaliczyć również łatwość przechowywania, względną stabilność na powietrzu i wobec wilgoci. Charakteryzuje się on dość wysoką aktywnością katalityczną zasadniczo we wszystkich rodzajach metatezy. Kompleks **G1** jest efektywnym katalizatorem metatezy krzyżowej, reakcji cyklizacji metatetycznej prowadzącej do otrzymania różnej wielkości pierścieni karbo- i heterocyklicznych^[28], jak również związków makrocyklicznych^[28]. Katalizuje on reakcję cyklizacji metatetycznej enynów oraz metatezę krzyżową alken-alkin. Jest również stosowany w reakcjach polimeryzacji: ADMET^[28], ROMP^[29, 30] oraz żyjącej polimeryzacji norbornenów^[28]. Jego wadą jest to, że nie katalizuje metatezy krzyżowej ze związkami α,β -nienasyconymi^[31], reakcji prowadzących do otrzymania produktów silnie zatłoczonych przy wiązaniu podwójnym^[32, 33] oraz reakcji z fluorowanymi olefinami^[34].

Od czasu odkrycia katalizatora Grubbsa I generacji znacznie wzrosło zainteresowanie reakcją metatezy, jako ważnym narzędziem w syntezie organicznej. W celu poprawy aktywności katalizatorów Grubbs i wsp. prowadzili badania, które wykazały, że skuteczna jest wymiana jednego liganda tricykloheksylofosfinowego na bardziej zasadowy, rozbudowany przestrzennie *N*-heterocykliczny ligand karbenowy (NHC)*. W ten sposób w 1999 roku Grubbs otrzymał kompleks, zwany katalizatorem Grubbsa II generacji (**G2**)^[35, 36]. Otrzymuje się go poprzez reakcję między katalizatorem Grubbsa I i źródłem trwałego karbenu NHC (Schemat 6)^[36].

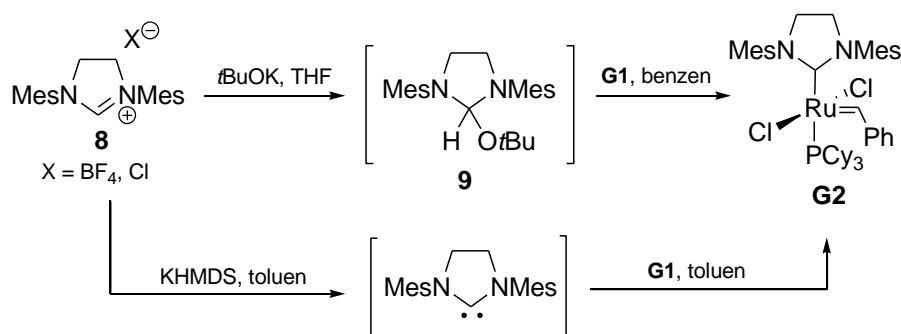
* *N*-heterocykliczne ligandy karbenowe zostaną szerzej omówione w rozdziale 4.



Schemat 6. Synteza katalizatora Grubbsa II generacji.

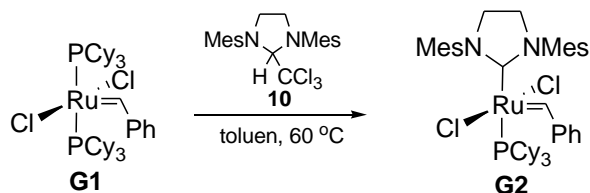
Źródłem karbenu NHC mogą być:

- a) Sole imidazolidynowe **8**, które ulegają deprotonowaniu za pomocą silnej zasady. Przykładem może być otrzymanie adduktów alkoksylowych **9** w reakcji soli z *t*BuOK^[35] (i reakcja adduktu z katalizatorem **G1**) czy synteza karbenu *in situ* w wyniku reakcji związku **8** z KHMDS^[37] (schemat 7).



Schemat 7. Otrzymywanie katalizatora **G2**.

- b) Trwałe addukty NHC (które zostaną szerzej omówione w rozdziale 4), np. trwałe addukt chloroformowy **10**^[38], który pod wpływem temperatury rozkłada się na wolny karben i chloroform (schemat 8).



Schemat 8. Synteza kompleksu **G2** w oparciu o reakcję z adduktem chloroformowym.

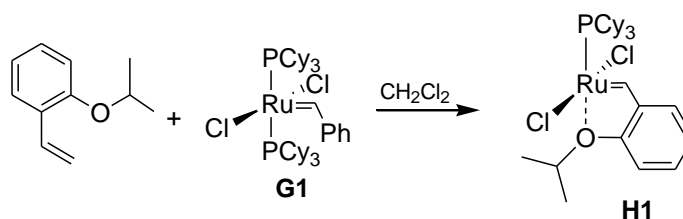
Katalizatory zawierające ligand NHC są zwyczajowo nazywane katalizatorami drugiej generacji. *N*-heterocykliczny karben wiąże się z rutenem silniej niż ligand PCy₃, co

skuteczniej chroni katalizator przed rozpadem^[39]. Wiązanie Ru-C (atom węgla C2 karbenu NHC) uznawane jest za pojedyncze, ze względu na silne właściwości σ -donorowe i słabe π -akceptorowe. W kompleksie zachowana jest struktura zniekształconej piramidy kwadratowej^[40].

Katalizator **G2** charakteryzuje się znaczną trwałością, odpornością na wilgoć, powietrze oraz tolerancją wobec wielu grup funkcyjnych. Poza tym wykazują dużo wyższą aktywność niż katalizator Grubbsa pierwszej generacji. Kompleks **G2** pozwala otrzymywać produkty reakcji cyklizacji metatetycznej z trój- i czteropodstawionym wiązaniem podwójnym^[35, 36, 41-43], katalizuje ROMP cykloolefin o niskich naprężeniach pierścienia^[44]. Jest on również efektywny w reakcjach z wieloma olefinami α,β -nienasyconymi^[45, 46]. Na tym jednak polu jego aktywność nie zawsze jest wystarczająca (np. reakcja z akrylonitrylem)^[47]. Zarówno katalizator **G1**, jak i **G2** są związkami dostępnymi handlowo.

2.2.2. Katalizatory Hoveydy pierwszej i drugiej generacji

Hoveyda i wsp. prowadząc badania nad mechanizmem reakcji metatezy pochodnych styrenów katalizowanych kompleksami rutenu, zauważyli, że reakcje ROMP katalizowane kompleksem Grubbsa I przebiegały z niewielką wydajnością (ok. 2%), gdy w układzie reakcyjnym obecny był 2-izopropoksystryren. Doszli więc oni do wniosku, że wytłumaczeniem tego zjawiska, może być powstawanie w środowisku reakcji kompleksu, który został nazwany katalizatorem Hoveydy pierwszej generacji (**H1**)^{*[48]}.

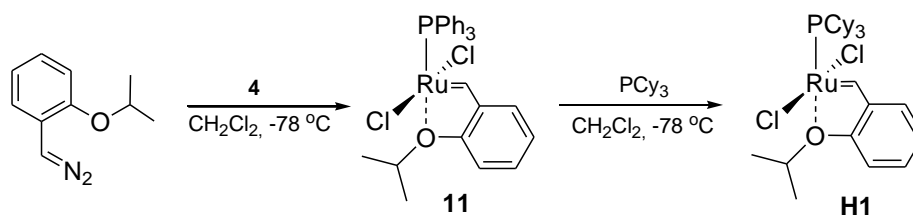


Schemat 9. Próba ROMP w obecności 2-izopropoksystryrenu.

W wyniku przeprowadzonej przez Hoveydę i wsp. reakcji między równomolowymi ilościami 2-izopropoksystryrenu z kompleksem **G1** został otrzymany katalizator **H1** z wydajnością 67% (schemat 9)^[49]. Ze względu na niepraktyczne wykorzystanie kompleksu **G1** w dalszej kolejności opracowano dwuetapową metodę syntezy związku **H1**, obejmującą w pierwszym etapie reakcję 2-izopropoksyfenyldiazometanu z handlowo dostępnym $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (**4**),

*Katalizator ten w literaturze często określany jest jako „katalizator Hoveydy-Grubbsa” – dla przejrzystości pracy będę używać określenia „katalizator Hoveydy”.

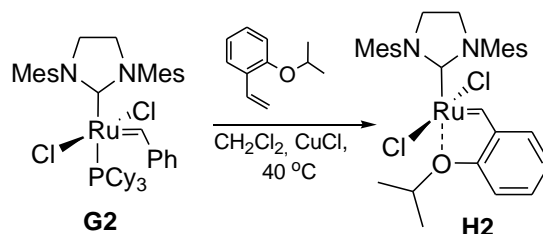
a w etapie następnym wymianę liganda trifenylfosfinego w kompleksie **11** na tricykloheksylofosfinowy (Schemat 10).



Schemat 10. Synteza katalizatora Hoveydy I.

Katalizator **H1** charakteryzuje się wysoką stabilnością i tolerancją wobec wielu grup funkcyjnych. Po reakcji katalizator może być odzyskany za pomocą chromatografii kolumnowej i użyty ponownie w syntezie. Inicjuje on cyklizację metatetyczną prowadzącą do powstania związków karbo- lub heterocyklicznych. Wykazuje ponadto aktywność katalityczną w polimeryzacji metatetycznej z otwarciem pierścienia cykloolefin. Odznacza się jednak małą aktywnością w reakcjach metatezy krzyżowej i cyklizacji metatetycznej substratów sterycznie zatłoczonych przy wiązaniu podwójnym^[50].

Katalizator Hoveydy pierwszej generacji nie wykazywał odpowiedniej aktywności. Postanowiono więc go zmodyfikować wprowadzając trwały ligand NHC w miejsce tricykloheksylofosfiny. W taki sposób grupa Hoveydy w 1999 roku otrzymała katalizator Hoveydy drugiej generacji **H2**^[51]. Pierwsza metoda syntezy tego związku polegała na reakcji katalizatora Grubbsa II z izopropoksystyrenem. Otrzymano katalizator **H2** z wydajnością 85% (Schemat 11). Analiza rentgenostrukturalna wykazała zachowanie struktury zniekształconej piramidy kwadratowej, charakterystycznej dla kompleksów Grubbsa^[40].

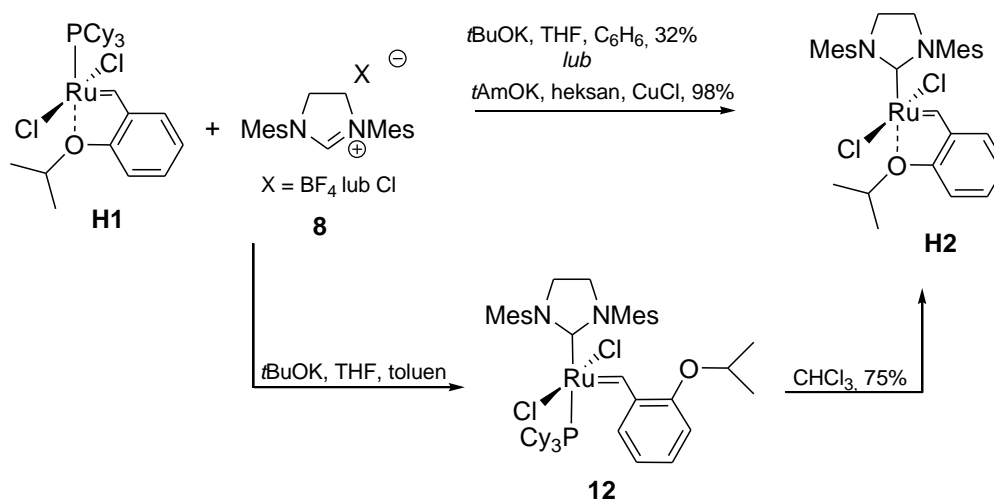


Schemat 11. Synteza katalizatora Hoveydy II generacji.

Katalizator Hoveydy II charakteryzuje się wysoką efektywnością w reakcji metatezy krzyżowej z olefinami zawierającymi grupy elektronoakceptorowe, takimi jak np. akrylonitryl. Wykazuje on aktywność katalityczną w reakcjach cyklizacji metatetycznej oraz

metatezy z otwarciem pierścienia^[52]. Katalizatory Hoveydy charakteryzują się wyższą trwałością niż katalizatory Grubbsa, jednak wiąże się to z ich obniżoną reaktywnością w wielu reakcjach. Przyczyną wyjątkowych właściwości katalizatora **H2** jest fakt, że związek ten nie zawiera liganda fosfinowego, który jest uwalniany fosfiny podczas etapu inicjacji. Ligand tricykloheksylofosfinowy rywalizując z substratem o dostęp do kompleksu karbenowego, hamuje aktywność katalizatora w reakcji metatezy. Brak liganda tricykloheksylofosfinowego pozwala katalizatorowi Hoveydy drugiej generacji na efektywne przeprowadzenie reakcji metatezy krzyżowej, nawet z ubogimi elektronowymi olefinami^[24].

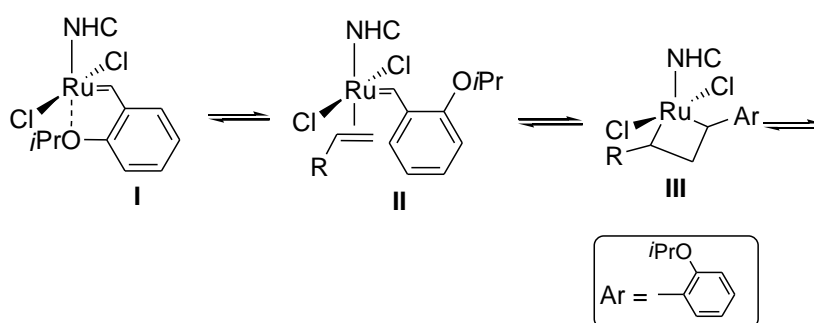
Katalizator **H2** może być również otrzymany z katalizatora Hoveydy I generacji poprzez działanie na kompleks fosfinowy **H1** prekursorem karbenu w obecności silnej zasady (Schemat 12). Stosując *tert*-butanolan potasu do deprotonowania soli imidazolinowej **8b** (X = BF₄⁻) Hoveyda i wsp. otrzymali pożądany kompleks drugiej generacji z 32% wydajnością^[51]. Blechert i wsp. zidentyfikowali produkt pośredni **12** tworzący się w wyniku reakcji **8a** (X = Cl⁻) z *t*BuOK. Wprowadzili drugi etap do syntezy katalizatora, tj. przekształcenie **12** w **H2** poprzez działanie chloroformem. Umożliwiło to poprawę wydajności (75% po 2 etapach)^[52]. Grela i wsp. zmodyfikowali procedurę przez zastosowanie *tert*-amylanu potasu w obecności chlorku miedzi(I)^[53], podwyższając wydajność syntezy katalizatora **H2** do 98%



Schemat 12. Otrzymywanie katalizatora **H2**.

Katalizatory Hoveydy I i II generacji są związkami dostępnymi handlowo. Kompleksy **H2** oraz **G2** są najczęściej stosowanymi katalizatorami metatezy olefin w syntezie totalnej^[54-56].

Mechanizm zaproponowany przez Hoveydę był uznawany za prawidłowy przez wiele lat^[50]. Wyróżnić można w nim trzy etapy: inicjacji, propagacji i terminacji. W pierwszym następuje odejście grupy izopropoksyłowej z uwolnieniem aktywnego 14-elektronowego centrum na atomie rutenu, do którego przyłącza się olefina z utworzeniem w następnym etapie układu metalacyklobutanowego ulegającego dalej cyklorewersji i rozpadowi (schemat 2, str. 22). Wcześniej zakładano, że pod koniec cyklu katalitycznego odtwarza się wyjściowa struktura katalizatora. Obecnie jednak coraz częściej mechanizm ten bywa kwestionowany. Plenio i wsp. wykorzystując technikę UV-VIS stwierdzili, że ligand benzylidenowy nie koordynuje ponownie do atomu rutenu po zakończeniu reakcji^[57].



Schemat 13. Mechanizm inicjacji katalizatorów Hoveydy II.

Kompleks **I** (katalizator Hoveydy II) jest aktywowany przez olefinowy substrat, tworząc **II** (schemat 13). Etap ten może zachodzić według asocjacyjnego, dysocjacyjnego (omówione zostały przy schemacie 4, str. 26) bądź też wymiennego (*interchange*) mechanizmu inicjacji. Według mechanizmu wymiennego olefina wypiera fragment izopropoksyłowy z kompleksu i jednocześnie koordynuje z atomem rutenu (**II**), przekształcając się w strukturę rutenacyklobutanową (**III**) i wchodzi w dalszy cykl przemian. Przemawiać mogą za tym badania Dorty^[58] i Grubbsa^[59], którzy wykazali, że w przypadku bardzo dużego stężenia substratu olefinowego katalizatory typu Hoveydy są wyjątkowo efektywne w reakcjach RCM. Za pomocą badań kinetyki reakcji Plenio udowodnił, że reakcja substratu olefinowego z katalizatorem jest etapem decydującym o szybkości reakcji. Charakter odchodzącego eteru i reagującej olefiny (również jej stężenie) mają wpływ na szybkość inicjacji^[60]. W świetle najnowszych badań nie ma możliwości odzyskiwania katalizatora biorącego udział w cyklu katalitycznym, jak to proponowali Hoveyda i wsp.^[50], a obserwowany „odzysk” to nadmiar katalizatora nie uczestniczącego w reakcji^[57].

Badanie samego etapu inicjacji wciąż pozostaje przedmiotem wielu badań. W przypadku katalizatorów typu Grubbsa sprawa wydaje się być prosta, ponieważ teoretyczne i doświadczalne badania wskazują na dysocjacyjny charakter inicjacji. Z kolei w przypadku

katalizatorów Hoveydy problem wydaje się bardziej złożony. Grubbs i Vougioukalakis^[27] zasugerowali asocjacyjny mechanizm, w celu podkreślenia różnicy w sposobie inicjacji w porównaniu do katalizatorów typu Grubbsa, Asworth i wsp.^[61] posługując się obliczeniami teoretycznymi DFT i wynikami Plenio i wsp.^[60] zaproponowali mechanizm wymienny (schemat 13, etap inicjacji **I** → **II**), w którym koordynacja reagującej olefiny następuje jednocześnie z dysocjacją chelatującej grupy alkoksylowej. Plenio i wsp.^[62] dodatkowo stwierdzili, że aktywacja może zachodzić zarówno według mechanizmu dysocjacyjnego, jak i wymiennego. Dominujący mechanizm jest zależny od właściwości sterycznych i elektronowych katalizatora i reagującego alkeny, jak również stężenia substratu. Sodupe i wsp.^[63] przy pomocy teoretycznych obliczeń potwierdzili hipotezę Plenio. W ostatnim czasie pojawiła się publikacja pokazująca silny związek pomiędzy budową liganda NHC a rodzajem odchodzącej grupy benzyliidowej^[64].

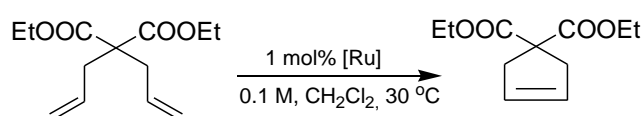
2.2.3. Porównanie reaktywności rutenowych katalizatorów Grubbsa i Hoveydy

Ritter^[65] opracował system kilku modelowych reakcji: RCM, CM i ROMP, w których porównał między sobą aktywność katalizatorów handlowo dostępnych. Przy takim zestawieniu zarysowują się ograniczenia badanych kompleksów, do których należy przede wszystkim niedostateczna reaktywność w przypadku metatezy zatłoczonych olefin i niemożliwość uzyskania jednego, pożądanego izomeru *E* lub *Z*.

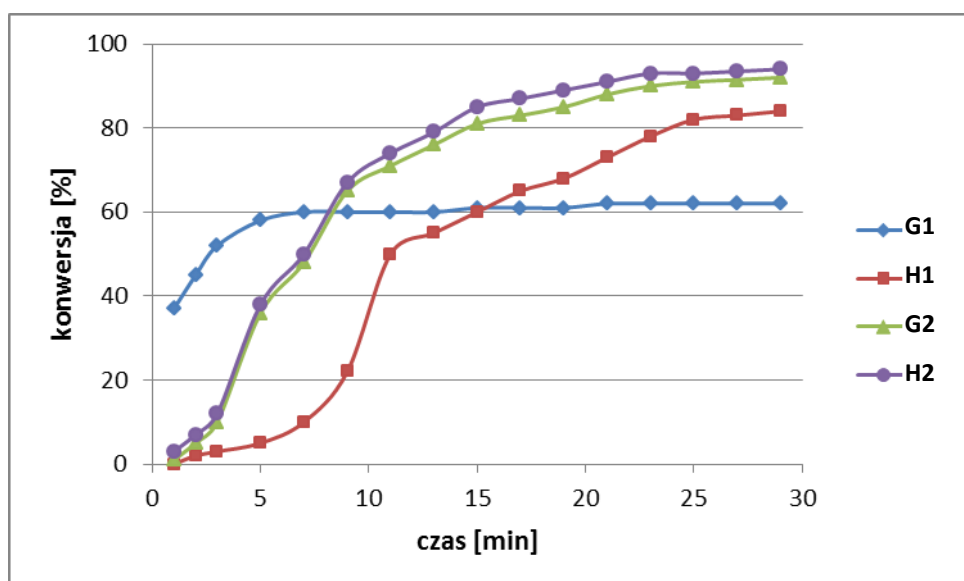
a) Reakcja cyklizacji metatetycznej (RCM)

RCM prowadząca do powstania dwupodstawionego wiązania podwójnego

Reakcje cyklizacji metatetycznej, prowadzące do powstania dwupodstawionego alkeny, są najłatwiejsze do przeprowadzenia, w porównaniu do tych, które prowadzą do alkenów bardziej podstawionych alkenów. Na przykładzie tej reakcji widać wyraźne różnice między katalizatorami pierwszej i drugiej generacji. Na wykresie 1 zostało przedstawione porównanie szybkości modelowej reakcji cyklizacji metatetycznej diallilomalonianu dietylu przy zastosowaniu katalizatorów: Grubbsa I i II generacji i Hoveydy I i II generacji (Schemat 14).



Schemat 14. RCM diallilomalonianu dietylu.

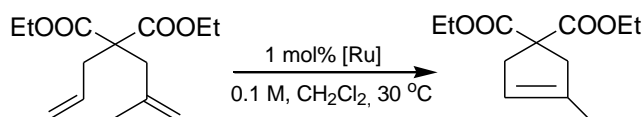


Wykres 1. Porównanie katalizatorów Grubbsa i Hoveydy I i II generacji w RCM diallilomalonianu dietylu.

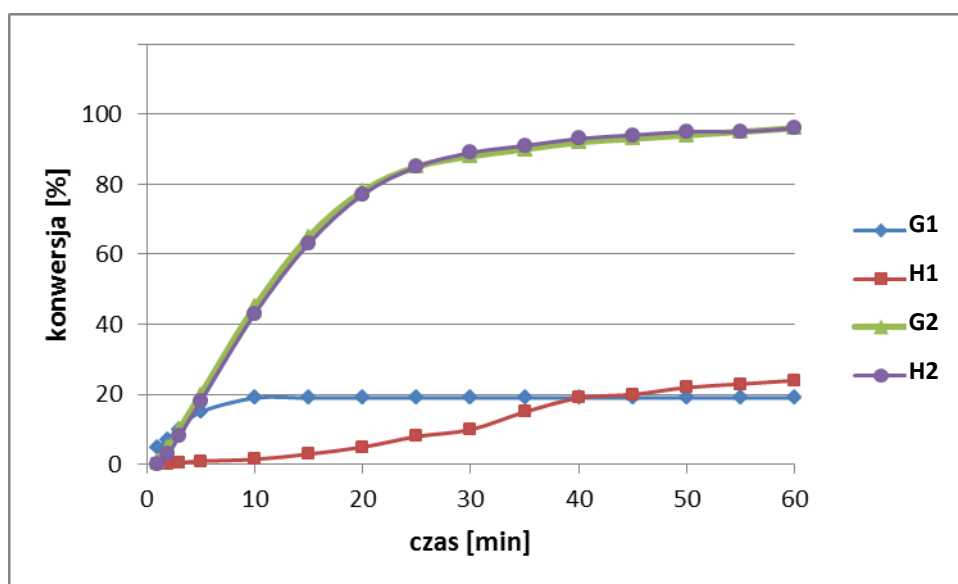
Na podstawie wykresu 1 można zauważyć, że katalizatory drugiej generacji wykazują podobną aktywność, sięgającą 100%. W przypadku katalizatora **G1** w początkowym okresie szybko wzrasta konwersja, następnie szybkość reakcji nagle zwalnia i ostatecznie prowadzi jedynie do 60% konwersji. Zaś w przypadku katalizatora **H1** następuje powolna inicjacja, ale z biegiem czasu procent konwersji rośnie, osiągając 86% po 30 minutach^[65].

RCM prowadzące do powstania trójpodstawionego wiązania podwójnego

Ze względu na większe zatłoczenie przy wiązaniu podwójnym, reakcja cyklizacji metatetycznej prowadząca do powstania trójpodstawionego alkeny jest trudniejsza w realizacji niż ta prowadząca do dwupodstawionego alkeny. Reaktywność katalizatorów porównano na przykładzie reakcji RCM allilo-2-metyloallilomalonianu dietylu (schemat 15). Wyniki zestawiono na wykresie wykresie 2.



Schemat 15. RCM allilo-2-metyloallilomalonianu dietylu.



Wykres 2. Porównanie katalizatorów Grubbsa i Hoveydy I i II generacji w RCM allilo-2-metyloallilomalonianu dietylu.

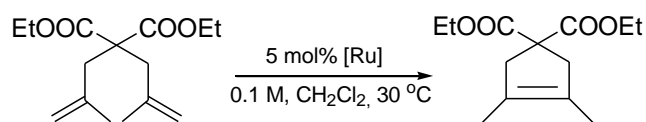
Katalizatory pierwszej generacji inicjują powyższą reakcję, jednak prowadzą do niewielkiego procentu konwersji, zaś katalizatory drugiej generacji wykazują dużą aktywność, dając 95% konwersji po 1 godzinie^[65].

RCM prowadzące do powstania czteropodstawionego wiązania podwójnego

Reakcje cyklizacji metatetycznej prowadzące do powstania czteropodstawionego alkeny są o najtrudniejsze z omawianych ze względu na większe zatłoczenie steryczne. Wymagają one dużego stężenia katalizatora. Reakcje tego typu stanowią wyzwanie do ciągłego poszukiwania aktywniejszych katalizatorów. W Tabeli 1 przedstawiono stopień konwersji uzyskany przy zastosowaniu handlowo dostępnych katalizatorów, otrzymany w wyniku reakcji przedstawionej na Schemacie 16.

Tabela 1. Porównanie aktywności katalizatorów Grubbsa i Hoveydy I i II generacji w RCM dimetyloallilomalonianu dietylu.

| katalizator | konwersja |
|-------------------|-----------|
| Grubbs I | 0% |
| Hoveyda I | 0% |
| Grubbs II | 17% |
| Hoveyda II | 6% |



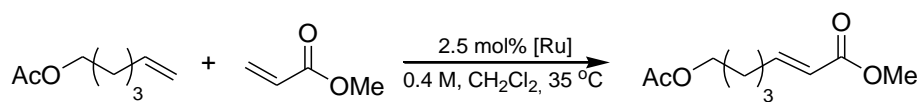
Schemat 16. RCM dimetyloallilomalonianu dietylu.

W tabeli 1 można zauważyć, że stopień konwersji, nawet przy zastosowaniu katalizatorów drugiej generacji, jest niewielki^[65].

b) Metateza krzyżowa (CM)

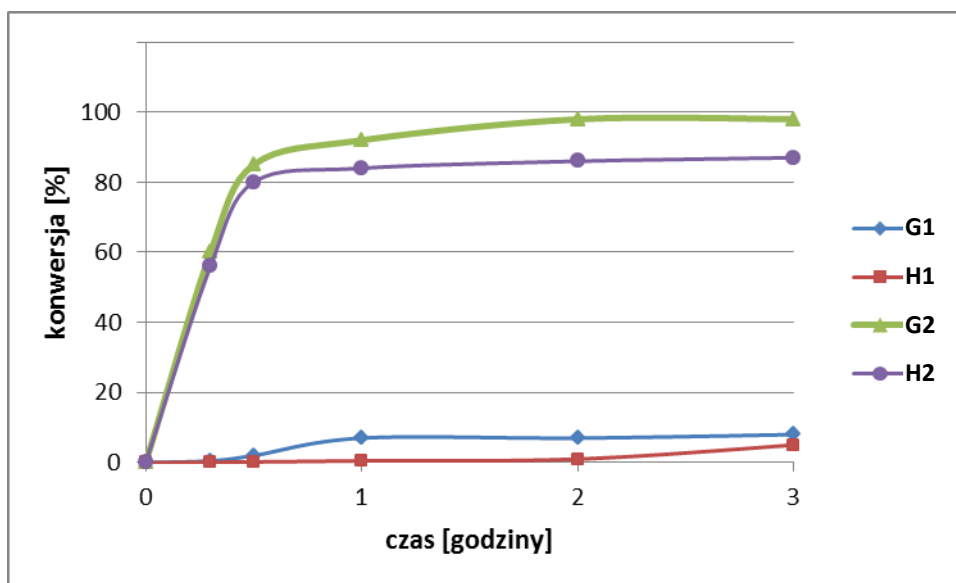
Metateza krzyżowa (CM) jest międzycząsteczkową reakcją wymiany dwóch alkenów. Jeżeli oba alkeny są identyczne, wówczas możemy mówić o homometatezie, a jeśli są różne o heterometatezie lub metatezie krzyżowej. W reakcjach metatezy krzyżowej mamy do czynienia ze stereoselektywnością (*E* lub *Z*)^[65].

W wyniku reakcji metatezy krzyżowej pomiędzy octanem heks-5-enylu i akrylanem metylu jedynym produktem jest uprzywilejowany izomer *E* (Schemat 17).



Schemat 17. Modelowa reakcja CM z akrylanem metylu.

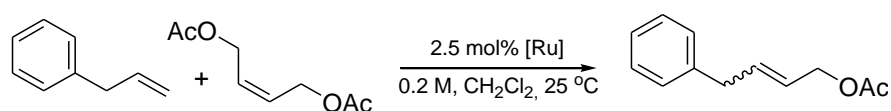
Na Wykresie 3 porównano szybkość powyższej reakcji przy zastosowaniu katalizatorów (Grubbsa i Hoveydy pierwszej i drugiej generacji).



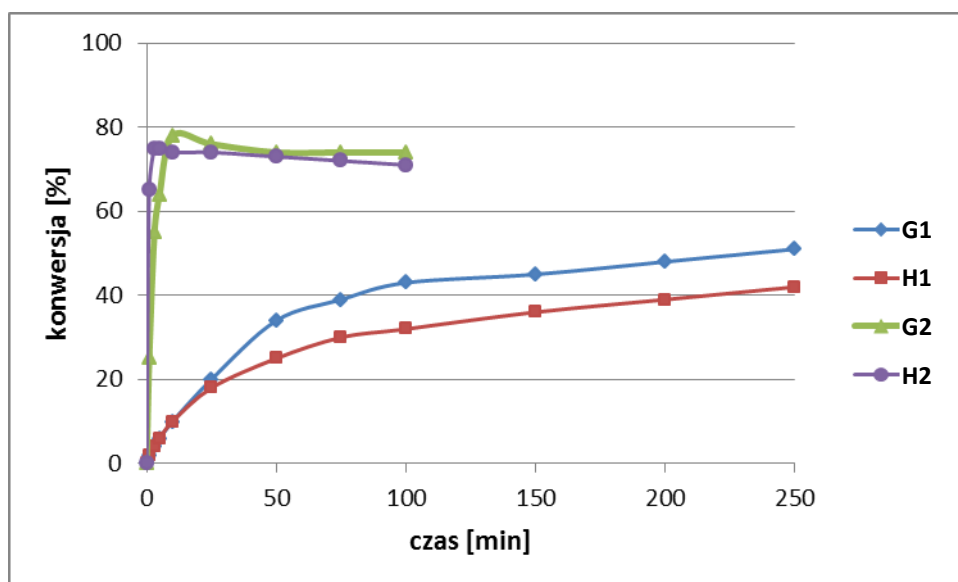
Wykres 3. Porównanie katalizatorów Grubbsa i Hoveydy I i II generacji w CM octanu heks-5-enylu z akrylanem metylu.

W wyniku reakcji z zastosowaniem katalizatorów Grubbsa i Hoveydy pierwszej generacji powstaje nie więcej niż 10% produktu. Znacznie wyższy stopień konwersji wykazują reakcje z zastosowaniem katalizatorów Grubbsa i Hoveydy II generacji^[65].

Reakcja między allilobenzenem i *Z*-1,4-diacetoksybut-2-enem dostarcza ważnych informacji na temat *E/Z* selektywności (Schemat 18). Na Wykresie 4 porównano szybkość reakcji przy zastosowaniu badanych katalizatorów.



Schemat 18. Reakcja CM allilobenzenu z *Z*-1,4-diacetoksybut-2-enem.



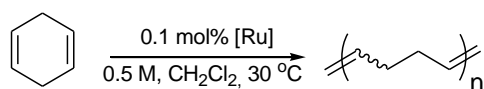
Wykres 4. Porównanie katalizatorów Grubbsa i Hoveydy I i II generacji w CM *Z*-1,4-diacetoksybut-2-enu z allilobenzenem.

W reakcji tej katalizatory Grubbsa i Hoveydy drugiej generacji są bardziej aktywne od swoich odpowiedników pierwszej generacji. Różnice dotyczą też stereoselektywności reakcji. W przypadku katalizatorów pierwszej generacji stosunek *E/Z* pozostaje względnie stały (ok. 5:1) przez cały czas reakcji, a w przypadku katalizatorów drugiej generacji zmienia się wraz z postępem reakcji. Przy niskim procencie konwersji stosunek izomerów *E/Z* wynosi około 3:1 i stopniowo zwiększa się. Przy konwersji 80% stosunek ten wynosi już około 10:1. Katalizatory drugiej generacji powodują, że powstaje więcej termodynamicznie bardziej

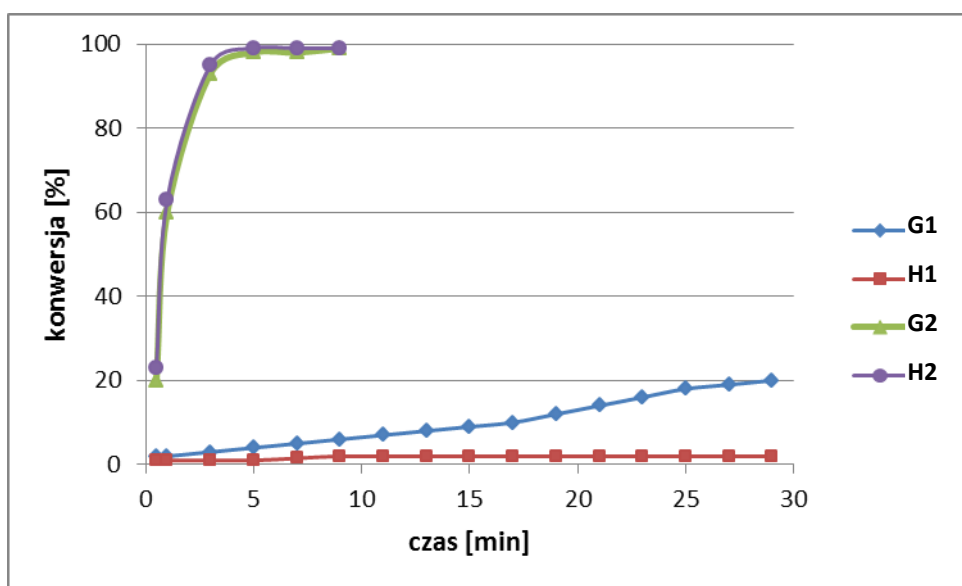
uprzywilejowanego izomeru *E*. Zatem wraz ze wzrostem procentu konwersji zwiększa się ilość trwalszego izomeru *E*^[65].

c) Polimeryzacja metatetyczna z otwarciem pierścienia (ROMP)

W reakcji polimeryzacji metatetycznej z otwarciem pierścienia substrat ulega konwersji do produktu bez formowania jakichkolwiek produktów pośrednich. Reakcja ta może być skutecznie inicjowana przy użyciu niewielkiego stężenia katalizatora^[66]. Dla reakcji ROMP cykloheksa-1,4-dienu (Schemat 19) porównano szybkości reakcji przy zastosowaniu badanych katalizatorów (Wykres 5).



Schemat 19. Reakcja ROMP cykloheksa-1,4-dienu.



Wykres 5. Porównanie katalizatorów Grubbsa i Hoveydy I i II generacji w ROMP cykloheksadienu.

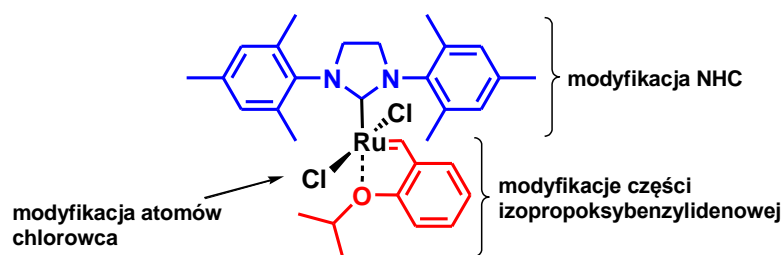
Jak widać na wykresie 5^[65] katalizatory drugiej generacji powodują 100% konwersji już po 5 minutach, natomiast konwersja przy zastosowaniu kompleksów pierwszej generacji jest bardzo niska.

Podsumowując, można stwierdzić, że bardziej aktywnymi katalizatorami metatezy olefin są katalizatory drugiej generacji, w porównaniu do katalizatorów pierwszej generacji. Poza tym nie ma jednego, najlepszego i najbardziej aktywnego katalizatora do wszystkich typów reakcji

metatezy. Można jedynie wybrać wydajny katalizator do konkretnej przemiany. Dlatego też konieczne są ciągłe badania w celu odkrycia aktywniejszych katalizatorów i o bardziej uniwersalnym zastosowaniu^[65]. Szczególnie dużym ograniczeniem metatezy były reakcje prowadzące do zatłoczonych sterycznie cykloolefin oraz kontrola stereoselektywności reakcji. Skłoniło to badaczy do podjęcia prób modyfikacji i ulepszenia znanych kompleksów.

3. Modyfikacje katalizatorów typu Hoveydy II generacji

Profil aplikacyjny (podrozdział 2.2.3) katalizatorów Grubbsa i Hoveydy I i II generacji jest dość szeroki. Jednakże należy podkreślić, że nie ma uniwersalnego katalizatora, który byłby efektywny we wszystkich typach reakcji metatezy. Ponadto znane kompleksy posiadają liczne ograniczenia. Dlatego też w wielu laboratoriach trwają prace nad modyfikacjami tych kompleksów. Głównym ich celem jest m.in. zwiększenie aktywności nowych katalizatorów oraz otrzymanie katalizatorów chiralnych, a także stereoselektywnych. Modyfikacje mogą dotyczyć części benzylidenowej, konstruowania nowych *N*-heterocyklicznych ligandów NHC (w przypadku kompleksów drugiej generacji) lub wymiany atomów chlorowca (rys. 3)^[9].

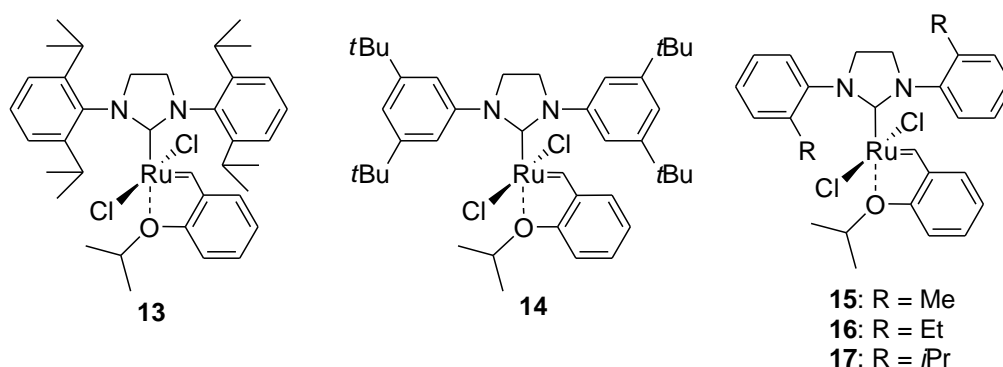


Rysunek 3. Możliwości modyfikacji katalizatora Hoveydy II generacji

Ze względu na ogromną liczbę modyfikacji katalizatorów metatezy opisanych w licznych pracach przeglądowych^[67-71] w poniższych podrozdziałach zostaną omówione wybrane modyfikacje liganda NHC oraz części benzylidenowej w kompleksach typu Hoveydy II, jak również nowe katalizatory *Z*-selektywne.

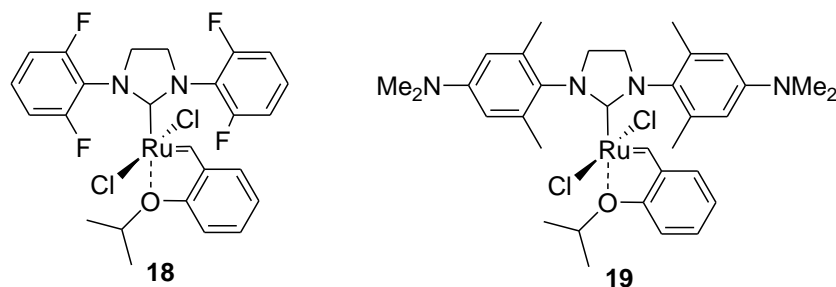
3.1. Modyfikacje w obrębie *N*-heterocyklicznego liganda karbenowego

Modyfikacje *N*-heterocyklicznego liganda wpływają zdecydowanie na aktywność katalizatorów oraz selektywność reakcji prowadzonych z ich udziałem.



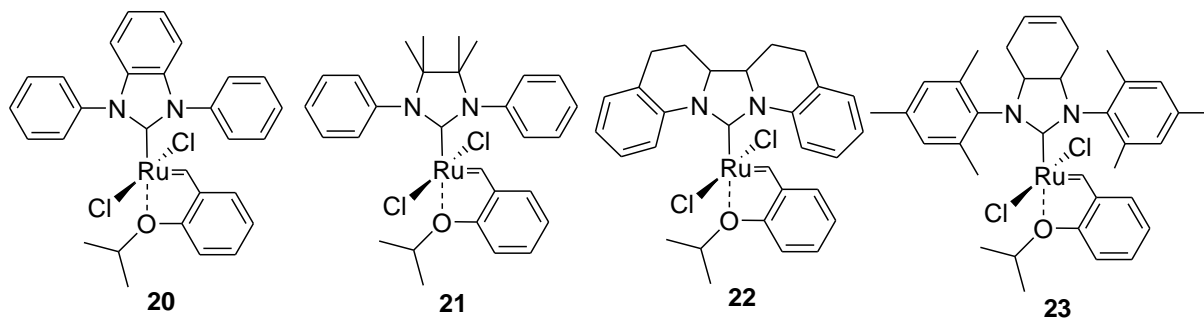
Rysunek 4. Katalizatory typu Hoveydy II ze zmodyfikowanymi pierścieniami aryłowymi w NHC.

Przykładem udanego ulepszenia właściwości katalitycznych może być kompleks **13**^[72], w którym NHC zawiera podstawniki *N*-2,6-diizopropylfenylowe w pierścieniach imidazolidynowych (rys. 4). Charakteryzuje się on znaczną trwałością chemiczną, pozwala na wydajne przeprowadzenie polimeryzacji ADMET^[72]. Katalizator **14**, zawierający podstawniki o możliwie najmniejszej zawadzie przestrzennej w pozycjach *orto*, czyli atomy wodoru wykazuje największą aktywność w reakcji cyklizacji metatetycznej, prowadzącej do powstania czteropodstawionego alkenu^[73]. Kompleksy **15-17**^[74] posiadają w NHC pierścienie podstawione jedną grupą alkilową. Podstawniki te różnią się wielkością. Najbardziej skutecznym z nich w tworzeniu czteropodstawionego wiązania podwójnego jest kompleks **15**. Ponadto wykazuje on zwiększoną reaktywność w tworzeniu sterycznie zatłoczonych olefin w CM^[75].



Rysunek 5. Zmodyfikowane katalizatory typu Hoveydy II.

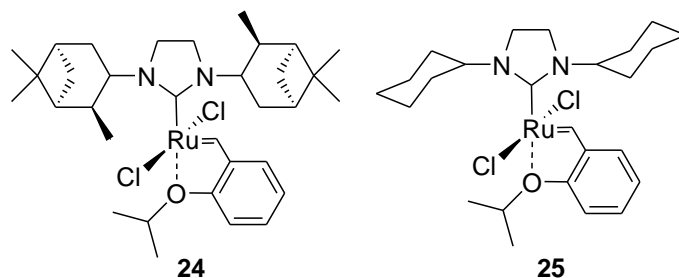
Katalizator **18** (rys. 5) wykazuje ciekawe właściwości, związane z obecnością podstawników fluorkowych w pozycjach *orto*^[76]. W rentgenostrukturze tego kompleksu obserwowane jest oddziaływanie fluoru z atomem rutenu. Wpływa to na zmniejszenie szybkości w porównaniu do katalizatora macierzystego^[76]. Z kolei kompleks **19**^[77, 78] jest wrażliwy na pH, ze względu na obecność grupy aminowej w pozycji *para*. W rozpuszczalnikach organicznych w modelowych reakcjach RCM i ROMP wykazuje reaktywność zbliżoną do **H2**. Jednakże po dodaniu HCl, grupa -NMe₂ zostaje sprotonowana, a powstały dwukationowy kompleks ulega szybkiemu rozkładowi.



Rysunek 6. Katalizatory metatezy olefin zmodyfikowane w obrębie pierścienia imidazolidynowego.

Przedstawione na rysunku 6 katalizatory **20**^[73] i **21**^[79], podobnie jak **14**, nie zawierają podstawników w pozycjach *orto* pierścieni aromatycznych w NHC. Jednakże katalizator, który zawiera dwa podstawniki fenylowe przy pierścieniu imidazolidynowym nie tworzy się, ze względu na silną tendencję do dimeryzacji karbenu^[80]. Aby temu zapobiec wprowadzona została zawada steryczna do samego pierścienia imidazolidynowego: pierścień aromatyczny w przypadku **20** oraz cztery podstawniki metylowe (po dwa w pozycjach 4 i 5 w pierścieniu *N*-heterocyklicznym) w związku **21**. Zgodnie z przewidywaniami katalizatory wykazywały zwiększoną reaktywność w reakcjach ze sterycznie zatłoczonymi substratami. Związek **21** jest jednym z najaktywniejszych kompleksów katalizujących RCM dimetyloallilomalonianu dietylu^[79] (por. schemat 16, str. 36).

Kompleks **22**^[80] (rys. 6) został zsyntezowany w celu zwiększenia diastereoselektywności w niektórych reakcjach metatezy. Jednakże wykazywał on ograniczoną trwałość w roztworze nawet przy nieobecności substratu. Katalizator **23**^[81] został otrzymany jako substrat do syntezy innych katalizatorów ze sfunkcjonalizowanym NHC. Okazał się trwały, a nienasycone wiązanie pozostawało nienaruszone także w podwyższonej temperaturze. Reaktywność tego kompleksu w RCM *N,N*-diallilotosyloamidu nie przewyższała tej osiągniętej przez macierzysty **H2**.

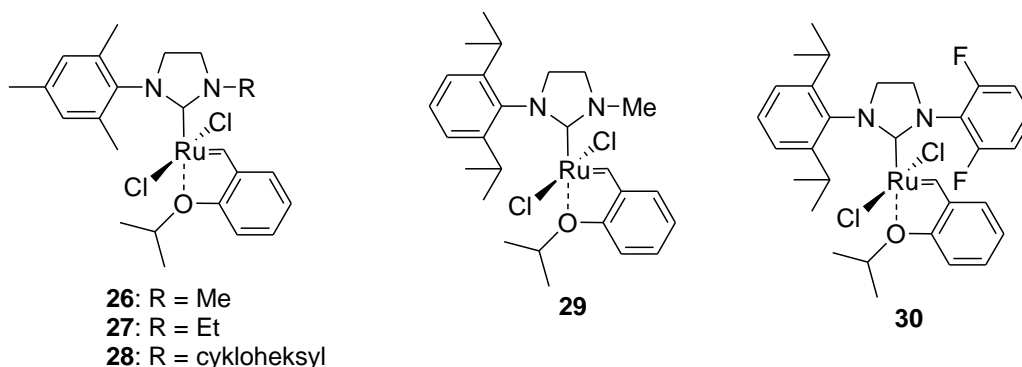


Rysunek 7. Katalizatory ze zmodyfikowanym NHC zawierającym dwie grupy alifatyczne.

Katalizatory **24** i **25**^[82] były pierwszymi wyizolowanymi kompleksami, zawierającymi dwie alifatyczne grupy związane z atomami azotu w pierścieniu NHC. Pomimo ich słabszej aktywności od **H2** w modelowych reakcjach RCM i CM, wykazują dużą aktywność katalityczną w ROMP cyklookta-1,5-dienu^[82].

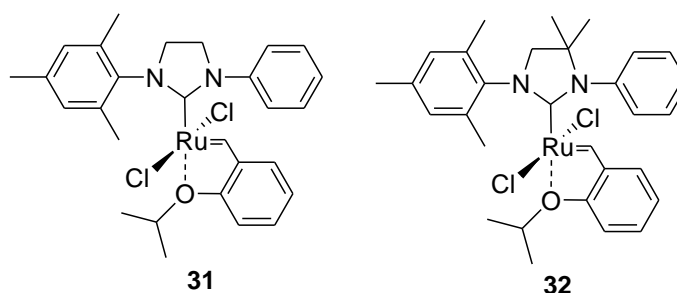
Opisane katalizatory (przedstawione na rysunkach 4-7) zawierają symetrycznie podstawiony ligand NHC. Na rysunkach 8 i 9 pokazane są niesymetrycznie podstawione kompleksy rutenowe. Założeniem ich syntezy była w głównej mierze próba poprawy stereoselektywności *E/Z* w reakcjach metatezy krzyżowej i diastereoselektywności w RCM. Kompleksy **26** i **27**^[83]

(rys. 8) były aktywne w modelowych reakcjach RCM, a **26** dodatkowo wykazywał znacząco lepszą stereoselektywność *E/Z* w wybranych reakcjach metatezy krzyżowej. W przypadku obecności podstawnika cykloheksylowego w NHC w katalizatorze **28**^[82] obserwowana była zmniejszona reaktywność w porównaniu do **H2**.



Rysunek 8. Katalizatory zawierające niesymetryczny ligand NHC.

Kolejną modyfikacją było zastąpienie podstawnika mezytylowego w katalizatorze **26**, grupą 2,6-diizopropylfenylową, co skutkowało otrzymaniem kompleksu **29**^[82] o mniejszej aktywności od **H2**. Katalizator **30**^[27, 84] w RCM i ROMP wykazywał zbliżoną aktywność do **H2**, a lepszą w CM allilobenzenu z *Z*-1,4-diacetoksybutenem. Ponadto stosunek *E/Z* w produktach był lepszy (więcej izomeru *E*) niż w przypadku **H2** przy konwersji przekraczającej 60%, jednakże nie były to wartości zadowalające.



Rysunek 9. Katalizatory zawierające niesymetryczny NHC z jednym podstawnikiem fenylowym.

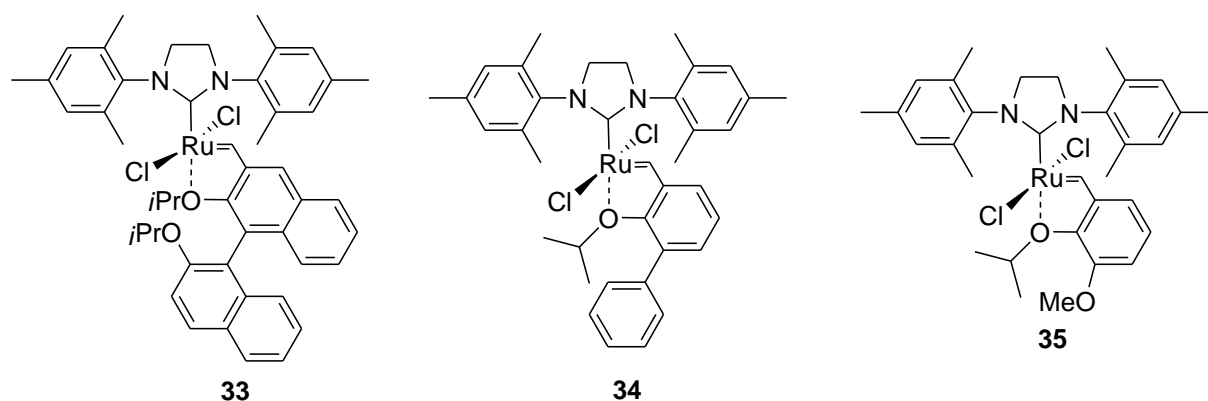
Katalizatory **31** i **32**^[80] (rys. 9) w związku z obecnością jednego podstawnika fenylowego okazały się na tyle nietrwałe, że ich aktywność nie została zbadana.

Oprócz przedstawionych modyfikacji symetrycznie i niesymetrycznie podstawionych ligandów NHC znane są również ulepszenia polegające na zmianie pierścienia imidazolin-2-ylidynowego na sześcioczłonowy^[85], 1,2,4-triazol-5-ylidynowy^[40], tiazol-2-ylidynowy^[86] czy też *N,N'*-diamidokarbenowy^[87]. Dzięki tym modyfikacjom w dużej mierze udało się pokonać

problem tworzenia czteropodstawionego wiązania podwójnego zarówno w RCM, jak i CM.. Dzięki katalizatorom z niesymetrycznie podstawionym ligandem NHC udało się nieznacznie poprawić *E*-selektywność przy wysokich konwersjach substratu. Niestety rzeczywisty problem stereoselektywności *E/Z* reakcji pozostał nierozwiązany.

3.2. Modyfikacje fragmentu benzyldenowego

Blechert i Wakamatsu^[88] zsyntezowali katalizator **33** (rys. 10), zawierający podstawnik binaftyłowy w części benzyldenowej. Nie udało się otrzymać optycznie czynnych produktów (zgodnie z oczekiwaniami) w reakcjach metatezy katalizowanych tym kompleksem, pomimo obecności chiralnego podstawnika binaftyłowego. Jednakże katalizator ten okazał się bardzo aktywny, a w niektórych reakcjach przewyższał reaktywność katalizatora Grubbsa II. Kompleks **33** wykazywał wysoką aktywność w reakcjach metatezy krzyżowej, również pomiędzy substratami z grupami elektronoakceptorowymi.

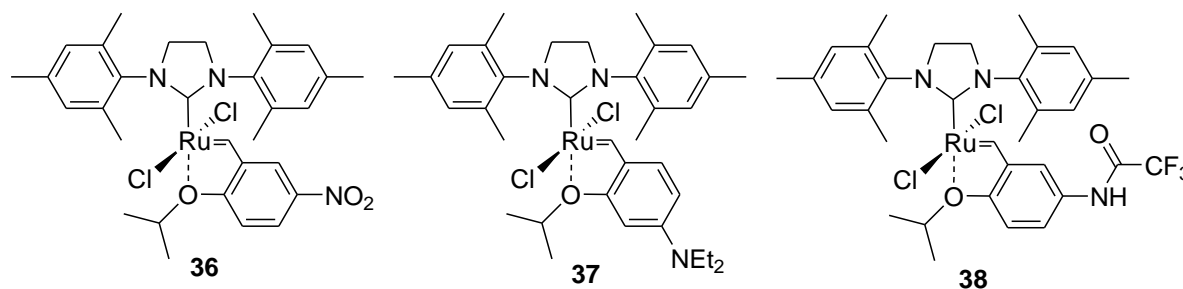


Rysunek 10. Modyfikacje katalizatorów Hoveydy w obrębie części benzyldenowej.

Następnie Blechert i Wakamatsu otrzymali katalizator **34** (rys. 10). Wykazali w ten sposób, że obecność dużego podstawnika binaftyłowego nie jest konieczna, a wystarczy podstawnik fenyłowy w pozycji *orto* do grupy izopropoksyłowej^[89]. Kompleks **37** wykazywał większą reaktywność od katalizatora **36**. Okazał się bardzo efektywny w reakcjach RCM już w temperaturze 0 °C oraz umożliwiał metatezę krzyżową związków α,β -nienasyconych w temperaturze pokojowej. Podsumowując dokonanie Blecherta i Wakamtsu można stwierdzić, że ważnym czynnikiem wpływającym na wzrost reaktywności katalizatora jest zawada przestrzenna w otoczeniu grupy izopropoksyłowej. Wprowadzenie dużego podstawnika w sąsiedztwie tej grupy powoduje osłabienie właściwości kompleksujących

podstawnika alkoksylogowego, chelatującego atom metalu. W efekcie wiązanie koordynacyjne tlen-metal łatwiej ulega rozerwaniu, co skutkuje wzrostem reaktywności katalizatora.

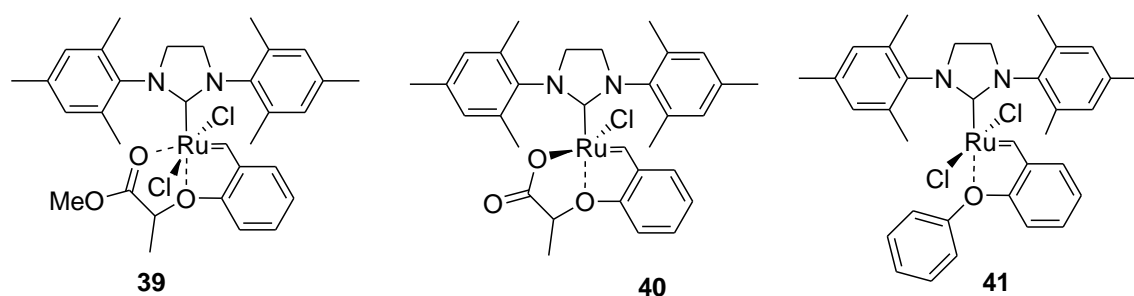
W kompleksie **35** (rys. 10) została wprowadzona grupa metoksylova w pozycję *orto* do grupy izopropoksylowej^[90]. Katalizator ten wykazywał wysoką aktywność katalityczną, a ponadto był łatwiejszy w syntezie i bardziej stabilny od katalizatora **34**.



Rysunek 11. Modyfikacje katalizatorów Hoveydy II.

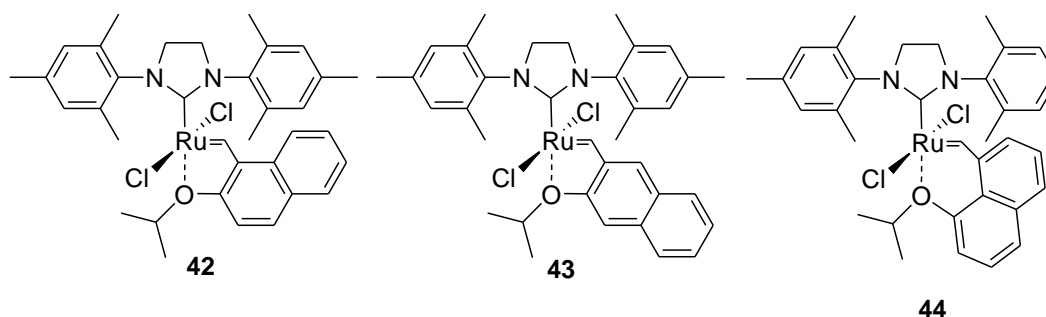
Grela otrzymał kompleks **36** (rys. 11), który katalizuje reakcję RCM już w temperaturze 0 °C oraz jest efektywnym katalizatorem metatezy krzyżowej między olefinami z grupami elektroakceptorowymi np. z akrylonitrylem^[47, 91]. Jak udowodnił na zwiększenie reaktywności katalizatorów Hoveydy ma wpływ obecność podstawników elektroakceptorowych w pierścieniu benzylidenowym. Powodują one osłabienie właściwości kompleksujących podstawnika alkoksylogowego, chelatującego atom metalu. W wyniku tego możliwe jest łatwiejsze rozerwanie wiązania tlen-metal, co ułatwia zajście reakcji metatezy. Katalizator **36** jest szeroko stosowany w syntezie organicznej^[92, 93]. Porównaniu jego aktywności z innymi kompleksami (benzylidenowymi, alkoksibenzyliidenowymi i indenylidenowymi) w modelowych reakcjach metatezy została poświęcona praca w *Chem. Eur. J.*^[94]. Na tle badanych katalizatorów w większości reakcji kompleks Greli **39** wypada najlepiej.

Interesujące właściwości okazał się mieć katalizator **37**^[95], zawierający w pierścieniu benzylidenowym grupę dietyloaminową. Nie katalizował on RCM diallilomalonianu dietylu w standardowych warunkach (por. schemat 14, str. 33. Jednak po dodaniu kwasu organicznego, utworzona poprzez sprotonowanie grupy aminowej sól, wykazywała znacznie większą aktywność. Katalizator **38**^[96] zawierający amidowy podstawnik w pozycji *para* w stosunku do grupy izopropoksybenzyliidenowej, wykazywał aktywność porównywalną do macierzystego kompleksu **H2**.



Rysunek 12. Modyfikacja podstawnika izopropoksylowego w katalizatorach Hoveydy.

W katalizatorach Hoveydy dokonywane były modyfikacje grupy izopropoksylovej poprzez zastąpienie jej cząsteczką estru, otrzymując kompleks **39**^[97], kwasu w **40**^[98] bądź też grupą fenyłową w **41**^[99]. Katalizator **39** wykazywał dużą aktywność w modelowych reakcjach RCM i CM, w niektórych przypadkach przewyższającą aktywność kompleksu **34**^[97]. Z kolei katalitycznie uśpiony kompleks **40** może być chemicznie aktywowany *in situ* poprzez dodanie 1 równoważnika kwasu^[98]. Katalizator **41** jest najnowszą modyfikacją (z 2013r.) opracowaną przez Plenio i wsp. Charakteryzuje się on bardzo szybką inicjacją i dużą aktywnością (ilość 15-200 ppm katalizatora pozwala przeprowadzić RCM z wydajnością >90%)^[99]. Praca Plenio i wsp. świadczy również o tym, że zagadnienie ulepszania katalizatorów typu Hoveydy jest wciąż aktualne.



Rysunek 13. Katalizatory zawierające cząsteczkę naftalenu w części benzylideneowej.

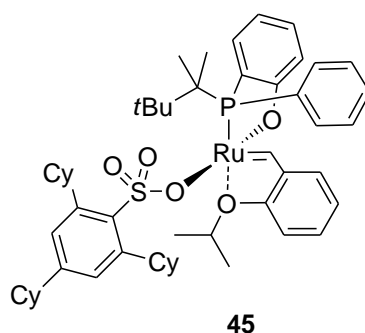
Interesującymi modyfikacjami są kompleksy **42-44**^[100, 101], zawierające w swojej strukturze pochodną naftalenu. Różnią się one znacznie właściwościami. Aktywność kompleksu **43** jest porównywalna z **H2**, a związek **42** inicjuje reakcje metatezy dopiero po podniesieniu temperatury do 110 °C^[100]. Katalizator **447** charakteryzuje się bardzo szybką inicjacją, związaną ze zmniejszoną delokalizacją elektronów w chelatującym pierścieniu^[101].

Opisane powyżej modyfikacje dotyczą obecności atomu tlenu w katalizatorach typu Hoveyda II. Atom ten może zostać zastąpiony przez inny heteroatom. Wśród kompleksów

zawierających siarkę znane są uśpione tioeterowe^[102, 103] i sulfotlenkowe^[104]. Z katalizatorów z chelatującym atomem azotu najbardziej znane są: pirydynowe^[105], chinolinowe i chinoksalinowe^[106], katalizatory z iminowymi donorami^[107, 108] oraz nitroniowy^[109]. Ponadto znane są kompleksy bimetaliczne (dwa atomy rutenu w strukturze)^[110, 111].

3.3. Modyfikacje w celu poprawy stereoselektywności reakcji

Spośród głównych ograniczeń reakcji metatezy przez lata największym był brak stereoselektywności *E/Z* reakcji metatezy. Kontrola ta okazała się możliwa dzięki modyfikacji kompleksów wolframu i molibdenu, opracowanych przez grupy Schrocka i Hoveydy^[112]. Odpowiednia budowa przestrzenna katalizatorów umożliwia otrzymanie *Z*-olefiny (*Z/E* >99%). Niestety praca z katalizatorami molibdenowymi dostarcza licznych problemów technicznych, gdyż charakteryzują się one dużą nietrwałością. Stosując katalizatory Hoveydy nie są wymagane rygorystyczne warunki, takie jak: bezwodne, odtlenione rozpuszczalniki czy atmosfera gazu obojętnego. Grubbs i Teo^[113], wzorując się na pracy Schrocka, opracowali serię katalizatorów typu Hoveydy, w których dokonali zamiany ligandów chlorkowych na inne podstawniki. W miejsce jednego z anionów chlorowca wprowadzone zostały większe podstawniki, np. aniony siarczanowe. Ideą takiego rozwiązania było utworzenie zatłoczenia przez ligand anionowy i ograniczenie orientacji podstawników w metalacyklobutanie. Jednakże nowe katalizatory umożliwiały kontrolę geometrii wiązania podwójnego tylko w niewielkim stopniu.

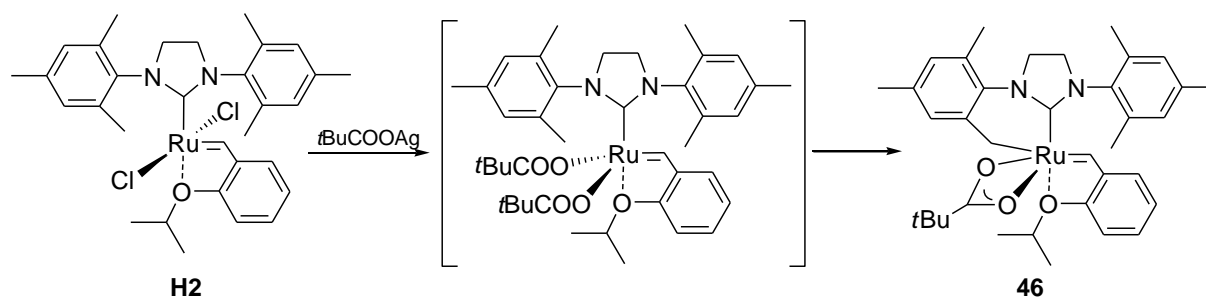


Rysunek 14. Katalizator otrzymany przez Chena i wsp.

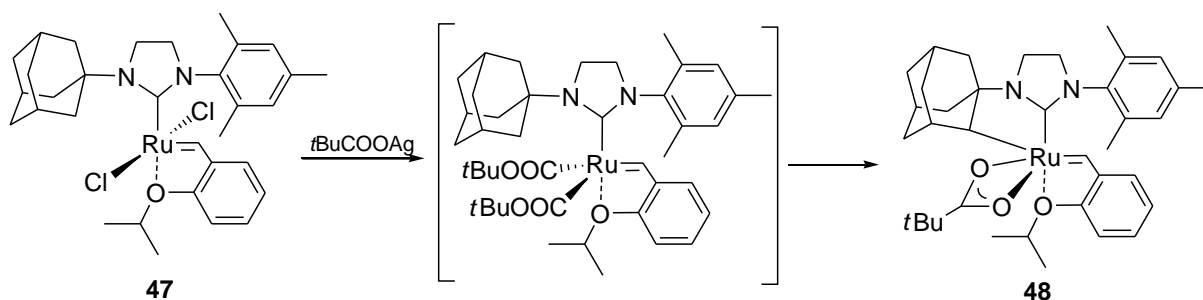
W 2010 r. Chen i wsp.^[114] otrzymał serię sterycznie zatłoczonych katalizatorów typu Hoveydy I generacji. Jeden z nich **45** został przedstawiony na rys. 14. Kompleks ten pozwalał otrzymać polimery z większą zawartością monomeru *cis*.

3.3.1. Z-selektywne katalizatory Grubbsa

Intensywne prace nad nowymi katalizatorami Z-stereoselektywnymi zaowocowały opracowaniem przez Grubbsa i Endo serii nowych aktywnych kompleksów. W połowie 2011 roku ukazała się pierwsza publikacja opisująca syntezę Z-stereoselektywnych katalizatorów metatezy^[115]. W wyniku wewnątrzcząsteczkowej C-H aktywacji po dodaniu piwalanu srebra do kompleksu **H2** został otrzymany związek **46**, a w sposób analogiczny wychodząc z **47** – katalizator **48** (schematy 20 i 21).



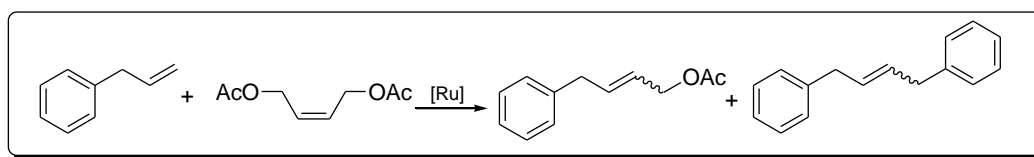
Schemat 20. Synteza Z-selektywnego katalizatora **46**.



Schemat 21. Synteza Z-selektywnego katalizatora **48**.

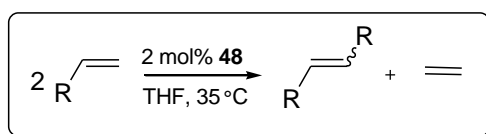
Katalizatory **46** i **48** testowano w modelowej reakcji metatezy krzyżowej (por. schemat 18, str. 37). Określono procent konwersji dla produktów homometatezy i CM. Ponadto został wyznaczony stosunek Z/E w produktach (tabela 2).

Tabela 2. Porównanie katalizatorów w reakcji allilobenzenu z Z-1,4-diacetoksybut-2-enem.

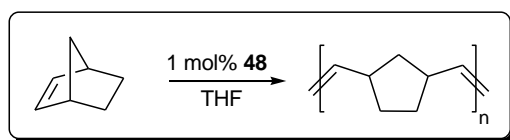


| katalizator | warunki | czas (minuty) | produkt hetero | | produkt homo | |
|----------------|----------------------------------|---------------|----------------|--------------|--------------|-------------|
| | | | konwersja | Z/E | konwersja | Z/E |
| Hoveyda II | 2.5 mol%, benzen, temp. pokojowa | 30 | 66% | 9:91 | 10% | 15:85 |
| Katalizator 46 | 2.5 mol%, benzen, temp. pokojowa | 60 | 57% | 31:69 | 3% | 17:83 |
| Katalizator 48 | 5 mol%, benzen, 70 °C | 120 | 36% | 88:12 | 26% | 94:6 |

Reakcje katalizowane przez nowe kompleksy zachodziły ze względnie niskimi wydajnościami. Kompleks **48** okazał się trwalszy i znacznie bardziej Z-selektywny niż **46**. Niestety w tym przypadku powstawały większe ilości produktu ubocznego homometatezy. Obecność grupy adamantylowej w NHC okazała się niezbędna do uzyskania Z-stereoselektywności. Na potwierdzenie tej tezy katalizator **48** został również zbadany w reakcji homodimeryzacji różnych alkenów i ROMP. Wyniki zostały zestawione w tabelach 3^[116] i 4^[117].

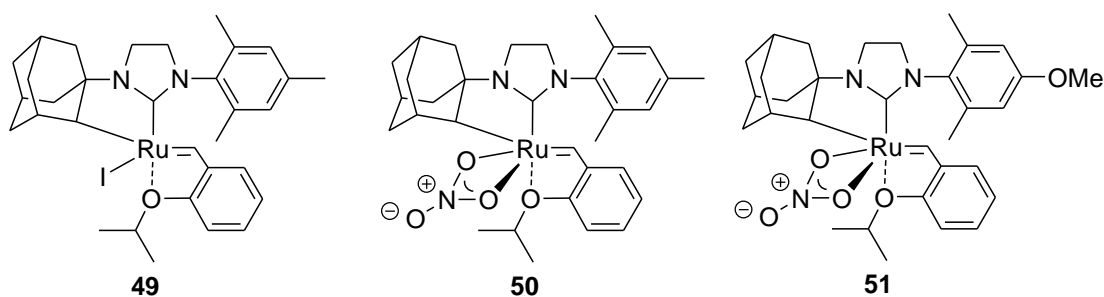
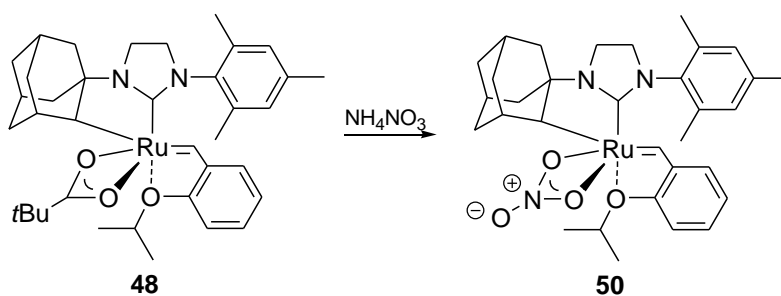
Tabela 3. Badanie reakcji homodimeryzacji przy użyciu kompleksu **48**.

| substrat | czas [godziny] | wydajność [%] | Z/E |
|-----------------------|----------------|---------------|-----------------|
| allilobenzen | 1 | 81 | 92:8 |
| octan allilu | 4 | 62 | 89:11 |
| okt-1-en | 4 | 79 | 83:17 |
| trimetylosilan allilu | 3 | 54 | >95:5 |
| pent-4-en-1-ol | 1 | 72 | 72:28 |
| 2-(alliloksy)etanol | 1 | 73 | 66:34 |
| N-alliloanilina | 2 | 67 | 71:29 |

Tabela 4. Badanie ROMP przy użyciu kompleksu **48**.

| monomer | katalizator | % <i>cis</i> | wydajność [%] |
|---------|-------------|--------------|---------------|
| | G2 | 58 | 88 |
| | 48 | 88 | 94 |
| | G2 | <5 | 93 |
| | 48 | 75 | 88 |
| | G2 | 81 | 95 |
| | 48 | 91 | 78 |
| | G2 | 78 | 95 |
| | 48 | 61 | 40 |

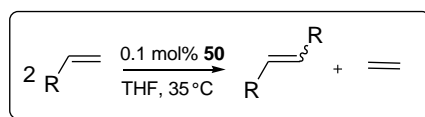
W reakcjach homodimeryzacji^[116] i ROMP^[117] katalizator **48** odznaczał się również wysoką *Z*-selektywnością. Jednakże jego efektywność, szczególnie w reakcjach metatezy krzyżowej była raczej umiarkowana. Z tego względu Grubbs i wsp. dokonali modyfikacji C-H aktywowanego katalizatora poprzez zmianę podstawnika piwaloilowego na grupę nitrową^[118]. Spośród C-H aktywowanych katalizatorów największą reaktywnością odznaczał się kompleks **50**.

Rysunek 15. Wybrane *Z*-stereoselektywne katalizatory metatezy olefin.Schemat 22. Synteza katalizatora **50**.

Katalizator **50** został otrzymany poprzez reakcję katalizatora **48** z azotanem amonu^[118] (schemat 22). Ze względu na swoje właściwości został przebadany w modelowych reakcjach metatezy olefin:

a) w reakcji homodimeryzacji^[118] (wyniki zestawiono w tabeli 5)

Tabela 5. Badanie reakcji homodimeryzacji przy użyciu kompleksu **50**.

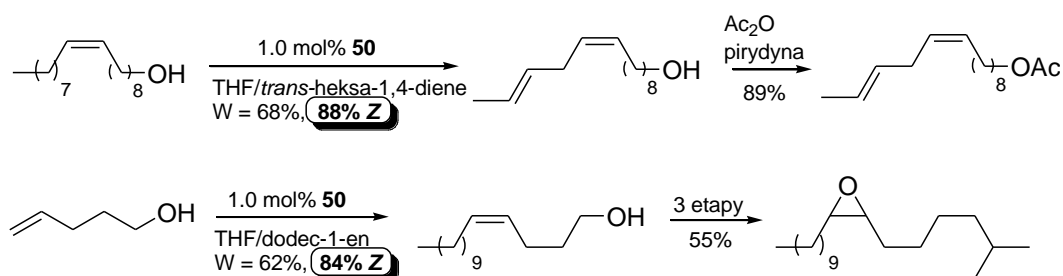


| substrat | czas [godziny] | %Z | wydajność [%] |
|-------------------------|----------------|-----|---------------|
| pent-4-en-1-ol | 12 | 81 | 67 |
| okt-1-en | 12 | 92 | 83 |
| octan allilu | 12 | >95 | 8 |
| trimetylosilan allilu | 9 | >95 | 14 |
| <i>N</i> -alliloanilina | 12 | 90 | 12 |
| 2-(alliloksy)etanol | 12 | 67 | 30 |

Obserwowano dużą *Z*-selektywność przy niskich konwersjach. Należy tu podkreślić, że reakcje homometatezy substratów katalizowane są przy użyciu zaledwie 0.1 mol% katalizatora **50**.

b) w reakcji metatezy krzyżowej^[119]

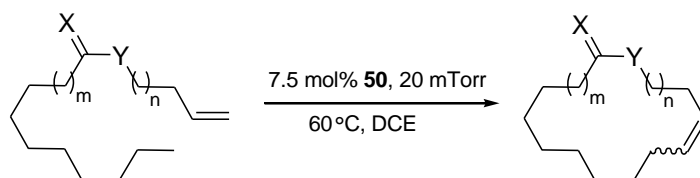
Katalizator **50** został zastosowany do syntezy serii feromonów, jako potencjalnych czynników ochrony roślin. Na schematacie 23 zostały przedstawione syntezy feromonów, w których kluczowym etapem jest reakcja metatezy krzyżowej, katalizowanej przez kompleks **50**. Głównym warunkiem zastosowania tego katalizatora jest jego *Z*-selektywność.



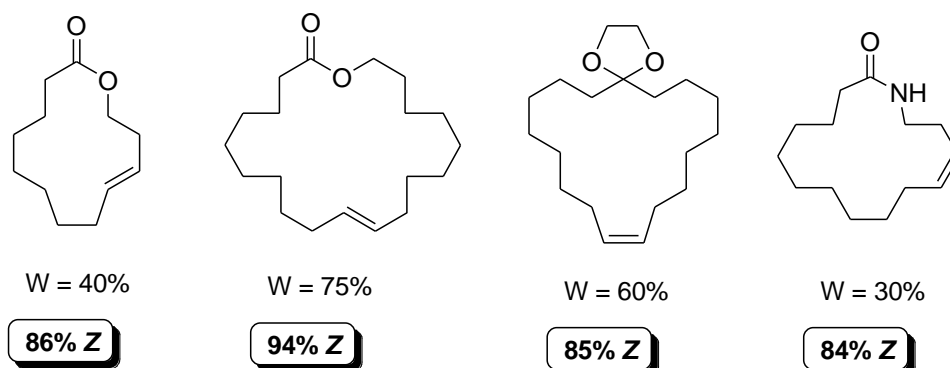
Schemat 23. Synteza feromonów z zastosowaniem kompleksu **50** w jednym z etapów.

c) w reakcji cyklizacji metatetycznej^[120]

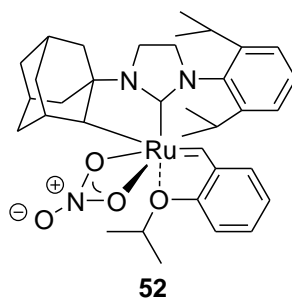
W przypadku tworzenia makrocykli w wyniku reakcji cyklizacji metatetycznej brak stereokontroli wiązania C=C stanowi duży problem syntetyczny. Katalizator **50** jest pierwszym kompleksem, który umożliwia przeprowadzenie tego typu reakcji z wysoką Z-selektywnością (schemat 24).

Schemat 24. Zastosowanie katalizatora **50** do RCM związków makrocyklicznych

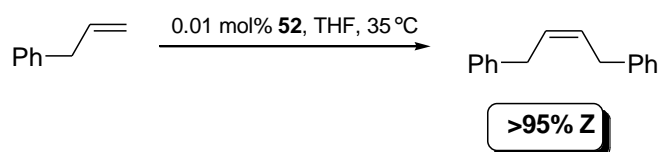
Grubbs i wsp. zastosowali szerokie spektrum związków, w celu zbadania stereoselektywności reakcji przy użyciu kompleksu **50**. Otrzymane zostały nienasycone laktamy i laktony, acetale nienasyconych cyklicznych ketonów o różnej wielkości pierścienia (rys. 16).

Rysunek 16. Związki uzyskane w wyniku RCM katalizowanej kompleksem **50**.

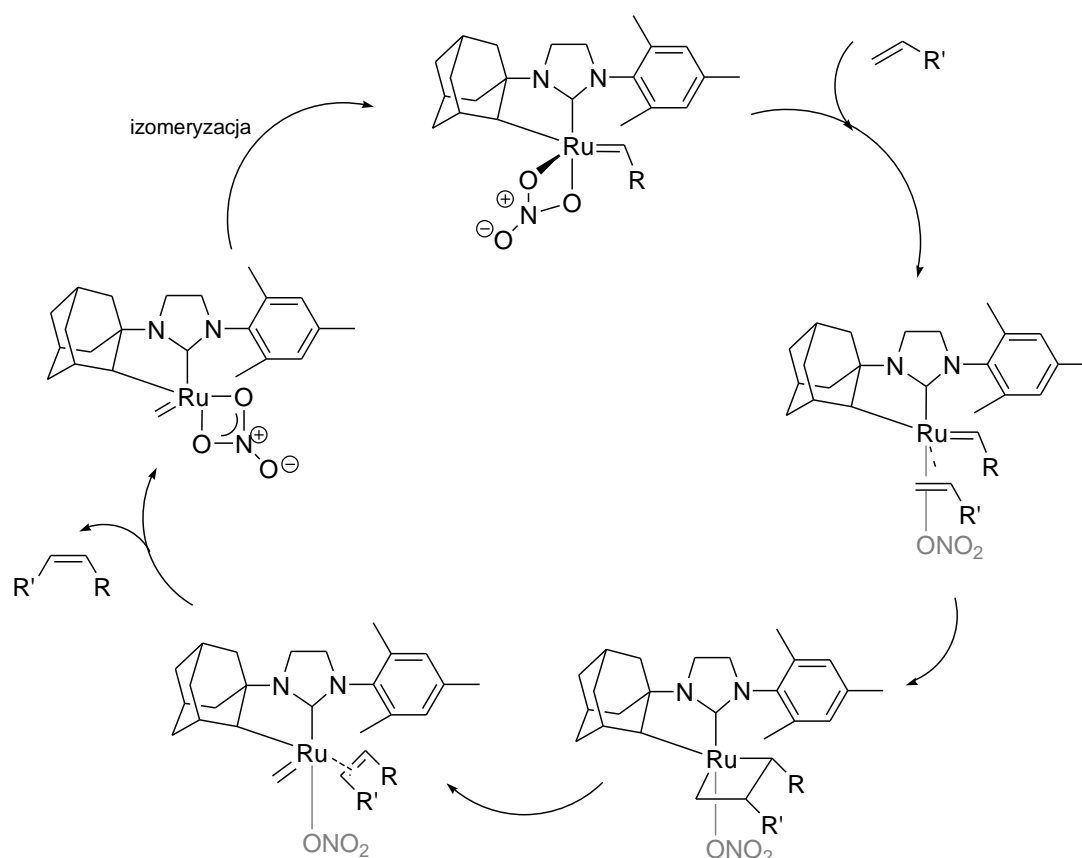
Kolejnym krokiem Grubbsa i wsp., mającym na celu udoskonalenie katalizatorów, było zastąpienie grupy mezytylowej większą grupą 2,6-diizopropylfenylową (Dipp)^[121]. Nowy katalizator **52** (rysunek 17) okazał się bardzo efektywny. Pozwalał na przeprowadzenie reakcji homometatezy allilobenzenu przy zastosowaniu 0.01 mol% katalizatora z Z-stereoselektywnością reakcji przekraczającą 95% (schemat 25).



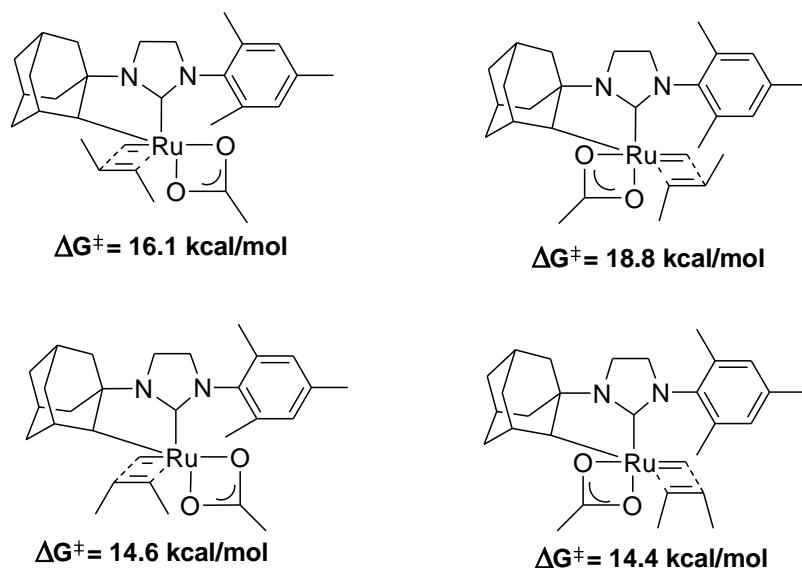
Rysunek 17. Z-selektywny katalizator zawierający grupę Dipp.

Schemat 25. Reakcja homometatezy katalizowana kompleksem **52**.

Mechanizm działania katalizatorów Z-selektywnych został przedyskutowany przez Wanga i wsp.^[122] (schemat 26).

Schemat 26. Mechanizm działania katalizatora **50**.

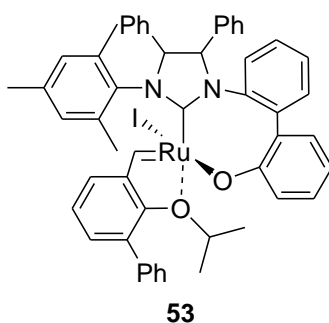
Ponadto Grubbs przy pomocy obliczeń teoretycznych DFT, dotyczących energii stanów przejściowych, wykazał, że bardziej uprzywilejowane jest tworzenie Z-olefin^[123] (rys. 18). Jest to związane z oddziaływaniami sterycznymi pomiędzy olefiną i N-podstawnikami w pierścieniu imidazolidynowym.



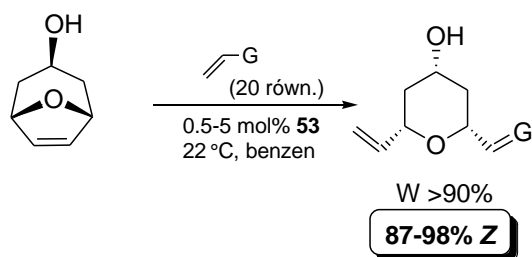
Rysunek 18. Stany przejściowe katalizatorów Z-selektywnych.

3.3.2. Z-selektywny katalizator Hoveydy

W 2012 r. Hoveyda i wsp. otrzymali wysoce enancjo i Z-selektywny katalizator **53** (rys. 19) do tandemowej reakcji metatezy ROMP-CM eterów enolowych (schemat 27)^[124].



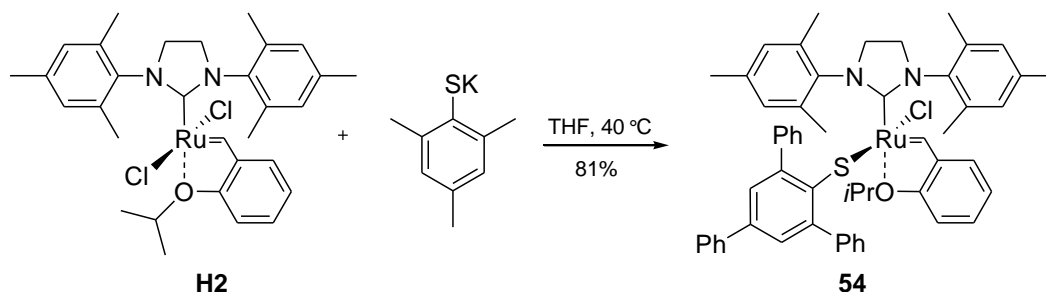
Rysunek 19. Z-selektywny katalizator Hoveydy.



Schemat 27. ROMP-CM katalizowana kompleksem **53**.

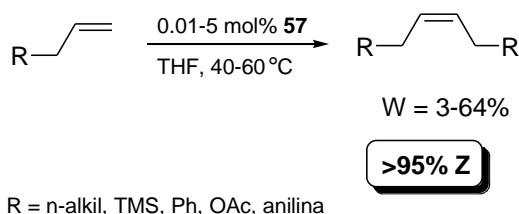
3.3.3. Z-selektywny katalizator Jensena

Jensen i wsp.^[125] otrzymali Z-selektywny katalizator **54** (schemat 28) w wyniku wymiany jednego liganda chlorkowego na znacznie większy sterycznie ligand tiolowy.



Schemat 28. Otrzymywanie katalizatora **54**.

W reakcji homometatezy katalizowanej kompleksem **54** obserwowana jest wysoka Z-selektywność (schemat 29). Jednakże wydajności w wielu przypadkach są bardzo niskie. Kompleks **54** wykazuje trwałość zbliżoną do macierzystego **H2**.



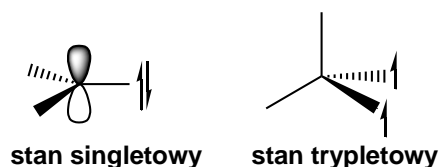
Schemat 29. Reakcja homometatezy katalizowana kompleksem **54**.

Należy tutaj podkreślić, że Z-selektywne katalizatory zostały otrzymane ciągu 2 ostatnich lat (większość cytowanych prac została opublikowana w latach 2012 i 2013). Jest to prężnie rozwijany temat, któremu badacze, zajmujący się reakcją metatezy, poświęcają coraz więcej czasu.

4. Karbeny *N*-heterocykliczne

4.1. Karbeny –informacje ogólne

Karbeny są strukturami posiadającymi dwuwartościowy atom węgla z dwoma niewiązącymi elektronami. Z tego powodu są one bardzo reaktywne. Są one ważnymi produktami przejściowymi reakcji chemicznych^[126] (rys. 20). Mogą występować w jednym z dwóch stanów: singletowym lub trypletowym. Zależy to od mechanizmu ich powstawania. Obecność niewiązących elektronów wymusza hybrydyzację sp^2 na atomie węgla. W stanie singletowym elektrony te obsadzają orbital sp^2 , a orbital p pozostaje pusty. Kąt wiązania R_1-C-R_2 w takim karbenie wynosi $130^\circ-150^\circ$, a w formie trypletowej zawiera się w przedziale $100^\circ-110^\circ$. Istnieje możliwość badania karbenu w stanie trypletowym przy użyciu spektroskopii ESR z uwagi na obecność niesparowanych elektronów, które znajdują się na dwóch orbitalach typu p . Struktury: singletowa i trypletowa różnią się geometrią, reaktywnością oraz energią^[126].



Rysunek 20. Struktury elektronowe karbenów^[127].

W karbenie metylenowym stan trypletowy różni się energią o około 8 kcal/mol od stanu singletowego. Podstawniki mają wpływ na trwałość poszczególnych konfiguracji. Stan singletowy stabilizowany jest przez podstawniki elektrodonorowe (delokalizacja elektronów na niezapełniony orbital typu p). Do charakterystycznych reakcji, którym ulegają karbeny należą:

a) addycja do wiązania podwójnego

Karbeny reagują nawet z bardzo słabymi nukleofilami (np. alkenami). Jest to związane z obecnością dwóch niesparowanych elektronów na różnych orbitalach. Karbeny trypletowe reagują z alkenami w dwuetapowej reakcji addycji nukleofilowej poprzez utworzenie stanu przejściowego. Karbeny singletowe z kolei, reagują w jednoetapowej reakcji addycji nukleofilowej ze względu na obecność pustego orbitala p ^[126].

b) reakcja insercji do wiązania C-H, polegająca na wbudowaniu się karbenu w to wiązanie.

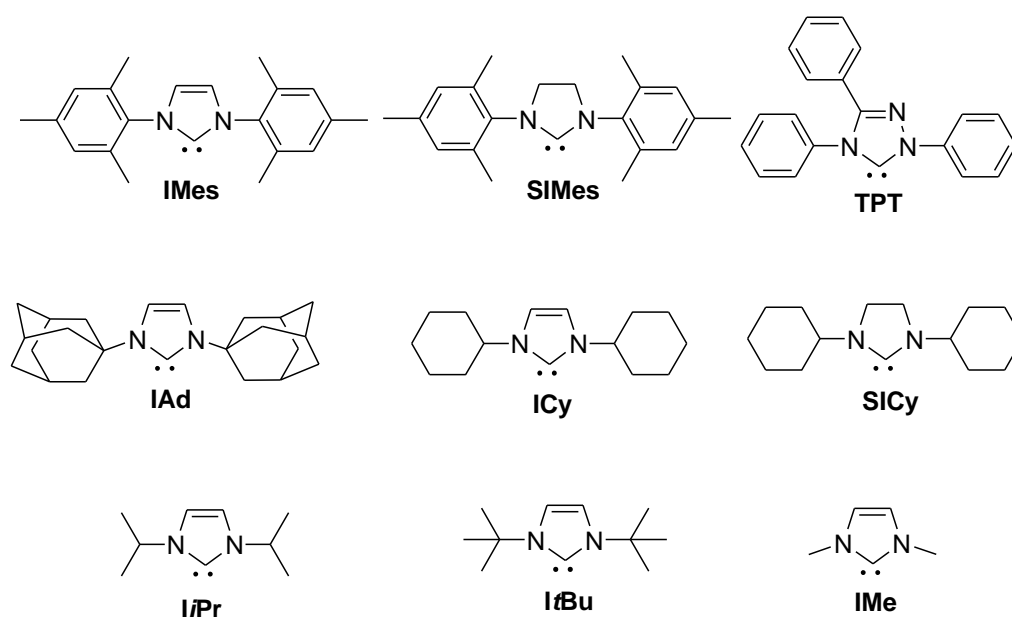
Właściwości chemiczne karbenów można podzielić na wolnorodnikowe, elektrofilowe

i nukleofilowe. Za aktywność wolnorodnikową odpowiada stan trypletowy karbenu, a za nukleofilową i elektrofilową singletowy^[128].

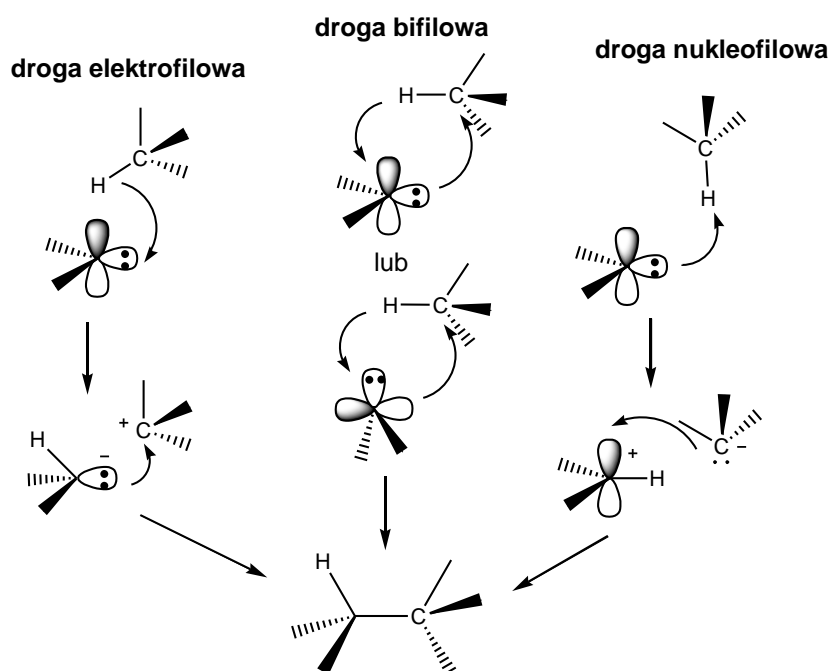
Bardzo wysoka nietrwałość, związana z reaktywnością karbenów uniemożliwia dokładniejsze poznanie ich właściwości strukturalnych. Badanie struktury tych związków można prowadzić po obniżeniu temperatury poniżej 77K. Karbeny zostają wówczas unieruchomione w zamrożonym argonie i w takiej postaci mogą być poddane badaniom spektroskopowym IR oraz ESR^[129]. Znane są również stabilne karbeny, których odkrycie pozwoliło na szersze zbadanie budowy, właściwości oraz mechanizmów reakcji, którym ulegają.

4.2. Właściwości trwałych karbenów NHC

Do trwałych karbenów można zaliczyć karbeny *N*-heterocykliczne. Przykłady takich karbenów zostały przedstawione na rys. 21^[130]. Mają one budowę singletową i wykazują praktycznie wyłącznie właściwości nukleofilowe. Z powodu ich silnej nukleofilowości reagują ze związkami zawierającymi kwasowe wiązanie C-H według mechanizmu przedstawionego rys. 22^[131].

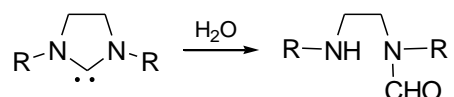


Rysunek 21. Przykłady karbenów *N*-heterocyklicznych.



Rysunek 22. Mechanizmy reakcji insercji karbenu do wiązania C-H.

Obliczenia teoretyczne oraz liczne eksperymenty wykazały, iż na węglu karbenowym występuje duża gęstość elektronowa. Właściwość ta chroni karbony imidazolidynowe przed addycją nukleofilową i w ten sposób kinetycznie stabilizuje cząsteczkę^[132]. Wolne imidazolino-2-ylideny są zwykle wrażliwe na hydrolizę i to czyni je trudnymi w przechowaniu. Schemat reakcji hydrolizy takich karbenów przedstawiony został na schemacie 30^[133].



Schemat 30. Reakcja hydrolizy imidazolidyn-2-ylidenów.

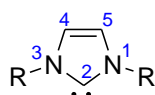
Karbony *N*-heterocykliczne mają strukturę singletową, a w reakcjach chemicznych mogą pełnić zarówno rolę elektrofila jak również nukleofila. Za charakter nukleofilowy odpowiadają dwa elektrony obecne na karbenowym atomie węgla, natomiast za charakter elektrofilowy pusty orbital 2p tego atomu węgla. Im bardziej elektrofilowy charakter karbenu tym szybsza i mniej selektywna jest reakcja insercji takiego karbenu do wiązania C-H. W karbenach, których przykłady zostały przedstawione na rys. 21 w bezpośrednim sąsiedztwie karbenowych atomów węgla obecne są dwa atomy azotu. Z tego względu dochodzi do delokalizacji wolnej pary elektronowej atomu azotu na pusty orbital 2p atomu węgla i w konsekwencji do zwiększenia nukleofilowego charakteru karbenów. Bardzo słaby charakter elektrofilowy NHC praktycznie dyskwalifikuje je jako substraty w reakcji insercji

do wiązania C-H. Z tego względu w reakcjach, w których biorą udział omawiane karbeny rozpuszczalnikami mogą być alkanany lub etera^[128].

4.3. Rodzaje NHC

4.3.1. Karbeny imidazol-2-ylidenowe

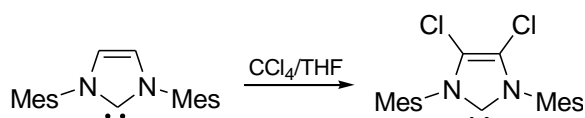
Szkielet imidazol-2-ylidenów (rys. 23) stanowi cząsteczka imidazolu. Karben generowany jest na atomie węgla C2, a atomy azotu podstawione są grupami aromatycznymi lub alifatycznymi. Karbeny te są zazwyczaj bezbarwnymi, krystalicznymi ciałami stałymi (z wyjątkiem **IMe** – rys. 21, który jest cieczą), posiadającymi wysoką temperaturę topnienia. Charakteryzują się właściwościami diamagnetycznymi. W atmosferze gazu obojętnego są trwałe nawet przez kilka miesięcy^[134].



R = aryl, alkil

Rysunek 23. Karben imidazol-2-ylidenowy.

Karbeny imidazol-2-ylidenowe ulegają reakcji z tetrachlorometanem (schemat 31), w wyniku której powstaje dichlorowany (w pozycjach 4 i 5) karben, znacznie trwalszy od substratu. Jest on trwały względem powietrza i nie wymaga przechowywania w atmosferze gazu obojętnego^[135].

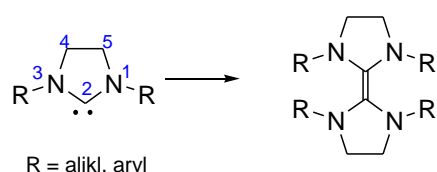


Schemat 31. Reakcja karbenu imidazolyldenowego na przykładzie **IMes**.

Karbeny imidazolyldenowe charakteryzują się silnym odekranowywaniem karbenowego atomu węgla C2 w widmie ¹³C NMR. Wynosi ono od 140-150 ppm lub 161-162 ppm do 211-220 ppm. Kąt wiązania N-C-N jest nieznacznie mniejszy a wiązanie N-C2 dłuższe (o około 0.05 Å) niż w odpowiednich solach imidazolowych. Obliczenia kwantowomechaniczne wykazały, że różnica energetyczna pomiędzy stanem singletowym a trypletowym takich karbenów wynosi około 85 kcal/mol^[134].

4.3.2. Karbeny imidazolidyn-2-ylidenowe

Imidazolidyn-2-ylideny (schemat 33) różnią się od omówionych powyżej karbenów obecnością nasyconego pierścienia heterocyklicznego (pochodnej imidazolidyny). Efekt indukcyjny oraz mezomeryczny podstawników obecnych przy atomach azotu powoduje delokalizację elektronów na atomy azotu oraz karbenowy atom węgla. Charakterystyczną cechą tych karbenów jest skłonność do dimeryzacji Wanzlicka (schemat 32)^[136]. Związane jest to z małą różnicą energetyczną pomiędzy stanem trypletowym, a singletowym. Podstawienie atomów azotu dużymi podstawnikami (np. podstawnikiem mezytylowym) zwiększa trwałość karbenu, przez co zmniejsza jego podatność na reakcję dimeryzacji^[137].

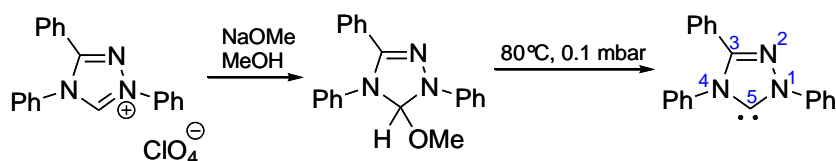


Schemat 32. Dimeryzacja Wanzlicka.

Wartość kąta pomiędzy wiązaniami N-C2-N w imidazolidyn-2-ylidenach jest nieznacznie większa niż w przypadku imidazol-2-ylidenów (wynosi 104.7°-106.4°)^[134]. Badania rentgenostrukturalne krystalicznych karbenów imidazolidyn-2-ylidenowych wskazują na to, że ich struktury są izomorficzne ze strukturami odpowiadających im imidazol-2-ylidenów. Wiązanie N-C2 w imidazolidyn-2-ylidenach jest nieznacznie wydłużone w stosunku do wiązania N-C2 w soli imidazolidynowej, jednakże są one krótsze niż w podobnym imidazol-2-ylidenu czy też soli imidazolowej^[137]. Sygnał karbenowego atomu węgla w omawianych karbenach pojawia się przy dużych wartościach pola (ok. 240 ppm) w widmie ¹³C NMR^[134].

4.3.3. Karbeny triazol-5-ylidenowe

Pierwszy karben triazol-5-ylidenu (TPT) został zsyntezowany po raz pierwszy przez Endersa^[138] (schemat 33). Nie stwierdzono powstawania dimerów tego karbenu w roztworze, natomiast rozkładają się one dopiero w temperaturze 150 °C.

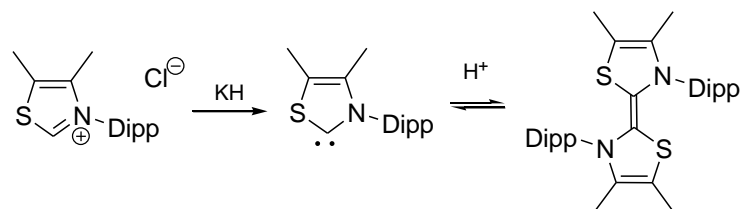


Schemat 33. Reakcja otrzymania triazolo-5-ylidenu.

Długości wiązań pomiędzy N-C5-N w triazol-5-ylidenach są mniejsze niż w przypadku zwykłych, pojedynczych wiązań (N1-C2 1.351Å i N3-C2 1.373Å). Obliczenia *ab initio* pokazały, że jest to związane z oddziaływaniem pomiędzy zapełnionym orbitalem 2p atomu azotu, a pustym orbitalem 2p karbenowego atomu węgla^[139].

4.3.4. Karbeny tiazol-2-ylidenowe

Pierwszy trwały tiazol-2-yliden został otrzymany przez Arduengo^[139] poprzez deprotonację odpowiedniej soli tiazoliowej (schemat 34). Karben ten w obecności kwasów dimeryzuje do odpowiedniej olefiny, jednakże powstający dimer pozostaje w równowadze z karbenem. Dimeryzacja tiazol-2-ylidenów zachodzi dość szybko w temperaturze pokojowej, gdy przy atomach azotu znajdują się mniejsze podstawniki. Wówczas wyodrębnić można jedynie dimer.

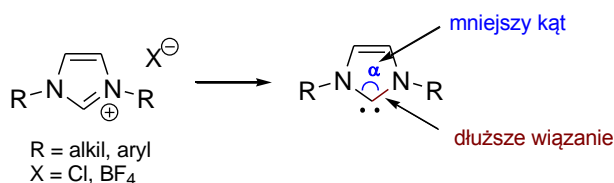


Schemat 34. Otrzymywanie i dimeryzacja karbenu tiazol-2-ylidenowego.

Właściwości spektroskopowe oraz strukturalne tiazol-2-ylideny zbliżone są do imidazolidyn-2-ylidenów. Kąt pomiędzy wiązaniami N-C-S w karbenie jest mniejszy niż w odpowiadającej mu soli^[134]. Związki te są bliskimi analogami produktów przejściowych reakcji enzymatycznego tworzenia wiązania węgiel-węgiel, katalizowanych przez tiaminę (witaminę B₁)^[139]. Enzymatyczna aktywność witaminy B₁ i jej pochodnych spowodowana jest deprotonacją atomu C2 w soli azoliowej prowadzącej do formowania karbenu^[140].

4.4. Otrzymywanie karbenów N-heterocyklicznych

W 1991 roku Arduengo wyizolował w postaci krystalicznej trwały N-heterocykliczny karben 1,3-diadamantyloimidazol-2-ylidenowy (**IAd**) (rys. 21, str. 57). Substratem do generowania karbenu była sól imidazolowa – chlorek 1,3-diadamantyloimidazolu^[139].

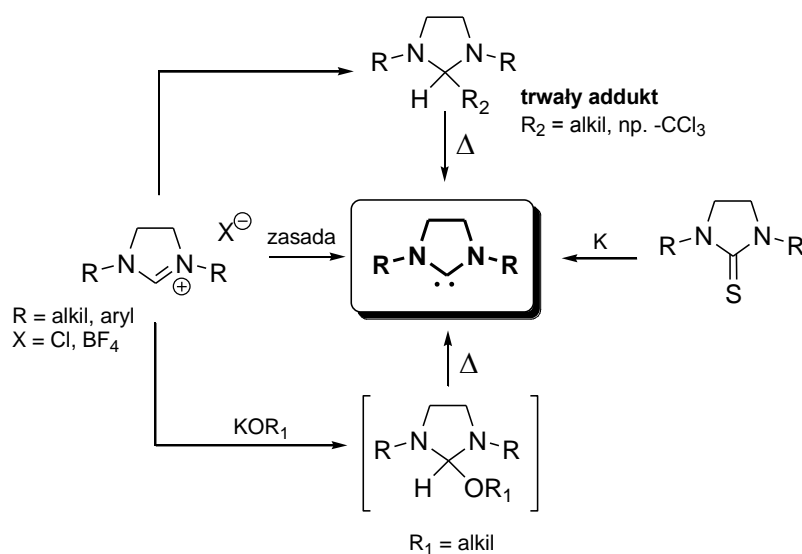


Schemat 35. Karben NHC.

Karben ten wykazuje cechy charakterystyczne dla tej klasy związków^[141]. W karbenenach heterocyklicznych kąt pomiędzy atomami azotów a atomem węgla C2 jest mniejszy niż w soli imidazolidynowej (dla **IAd** ma wartość 102°, natomiast w odpowiadającej mu soli imidazoliowej - 109°). Obserwuje się też wydłużenie wiązania pomiędzy azotem, a karbenowym atomem węgla (z 1.32 Å w soli do 1.37 Å w karbenie) (schemat 35).

4.4.1. Generowanie karbenów

Karbeny *N*-heterocykliczne są silnymi zasadami (wartość pKa sprzężonego kwasu dla imidazol-2-ylidenów wynosi ok. 24)^[142]. Są to związki bardzo reaktywne, muszą być otrzymywane w atmosferze gazu obojętnego, unikając protonowych rozpuszczalników. Większość NHC uzyskuje się analogicznie jak **IAd**, poprzez deprotonację soli imidazolowych, imidazolidynowych, triazolowych czy tiazolowych^[143]. Możliwe jest również zastosowanie trwałych adduktów NHC (np. chloroformowych^[38]), które w odpowiedniej temperaturze uwalniają wolny karben oraz desulfuryzacja soli pochodnej tiomocznika^[144, 145] (schemat 36).



Schemat 36. Reakcje generowania stabilnych karbenów **SIMes**.

Do deprotonowania soli azoliowych najczęściej stosowanymi zasadami są:

- wodorek potasu^[137]
- *tert*-butanolan potasu^[146]
- KHMDS^[147]

Obecnie coraz rzadziej stosowany jest wodorek potasu ze względu na to, że reakcja deprotonowania z jego użyciem zachodzi stosunkowo wolno w odpowiednich

rozpuszczalnikach (np. THF). Związane jest to ze słabą rozpuszczalnością wodorków metali i soli w THF.

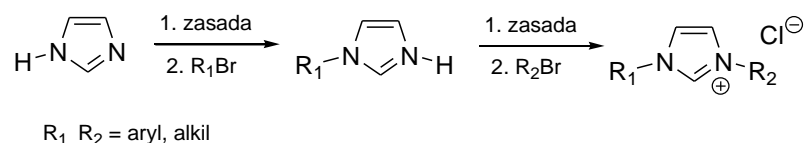
W wyniku działania alkoholanem (np. *tert*-butanolanem potasu) na sól imidazolinową otrzymuje się *in situ* addukty alkoksyłowe, które w podwyższonej temperaturze uwalniają wolny karben^[146]. W przypadku zastosowania KHMDS wolny karben można otrzymać już w temperaturze pokojowej^[147].

W następnych podrozdziałach zostanie omówione otrzymywanie soli imidazolowych i imidazolidynowych oraz trwałych form karbenów, ze względu na kluczową rolę syntezy tych związków w otrzymywaniu nowych karbenów *N*-heterocyklicznych. Zagadnienia dotyczące syntezy soli azoliowych (imidazoliowych, imidazolinowych i triazoliowych) zostały omówione w artykule przeglądowym^[148].

4.4.2. Sole imidazolowe

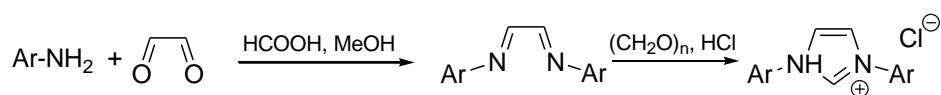
Sole imidazolowe można otrzymać w wyniku:

a) alkiłowania atomów azotu w pierścieniu imidazolowym^[134] (schemat 37).



Schemat 37. Synteza soli z imidazolu.

b) reakcji odpowiednio podstawionej pierwszorzędowej aminy oraz glioksalu i formaldehydu, w wyniku której powstają symetryczne *N,N'*-podstawione sole imidazoliowe^[148] (schemat 38).



Schemat 38. Synteza soli imidazolowych.

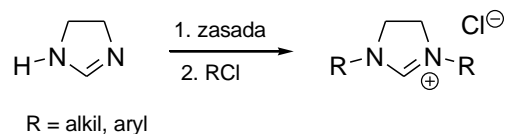
Metoda ta wykorzystywana jest do syntezy soli imidazoliowych podstawionych dużymi podstawnikami (np. pierścieniami aromatycznymi)^[134].

4.4.3. Sole imidazolidynowe

Sole imidazolidynowe są 1,3-podstawionymi pochodnymi imidazolidyny i są jednymi z najpopularniejszych substratów do generowania karbenów *N*-heterocyklicznych^[149].

Nasycone sole imidazolidynowe można otrzymać w wyniku:

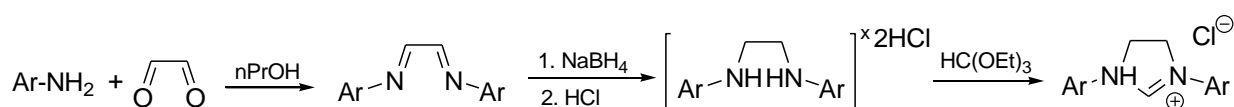
a) alkiłowania dihydroimidazolu^[134] (schemat 39)



Schemat 39. Otrzymywanie soli z imidazolidyny.

Reakcję tę stosuje się rzadko, zwykle w reakcjach z mało zatłoczonymi czynnikami alkiłującymi np. MeI.

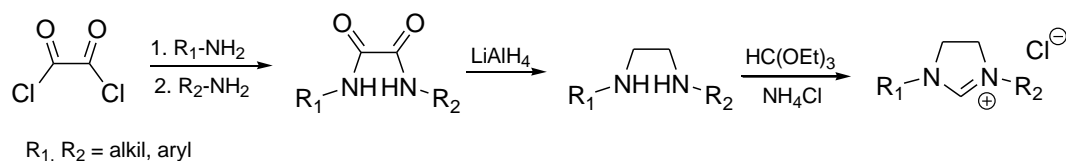
b) reakcji aminy z glioksałem, następnie redukcji i kondensacji z ortomrówczanem trietylu (schemat 40)^[150]



Schemat 40. Synteza soli imidazolidynowej z glioksału.

Metoda ta odznacza się dużą tolerancją względem grup funkcyjnych, dlatego jest powszechnie używana do syntezy znanych symetrycznie podstawionych soli imidazolidynowych^[151-153]. Raczej nie jest stosowana do syntezy soli niesymetrycznych, gdyż reakcja kondensacji z glioksałem jest odwracalna i prowadzenie jej z dwiema różnymi aminami zawsze będzie powodowało powstanie statystycznej mieszaniny trzech różnych diimin. Przy zastosowaniu mikrofal do syntezy soli tą metodą zostają skrócone czasy i podwyższone wydajności syntez^[154].

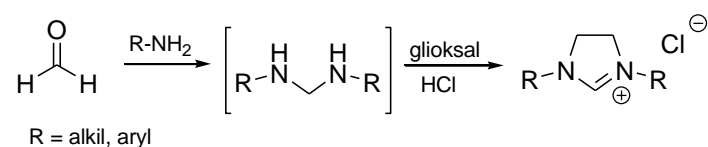
c) reakcji aminy z chlorkiem oksalilu, następnie redukcji oraz kondensacji z ortomrówczanem trietylu^[155, 156] (schemat 41)



Schemat 41. Synteza soli imidazolidynowej z użyciem chlorku oksalilu.

Metoda ta jest szeroko wykorzystywana do syntezy niesymetrycznych soli imidazoliniowych (po zastosowaniu nadmiaru chlorku oksalilu) ze względu na prostą metodologię i tolerancję wobec różnych grup funkcyjnych, np. fenylowej, tioeterowej^[132]. Zamiast chlorku oksalilu można zastosować chlorek kwasu chlorooctowego (zapewnia to lepszą kontrolę powstawania monopodstawionego produktu)^[157].

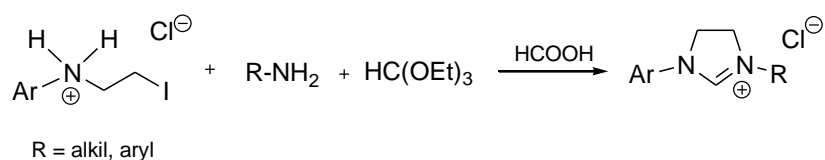
d) reakcji aminy z formaldehydem, a następnie kondensacji z glioksałem, bez wyodrębniania produktu przejściowego (schemat 42)^[158]



Schemat 42. Synteza soli imidazolidynowej z formaldehydu.

Jest to prosta i wydajna metoda syntezy soli imidazoliniowych, w której substratami może być wiele amin alifatycznych i aromatycznych (np. n-propyloamina, mezytyloamina, cykloheksyloamina)^[158].

e) reakcji 2-jodoetanolu z odpowiednią aniliną, a następnie reakcji *N*-(2-jodoetylo)aryloaminy z kolejną aminą w ortomrówczanie trietylu^[159] (schemat 44)

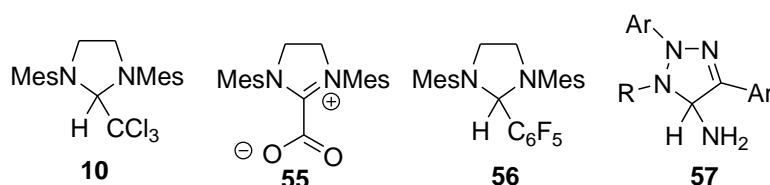


Schemat 43. Synteza niesymetrycznych soli imidazolidynowych.

Grubbs i Kuhn zaproponowali syntezę soli NHC w jednym etapie poprzez reakcję aminy z ortomrówczaniem trietylu i chlorkiem etylenu. Jednakże wydajność syntezy nie przekracza wówczas 40% ze względu na tworzenie się produktów ubocznych^[160].

4.4.4. Trwale formy NHC

Do najpopularniejszych trwałych form karbenów należą addukty chloroformowe, np. **10** (rys. 24)^[38]. Są one trwałe, odporne na tlen, wilgoć. Występują w postaci wygodnego w użyciu ciała stałego. W podwyższonej temperaturze (>60 °C) uwalnia się karben i odchodzi chloroform.



Rysunek 24. Przykłady adduktów NHC.

Inne rzadziej stosowane to addukty (rys. 24):

- z dwutlenkiem węgla **55**^[161, 162], które w wyższej temperaturze rozkładają się na wolny karben i dwutlenek węgla
- z pentafluorobenzaldehydem **56**^[163, 164] dające wolny karben i pentafluorobenzen
- z amoniakiem **57**^[165]

Metody z zastosowaniem adduktów są łagodne, nie wymagają stosowania zasad, pozwalają na uzyskanie wysokich wydajności. Ponadto w wyniku termicznego rozkładu dają uwalniając karben, a chloroform, dwutlenek węgla czy amoniak są jedynymi produktami ubocznymi tych reakcji. W porównaniu do metod generowania karbenów z soli poprzez deprotonację użycie adduktów ma wiele zalet. Przede wszystkim unika się dodawania mianowanych roztworów zasad (np. *t*BuOK, KHMDS), nie ma problemów dodaniem określonej ilości do reakcji, jak również omija się problem rozpuszczalności substratów w reakcji (sole nie są rozpuszczalne w THF, a addukty są).

4.5. Zastosowanie karbenów *N*-heterocyklicznych

Ze względu na interesujące właściwości karbeny NHC są przedmiotem wielu prac przeglądowych^[130, 166-168]. Charakterystyczną ich właściwością jest σ -elektronodonorowy charakter, dzięki czemu mogą tworzyć silne wiązania z metalami, a także chronią taki kompleks przed rozpadem. Wiązanie koordynacyjne pomiędzy karbenem *N*-heterocyklicznym a atomem metalu zaznacza się jak zwykle wiązanie pojedyncze. Należy jednak pamiętać, że biorą w nim udział dwa elektrony pochodzące z karbenowego atomu węgla^[130].

4.5.1. Zastosowanie *NHC* w syntezie organicznej

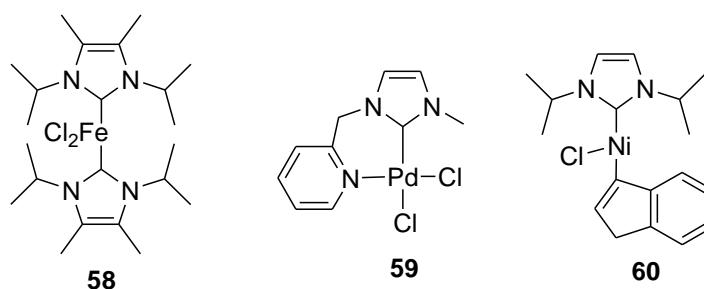
a) Reakcja metatezy

Wprowadzenie *N*-heterocyklicznego liganda karbenowego w strukturę rutenowych katalizatorów metatezy skutkowało otrzymaniem aktywnych kompleksów II generacji (podrozdział 2.2.1). Od czasu zsyntezowania przez Nolana katalizatora z ligandem **IMes**^[39]

a przez Grubbsa z **SIMes**^[35], nastąpił szybki i owocny rozwój metatezy. Jednymi z najpopularniejszych modyfikacji są operacje w obrębie NHC (podrozdział 3.1), dzięki którym udało się w znacznym stopniu rozwiązać problem reakcji prowadzącej do otrzymania sterycznie zatłoczonych olefin, jak również geometrii *E/Z* produktów (podrozdział 3.3).

b) Reakcja polimeryzacji

Kompleksy karbenów *N*-heterocyklicznych i metali przejściowych są często stosowane w reakcjach polimeryzacji (rysunek 25). Kompleks żelaza **58** został zastosowany przez Grubbsa do reakcji kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu (ATRP – Atom Transfer Radical Polymerization)^[169]. Metoda ta polega na szybkim przeniesieniu atomu chlorowca na wzrastający łańcuch polimeru za pomocą kompleksu metalu. Ustala się wówczas stan równowagi pomiędzy wzrastającym łańcuchem ($P_n\cdot$) polimeru, a jego formą zablokowaną ($P_n\text{-X}$; X - atom chlorowca). Proces wymiany atomu chlorowca powoduje, że łańcuchy polimerowe wzrastają z tą samą szybkością, co umożliwia kontrolę reakcji polimeryzacji. W wyniku kontrolowanej reakcji Grubbs uzyskał wyższy niż w przypadku innych katalizatorów stopień przereagowania przy liniowym przyroście masy polimeru oraz niskiej polidispersyjności produktu.

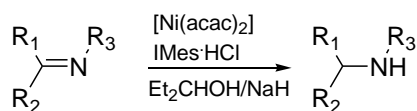


Rysunek 25. Przykłady katalizatorów wykorzystywanych w reakcjach polimeryzacji.

Oprócz kompleksów karbenów *N*-heterocyklicznych z żelazem w reakcji polimeryzacji jako katalizatory znalazły zastosowanie kompleksy NHC z palladem **59**^[170] lub niklem **60**^[171]. Kompleks palladu z 1,3,4,5-tetrametyloimidazol-2-ylidenem (**59**) jest wykorzystywany w reakcji polimeryzacji norbornenu^[170], a niklu z 1,3-diizopropylimidazol-2-ylidenem (**60**) do polimeryzacji etylenu^[171].

c) Reakcje redoks

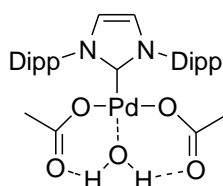
Kompleksy niklu i palladu z karbenami *N*-heterocyklicznymi znalazły zastosowanie w reakcjach redukcji.



acac - enol pentano-2,4-dionu

Schemat 44. Reakcji redukcji iminy do aminy.

Katalizator niklowy z 1,3-dimezytyloimidazol-2-ylidenem (**IMes**) stosuje się do efektywnej redukcji halogenowanych arenów i imin. Stosowany jest także do redukcji aldimin i ketimin do amin (schemat 44)^[172].

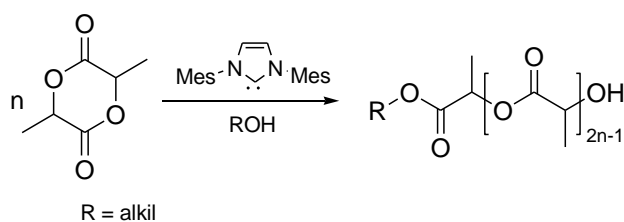
**61**

Rysunek 26. Katalizator stosowany w reakcji utlenienia alkoholi.

Katalizator palladowy np. mieszanina soli palladu i soli imidazolidynowej (**SIMes**·HCl) stosowany jest do redukcji bromków i chlorków arenów^[173], a katalizator **61** używany jest w reakcji utleniania tlenem cząsteczkowym drugorzędowego alkoholu do odpowiedniego ketonu^[174].

d) Organokataliza

Termin „organokataliza” dotyczy katalizowania reakcji chemicznych przez związek organiczny, który nie zawiera w swej budowie atomu metalu^[175]. W ciągu ostatnich kilkunastu lat organokataliza stała się znaczącym narzędziem syntetycznym. Umożliwia ona otrzymanie wysokich wydajności reakcji z odpowiednią stereoselektywnością. Karbeny *N*-heterocykliczne z powodu swych nukleofilowych właściwości znajdują coraz większe zastosowanie w organokatalizie^[176]. Używane są jako katalizatory w wielu typach reakcji m.in. kondensacji benzoinowej^[177], reakcji Stettera^[178] czy polimeryzacji z otwarciem pierścienia (**ROP** – ring-opening polymerization), w wyniku, której otrzymuje się poliestry^[179, 180] (schemat 45).

Schemat 45. ROP katalizowana przez **IMes**.

Innym przykładem wykorzystania karbenów *N*-heterocyklicznych jako organokatalizatorów jest reakcja transestryfikacji^[181]. NHC, takie jak **IMes** i **IMe**, wykazują w niej większą aktywność i selektywność niż stosowane wcześniej nukleofile, a reakcje z alkoholami pierwszorzędowymi przebiegają z większą wydajnością. Dla alkoholi drugorzędowych obserwuje się niższą wydajność w przypadku zastosowania karbenu **IMes**^[182]. Chiralne karbeny *N*-heterocykliczne zostały zastosowane jako katalizatory w reakcjach syntezy asymetrycznej^[183].

e) inne zastosowania

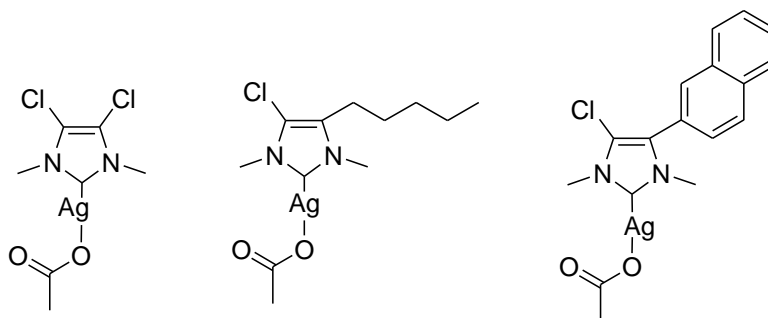
Wśród ogromnie ważnych zastosowań karbenów NHC znajdują się reakcje tworzenia wiązania C-C tj. reakcja:

- Hecka^[184]
- Hiyama^[185]
- Negishi^[186]
- Sonogashiry^[187]
- Stille^[188]
- Suzuki-Miyaura^[189].

Reakcje te zachodzą ze znacznie lepszymi wydajnościami, gdy są katalizowane przez NHC, niż w klasycznych warunkach.

4.5.2. Zastosowanie w medycynie

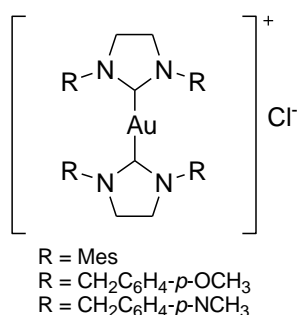
Karbeny *N*-heterocykliczne znalazły zastosowanie w medycynie. Zagadnienie to zostało szerzej opisane w artykule przeglądowym^[190]. Do kompleksów o dużym znaczeniu w medycynie należą związki karbenów *N*-heterocyklicznych ze złotem i srebrem^[182].



Rysunek 27. Związki kompleksowe srebra z *N*-heterocyklicznymi karbenami.

Kompleksy srebra z NHC (rys. 27) w badaniach na komórkach rakowych wykazały silne właściwości przeciwnowotworowe, zwłaszcza przeciwko komórkom nowotworu jajnika (OVCAR-3) i piersi (MB157). Ich aktywność przeciwnowotworowa przewyższała tę uzyskiwaną przy terapii *cis*-platyną.

Kompleksów złota z niektórymi ligandami NHC (rys.28) posiadają silne właściwości bakteriostatyczne w stosunku zarówno do bakterii Gram-dodatnich jak i Gram-ujemnych.



Rysunek 28. Związki kompleksowe złota z *N*-heterocyklicznymi karbenami.

Warunkiem przeciwbakteryjnych właściwości jest odpowiednia budowa liganda NHC, a dokładniej obecność odpowiednich podstawników przy atomach azotu (np. grup mezytylowych). Badania te dowiodły, że aktywność bakteriostatyczna związana jest nie tylko z obecnością metalu, ale także ze związanym z nim ligandem.

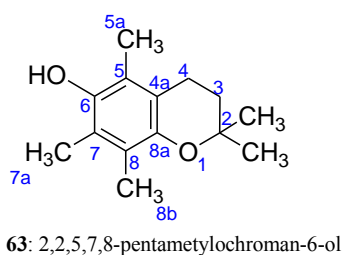
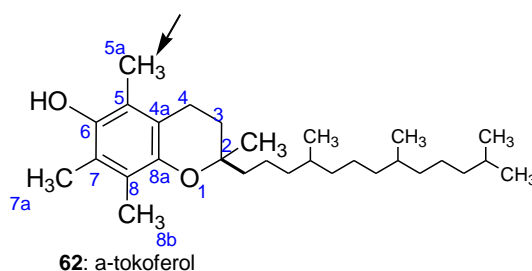
II. Badania własne

5. Synteza nowych katalizatorów metatezy ze zmodyfikowaną częścią benzyldenową

5.1. Wprowadzenie

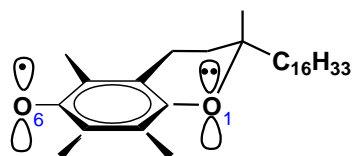
Poszukiwanie nowych katalizatorów o szerszym spektrum zastosowań stanowi ciągle wyzwanie dla badaczy. Zagadnieniu temu poświęcone zostały liczne prace przeglądowe^[67, 69, 70]. Katalizatory typu Hoveydy II są częstym przedmiotem modyfikacji ze względu na ich stabilność względem wilgoci i powietrza. Najczęściej wprowadzane zmiany dotyczą części izopropoksybenzyldenowej, *N*-heterocyklicznego liganda, a rzadziej atomów chlorowca.

Od kilkunastu lat w Instytucie Chemii UwB prowadzone są badania dotyczące chemii witaminy E^[191-194]. W strukturze tokoferoli (rys. 29) w układzie 6-hydroksychromanu, odpowiadającego za aktywność tych związków, występują interesujące efekty stereoelektronowe. Według Ingolda i Burtona^[195, 196], sprzężenie niewiążących par elektronowych atomów tlenu w układzie heterocyklicznym z elektronami π pierścienia aromatycznego oraz elektronami hydroksylowego atomu tlenu w pozycji C-6 w istotny sposób przyczynia się do stabilizacji rodników 6-chromanoksylowych (rys. 30).



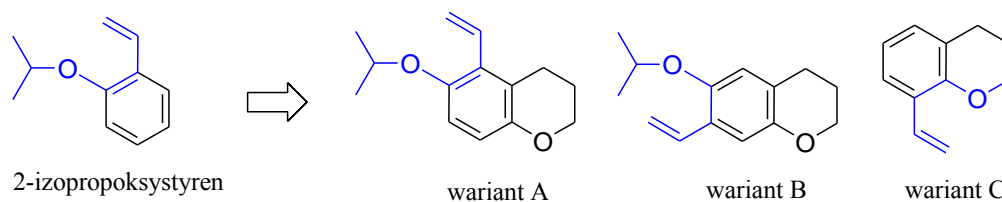
Rysunek 29. Struktura α -tokoferolu i jego związku modelowego.

Ponadto układ ten wykazuje ciekawe właściwości chemiczne, m.in. zwiększoną reaktywność grupy metylowej w pozycji C-5 w porównaniu z analogiczną C-7, w reakcjach takich jak utlenianie, chlorowcowanie, sprzężanie z diazozwiązkami. Zjawisko to w literaturze opisuje się jako efekt Millsa-Nixona^[197], jakkolwiek wyjaśniano je ostatnio jako teorię SIBL^[198].



Rysunek 30. Struktura rodnika tokoferoksyłowego.

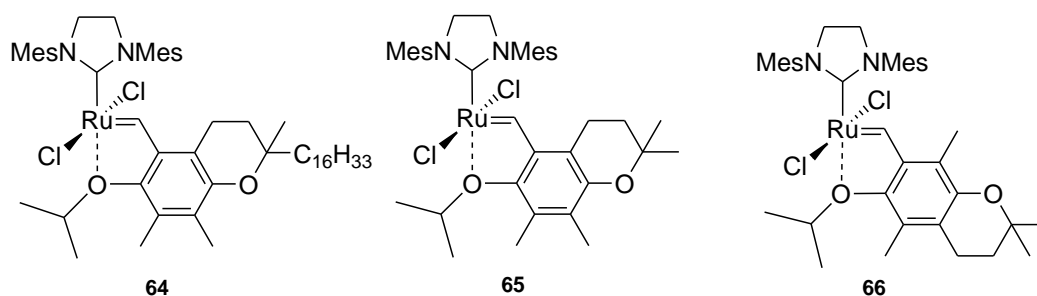
Wspomniane efekty elektronowe stanowiły inspirację do zaprojektowania nowych katalizatorów typu Hoveydy, w których fragment izopropoksybenzylidenowy zostałby zastąpiony układem chromanyłometylidenowym. Można zatem zaproponować 3 typy struktur przedstawione poniżej na rys. 31.

Rysunek 31. Modyfikacje fragmentu izopropoksybenzylidenowego; *na niebiesko został zaznaczony fragment kompleksowany*

W wariancie A fragment metylidenowy pochodziłby od grupy metylowej C-5a, która w układzie chromanyłowym wykazuje zwiększoną reaktywność (efekt Millsa-Nixona), natomiast kompleksujący fragment izopropoksyłowy tworzyłaby zeteryfikowana grupa fenolowa (6-OH). W wariancie B metyliden pochodziłby od mniej reaktywnej grupy metylowej C-7a, natomiast eter izopropoksyłowy byłby analogiczny jak w wariancie A. Z kolei w wariancie C metyliden pochodziłby od grupy C-8b, natomiast kompleksujący atom tlenu pochodziłby z pierścienia heterocyklicznego. Należy zaznaczyć, że układ ten byłby usztywniony z uwagi na brak swobodnej rotacji kompleksującego fragmentu alkoksylowego. Ponadto możnaby się spodziewać w tym przypadku dodatkowego efektu elektronowego eterowego atomu tlenu O1, wynikającego z właściwości pierścienia chromanowego (rys. 30).

5.2. Katalizatory zawierające fragment chromanyłometylidenowy (*wariant A i B*)

Na podstawie przedstawionych wcześniej rozważań dokonałam syntezy katalizatorów, zawierających układ chromanu według dwóch wariantów A i B (rys. 32). Zgodnie z pierwszym zaplanowałam syntezę dwóch katalizatorów: kompleks **64** będzie zawierał w strukturze α -tokoferol (**62**) z lipofilowym łańcuchem fitylowym, natomiast drugi **65** 2,2,5,7,8-pentametylochroman-6-ol (**63**, jego związek modelowy). Według wariantu B otrzymany zostanie katalizator zawierający pochodną 7-chromanyłometylidenową (**66**).

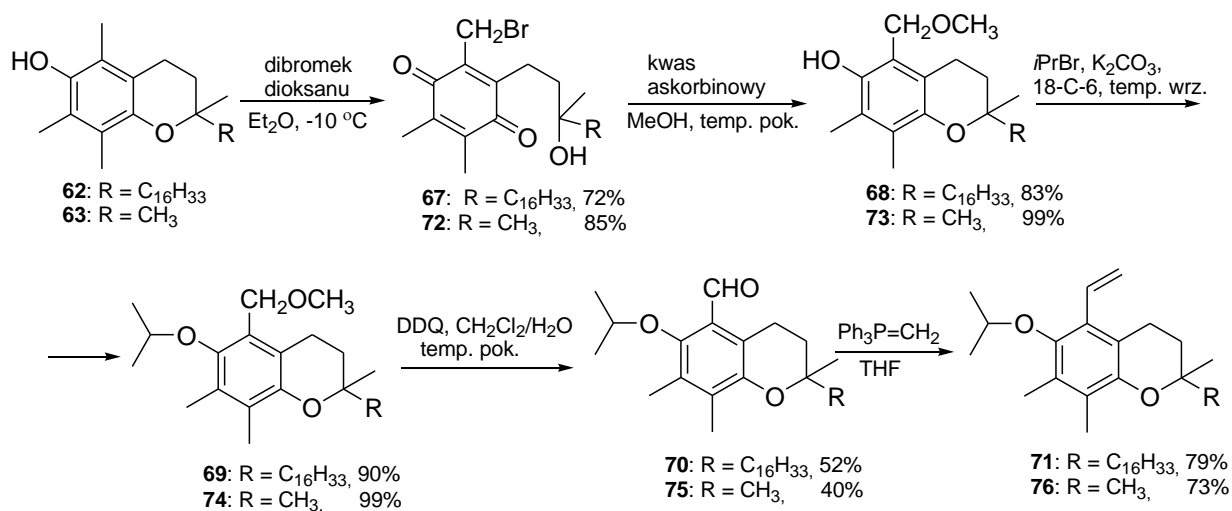


Rysunek 32. Nowe katalizatory typu Hoveydy II.

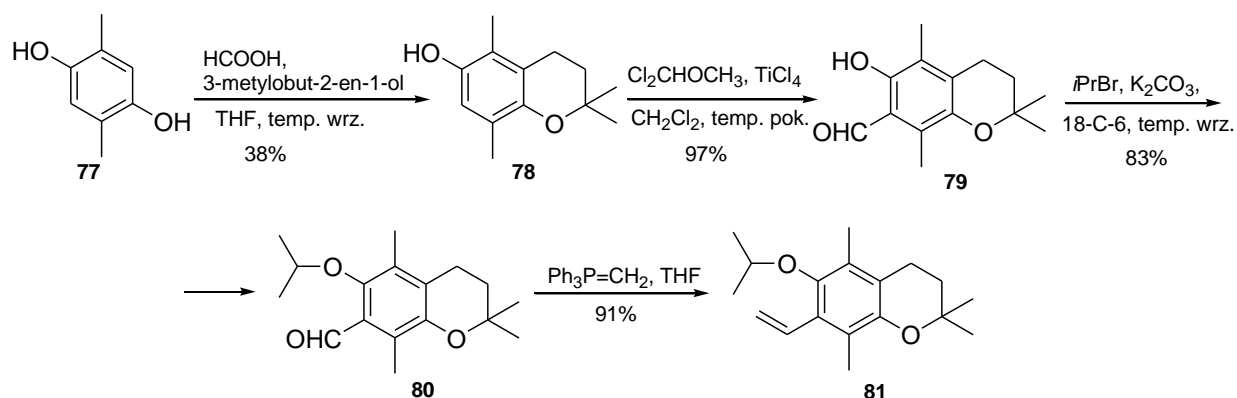
W kompleksie **64** obecność długiego łańcucha alkilowego może nadać mu lipofilowy charakter i wywierać wpływ na zachowanie w układach micelarnych, a także usztywnić konformacyjnie pierścień dihydropiranylowy. Można przypuszczać, że obecność grupy metylowej w pozycji *orto* w stosunku do izopropoksyłowej w katalizatorach **64-66** powinna wpływać na szybkość inicjacji. Zwiększona zawada przestrzenna mogłaby spowodować osłabienie wiązania Ru-O i ułatwiać dysocjację liganda na etapie tworzenia 14-elektronowego kompleksu aktywnego.

5.2.1. Otrzymywanie ligandów

Syntezę prekursora liganda **71** rozpoczęłam od bromującego utleniania racemicznego tokoferolu^[199] (schemat 46). Otrzymany z wydajnością 72% bromotokoferylochinon **67** został poddany redukcijnej cyklizacji wobec kwasu askorbinowego w metanolu^[200] do 5-metoksy- α -tokoferolu (**68**) z wydajnością 83%.

Schemat 46. Synteza prekursorów ligandów **71** i **76**.

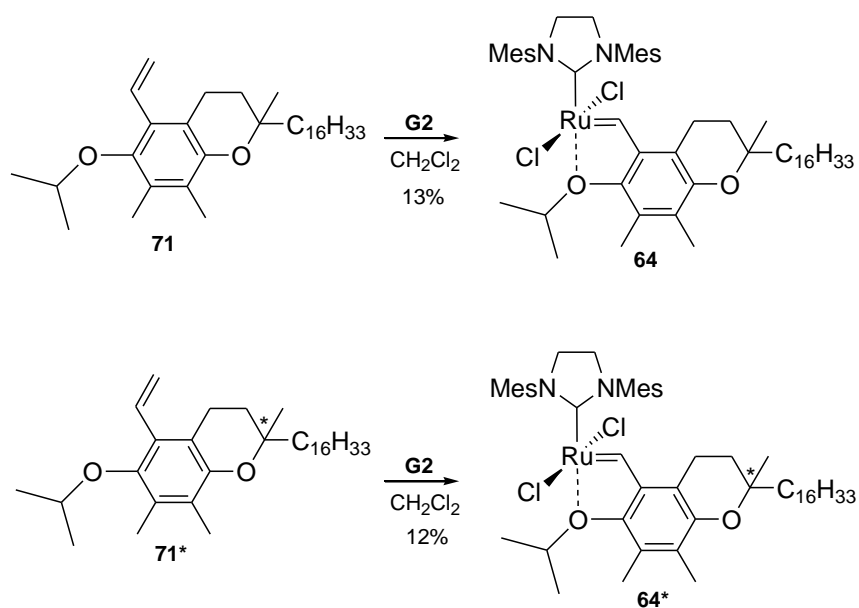
W następnym etapie związek **68** został przeprowadzony w eter izopropoksyłowy **69** za pomocą bromku izopropylu wobec węglanu potasu. Najlepszą wydajność reakcji (90%) uzyskałam stosując bromek izopropylu jako reagent i rozpuszczalnik (duży nadmiar). Otrzymany eter **69** został poddany reakcji utlenienia do aldehydu **70** za pomocą 2,3-dichloro-5,6-dicyjanobenzochinonu^[201]. Wcześniejsza próba zastosowania bromu w rozcieńczonym kwasie octowym^[201] w celu przeprowadzenia etapu **69**→**70** zakończyła się niepowodzeniem. Produkt utlenienia **70** został wydzielony z wydajnością 52%, a następnie przekształcony w 5-winylo- γ -tokoferol **71**. Ostatni etap prowadzony był za pomocą reakcji Wittiga z ylidem generowanym z bromku metylotrifenylfosfoniowego i butylolitu. Produkt otrzymałam z wydajnością 79%. W widmie protonowym pojawiły się charakterystyczne sygnały dla ugrupowania winylowego (multiplet przy 6.72 ppm od jednego protonu $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{$ i przy 5.5 ppm od 2 protonów $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$). Strukturę produktu potwierdziłam za pomocą spektroskopii mas. Uzyskana wartość masy wyniosła 484.4265, a obliczona 484.4280. W oparciu o opracowaną syntezę wychodząc z naturalnego [D]- α -tokoferolu został uzyskany optycznie czynny ligand*. 2,2,5,7,8-pentametylo-6-chromanol (**63**) – związek modelowy tokoferolu otrzymałam z 2,3,6-trimetylohydrochinonu poprzez cyklizację z izoprenem katalizowaną chlorkiem cynku z wydajnością 48%^[202]. Następnie związek ten poddałam przekształceniom analogicznym jak w przypadku α -tokoferolu (schemat 47). Strukturę produktu **76** potwierdziłam za pomocą spektroskopii mas. Uzyskana wartość masy wyniosła 274.1940, a obliczona 274.1933. W celu otrzymania liganda zawierającego grupę winylową w pozycji 7 został otrzymany β -chromanol (2,2,5,8-tetrametylochroman-6-ol, **78**). Związek ten uzyskano w wyniku reakcji 2,5-dimetylohydrochinonu **77**^[203] z 3-metylobut-2-en-1-olem katalizowanej kwasem mrówkowym^[204] z wydajnością 38%.

Schemat 47. Synteza prekursora liganda **81*** Będę oznaczała ten ligand jako **71***

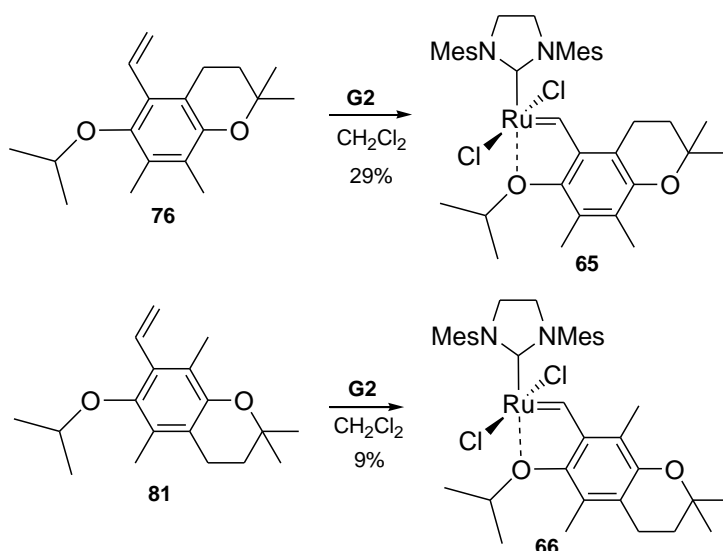
β -Chromanol (**78**) poddałam reakcji formylowania z eterem dichlorometylowo-metylowym, katalizowanej czterochlorkiem tytanu^[204], w wyniku której otrzymałam związek **79** z wydajnością 97%. Potwierdzeniem struktury produktu była obecność w widmie ¹H NMR sygnałów przy 11.8 oraz 10.3 ppm od grup -OH i -CHO (związanych wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym) oraz zanik sygnału od protonu przy C7. Ponadto w widmie w podczerwieni obserwowałam sygnał przy 1636 cm⁻¹ od drgań grupy karbonylowej. Otrzymany związek poddałam reakcji izopropoksylowania według procedury opracowanej dla związku **69**, otrzymując związek **80** z wydajnością 83%. Ostatnim etapem była reakcja Wittiga, w wyniku której otrzymałam eter izopropylowy 7-winylo- β -chromanolu (**20**) z wydajnością 91%. Charakterystyczne sygnały dla ugrupowania winylowego pojawiły się w widmie protonowym produktu przy 6.77 oraz 5.48 ppm. Strukturę produktu **81** potwierdziłam za pomocą spektroskopii mas. Uzyskana wartość masy wyniosła 274.1933, a obliczona 274.1938.

5.2.2. Otrzymywanie katalizatorów

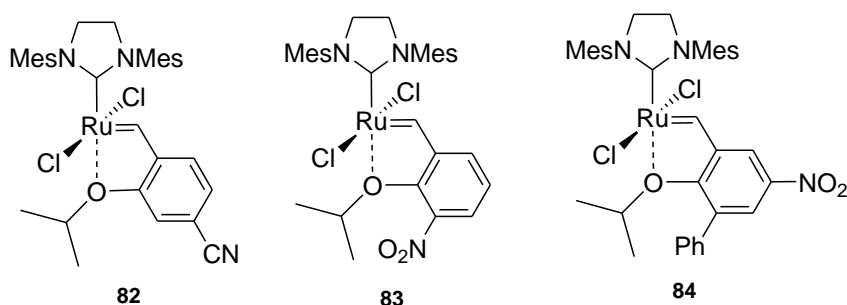
Otrzymane prekursory ligandów **71**, **76**, **81** zostały poddane reakcji wymiany z katalizatorem Grubbsa II generacji wobec chlorku miedzi(I) (schematy 48 i 49). Reakcje prowadzone były w temperaturze wrzenia chlorku metylenu przez godzinę. Katalizatory zostały wyodrębnione chromatograficznie.



Schemat 48. Synteza katalizatorów **64** i **64***.

Schemat 49. Synteza katalizatorów **65** i **66**.

Otrzymane zostały nowe katalizatory typu Hoveydy-Grubbsa **64-66** oraz **64*** z wydajnościami wynoszącymi odpowiednio 13%, 29%, 9% oraz 12%. Wydłużenie czasu oraz podniesienie temperatury reakcji (z 40 °C do 80 °C w toluenie) nie prowadziły do podwyższenia wydajności. W literaturze opisano kilka przykładów katalizatorów trudnych do otrzymania (rys. 33).



Rysunek 33. Literaturowe przykłady katalizatorów, tworzących się z niewielkimi wydajnościami.

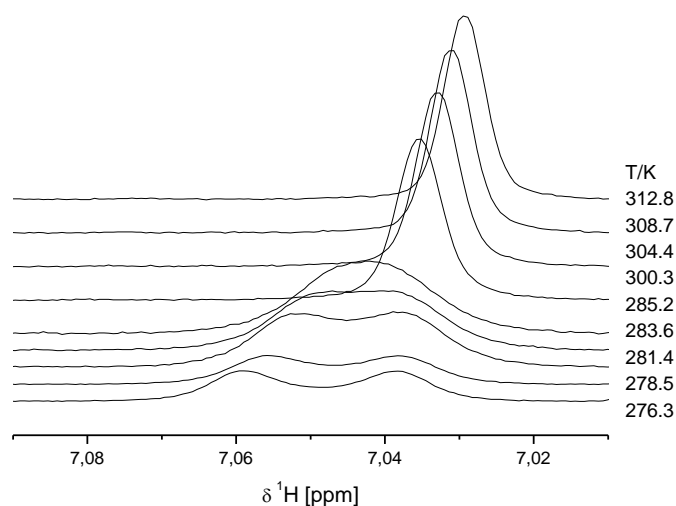
Niższą wydajność obserwowano dla związków **82**^[205] oraz **83** i **84**^[206], zawierających grupy silnie elektroakceptorowe oraz dodatkowo w kompleksie **84** zawadę przestrzenną, w postaci grupy fenylovej w pozycji *orto* w stosunku do ugrupowania izopropoksylovego. W przypadku katalizatorów **64-66** problemem było zapewne zatłoczenie steryczne.

Nowe katalizatory były trwałe, stabilne na powietrzu, łatwe do chromatograficznego oczyszczania na silikażelu. Analiza spektroskopowa ¹H NMR powstałych katalizatorów wykazała obecność wiązania Ru=CH-, o czym świadczy sygnał przy ok. 17.65 ppm dla **64**, 17.67 ppm dla **65** oraz 17.84 ppm dla **66**. Tak silnie odekranowywany sygnał jest

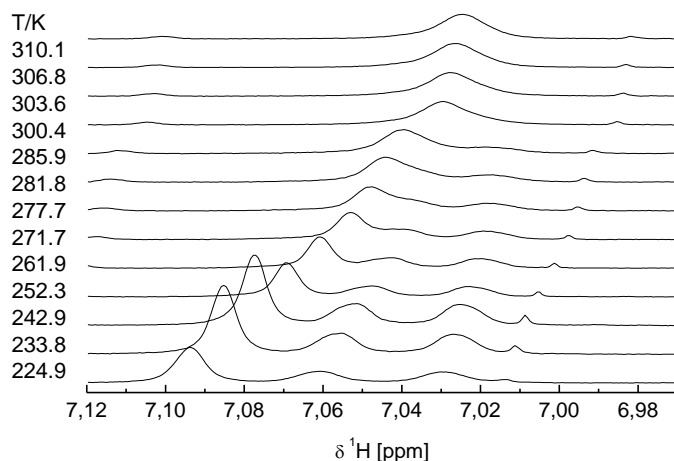
charakterystyczny dla wiązania --CH= w katalizatorze. W przypadku kompleksu Hoveydy **H2** wartość ta wynosi 16.56 ppm^[51], w dla katalizatora Greli **36** 16.47 ppm^[47]. W widmie ^{13}C NMR obecne są sygnały od karbenowego atomu węgla Ru=CH- : 297.8 ppm dla związku **64** oraz 286.2 dla **65**, jak również od węgla z *N*-heterocyklicznego pierścienia odpowiednio przy 211.9 ppm dla **64** oraz 210.2 ppm dla **65**. Jedyną rzeczą, która różni widma ^1H NMR nowych katalizatorów od znanych kompleksów, zawierających symetrycznie podstawiony ligand NHC, jest wygląd sygnału od protonów $\text{--N-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ przy ok 4.1 ppm. W każdym z trzech przypadków sygnał ten pojawia się jako multiplet (w kompleksie **H2** jest to singlet). Za pomocą widma korelacyjnego HSQC potwierdziłam, że jest to sygnał od protonów z NHC. Struktura otrzymanych katalizatorów została potwierdzona za pomocą spektroskopii mas. Wyznaczona wartość masy dla kompleksu **64** wyniosła 948.4652 (obliczona 948.4640), dla **65** - 738.2301 (obliczona 738.2293).

5.2.3. Analiza widm NMR nowych katalizatorów

Nowe katalizatory zostały poddane badaniom za pomocą dynamicznego ^1H NMR. Zarejestrowane zostały widma protonowe dla związku **66** w zakresie temperatur 277-312 K (rys. 34) oraz dla związku **64*** w zakresie 223-310 K (rys. 35).



Rysunek 34. Widma temperaturowe ^1H NMR katalizatora **66** (fragment odpowiadający protonom mezytylenowym).



Rysunek 35. Widma temperaturowe ^1H NMR katalizatora **64*** (zakres odpowiadający protonom mezytylenowym).

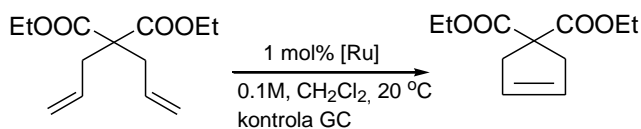
Widma ^1H NMR nowych katalizatorów wykazują znaczne różnice w zakresie odpowiadającym protonom aromatycznym oraz grupom metylowym podstawionym w pozycjach *orto* i *para*. W przypadku katalizatorów **64-66** mamy do czynienia z zahamowaniem rotacji wokół wiązania C(9)-Ru, a dodatkowo w przypadku **64*** dochodzi również do wyhamowania rotacji wokół wiązania C-N w niskich temperaturach. Ten ostatni efekt jest obserwowany tylko dla **64***, co najprawdopodobniej jest związane z obecnością długiego łańcucha fitylowego oraz obecnością centrum stereogenicznego w kompleksie.

Na podstawie pomiarów dynamicznego ^1H NMR wyznaczona została energia aktywacji, która dla katalizatora **66** wynosi 59.3 kJ/mol, a dla **64*** 63.2 kJ/mol. Wyliczone przez nas wartości są pierwszymi obliczeniami bariery rotacji na wiązaniu C(9)-Ru w katalizatorach typu Hoveydy II generacji. Wyniki opublikowano w *Austr. J. Chem.**

5.2.4. Testowanie nowych katalizatorów

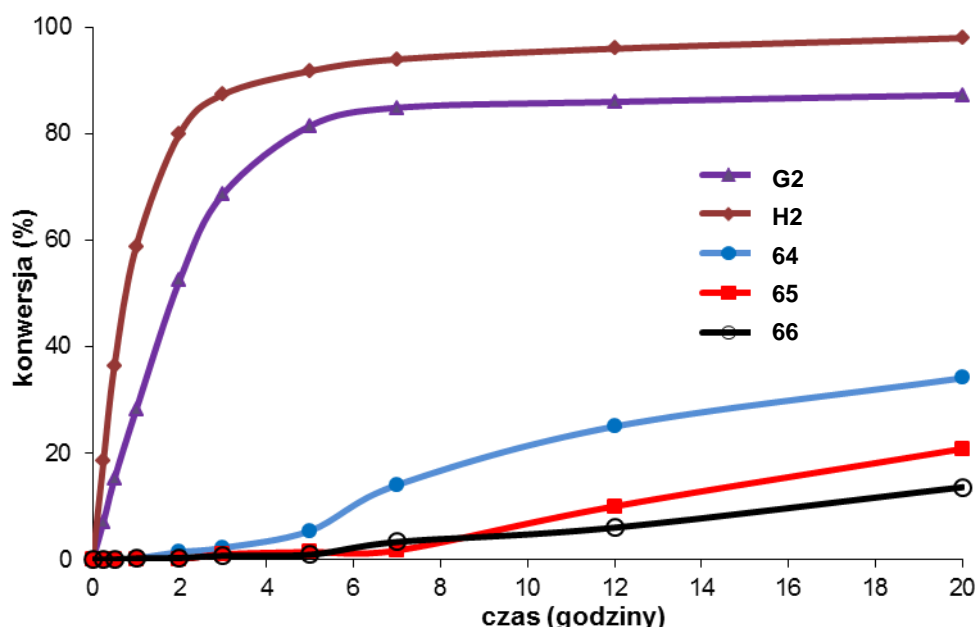
Reakcja metatezy z zamknięciem pierścienia diallilomalonianu dietylu jest jedną z modelowych reakcji pozwalających na charakterystykę reaktywności badanych katalizatorów rutenowych^[65]. W temperaturze wrzenia chlorku metylenu reakcja ta zachodzi w ciągu 30 minut przy zastosowaniu 1 mol% katalizatora **G2**^[91], a w ciągu 10 minut, gdy ilość katalizatora zwiększymy do 5 mol%^[35].

* A. Hryniewicka, J. W. Morzycki, L. Siergiejczyk, S. Witkowski, J. Wójcik, A. Gryff-Keller, *Hindered rotation in new air-stable ruthenium olefin metathesis catalysts with chromanylmethylidene ligands*, *Aust. J. Chem.*, 62, 1363-1370 (2009)



Schemat 50. Reakcja cyklizacji metatetycznej diallilomalonianu dietylu.

Aktywność otrzymanych katalizatorów **64-66** poddałam testowaniu w modelowej reakcji RCM (schemat 50) i porównałam ją z aktywnością kompleksów handlowo dostępnych. Wszystkie reakcje prowadzone były równocześnie w temperaturze pokojowej w atmosferze argonu, pobierając po określonym czasie próbki: 15 min., 30 min., 1 godz., 2 godz., 3 godz., 5 godz., 7 godz., 20 godz. Wyniki analizowane były za pomocą GC (wykres 6).



Wykres 6. Porównanie reaktywności katalizatorów w reakcji RCM diallilomalonianu dietylu.

Na wykresie 6 został przedstawiony przebieg reakcji dla pięciu katalizatorów. Zarówno handlowy katalizator Grubbsa II (**G2**), jak i katalizator Hoveydy II (**H2**) są znacznie bardziej efektywne niż nowe katalizatory **64**, **65** i **66**. Porównując katalizatory **64-66** między sobą można zauważyć, że najaktywniejszym okazał się kompleks **64** zaś najmniej aktywnym **66**. Jednakże w przypadku katalizatorów **64-66** konwersja nie przekroczyła 40%. A zatem reakcja metatezy nie zachodzi zbyt efektywnie z zastosowaniem 1 mol% każdego z otrzymanych katalizatorów w temperaturze pokojowej.

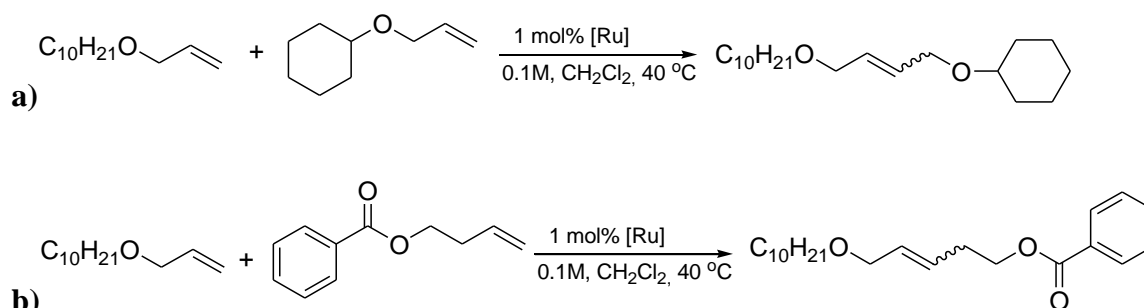
Eksperyment został powtórzony w temperaturze wrzenia chlorku metylenu z użyciem 2.5 mol% katalizatorów **64-66**. Dla każdego z trzech nowych katalizatorów reakcja zaszła

z konwersją 80-90%. Zatem zwiększenie ilości katalizatora i podniesienie temperatury reakcji powoduje przyspieszenie reakcji.

Reaktywność katalizatorów została zbadana również w reakcjach metatezy krzyżowej pomiędzy eterem allilowym dekanolu a:

- a) cykloheksanolem (reakcja **a**), schemat 51),
- b) benzoesanem butenyłu (reakcja **b**), schemat 51).

Reakcje prowadzone były w temperaturze wrzenia chlorku metylenu przez 3 godziny, gdyż po upływie tego czasu nie obserwowałam dalszego przebiegu reakcji. Wyniki zestawione zostały w tabeli 6.



Schemat 51. Reakcje metatezy krzyżowej.

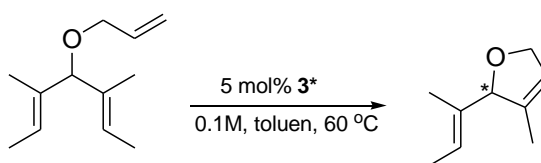
Tabela 6. Porównanie reaktywności nowych katalizatorów w reakcjach metatezy krzyżowej.

| katalizator | reakcja a) | | reakcja b) | |
|-------------------|------------|--------------|------------|--------------|
| | wydajność | stosunek E/Z | wydajność | stosunek E/Z |
| Grubbs I | 36% | 3:1 | 19% | 2:1 |
| Grubbs II | 21% | 6:1 | 25% | 6:1 |
| Hoveyda II | 18% | 8:1 | 19% | 5:1 |
| 64 | 20% | 8:1 | 26% | 4:1 |
| 65 | 22% | 8:1 | 25% | 4:1 |
| 66 | 19% | 8:1 | 23% | 4:1 |

W większości przypadków wydajność nie przekraczała 30%. Było to związane z powstawaniem produktów ubocznych homometatezy. Reakcje te zostały wybrane do testowania, pomimo stosunkowo niewielkiej wydajności, ze względu na możliwość jednoznacznego określenia stereochemii E/Z produktów reakcji w widmach NMR. Układ

-O-CH₂-CH=CH-CH₂-O- w stereoizomerze *Z* znacznie różnił się od produktu *E* przesunięciami w widmie ¹H NMR. Sygnały protonów olefinowych -CH=CH- przy 5.81 ppm dla występującego w znacznej przewadze izomeru *E* oraz w zakresie 5.9-5.71 ppm dla izomeru *Z* pojawiały się jako multiplety, w których trudno było wyznaczyć stałą sprzężenia. Z kolei sygnały pochodzące od protonów -O-CH₂-CH=CH-CH₂-O- jako dublet dubletów występowały przy 3.95 ppm dla izomeru *E* oraz 4.08 ppm dla izomeru *Z*. Za pomocą korelacyjnego widma HSQC (korelacja proton-węgiel) przypisałam sygnały dla atomów węgla -O-CH₂-CH=CH-CH₂-O izomeru *Z* przy 63.4 oraz 66.4 ppm natomiast przy 67.7 oraz 70.8 ppm dla izomeru *E*. Zgodnie z literaturą atomy węgla związane z atomami sp² wiązania podwójnego w izomerze *Z* są silniej przesłaniane (czyli mają niższe przesunięcia chemiczne) niż w izomerze *E*.^[207]

Ponieważ katalizator **64*** był optycznie czynny (ligand tokoferylidenowy) sprawdziłam jego reaktywność w asymetrycznej cyklizacji metatetycznej (schemat 52).



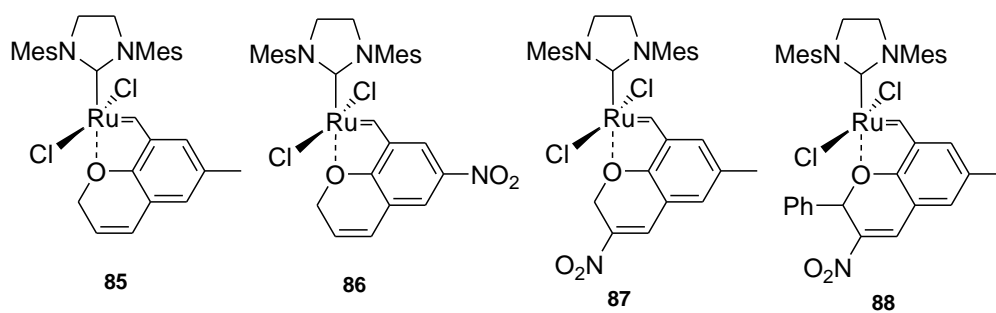
Schemat 52. Reakcja ARCM.

Reakcja nie zachodziła w temperaturze wrzenia chlorku metylenu, zatem przeprowadziłam ją w toluenie w 60 °C. Po upływie doby reakcja zaszła zaledwie z wydajnością 10%. Zgodnie z danymi enancjomerycznie czysty izomer *S* wykazuje skręcalność $[\alpha]_D^{25} = +116.5$ (CHCl₃, 0.55 M)^[208]. Otrzymany produkt metatetycznej cyklizacji nie wykazywał żadnej czynności optycznej. Przypuszczalnie brak stereoselektywności reakcji związany jest z dużą odległością centrów stereogenicznych liganda tokoferylidenowego od kompleksującego atomu rutenu.

Reasumując, otrzymane katalizatory **64-66** odznaczały się umiarkowaną reaktywnością w temperaturze pokojowej, jednakże po podwyższeniu do temperatury 40 °C ich aktywność znacznie wzrastała. Wykazują one zatem cechy katalizatora uśpionego (*latent catalyst*). Także skład produktów *E/Z* był podobny we wszystkich eksperymentach. Zaletą tych katalizatorów jest ich trwałość zarówno w warunkach reakcji, jak i w czasie kilkumiesięcznego przechowywania w lodówce.

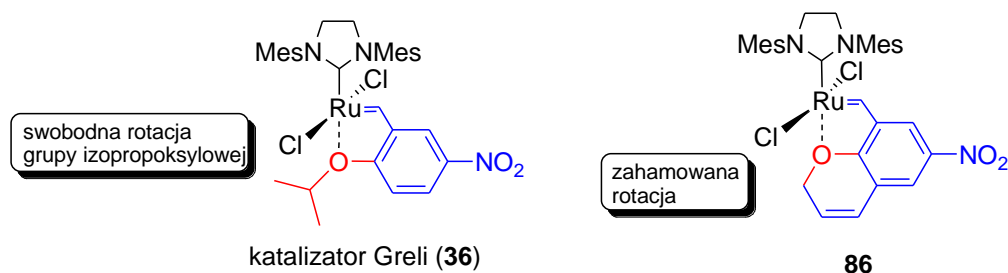
5.3. Katalizatory zawierające fragment 2*H*-chromenylometylidenowy (wariant C)

Dalsze modyfikacje katalizatorów metatezy polegały na zastąpieniu liganda *o*-izopropoksybenzylidenowego w oryginalnym katalizatorze Hoveydy przez odpowiednio przygotowany układ chromenu. Zaprojektowałam cztery katalizatory, których ligandy zawierają atom tlenu w pozycji *orto* w stosunku do grupy winylowej, przy czym atom tlenu jest częścią sześcioczłonowego pierścienia heterocyklicznego (rys. 36). W katalizatorze Hoveydy podstawnik izopropoksyłowy ma możliwość swobodnej rotacji, a podejście substratu do reaktywnego centrum reakcji może nastąpić z jednakowym prawdopodobieństwem z każdej strony. Można przypuszczać, że usztywnienie fragmentu benzylidenowego, jak to ma miejsce w przypadku kompleksów **85-88** może wpłynąć na właściwości katalizatora, np. na szybkość inicjacji lub stereochemię *E/Z* produktów reakcji.



Rysunek 36. Nowe katalizatory metatezy.

Grela i wsp. dokonali modyfikacji katalizatora Hoveydy, wprowadzając silnie elektroujemną grupę nitrową do liganda izopropoksybenzylidenowego (rys. 37; por. str. 45)^[91]. Dzięki temu nastąpiło osłabienie chelatującego wiązania Ru-O, a przez to zwiększenie szybkości inicjacji reakcji i aktywności katalizatora. W zaprojektowanym katalizatorze **86**, który jest strukturalnie podobny do katalizatora Greli, rotacja grupy eterowej z kompleksującym atomem tlenu jest zahamowana. Ponadto obecność grupy nitrowej mogłaby mieć istotny wpływ na szybkość inicjacji.

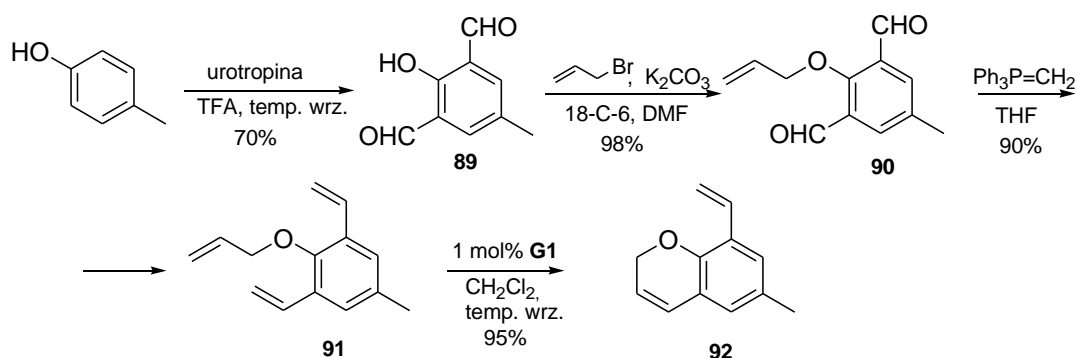


Rysunek 37. Porównanie struktury katalizatora Greli (**36**) i kompleksu **86**.

Wykorzystując silnie elektronoakceptorowy efekt grupy nitrowej zaprojektowałam dwa kolejne katalizatory: **87** i **88**, zawierające w strukturze części benzylidenowej tę grupę. W pierwszym przypadku (**87**) grupa $-\text{NO}_2$ miałyby znajdować się bezpośrednio przy wiązaniu podwójnym w pierścieniu heterocyklicznym. Wówczas poprzez sprzężenie z pierścieniem aromatycznym efekt wyciągania elektronów zostałby osiągnięty. Innym ligandem mógłby być związek, który w pierścieniu heterocyklicznym oprócz wspomnianej już grupy nitrowej zawierałby dodatkowy podstawnik fenylowy w pozycji 2 (**88**). Duży podstawnik blisko atomu rutenu mógłby wpłynąć na właściwości katalizatora, poprzez efekty steryczne, jak to miało miejsce w modyfikacjach Blecherta i Wakamatsu^[88, 89].

5.3.1. Otrzymywanie ligandów

Substratem w syntezie prekursora liganda był *p*-krezol, który został poddany reakcji formylowania metodą Duffa, za pomocą urotropiny we wrzącym kwasie trifluorooctowym^[209] (schemat 53). Po oczyszczeniu chromatograficznym otrzymałam dialdehyd **89** z 70% wydajnością. Na widmie ^1H NMR produktu pojawił się singlet odpowiadający dwóm protonom przy 10.19 ppm oraz singlet przy 11.44 ppm od jednego protonu grupy hydroksylowej, co wskazywało na występowanie silnego wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego. Z kolei w widmie węglowym przy przesunięciu 192.1 ppm pojawił się sygnał pochodzący od grupy aldehydowej. Dodatkowym potwierdzeniem obecności grup karbonylowych był intensywny sygnał przy 1683 cm^{-1} w widmie IR.

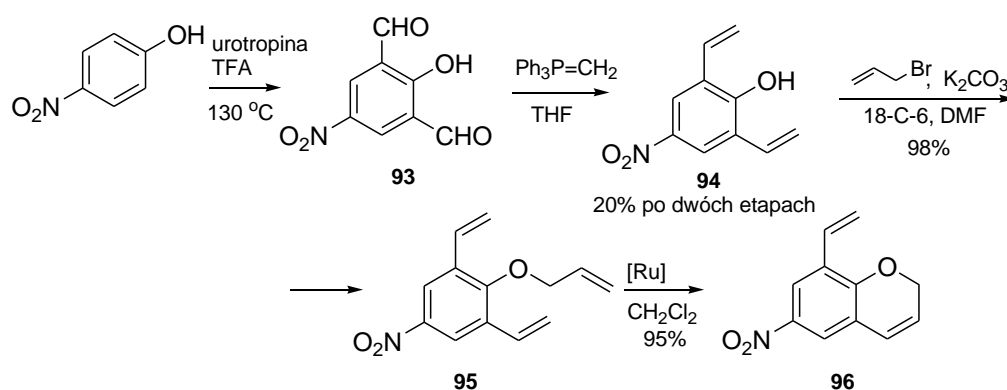


Schemat 53. Synteza prekursora liganda **92**.

Dialdehyd **89** został poddany eteryfikacji za pomocą bromku allilu wobec K_2CO_3 w DMF. Produkt **90** został uzyskany z wydajnością 98%. W jego widmie ^1H NMR pojawiły się charakterystyczne sygnały dla ugrupowania allilowego: dublet od $-\text{OCH}_2-$ przy przesunięciu 4.61 ppm, oraz sygnały protonów olefinowych: multiplet w zakresie 5.41-5.33 ppm od dwóch

terminalnych protonów ($=\text{CH}_2$) i multiplet w zakresie 6.11-6.04 odpowiadający jednemu protonowi olefinowemu ($-\text{CH}=\text{}$). Natomiast w widmie węglowym pojawił się sygnał grupy metylenowej przy 80.1 ppm oraz sygnały olefinowych atomów węgla przy 120.2 ppm i 131.5 ppm. Otrzymany produkt poddałam metylenowaniu za pomocą reakcji Wittiga do diolefiny **91** (wydajność 90%), którą poddałam cyklizacji metatetycznej z katalizatorem Grubbsa I generacji^[210, 211] do pożądanego prekursora liganda **92** z wydajnością 95%. Strukturę produktu potwierdziłam za pomocą ^1H NMR, pojawił się charakterystyczny dublet dubletów od protonów H-3 i H-4 przy 5.81 i 6.4 ppm. Otrzymany ligand okazał się nietrwały i ulegał polimeryzacji w ciągu doby. Z tego względu do reakcji wymiany z katalizatorem Grubbsa ligand był syntezowany bezpośrednio przed eksperymentem.

Prekursor liganda **96** został otrzymany w czteroetapowej syntezie (schemat 54). Należy podkreślić, że w literaturze brak jest doniesień o podwójnym formylowaniu *p*-nitrofenolu, poza procedurą opisaną przez Lindoya i wsp.^[209], w wyniku której otrzymywano produkt z wydajnością zaledwie 4% po 7 dniach prowadzenia reakcji. W powtórzonej procedurze Lindoya i wsp. po ponad tygodniowym ogrzewaniu otrzymałam żółty osad z wydajnością 60%. Na podstawie widma ^1H NMR przypisałam strukturę **93**, zgodnie z danymi literaturowymi^[209].



Schemat 54. Synteza prekursora liganda **96**.

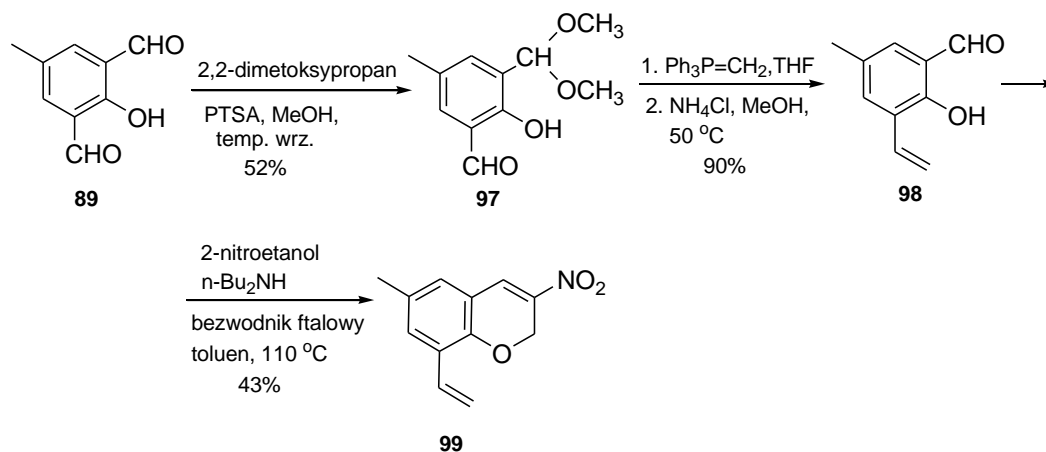
Procedura Lindoya została zoptymalizowana. Najlepsze wydajności reakcji otrzymuje się gdy eksperyment jest prowadzony w temperaturze 130 °C (temperatura łaźni) w ciągu 24 godzin. Otrzymany produkt jest wystarczająco czysty (^1H NMR), aby użyć go do dalszych przekształceń bez oczyszczenia.

Dialdehyd **93** został poddany eteryfikacji za pomocą bromku allilu, jednakże w warunkach reakcji (K_2CO_3 , DMF, 80 °C) substrat ulegał rozkładowi. Z powodu tej trudności

przeprowadzone zostało metylenowanie za pomocą reakcji Wittiga do diwinylnitrofenolu **94** z całkowitą wydajnością 30%.

W kolejnych dwóch etapach: eteryfikacji i metatetycznego zamknięcia pierścienia, wobec katalizatora Grubbsa I generacji, otrzymany został produkt **96** z blisko ilościową wydajnością. W widmie ^1H NMR produktu pojawiły się sygnały protonów olefinowych z pierścienia *2H*-chromenowego przy 5.9 oraz 6.43 ppm. Dodatkowym potwierdzeniem struktury produktu **96** była masa wynosząca 226 (masa związku powiększona o masę sodu) wyznaczona za pomocą ESI-MS.

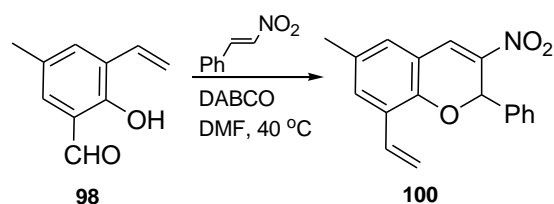
Ligand nitrochromenowy **99** otrzymałam według schematu 55. Próby przekształcenia dialdehydu w pochodną monowinyłową w reakcji Wittiga za pomocą 1 równoważnika metylenotrifenylofosforanu kończyły się niepowodzeniem, ponieważ tworzył się głównie produkt diwinyłowy. Z tego względu jedna z grup aldehydowych substratu została selektywnie zablokowana za pomocą dimetyloacetalu (2,2-dimetoksypropan, PTSA), a druga przekształcona za pomocą reakcji Wittiga w ugrupowanie winylowe. W kolejnym etapie zamknięty został pierścień 3-nitro-*2H*-chromenowy za pomocą reakcji z 2-nitroetanołem wobec di-*n*-butyloaminy analogicznie do przepisu literaturowego^[212]. Nitrochromen **99** otrzymałam z wydajnością 43%. Zarówno wydłużenie czasu reakcji, jak i użycie sit molekularnych, w celu wiązania wody, nie prowadziło do podwyższenia wydajności reakcji.



Schemat 55. Synteza prekursora liganda **99**.

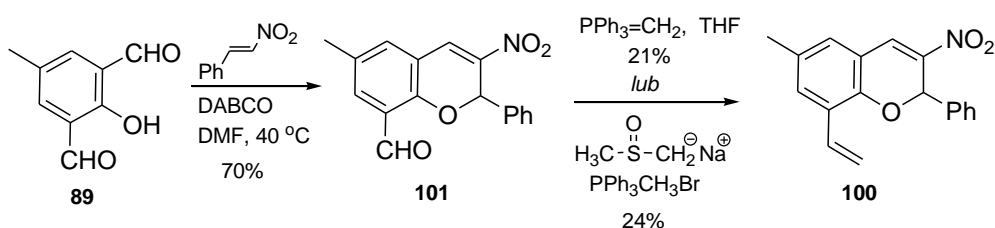
Struktura nitrochromenu **99** została potwierdzona za pomocą analizy spektroskopowej. W widmie ^1H NMR występowały dwa singlety przy: 5.26 ppm odpowiadający dwóm protonom oraz przy 7.75 ppm odpowiadający jednemu protonowi. Sygnały te zostały przypisane odpowiednio protonom w pozycji C-2 i C-4. Struktura została potwierdzona za

pomocą spektroskopii mas, wyznaczona masa produktu **99** wynosi 217. W analogiczny sposób podjęłam próbę syntezy prekursora liganda **100** z użyciem ω -nitrostyrenu w oparciu o przepis literaturowy^[213] (schemat 56). W oryginalnym przepisie prowadzono reakcję bez udziału rozpuszczalnika z uwagi na stan skupienia substratów. W niniejszym przypadku należało zastosować rozpuszczalnik - DMF. Surowy produkt reakcji został poddany analizie za pomocą ¹H NMR. Widmo zawierało sygnały pochodzące zarówno od produktu reakcji, jak i od substratu. Oba związki wykazują zbliżoną polarność, dlatego trudno jest monitorować przebieg reakcji za pomocą TLC, jak również rozdzielać mieszaninę reakcyjną za pomocą chromatografii kolumnowej.



Schemat 56. Próba otrzymania prekursora liganda **100**.

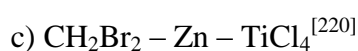
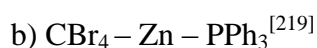
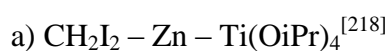
Powyższą trudność udaje się obejść, jeżeli substratem będzie nie aldehyd **98**, lecz dialdehyd **89**, który w reakcji z ω -nitrostyrenem wobec DABCO daje produkt **101** z wydajnością 70% (schemat 57). Jego strukturę potwierdza widmo ¹H NMR, w którym pojawiają się sygnały: singlet przy 8.06 ppm przypisany protonowi olefinowemu (H-4) oraz singlet przy 6.71 ppm odpowiadający protonowi H-2. Występował także multiplet pochodzący od protonów aromatycznych w zakresie 7.35-7.40 ppm.



Schemat 57. Synteza prekursora liganda **100**.

Aldehyd **101** poddany został metylenowaniu w reakcji Wittiga. Przebieg reakcji monitorowałam za pomocą TLC. Po 15 minutach zaobserwowałam zanik substratu oraz pojawienie się produktu, któremu towarzyszyły liczne, bardziej polarne zanieczyszczenia. W wyniku rozdziału na kolumnie chromatograficznej wydzieliłam produkt **100** z wydajnością 21%. Próby przeprowadzenia eksperymentów temperaturze 0 °C nie prowadziły do podwyższenia wydajności. Należy podkreślić, że w warunkach reakcji substrat zanikał

całkowicie, natomiast licznych produktów ubocznych nie identyfikowałam. W celu poprawy wydajności syntezy nitrochromenu **100** z aldehydu **101** zastosowałam także inne metody transformacji grupy aldehydowej w winylową. Do tego celu odpowiednie wydają się znane z literatury odczynniki: Tebbego^[214, 215] i Petasisa^[215]. Odczynnik Petasisa wygenerowałam w reakcji chlorku titanocenu i metylolitu, zamiast chlorku metylomagnezowego^[216, 217]. Jednakże reakcja prowadzona z aldehydem **101** w toluenie w temperaturze 65 °C^[216] nie prowadziła do pożądanego produktu. Nie badałam składu tej mieszaniny. Wobec powyższych trudności zastosowałam inne metody metylenowania takie jak:



W eksperymentach z zastosowaniem powyższych odczynników nie zaobserwowałam reakcji metylenowania aldehydu. We wszystkich przypadkach odzyskiwałam nieprzereagowany substrat z mieszanin poreakcyjnych.

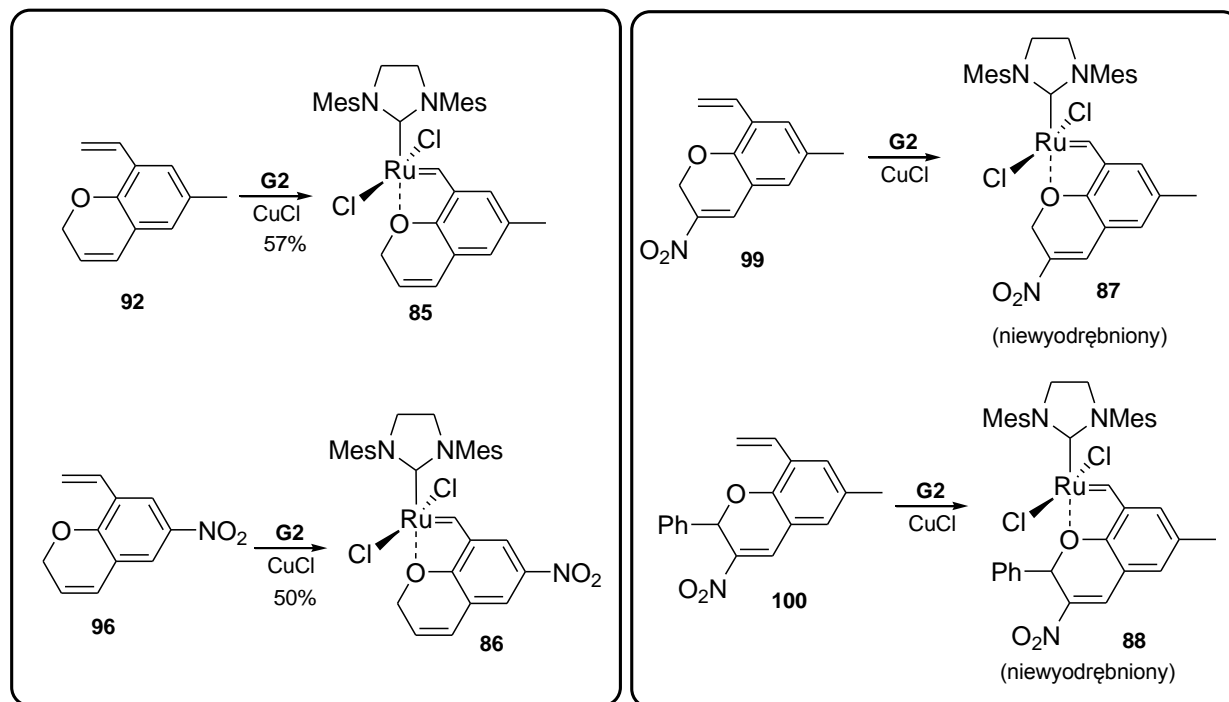
Pewnym sukcesem zakończyła się próba z zastosowaniem bromku metylotrifenylofosfoniowego i jonu dimsyłowego, który został wygenerowany *in situ* w reakcji DMSO z wodorkiem sodu^[221] (schemat 57). Już po 30 minutach zaobserwowałam na TLC mieszaniny reakcyjnej powstawanie mniej polarnego produktu. Produkt w postaci żółtego oleju wydzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej z wydajnością 24%.

Zastanawiająca jest tak niska wydajność syntezy winylozwiązku **100**. Monitorując reakcję Wittiga i tę z jonem dimsyłowym na TLC mieszaniny reakcyjnej obserwowałam szybkie tworzenie się produktu przy jednoczesnym zaniku substratu i pojawianiu się szeregu produktów ubocznych. Pozwala to wysnuć wniosek, że związek **41** jest związkiem bardzo reaktywnym. Najprawdopodobniej duży wpływ na reaktywność aldehydu ma obecność w jego strukturze grupy elektronoakceptorowej, sprzężonej z pierścieniem aromatycznym. Dużą niestabilność związku może powodować duży podstawnik fenyłowy w sąsiedztwie eterowego atomu tlenu pierścienia heterocyklicznego.

5.3.2. Synteza katalizatorów

Otrzymane prekursory ligandów zostały poddane reakcji wymiany z katalizatorem Grubbsa II generacji (schemat 58). Reakcje prowadzone były w standardowych warunkach (CH_2Cl_2 , 40 °C, CuCl). Katalizator **85** wyodrębniłam za pomocą chromatografii kolumnowej z wydajnością 57%, natomiast **86** z wydajnością 50%.

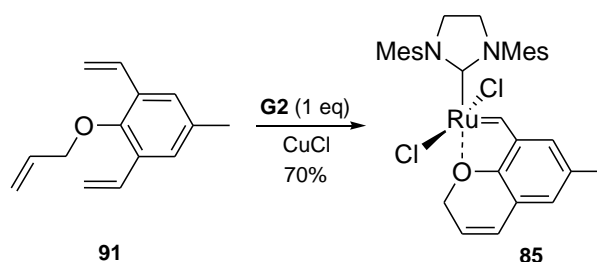
Katalizatory **87** i **88** okazały się nietrwałe. Wprawdzie podczas monitorowania reakcji wymiany za pomocą TLC zaobserwowałam charakterystyczne zielone plamki, jednakże próby wyodrębnienia kompleksów zakończyły się niepowodzeniem. Związki rozkładały się podczas chromatografowania na silikażelu, a także na obojętnym tlenku glinu.



Schemat 58. Otrzymywanie nowych katalizatorów metatezy olefin.

Katalizator **85** okazał się trwałą substancją koloru zielonego, dającą się łatwo oczyścić za pomocą chromatografii kolumnowej. Jego struktura została potwierdzona za pomocą technik spektroskopowych. W widmie ^1H NMR produktu występował charakterystyczny dla tych układów singlet przy 16.44 ppm ($\text{Ru}=\underline{\text{C}}\text{H}-$), natomiast w widmie ^{13}C NMR sygnał przy 291.8 ppm. Dodatkowym potwierdzeniem była wyznaczona za pomocą MS masa cząsteczkowa 636.1285 (obliczona 636.1248).

Synteza katalizatora **85** na drodze wymiany między katalizatorem Grubbsa II generacji z prekursorem **32** miała pewną wadę związaną z nietrwałością winylochromenu **92**. Trudność tę można pominąć, jeżeli prowadzi się syntezę z pominięciem etapu cyklizacji metatetycznej (schemat 59)

Schemat 59. Zmodyfikowana synteza katalizatora **85**.

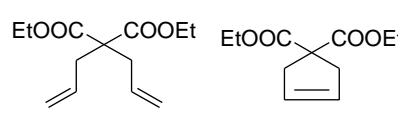
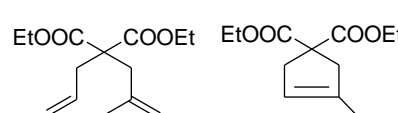
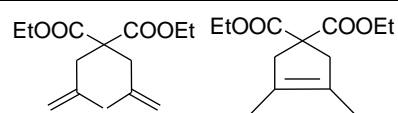
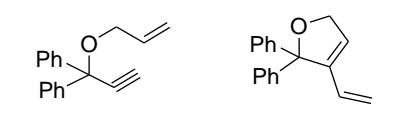
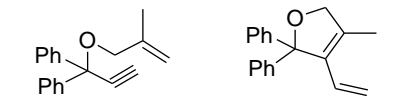
Reakcja między równomolowymi ilościami eteru allilowego **91** z katalizatorem **G2** prowadzi do utworzenia kompleksu **85** z wydajnością 70%. Dzięki temu synteza została skrócona o jeden etap.

Z kolei katalizator **86** podczas oczyszczania na kolumnie chromatograficznej wypełnionej silikazalem powoli zmieniał barwę z zielonej na brązową. Widma ^1H i ^{13}C NMR zielonej frakcji potwierdzają strukturę kompleksu (sygnały odpowiednio przy 16.34 ppm i 287.5 ppm). Katalizator okazał się trwały podczas przechowywania w postaci roztworu w CDCl_3 w $0\text{ }^\circ\text{C}$ w ciągu 1 doby (rozpuszczalnik nie osuszony, nie odtleniony), natomiast w temperaturze pokojowej ulegał rozkładowi w ciągu 3 godzin (zanik sygnału protonu przy karbenowym atomie węgla w widmie ^1H NMR). Z tego względu powtórzyłam procedurę wymiany nitrochromenu **96** z katalizatorem **G2**, prowadząc reakcję w temperaturze pokojowej i oczyszczając surowy produkt na kolumnie w jak najkrótszym czasie. Dzięki temu wydajność reakcji wzrosła do 70% (z 50%). W postaci stałej kompleks przechowywany w lodówce zachowywał trwałość i aktywność przez kilka tygodni.

5.3.3. Testowanie aktywności katalizatorów

Aktywność katalizatorów **85** i **86** została zbadana w modelowych reakcjach cyklizacji metatetycznej (RCM) oraz metatezy enyn. Równocześnie ich aktywność porównana została z aktywnością katalizatorów handlowo dostępnych: Grubbsa II oraz Hoveydy II (tabela 7).

Tabela 7. Porównanie reaktywności katalizatorów w reakcjach RCM i cyklizacji enyn.

| substrat | produkt | warunki | katalizator | % konwersji ^a (czas) |
|--|---------|---|-------------|------------------------------------|
| 1  | | 20 °C, CH ₂ Cl ₂ , 0.1 M, 0.5 mol% [Ru] | G2 | 99% (75 min) |
| | | | H2 | 99% (60 min) |
| | | | 85 | 99% (45 min) |
| | | | 86 | 67% (90 min) |
| 2  | | 20 °C, 90 min, CH ₂ Cl ₂ , 0.1 M, 0.5 mol% [Ru] | G2 | 63% |
| | | | H2 | 80% |
| | | | 85 | 68% |
| | | | 86 | 40% |
| 3  | | 80 °C, 16 godz., toluen, 0.06 M, 5 mol% [Ru] | G2 | 38% |
| | | | H2 | 15% |
| | | | 85 | 18% |
| 4  | | 0 °C, 60 min, CH ₂ Cl ₂ , 0.1 M, 0.5 mol% [Ru] | G2 | 1% |
| | | | H2 | 21% |
| | | | 85 | 99% |
| | | | 86 | 99% |
| 5  | | 80 °C, 4 godz., toluen, 0.05 M, 5 mol% [Ru] | G2 | 90% |
| | | | H2 | 12% |
| | | | 85 | 40% |

^aokreślony za pomocą ¹H NMR

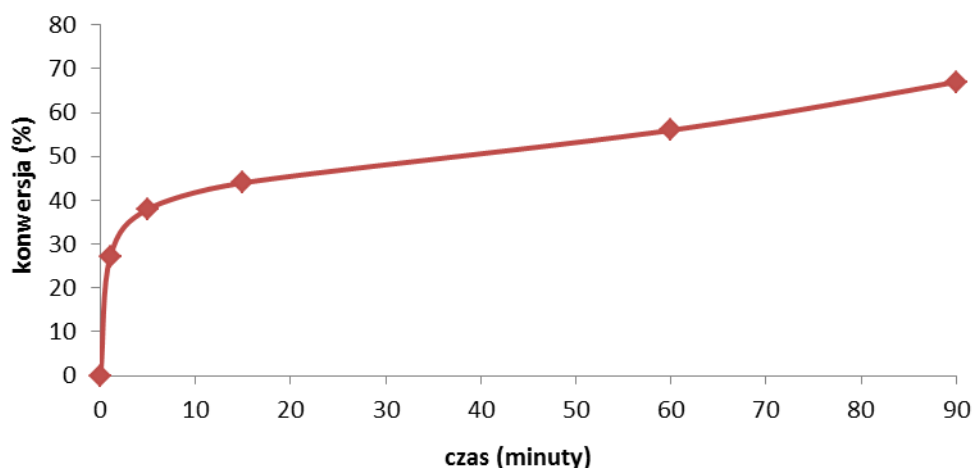
W reakcjach RCM kompleks **85** wykazał aktywność z zbliżoną do handlowo dostępnych katalizatorów: Grubbsa II i Hoveydy II w reakcji diallilomalonianu dietylu (tabela 7, poz. 1). Ponadto przejawiał większą szybkość inicjacji (krótszy czas reakcji). Z kolei w cyklizacji prowadzącej do cykloolefiny trójpodstawionej kompleks **85** okazał się bardziej aktywny w porównaniu z katalizatorem **G2**, lecz mniej aktywny niż **H2** (tabela 7, poz. 2).

Synteza sterycznie zatłoczonych cykloolefin czteropodstawionych przebiegała z wydajnościami umiarkowanymi i niskimi wobec wszystkich badanych katalizatorów przy wysokim stopniu załadowania (5 mol%). Jednakże kompleks **85** w tej reakcji okazał się aktywniejszy w porównaniu z katalizatorem **H2**, jednak był ponad dwukrotnie mniej aktywny niż **G2**.

Szczególnie interesujące właściwości wykazał nowy katalizator **85** w reakcji metatezy enyn. W temperaturze 0 °C powodował prawie ilościową konwersję w ciągu 60 minut przy załadowaniu 0.5 mol%, podczas gdy katalizatory handlowo dostępne: Grubbsa i Hoveydy w analogicznych warunkach dawały wydajności bardzo niskie, odpowiednio 21% i 1% (tabela 7, poz. 4). Natomiast cyklizacja metatetyczna enyn bardziej zatłoczonego sterycznie substratu (olefina dwupodstawiona) przebiegała w bardziej drastycznych warunkach: 4

godziny w temperaturze 80 °C oraz przy załadowaniu 5 mol%. Nowy katalizator wykazał ponad trzykrotnie wyższą skuteczność w porównaniu z katalizatorem Hoveydy, ale ponad dwukrotnie mniej aktywny niż katalizator Grubbsa (tabela 7, poz. 5).

Katalizator **86** wykazywał niższą skuteczność w porównaniu z innymi badanymi kompleksami. Dokładniejsza analiza jego aktywności (wykres 7) wykazała, że jest to kompleks bardzo szybko inicjujący. W reakcji RCM diallilomalonianu dietylu inicjował reakcję bardzo szybko (30% konwersji po 1 minucie, 40% konwersji po kilku minutach), jednakże potem jego skuteczność malała i ostatecznie po 90 minutach otrzymywałam produkt z ok. 70% konwersji, (która nie rosła pomimo wydłużania czasu). Nie jest to efekt związany z obniżoną trwałością katalizatora w temperaturze pokojowej, ponieważ w eksperymencie w temperaturze 0 °C po 2 godzinach zaobserwowałam zaledwie 30% konwersji substratu. Zgodnie z danymi literaturowymi katalizator Greli **36** dawał produkty: z dwupodstawionym wiązaniem podwójnym z wydajnością 78% (8 godzin, 2.5 mol%, 0 °C), a z trójpodstawionym z wydajnością 95% (60 minut, 1 mol%, 25 °C)^[47].



Wykres 7. Szybkość reakcji RCM diallilomalonianu dietylu katalizowanej kompleksem **25**

Katalizator **86** okazał się nieaktywny w cyklizacji RCM dimetyloallilomalonianu dietylu, prowadzącej do czteropodstawionego wiązania podwójnego. Przyczyną jest prawdopodobnie podwyższona temperatura, która może powodować rozkład katalizatora. Należy nadmienić, że katalizator Greli w tych warunkach jest również nieaktywny^[47]

W reakcjach metatezy en-yn katalizator **86** (analogicznie jak **85**) okazał się bardzo aktywny – w temperaturze 0 °C przy 0.5 mol% katalizatora w ciągu godziny można było z jego pomocą uzyskać ilościowe przereagowanie substratu. Kompleks **86** nie katalizował tej metatezy enyn,

prowadzącej do powstania wiązania czteropodstawionego (warunki reakcji musiały być surowsze: 80 °C)

Aktywność obydwu katalizatorów została zbadana w reakcjach metatezy krzyżowej. W każdym przypadku produkty zostały wyodrębnione chromatograficznie, a następnie został określony stosunek izomerów *E/Z* za pomocą spektroskopii ¹H NMR. Wyniki zostały zestawione w Tabeli 8.

Tabela 8. Porównanie reaktywności katalizatorów w reakcjach metatezy krzyżowej.

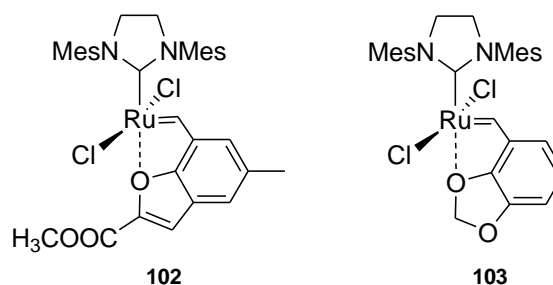
| | substraty | produkt | katalizator - wydajność | <i>E/Z</i> ^a |
|----------------------|-----------|---------|----------------------------|-------------------------|
| 1^b | | | G2 76% | 12:1 |
| | | | H2 75% | 12:1 |
| | | | 85 87% | 9:1 |
| | | | 86 67% | 12:1 |
| 2^b | | | G2 81% | 58:1 |
| | | | H2 80% | 43:1 |
| | | | 85 81% | 23:1 |
| | | | 86 76% | 34:1 |
| 3^b | | | G2 82% | 5:1 |
| | | | H2 86% | 5:1 |
| | | | 85 80% | 4:1 |
| | | | 86 64% | 3:1 |
| 4^b | | | G2 47% | 7:1 |
| | | | H2 53% | 5:1 |
| | | | 85 47% | 7:1 |
| | | | 86 43% | 9:1 |
| 5^c | | | G2 21% | 6:1 |
| | | | H2 18% | 8:1 |
| | | | 85 35% | 8:1 |
| | | | 86 10% | 10:1 |
| 6^c | | | G2 25% | 6:1 |
| | | | H2 19% | 5:1 |
| | | | 85 23% | 4:1 |
| | | | | |
| 7^d | | | G2 22% | tylko <i>E</i> |
| | | | H2 67% | tylko <i>E</i> |
| | | | 85 61% | tylko <i>E</i> |
| | | | | |

^a stosunek izomerów *E/Z* określony za pomocą ¹H NMR, wydajność po wydzieleniu chromatograficznym,
^b warunki reakcji 20 °C, 3h, CH₂Cl₂, 0.1 M, 2.5 mol% [Ru] ^c warunki reakcji: 40 °C (dla **86** 20 °C), 3 h, CH₂Cl₂, 0.1M, 1 mol% [Ru], ^d warunki reakcji: 40 °C, 3h, CH₂Cl₂, 0.4 M, 2.5 mol% [Ru]

Eksperymenty z użyciem katalizatora **86** były prowadzone jedynie w temperaturze pokojowej, ze względu na jego nietrwałość w podwyższonej temperaturze. Jak można zauważyć otrzymane katalizatory **85** i **86** wykazują podobną, a w niektórych przypadkach wyższą aktywność w porównaniu z handlowo dostępnymi kompleksami: Grubbsa oraz Hoveydy. Nie został zaobserwowany istotny wpływ usztywnionego liganda chromenyłowego na wyższą stereoselektywność kompleksów **85** i **86**. Stosunek izomerów geometrycznych *E/Z* w uzyskanych mieszaninach produktów zasadniczo nie odbiegał o tych uzyskanych z zastosowaniem katalizatorów handlowo dostępnych. Za przyczynę można uznać fakt, że zgodnie z mechanizmem dysocjatywnym (por. str. 32), rozpadowi ulega kompleks endocyklicznego atomu tlenu układu *2H*-chromenyłowego z centralnym atomem rutenu uwalniając reaktywny układ czternastoelektronowy. Z tego względu ligand chromenyłowy po odejściu prawdopodobnie nie bierze udziału w cyklu katalitycznym i nie wywiera większego wpływu na dalszy przebieg reakcji, w tym na stereochemię produktów reakcji. Podsumowując, nowe kompleksy **85** i **86** wykazują dużą reaktywność, zbliżoną do handlowo dostępnych katalizatorów Grubbsa oraz Hoveydy. Niestety, otrzymane katalizatory nie wywierają wpływu na kontrolę stereochemii produktów reakcji. Można jednak uznać, że otrzymane kompleksy mają szeroki profil aplikacyjny, co czyni je atrakcyjnymi w syntezie. Wyniki opisane w podrozdziale 5.3. stanowią przedmiot dwóch publikacji*.

5.4. Katalizatory zawierające fragment benzofuranowy i benzodioksolowy

Interesujące właściwości katalizatorów posiadających usztywniony fragment pochodzący od *2H*-chromenu zachęciły do dalszych modyfikacji układu. Zaproponowane zostały dwie struktury katalizatorów **102** i **103** (rys.38).



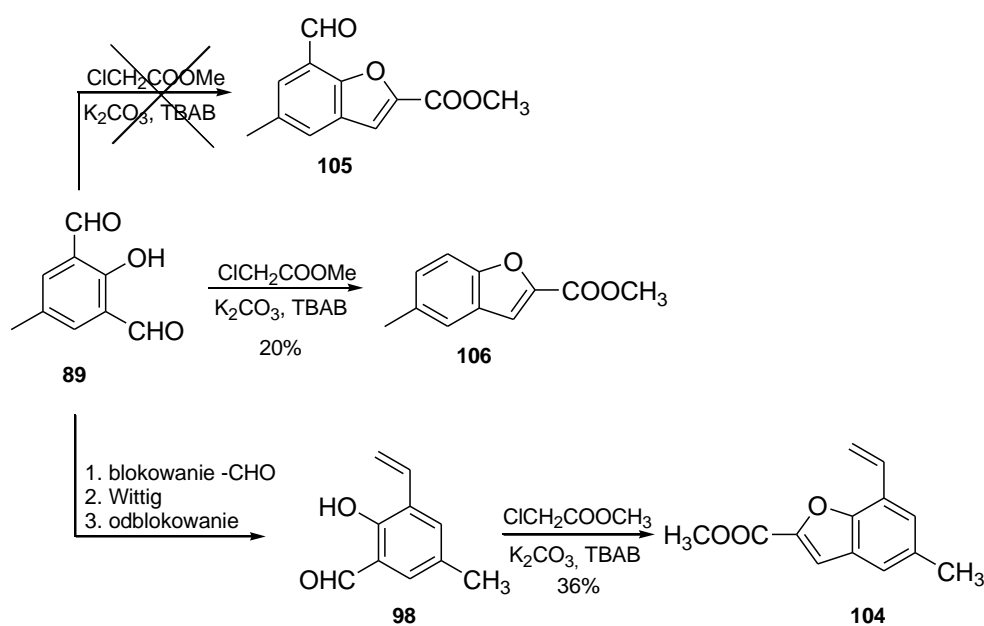
Rysunek 38. Struktury nowych katalizatorów metatezy zawierające ligandy benzofuranometylidenowe oraz benzodioksolometylidenowe.

* A. Hryniewicka, J. W. Morzycki, S. Witkowski, *New efficient ruthenium metathesis catalyst containing chromenyl ligand*, J. Organomet. Chem., 695, 1265-1270 (2010); A. Hryniewicka, A. Kozłowska, S. Witkowski, *New Nitrochromenylmethylidene-Containing Ruthenium Metathesis Catalyst*, J. Organomet. Chem., 701, 87-92 (2012)

Można przypuszczać, że większe usztywnienie liganda, zastępującego izopropoksybenzyliden, np. wprowadzenie pięcioczłonowego pierścienia heterocyklicznego zawierającego kompleksujący atom tlenu, może wpłynąć na właściwości nowych katalizatorów. Dodatkowy, niekompleksujący atom tlenu w benzodioksolu zwiększa gęstość ładunku w pierścieniu aromatycznym.

5.4.1. Otrzymywanie ligandów

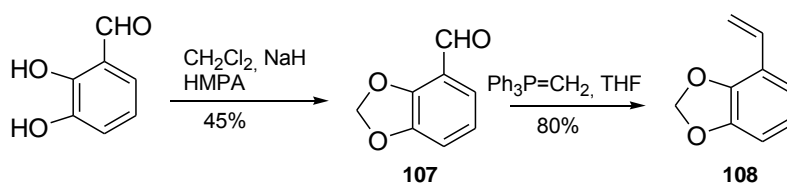
Prekursor liganda **104** został otrzymany według schematu 60. Aldehyd **89** został poddany kondensacji z chlorooctanem metylu bez rozpuszczalnika w temperaturze 150 °C według znanego przepisu^[222]. Z mieszaniny poreakcyjnej wydzieliłam chromatograficznie główny produkt z wydajnością 20%, którego widmo ¹H NMR zawierało sygnał protonu winylowego (H-3) przy 7.26 ppm oraz metylowej grupy estrowej przy 3.95 ppm. Nie pojawił się natomiast sygnał grupy aldehydowej. Zatem można stwierdzić, że w warunkach reakcji zachodzi dekarbonylacja, a produktowi należy przypisać strukturę **106**. Z tego względu najpierw w aldehydzie **89** jedna z grup aldehydowych została przekształcona w ugrupowanie winylowe za pomocą sekwencji reakcji: blokowania jednej grupy –CHO, reakcji Wittiga i odblokowania (por. schemat 55, str. 87), a otrzymany związek **98** poddany został kondensacji z chlorooctanem etylu. Z mieszaniny reakcyjnej został wydzieleny chromatograficznie oleisty produkt z wydajnością 36%.



Schemat 60. Synteza prekursora liganda **104**.

W widmie protonowym zanikły sygnały od ugrupowania salicylowego (CHO i OH), a pojawiły się 2 singlety: przy 3.98 ppm od protonów grupy estrowej $-\text{COOCH}_3$ oraz przy 7.49 ppm od protonu olefinowego przy C-3 (skorelowany w widmie HSQC z sygnałem 113.7 ppm w widmie węglowym). Również w widmie węglowym pojawiły się nowe sygnały od atomów węgla z grupy estrowej (czwartorzędowy przy 160 ppm oraz pierwszorzędowy przy 52.2 ppm). Ponadto strukturę produktu potwierdziłam za pomocą spektroskopii mas. Uzyskana wartość masy wyniosła 239.1 (powiększona o masę molową sodu).

Winylobenzodioksol **108** został otrzymany w dwuetapowej syntezie wychodząc z handlowo dostępnego 2,3-dihydroksybenzaldehydu (schemat 61). W pierwszym etapie układ katechinowy został zablokowany ugrupowaniem metylenoacetalowym do formylobenzodioksolu **107** w reakcji z bromkiem metylenu i wodorkiem sodu w HMPA^[223, 224].

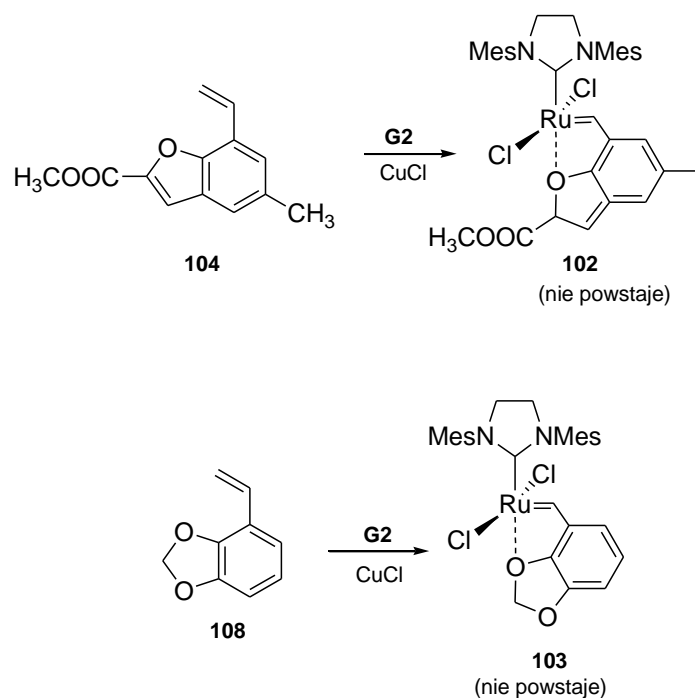


Schemat 61. Synteza prekursora liganda **108**.

Z wydajnością 45% wyodrębniony został mniej polarny produkt reakcji **107**, którego widmo ^1H NMR zawierało intensywny singlet pochodzący od dwóch protonów grupy metylenowej przy 6.11 ppm, a w widmie węglowym sygnał od metylenowego atomu węgla przy 102.4 ppm. Otrzymany formylobenzodioksol **107** został przekształcony za pomocą reakcji Wittiga z wydajnością 80% w docelowy winylobenzodioksol **108**. Jego struktura została potwierdzona za pomocą widm ^1H , ^{13}C NMR oraz IR. W widmie ^1H NMR nastąpił zanik sygnału grupy aldehydowej, natomiast pojawiły się sygnały charakterystyczne dla ugrupowania winylowego w postaci multipletu przy ok. 6.8 ppm (od $-\text{CH}=\text{}$), nakładającego się na zakres protonów aromatycznych i dubletu dubletów przy 5.4 ppm od $=\text{CH}_2$.

5.4.2. Otrzymywanie katalizatorów

Otrzymane prekursory ligandów **104** i **108** zostały poddane reakcji wymiany z katalizatorem Grubbsa II generacji w standardowych warunkach (CH_2Cl_2 , 40 °C, CuCl) (schemat 62). Niestety, za pomocą TLC nie zaobserwowałam tworzenia się przewidywanych katalizatorów **102** i **103**.



Schemat 62. Synteza nowych katalizatorów.

Brak reakcji wymiany między prekursorami **104** i **108** a katalizatorem **G2** prawdopodobnie wiąże się ze zbyt dużym usztywnieniem pierścienia heterocyklicznego, co uniemożliwia kompleksowanie centralnego atomem rutenu z atom tlenu. Należy dodać, że podobne trudności opisali Grela i wsp.^[225] podczas syntezy katalizatora, zawierającego w strukturze pierścień pięcioczłonowy.

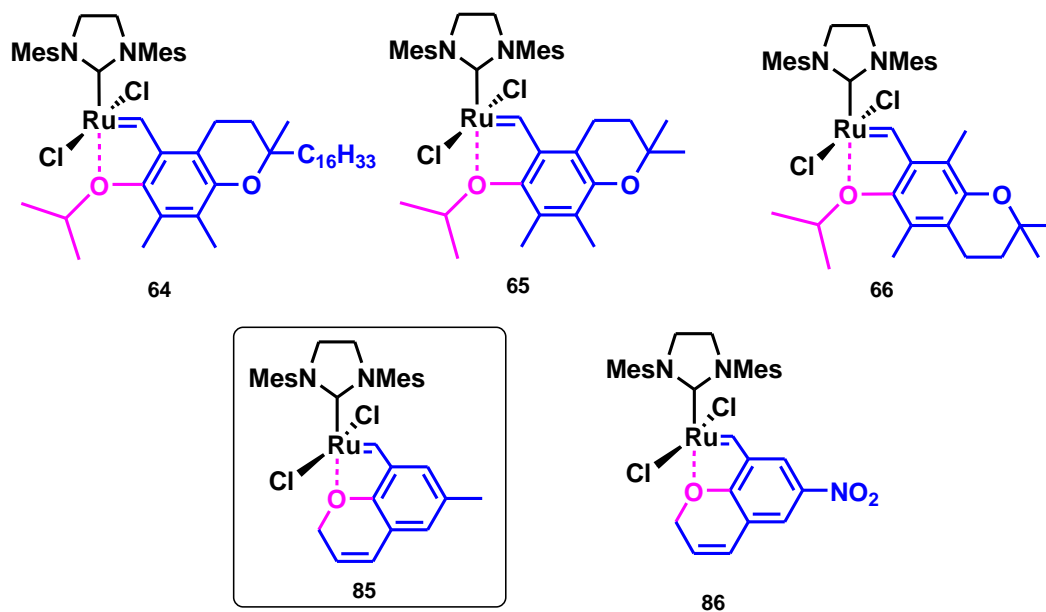
5.5. Porównanie aktywności i trwałości katalizatorów

Otrzymałam pięć nowych katalizatorów (rys. 39) ze zmodyfikowaną częścią benzyliidenową. Wszystkie kompleksy są trwałe na powietrzu i wobec wilgoci. Można je oczyszczać za pomocą chromatografii kolumnowej. Na podstawie TLC nowych katalizatorów podczas ich przechowywania można stwierdzić, że trwałość kompleksów rośnie w kolejności **86** < **85** < **64~65~66**

- a) Związki **64-66** są trwałe nawet podczas kilkugodzinnego ogrzewania w temperaturze 110 °C
- b) Trwałość kompleksu **85** jest porównywalna z trwałością macierzystego **H2**
- c) Związek **86** jest nietrwały w podwyższonej temperaturze (już w temperaturze 3 godzin w temperaturze pokojowej ulegą rozkładowi)

Katalizatory **87** i **88** (rys. 36, str. 84) zawierające w ligandzie 2*H*-chromenylometylidenowym grupę nitrową okazały się nietrwałe. Próby wydzielenia ich z mieszaniny reakcyjnej oraz ich chromatograficznego oczyszczenia kończyły się niepowodzeniem

Nowe kompleksy efektywnie katalizują reakcję metatezy krzyżowej, metateczne zamknięcie pierścienia oraz metatezę en-yn ich aktywność rośnie w kolejności **64~65~66** < **86** < **85**.



Rysunek 39. Nowe katalizatory metatezy olefin ze zmodyfikowaną częścią izopropoksybenzylidenową.

a) Aktywność kompleksu **85** była w wielu przypadkach porównywalna z aktywnością katalizatorów handlowo dostępnych, a w przypadku trudnej do przeprowadzenia reakcji tworzenia czteropodstawionego wiązania podwójnego przewyższyła aktywność handlowo dostępnego katalizatora **H2**.

b) Kompleksy **85** i **86** katalizują cyklizację en-yn już w temperaturze 0 °C z wydajnościami (99%) kilkakrotnie większymi niż te uzyskane przy użyciu katalizatorów **G2** i **H2**

c) Kompleksy **64-66** pozwalają otrzymać produkty reakcji metatezy krzyżowej z wydajnościami zbliżonymi do tych osiągniętych przy zastosowaniu katalizatorów handlowo dostępnych.

Podsumowując, największą aktywnością przy jednoczesnej wystarczająco dobrej trwałości charakteryzuje się kompleks **85**. Synteza prekursora liganda **92** (lub **91**) jest prosta i wydajna, a sam katalizator tworzy się z wysoką wydajnością. Aktywnością w wielu reakcjach przewyższa on katalizatory handlowo dostępne.

6. Opracowanie tańszej metody syntezy katalizatorów typu Hoveydy II

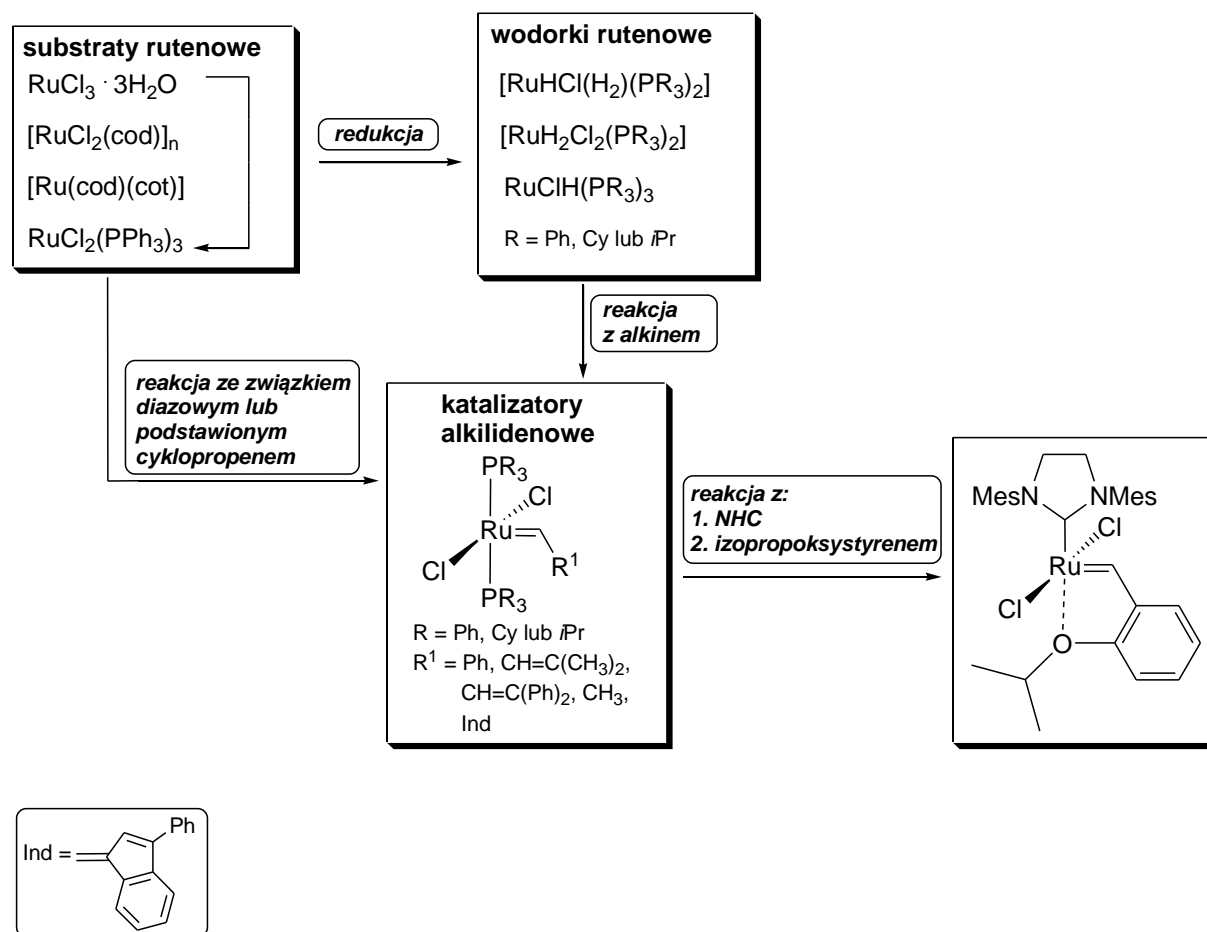
6.1. Wprowadzenie

Metateza olefin stała się bardzo ważną metodą tworzenia wiązania węgiel-węgiel. Jednakże nie wynaleziono jeszcze uniwersalnego katalizatora, który umożliwiłby efektywne przeprowadzenie wszystkich rodzajów przekształceń metatetycznych. Synteza katalizatorów pociąga za sobą znaczne koszty. Wiązą się one nierozłącznie z ceną kompleksów, które służą jako substraty w syntezie zmodyfikowanych katalizatorów. Katalizatory typu Hoveydy-Grubbsa są bardzo często poddawane modyfikacjom (por. rozdział 3). Syntezowane są nowe prekursorzy ligandów, które poddaje się wymianie, zwykle z kompleksem Grubbsa II^[88, 91, 97, 102, 205, 226], rzadziej Hoveydy II^[53]. Nieznacznie tańszą metodą jest otrzymanie katalizatora Grubbsa II *in situ* z kompleksu I generacji i źródła karbenu *N*-heterocyklicznego, a następnie poddanie go reakcji z odpowiednio podstawionym substratem styrenowym^[47]. Jednakże wszystkie handlowo dostępne katalizatory osiągają wysokie ceny. Należy zaznaczyć, że ceny te nie czynią samej metatezy techniką nieatrakcyjną, gdyż najczęściej stosuje się niewielkie ilości katalizatora (0.5-10 mol%). Celem niniejszej pracy było znalezienie tańszej metody pozwalającej otrzymywać katalizatory typu Hoveydy II, wychodząc z prostych substratów np. z chlorku rutenu. Założeniem było opracowanie prostej syntezy, możliwej do przeprowadzenia w laboratorium niewyspecjalizowanym do prac z zakresu chemii metaloorganicznej, jak również unikanie pracy z substancjami niebezpiecznymi.

Ukazały się liczne prace przeglądowe na temat syntezy katalizatorów metatezy z prostych prekursorów rutenowych^[9, 227]. Na ich podstawie dokonałam pewnego uogólnienia, z którego wnioski umieszczone zostały na schemacie 63. W wielu przypadkach procedura jest podobna, a mianowicie rutenowe prekursorzy, po redukcji i reakcji z odpowiednim halogenkiem winylowym bądź propargilowym pozwalają otrzymać katalizatory alkilidenowe, tj. katalizator Grubbsa I generacji. Kompleksy te po reakcji wymiany z *N*-heterocyklicznym karbenem i ligandem styrenowym dają katalizatory typu Hoveydy.

Wiele ze znanych metod posiada pewne ograniczenia, takie jak praca z substancjami trudnodostępnymi (np. 3,3-dipodstawionymi cyklopropeny^[21, 22]), niewygodnymi do pracy (np. diazopochodne^[32, 33]) lub trudnymi w syntezie (Ru(cod)(cot)^[228]). Etap redukcji może sprawiać problemy techniczne, gdyż większość wodorków rutenowych jest skrajnie wrażliwa na działanie tlenu i wilgoci. Z tego względu reakcja redukcji powinna być prowadzona w atmosferze gazu obojętnego przy jednoczesnej redukcji za pomocą cząsteczkowego

wodoru. Ze względów aparaturowych może to być trudne do przeprowadzenia (w autoklawie – w atmosferze argonu).

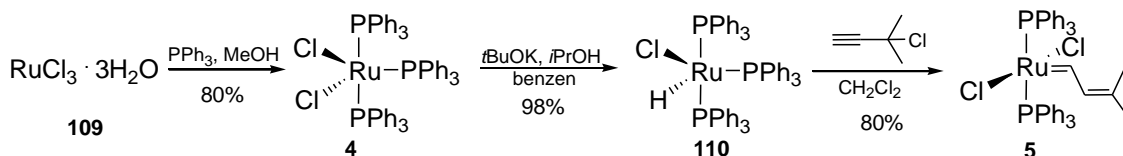


Schemat 63. Metody otrzymywania katalizatora rutenowego (cod – cyklooktadien, cot – cyklooktatrien)

Przykładem takich metod może być otrzymywanie $[\text{RuHCl}(\text{H}_2)(\text{PCy}_3)_2]$ ^[229, 230], $[\text{RuH}_2\text{Cl}_2(\text{PiPr}_3)_2]$ ^[231, 232], $[\text{RuHCl}(\text{PPh}_3)_3]$ ^[233, 234]. Ponadto według większości procedur konieczne jest wprowadzenie dużego nadmiaru (np. 8 równoważników^[229]) drogich fosfin (PCy_3 lub PiPr_3) bezpośrednio w pierwszym etapie, co zmniejsza atrakcyjność syntezy. Znane są również metody, które nie wymagają użycia gazowego wodoru, przez co są łatwiejsze w realizacji np. synteza katalizatora alkilidenu z $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})_2]$ ^[235], $[\text{RuCl}_2(\text{cod})]_n$ ^[236], katalizatora indenylienu^[237] (który po wymianie z odpowiednim styrenowym ligandem daje bezpośrednio katalizator typu Hoveydy^[238]) oraz otrzymywanie $[\text{RuHCl}(\text{PPh}_3)_3]$ ^[239].

6.2. Synteza katalizatora alkilidenu

Najlepszą spośród wyżej przedstawionych koncepcji okazała się metoda otrzymywania katalizatora alkilidenu^[239]. Zmodyfikowałam procedurę syntezy kompleksu **5** poprzez stadium wodorku rutenowego **110**, który po reakcji z alkinem dawałby docelowy katalizator metatezy (Schemat 64). Substratem w tej syntezie był tani i łatwo dostępny uwodniony chlorek ruteny(III) (**109**).



Schemat 64. Synteza katalizatora alkilidenu **5**.

Według procedury Wilkinsona^[240] chlorek ruteny poddałam reakcji z tryfenylofosfiną w metanolu i otrzymałam z wydajnością 80% chlorek *tris*(tryfenylofosfino)ruteny(II) (**4**). Widmo ³¹P NMR otrzymanego produktu zawiera trzy sygnały związane z częściową dysocjacją związku^[241] (schemat 65), przy -5.9 ppm (tryfenylofosfina) oraz dwa poszerzone piki przy ok. 41 ppm i 59 ppm.

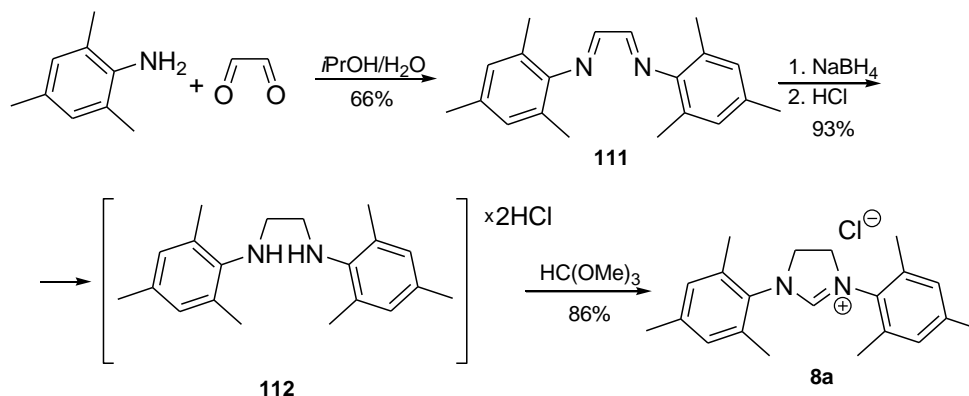


Schemat 65. Dysocjacja związku **4**.

Otrzymany kompleks **4** poddałam reakcji z izopropanolanem potasu w izopropanolu^[239], otrzymując wodorek ruteny **110**. Zgodnie z publikacją Fogg i wsp. generowałam izopropanolan z alkoholu i wodorku potasu (35% zawiesina w oleju). Praca z wodorkiem potasu jest utrudniona, ponieważ nie udaje się go dokładnie odważyć (zawiesina w oleju nie jest jednorodna), a czysty wodorek po odmyciu oleju wykazuje właściwości piroforyczne i wszelkie z nim prace muszą być prowadzone w atmosferze argonu. Ponadto otrzymany alkohol jest stosunkowo nietrwały w postaci stałej. W związku z tymi niedogodnościami użyty został handlowo dostępny *t*BuOK, który jest trwały i wygodny w użyciu. Reakcja z jego użyciem zaszła z wydajnością 98%, a czystość otrzymanego wodorku określiłam za pomocą rezonansu fosforowego – sygnał przy 56 ppm, zgodnie z danymi literaturowymi^[242]. Wodorek **110** w reakcji z 3-chloro-3-metylobutyne w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut przekształca się w katalizator alkilidenu **5** (Schemat 64). Jego strukturę potwierdza sygnał przy 27.1 ppm w widmie ³¹P NMR. Z kolei w widmie protonowym pojawił się silnie odsłaniany sygnał powyżej 18 ppm pochodzący od protonu karbenowego (Ru=CH-). Należy

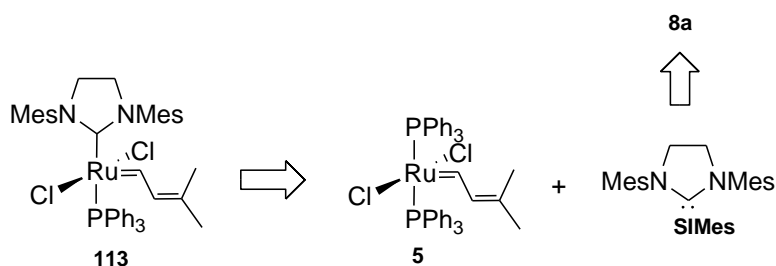
podkreślić, że poprzez połączenie i modyfikację przepisów literaturowych opracowana została prostsza do przeprowadzenia metoda syntezy pochodnej katalizatora Grubbsa I generacji. Wydajności dla każdego z etapów wynosiły powyżej 80%.

Otrzymany katalizator alkilidenowy należało poddać reakcji z *N*-heterocyklicznym karbenem, generowanym z soli imidazolidynowej.



Schemat 66. Synteza soli imidazolidynowej **8a**.

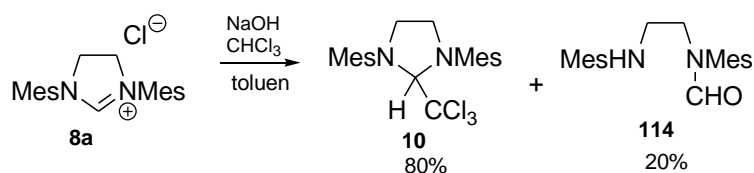
Otrzymałam ją w oparciu o znane literaturowe metody^[159, 243, 244]. W reakcji mezytyloaminy z glioksałem powstaje imina **111** z 66% wydajnością (Schemat 66). Jej redukcja borowodorkiem sodu, a następnie zakwaszenie kwasem solnym prowadzi do dichlorowodoru **112** z 93% wydajnością. W reakcji z ortomrówczanem trimetylu^[156, 157] powstaje sól imidazolidynowa **8a**. Metoda z zastosowaniem glioksalu wydaje się być wygodniejsza od tej z użyciem chlorku oksalilu^[243] (por. podrozdział 4.4.3, str. 64). W tej drugiej powstaje diamid z mezytyloaminy i chlorku oksalilu, który jest bardzo trudny do redukcji za pomocą LiAlH_4 (temperatura powyżej 120 °C oraz duży nadmiar reduktora).



Schemat 67. Plan syntezy katalizatora **113**.

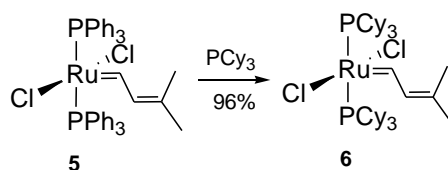
Działając silną zasadą z soli imidazolidynowej generowany jest *N*-heterocykliczny karben (NHC), który jest wystarczająco trwały, aby go wyizolować w bezwodnych i beztlenowych warunkach^[137]. Jednakże dużo wygodniejsze jest generowanie karbenu NHC bezpośrednio

w roztworze przed reakcją z katalizatorem rutenowym. Otrzymany wcześniej katalizator **5** próbowałam przekształcić w katalizator alkilidenny II generacji **113** (schemat 67). W pierwszym podejściu do deprotonowania soli imidazolidynowej użyłam *t*BuOK, który jest stosowany do otrzymywania katalizatora Grubbsa II z kompleksu I generacji^[35]. Jednakże w reakcji wygenerowanego w ten sposób karbenu z kompleksem **5** nie powstał oczekiwany produkt: katalizator **113**. W widmie ³¹P NMR surowej mieszaniny reakcyjnej obserwowałam wyłącznie sygnały pochodzące od substratu. W drugim wariancie do deprotonowania soli imidazolinowej zastosowałam znacznie silniejszą zasadę: KHMDS^[37]. Również i w tym przypadku w widmie ³¹P NMR surowej mieszaniny występował jedynie sygnał nieprzereagowanego substratu. Przyczyną niepowodzenia w obu eksperymentach była prawdopodobnie zbyt niska temperatura oraz czas trwania reakcji. W następnych eksperymentach temperatura reakcji została podwyższona do 65 °C, a czas trwania reakcji wydłużony do 2.5 godziny. Przy zmianie tych parametrów w widmie fosforowym mieszaniny reakcyjnej oprócz przeważającego sygnału pochodzącego od substratu pojawiał się dodatkowy pik przy 31.6 ppm, świadczący najprawdopodobniej (brak danych literaturowych) o zajściu reakcji, jednakże z wydajnością zaledwie ok. 10%. Kolejne próby wydłużania czasu reakcji oraz podniesienia temperatury do 110 °C nie dawały lepszych rezultatów. Katalizatorów typu Grubbsa I i II generacji nie udaje wydzielić i oczyścić chromatograficznie, dlatego zwykle są wytrącane z roztworów za pomocą odpowiednich rozpuszczalników. W przeprowadzonych eksperymentach ich powstawanie wprawdzie można było zaobserwować za pomocą spektroskopii ³¹P NMR, jednakże ze względu na niewielkie stężenie, nie udało się ich wytrącić z roztworu.

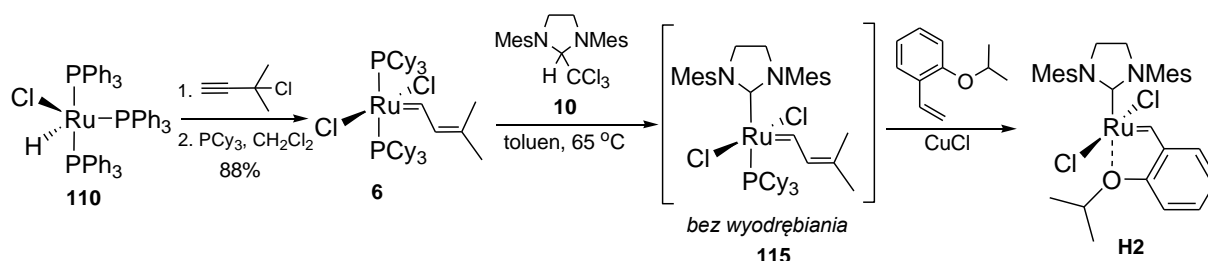
Schemat 68. Synteza adduktu **10**.

W syntezie katalizatorów Grubbsa II generacji do wymiany liganda fosfinowego, zamiast karbenu NHC generowanego *in situ* można stosować jego addukt chloroformowy **10**, otrzymywany według schematu 68. Addukt ten został po raz pierwszy opisany przez Arduengo i wsp.^[131]. Jest on trwały, łatwy do przechowywania, a wolny karben wydziela się po podgrzaniu do 65 °C. Grubbs i wsp. opracowali metodę syntezy adduktu z soli

imidazolidynowej z zastosowaniem wodorotlenku sodu i chloroformu^[38]. Zgodnie z tą procedurą otrzymałam addukt z wydajnością 80%, a produktem ubocznym reakcji był amid **114**. W pilotującym eksperymencie addukt **10** został poddany reakcji z katalizatorem Grubbsa I (**G1**), w wyniku którego z wydajnością prawie ilościową został otrzymany katalizator Grubbsa II generacji (**G2**). Podczas reakcji nastąpiła zmiana barwy mieszaniny reakcyjnej z fioletowej na czerwoną, a na widmie fosforowym pojawił się sygnał przy 31.4 ppm, pochodzący od katalizatora **G2**. Powtórzyłam przetestowaną procedurę na reakcji kompleksu **5** z adduktem **10**. Reakcja nie zaszła, na widmie fosforowym mieszaniny poreakcyjnej obserwowałam jedynie sygnał pochodzący od substratu. Prawdopodobnie ligand trifenylfosfinowy jest trudny do wymiany, jakkolwiek jest mniej zasadowy i bardziej labilny niż ligand tricykloheksylofosfinowy. Zamiana ligandów w katalizatorze **5** z PPh₃ na PCy₃ daje kompleks **6**, a reakcja zachodzi w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut (schemat 69). Jego czystość potwierdziłam za pomocą spektroskopii ³¹P NMR. W widmie fosforowym pojawił się pik przy 36.4 ppm, zgodnie z danymi literaturowymi^[230].

Schemat 69. Synteza katalizatora **6**.

W kolejnym eksperymencie otrzymałam z wydajnością 88% katalizator **6**, bezpośrednio z wodoru **110**^[239], bez wyodrębniania kompleksu trifenylfosfinowego **5** (schemat 70). W tym celu **110** poddałam reakcji z 3-chloro-5-metylobut-1-ynem, a następnie z tricykloheksylofosfiną. Otrzymany kompleks **6** poddałam reakcji z karbenem, generowanym z adduktu **10**.



Schemat 70. Synteza katalizatora Hoveydy II generacji.

Spośród różnych metod generowania karbenu użycie adduktu chloroformowego wydaje się najwygodniejsze, ponieważ udaje się prowadzić reakcję ze stechiometryczną ilością karbenu.

Mimo, że synteza wydłuża się o dodatkowy etap otrzymywania adduktu z soli imidazolidynowej, to metoda jest bardzo prosta i wydajna. Ze względu na trwałość addukt może być otrzymany wcześniej w odrębnym eksperymencie. Ponadto wodorotlenek sodu użyty do syntezy adduktu **10** jako zasada, jest kilkakrotnie tańszy od mianowanych roztworów *t*BuOK lub KHMDS.

Po stwierdzeniu całkowitego przereagowania kompleksu **6** za pomocą TLC (wymiana fosfiny na NHC), kompleks akilidenowy II generacji **115** bez wyodrębniania został poddany reakcji z prekursorem liganda – 2-izopropoksystyrenem wobec chlorku miedzi(I), w celu związania odchodzącej fosfiny. Z mieszaniny poreakcyjnej wyodrębniłam chromatograficznie z wydajnością 70% zielony katalizator Hoveydy II generacji (**H2**), którego widmo ¹H NMR było zgodne z danymi literaturowymi^[52].

Wydajność całej pięcioetapowej syntezy katalizatora Hoveydy II wychodząc z chlorku rutenu(III) wynosi 50%. Można zatem wyliczyć, że wychodząc z 1 g substratu **109** otrzymuje się ponad 1.2 g katalizatora Hoveydy II generacji. Należy podkreślić, że w proponowanej metodzie nie ma konieczności używania drogich odczynników chemicznych (RuCl₃ jest dziesięciokrotnie tańszy niż katalizator Grubbsa II), a także prowadzenia syntezy w specjalnie wyposażonym laboratorium. Za jedyny mankament można uznać wymianę liganda trifenylofosfinowego na droższy tricykloheksylofosfinowy, mimo, że końcowy produkt – katalizator **H2** nie zawiera ligandów fosfinowych. Ten zabieg jest jednak konieczny, ponieważ w przeciwnym wypadku wprowadzenie *N*-heterocyklicznego karbenu nie było możliwe. Opracowana metoda może być stosowana do syntezy nowych, zmodyfikowanych katalizatorów typu Hoveydy II.

6.3. Synteza nowych katalizatorów w oparciu o opracowaną metodę

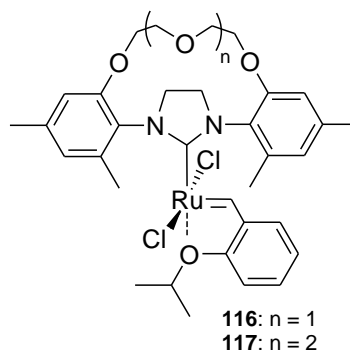
Stosując opracowaną metodę (schemat 70) zostały otrzymane nowe katalizatory Hoveydy: **65**, **85**, **86** (por. str. 77 i 89), z wydajnościami odpowiednio 25%, 70% i 70%. Dzięki tańszej procedurze nowe katalizatory mogły być zsyntezowane na większą skalę. Wyniki opisane w rozdziale 6 są przedmiotem publikacji*.

* A. Hryniewicka, A. Kozłowska, S. Witkowski, *An Improved Synthesis of Ruthenium Hoveyda-Grubbs Type Catalysts*, Synth. React. Inorg. Metal-Org. Nano-Met. Chem. (w recenzji)

7. Synteza nowych katalizatorów ze zmodyfikowanym karbenem *N*-heterocyklicznym

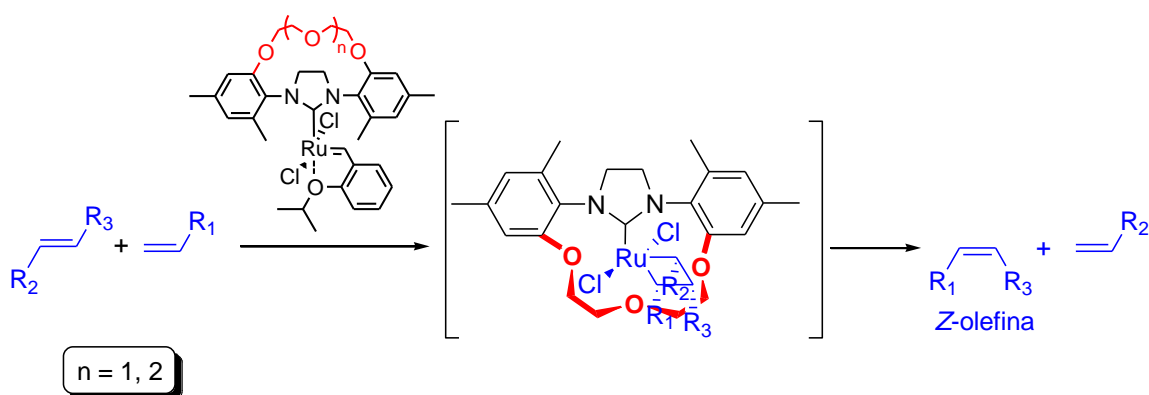
7.1. Wprowadzenie

Metateza jest techniką odnoszącą duże sukcesy we współczesnej syntezie organicznej. Pomimo osiągnięć jednym z problemów pozostającym w dalszym ciągu do rozwiązania jest niedostateczna kontrola stereoselektywności *E/Z* tworzących się w reakcji wiązań olefinowych. Problem ten w zasadzie nie dotyczy kompleksów wolframu i molibdenu opracowanych przez grupy Schrocka i Hoveydy^[112]. Jednakże synteza z użyciem tych katalizatorów jest ograniczona z uwagi na ich wrażliwość na wilgoć, tlen, a także na działanie szeregu grup funkcyjnych. Częściej stosowane i wykazujące szeroki profil aplikacyjny są rutenowe katalizatory Grubbsa, a także Hoveydy wszystkich generacji. Jednakże katalizatory te wykazują niewielką lub umiarkowaną stereoselektywność. W ostatnim roku Grubbs i wsp. opracowali serię katalizatorów, w których dokonali manipulacji ligandami chlorkowymi^[115, 118, 121] i wykorzystali strukturę powstającą przy rozkładzie katalizatora (por. podrozdział 3.3.) W konsekwencji otrzymane zostały katalizatory wykazujące wysoką *Z*-stereoselektywność. Prace nad poszukiwaniem nowych, bardziej stereoselektywnych podjęłam jeszcze przed pojawieniem się doniesień Grubbsa o syntezie *Z*-stereoselektywnych katalizatorów. Poprzez manipulacje w części benzyliденowej i wprowadzenie fragmentu chromenylo- i chromanylometyliденowego do katalizatorów typu Hoveydy (rozdział 5) nie udało się poprawić stereokontroli reakcji metatezy. Prawdopodobnie związane jest to z faktem, że część benzyliденowa odchodzi na etapie inicjacji od katalizatora (dokładniej prekatalizatora) przechodząc w aktywną katalityczną strukturę 14-elektronową i nie uczestniczy w dalszych etapach cyklu metatetycznego. Z tego względu bardziej celowe wydają się modyfikacje w obszarze ligandu NHC, który jest na stałe skoordynowany z centralnym atomem rutenu i nie ulega odszczepieniu na żadnym etapie reakcji. Z powyższych względów podjęłam się syntezy katalizatorów przedstawionych na rys. 40.



Rysunek 40. Modyfikacja NHC.

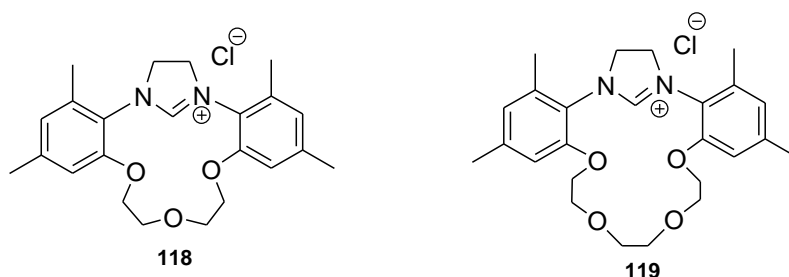
W proponowanych katalizatorach **116** i **117** podstawniki mezytylowe liganda NHC zostałyby spięte łącznikiem zawierającym dwie lub trzy reszty etylenowe (rys. 40). Wprowadzenie tego rodzaju „obręczy” stanowiłoby osłonę steryczną aktywnego centrum katalizatora. Osłona ta mogłaby wymuszać Z-orientację podstawników alkilowych przy tworzącym się cyklu rutenacyklobutanu (schemat 71). Po etapie cyklorewersji i rozpadzie struktury przejściowej powinna tworzyć się olefina o zwiększonym udziale izomeru Z. Ponadto łącznik di- lub trietylenowy, który można potraktować jako fragment eteru koronowego, a do jego wnętrza mogłyby wnikać jony lub cząsteczki o odpowiedniej wielkości (efekt supramolekularny). Natomiast eterowe atomy tlenu mogłyby kompleksować z centralnym atomem rutenu. Efekty te powinny wpływać na właściwości katalizatora.



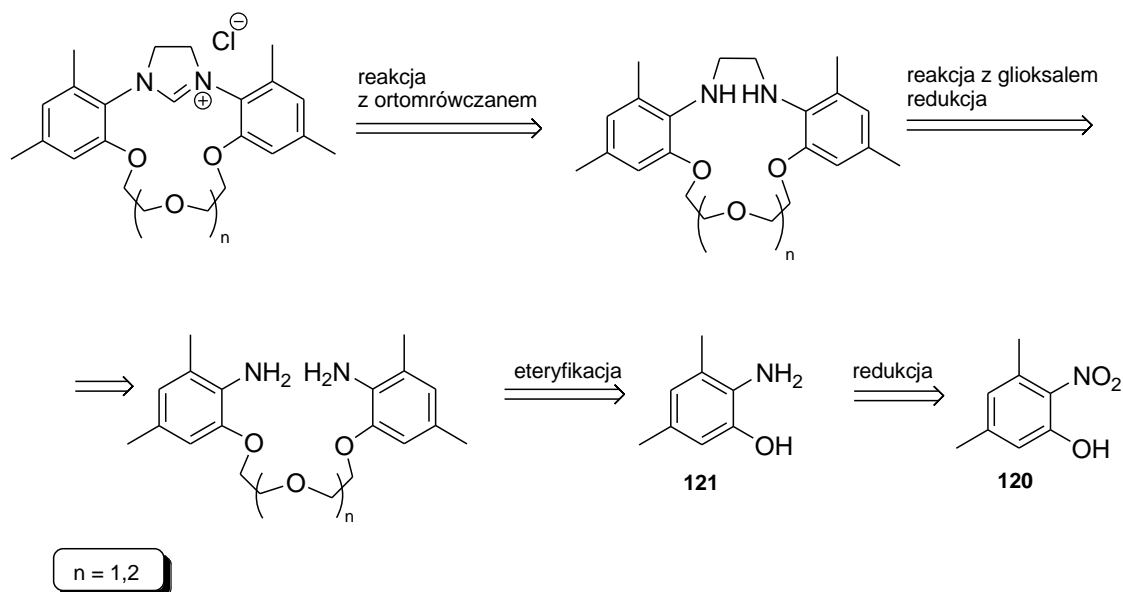
Schemat 71. Proponowana reakcja metatezy katalizowana kompleksem **116** lub **117**.

7.2. Synteza nowych soli imidazolidynowych

Do syntezy zaplanowanych soli imidazolidynowych (rys. 41) wybrałam metodę stosowaną do syntezy soli SIMes^[150] (por. podrozdział 4.4.3, str. 64). Syntezy dokonałam w oparciu o analizę retrosyntetyczną przedstawioną na schemacie 72.

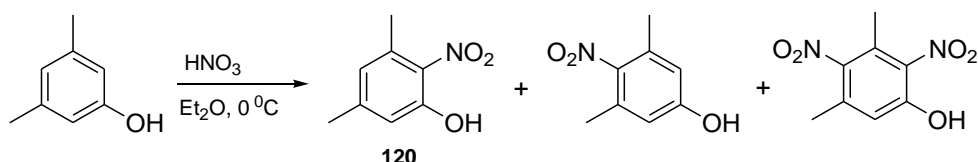


Rysunek 41. Nowe sole imidazolidynowe.

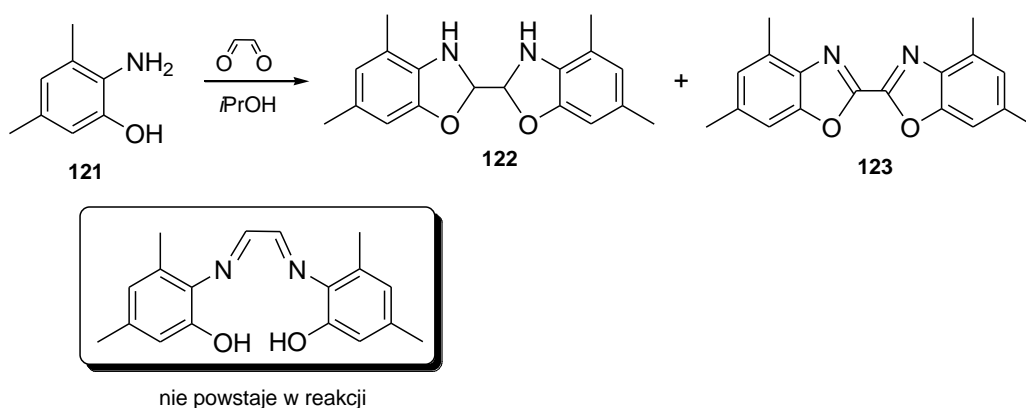


Schemat 72. Analiza retrosyntetyczna.

Substratem do syntezy był 3,5-dimetylo-2-nitrofenol (**120**), który jest wprawdzie dostępny handlowo, ale drogi (Sigma Aldrich, 50 mg ok. 400 zł). Z tego względu syntezę rozpoczęłam od nitrowania 3,5-dimetylofenolu za pomocą rozcieńczonego kwasu azotowego, potrzebny izomer *orto* wydzieliłam z mieszaniny reakcyjnej za pomocą destylacji z parą wodną^[245] z wydajnością 43% (schemat 73). Dane spektroskopowe otrzymanego produktu były zgodne z literaturą^[246].

Schemat 73. Synteza 3,5-dimetylo-2-nitrofenolu (**120**).

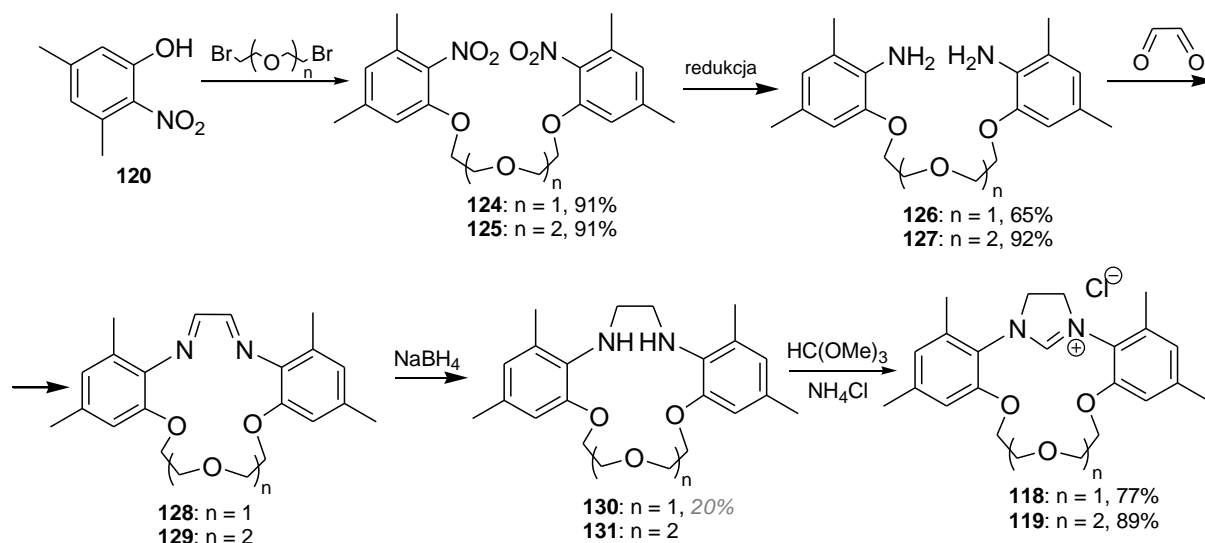
Otrzymany nitrofenol **120** poddałam redukcji do aminofenolu **121** za pomocą borowodoru sodu wobec katalizatora palladowego (10% Pd/C) z wydajnością 45%. Inne metody redukcji np. borowodorkiem sodu katalizowanej za pomocą $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ^[247] oraz chlorkiem cyny(II)^[248] pozwalały wprawdzie otrzymać pożądany produkt, ale z wydajnością nie przekraczającą 30%. Aminofenol **121** poddałam reakcji kondensacji z gliksalem w celu otrzymania odpowiedniej diiminy^[149] (schemat 74).

Schemat 74. Reakcja aminofenolu **121** z glioksalem.

W widmie protonowym produktu reakcji nie zaobserwowałam charakterystycznego pikę pochodzącego od protonu iminowego (przy ok. 8 ppm). Na podstawie widma korelacyjnego HSQC stwierdziłam, że produkt stanowi mieszanina dwóch związków, z których jeden występuje w przewadze. Związki te charakteryzowały się zbliżoną polarnością i były nierozróżnialne na TLC. Widmo protonowe składa się z podobnych sygnałów powtarzających się przy różnych przesunięciach chemicznych. W zakresie 2.2-2.7 ppm obecne są cztery singlety różniące się integracją – prawdopodobnie od dwóch grup metylowych od dwóch różnych związków. Podobnie w zakresie protonów aromatycznych 6.5-7.3 ppm – 4 singlety od dwóch różnych związków. Stosunek integracji protonów grup metylowych i protonów aromatycznych wynosi 3:1, co odpowiada 2 grupom metylowym i 2 protonom aromatycznym, a przy założeniu, że powstają symetryczne struktury złożone z dwóch cząsteczek substratu – 4 grupy metylowe i 4 protony aromatyczne. Ponadto sygnał przy 4.66 ppm nie jest skorelowany z żadnym pikiem w widmie węglowym, co jest dowodem na to, że w jednym produkcie mamy wolną grupę –NH. Sygnał przy ok. 5.3 ppm pochodzi od protonu związanego z trzeciorzędowym atomem węgla (76 ppm). Biorąc pod uwagę przesunięcie sygnału w widmach jest to grupa związana z heteroatomami (tlenem i azotem). Zakładając, że powstają symetryczne związki złożone z dwóch reszt aminofenolu zaproponowałam struktury – pochodne benzoksazolu **122** i **123**.

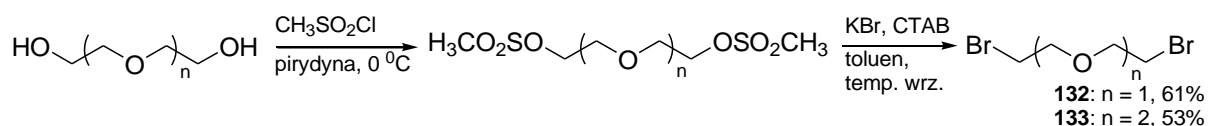
Z danych literaturowych wynika, że benzoksazole są otrzymywane w wyniku kondensacji *orto*-aminofenoli z glioksalem^[249, 250]. Jednak najbardziej zastanawiające jest powstawanie drugiego produktu – formy utlenionej **123**. Byłoby to bardziej prawdopodobne gdyby użyty został jakiś utleniacz np. Ag₂O^[251]. Jednakże analiza MS potwierdziła przypuszczenie o powstawaniu dwóch struktur benzoksazolowych. W związku napotkaną trudnością

postanowiłam najpierw połączyć dwie cząsteczki nitrofenolu **120** mostkiem polieterowym, a następnie zredukować grupy nitrowe i przeprowadzić reakcję z glioksałem (schemat 75).



Schemat 75. Synteza nowych soli imidazolidynowych.

Dwie cząsteczki *o*-nitrofenolu **120** zostały połączone łącznikiem polieterowym za pomocą reakcji eteryfikacji Wiliamsona, odpowiednio z 1,5-dibromo-3-monooksapentaniem (**132**) oraz 1,8-dibromo-3,6-dioksoktanem (**133**). Substraty te zostały otrzymane z glikoli: dietylenowego i trietylenowego przez stadium mesyłowania, a następnie reakcją z bromkiem potasu wobec bromku cetylotrimetyloamoniowego (CTAB)^[252] (schemat 76).



Schemat 76. Synteza związków **132** i **133**.

Oczekiwane produkty otrzymałam w postaci oleistych cieczy z wydajnościami (po dwóch etapach) wynoszącymi odpowiednio 61% i 53% dla **132** i **133**. Dane spektroskopowe produktów były zgodne z danymi literaturowymi^[253].

Nitrofenol **120** poddany został reakcji kolejno z dibromkami **132** i **133** z wobec K_2CO_3 ^[254] (schemat 75). W obu przypadkach otrzymałam białe osady z wydajnościami ponad 90%. W widmach protonowych otrzymanych produktów **124** i **125** występowały sygnały w zakresie 3.81-3.85 ppm oraz 4.15-4.19 od protonów metoksymetylenowych, a w przypadku produktu **125** dodatkowy singlet przy 3.68 ppm. W widmie węglowym związków pojawiły

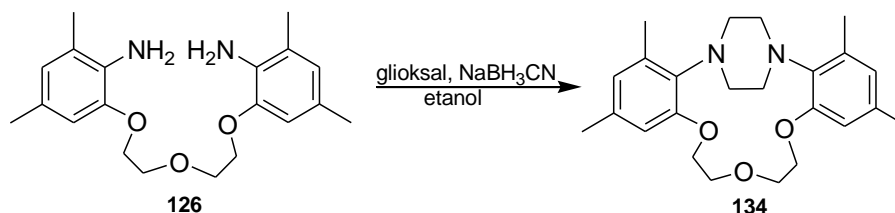
się dwa sygnały od drugorzędowych atomów węgla przy 69.4 ppm oraz 69.6 ppm dla **124** oraz 69.3 i 71 ppm dla **125**.

Otrzymane związki poddane zostały redukcji w warunkach analogicznych jak dla nitrofenolu (NaBH_4 , Pd/C), jednakże w obu przypadkach wydajności produktów redukcji były umiarkowane (44% dla **126** i 48% dla **127**). Dodatkowym problemem były trudności z wyodrębnieniem związków z mieszaniny poreakcyjnej. Z tego względu zastosowana została bardziej efektywna metoda redukcji z użyciem hydrazyny wobec katalizatora palladowego (10% Pd/C)^[255]. W wyniku reakcji powstały produkty **126** oraz **127** z wydajnościami odpowiednio 65% oraz 92% (schemat 75). W widmie protonowym związku **126** pojawił się sygnał od protonów grupy aminowej przy 3.71 ppm, a w przypadku produktu **127** przy 3.58 ppm. W widmach IR produktów pojawiły się sygnały wiązań N-H w aminie aromatycznej przy 3430 cm^{-1} .

Otrzymane aminy **126** i **127** poddane zostały kondensacji z glioksałem. Reakcję aminy **126** z glioksałem przeprowadziłam zgodnie z procedurą znaną dla mezytyloaminy^[149]. Przebieg reakcji monitorowałam za pomocą TLC do zaniku substratu. Jednakże analiza widma $^1\text{H NMR}$ surowej mieszaniny wskazywała, że oprócz sygnałów pochodzących od oczekiwanego produktu iminowego (singlet przy 8.43 ppm) w mieszaninie poreakcyjnej obecny jest także substrat niewykrywany wcześniej za pomocą TLC. Można zatem przypuszczać, że imina **128** w trakcie wyodrębniania ulega hydrolizie do substratu. Z tego względu w kolejnym eksperymencie surowa imina **128** została bez wyodrębniania poddana redukcji do etylenodiaminy **130** za pomocą NaBH_4 wobec Pd/C. Po oczyszczeniu przy pomocy chromatografii otrzymałam produkt **130** z wydajnością zaledwie 20%. Dowodem na powstanie właściwego produktu był sygnał w widmie protonowym przy 3.02 ppm ($-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-$) oraz sygnał w widmie węglowym przy 47.80 ppm (węgiel drugorzędowy).

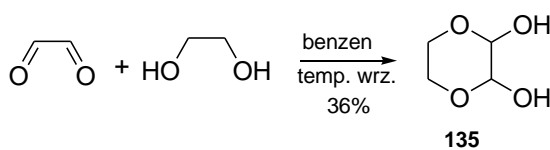
Ze względu na niską wydajność produktu **130** zmieniłam warunki reakcji zastępując etanol izopropanolem, a także zastosowałam duże rozcieńczenie, co powinno sprzyjać reakcji wewnątrzcząsteczkowej. Jednakże zmiana warunków nie doprowadziła do wyższych wydajności reakcji. Postanowiłam więc wpłynąć na równowagę reakcji w celu otrzymania większej ilości produktu. Wobec napotkanych trudności podjęłam próbę redukcyjnego aminowania za pomocą cyjanoborowodoru sodu^[256]. W tym celu mieszałam równocześnie równomolowe ilości aminy **126**, glioksalu i NaBH_3CN w etanolu. Przebieg reakcji monitorowałam za pomocą TLC. Po kilku minutach na TLC zaobserwowałam oczekiwaną etylenodiaminę **130**, substrat, a także inny mniej polarny produkt. Po godzinie za pomocą TLC nie zaobserwowałam postępu reakcji. Po dodaniu kolejnej porcji glioksalu w ciągu kilku

minut cała diamina przereagowała. Na podstawie TLC stwierdziłam obecność jedynie małopolarnego produktu. Nie zaobserwowałam także obecności etylenodiaminy. Produkt wyodrębniłam za pomocą chromatografii kolumnowej z wydajnością 70%. W widmie ^1H NMR nastąpił zanik sygnału pochodzącego od protonów grupy aminowej, a ponadto pojawiły się dwa multiplety pochodzące od czterech protonów, odpowiednio przy ok. 3.0 i 3.5 ppm. Na podstawie uzyskanych danych otrzymanemu produktowi przypisałam strukturę piperazyny **134** (schemat 77). Dodatkowym potwierdzeniem było widmo węglowe, w którym pojawiły się dodatkowe trzy piki (jeden podwójny) pochodzące od drugorzędowych atomów węgla (przy 70.0, 68.7 oraz 51.1 ppm), a także masa cząsteczkowa, wyznaczona na podstawie widma ESI-MS wynosząca 419.2 (powiększona o masę sodu).



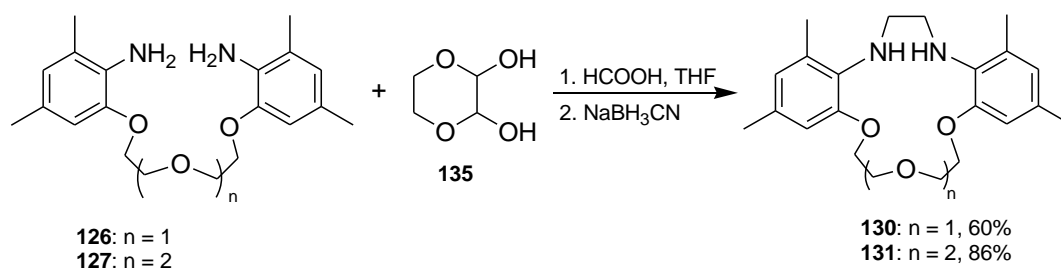
Schemat 77. Redukcyjne aminowanie aminy **126**.

W kolejnym eksperymencie 40% roztwór wodny glioksalu został zastąpiony formą hemiacetalową - 2,3-dihydrokso-1,4-dioksan, **135**, w celu usunięcia wody ze środowiska reakcji. Związek ten otrzymałam w reakcji z glikolem etylenowym w benzenie, oddestylowując wodę za pomocą nasadki Deana-Starka^[252] (Schemat 78).



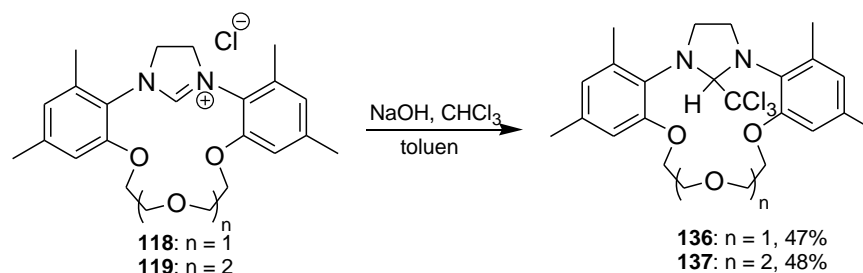
Schemat 78. Otrzymywanie 2,3-dihydrokso-1,4-dioksanu.

Zastosowanie hemiacetalu glioksalu **135** w suchym THF dało najlepsze rezultaty (Schemat 79). Dodatkowo do mieszaniny reakcyjnej dodawałam katalityczne ilości kwasu mrówkowego oraz sita molekularne, w celu związania wody powstającej w reakcji.

Schemat 79. Otrzymywanie etylenodiaminy **130** i **131**.

Ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej prowadziłam w ciągu 48 godzin, a następnie dodawałam cyjanoborowodorek sodu (dobra rozpuszczalność w THF). W ciągu godziny powstawał produkt **130** z wydajnością 60%. W analogicznych warunkach reakcja aminy **127** prowadzi do produktu **131** z wydajnością 86%. W widmach NMR związku **131** zaobserwowałam analogicznie jak dla **130** – singlet od protonów grupy metylenowej $\text{N-CH}_2\text{-}$ (3.09 ppm) w ^1H NMR oraz dodatkowy sygnał pochodzący od drugorzędowego atomu węgla (48.5 ppm) w widmie ^{13}C NMR.

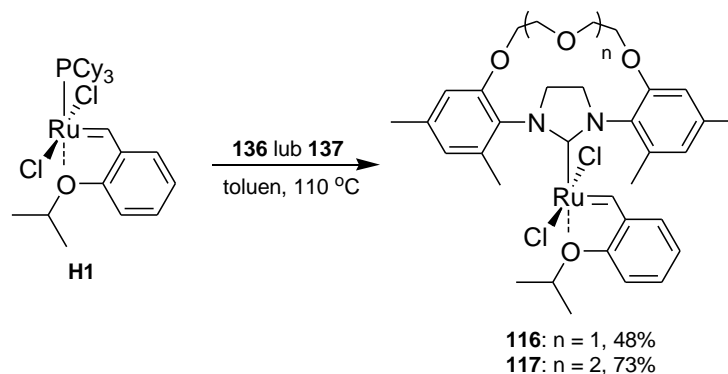
Otrzymane etylenodiaminy **130** i **131** poddałam reakcji z ortomórczanem trimetylu w celu uzyskania soli imidazolidynowych, odpowiednio **118** i **119**^[150] (schemat 75, str. 111, ostatni etap). Eksperymenty prowadziłam w temperaturze wrzenia ortomórczanu z chlorkiem amonu oraz dodatkiem kropli kwasu mrówkowego. Po 90 minutach otrzymałam produkty w postaci białych osadów z wydajnościami odpowiednio 77% dla **118** i 89% dla **119**. W widmie ^1H NMR produktu **118** przy przesunięciu 8.11 ppm pojawił się pojedynczy sygnał pochodzący od protonu z grupy N-CH=N . Dodatkowo odnotowałam znaczne przesunięcie się sygnału pochodzącego od protonów grup metylenowych pierścienia imidazoliniowego w kierunku wyższych przesunięć chemicznych (4.50 ppm, w widmie protonowym etylenodiaminy **130** był przy 3.02 ppm). W widmie węglowym zaobserwowałam pojawienie się dodatkowego sygnału pochodzącego od trzeciorzędowego atomu węgla z pierścienia imidazolidynowego (161.3 ppm). W widmie ^1H NMR produktu **119** zaobserwowałam sygnał pochodzący od protonu grupy metylidynowej (8.63 ppm) w pierścieniu imidazolidynowym, dodatkowo zaobserwowałam efekt odsłaniający sygnału protonów grup metylenowych w pierścieniu imidazoliniowym (4.48 ppm) w porównaniu z substratem etylenodiaminowym (3.07 ppm). W widmie węglowym zaobserwowałam pojawienie się sygnału trzeciorzędowego atomu węgla w pierścieniu przy 160.9 ppm. Na widmie IR pojawiło się pasmo przy 1638 cm^{-1} pochodzące od drgań grupy metylidynowej N-CH=N .

Schemat 80. Otrzymywanie adduktów **136** i **137**.

Otrzymane sole imidazoliniowe zostały przekształcone w addukty chloroformowe **136** i **137** (schemat 80) z wydajnościami odpowiednio 47% dla **136** i 75% dla **137**. W widmie protonowym sygnał pochodzący od protonu w ugrupowaniu -NCH=N- został odekranowany i pojawił się przy 6.38 ppm dla **136** oraz 6.22 ppm dla **137**. W solach imidazoliniowych sygnały te pojawiły się odpowiednio przy 8.11 ppm dla związku **118** i 8.63 ppm dla **119**. Ponadto zaobserwowałam w widmach ^1H NMR produktów pojawienie się dwóch multipletów przy 3.24 oraz 3.75 ppm dla adduktu **136** oraz 3.20 i 3.74 ppm dla **137**, zamiast singletów w solach imidazolidynowych przy 4.5 ppm w przypadku **118** oraz 4.48 ppm dla **119**. Dodatkowym potwierdzeniem była wyznaczona za pomocą ESI-MS masa cząsteczkowa 381.1 dla **136** oraz 425.1 dla **137** (w obydwu przypadkach masy pomniejszone o masę CCl_3).

7.3. Otrzymywanie katalizatorów

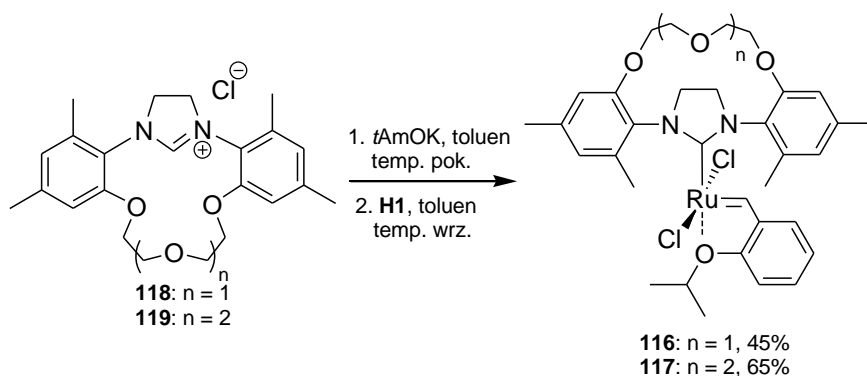
Nowe katalizatory typu Hoveydy ze zmodyfikowaną częścią NHC **116** i **117** otrzymałam według schematu 81. W tym celu katalizator Hoveydy I generacji (**H1**) i addukt **136** ogrzewałam w toluenie w temperaturze 60 °C w ciągu 75 minut. Przebieg reakcji monitorowałam za pomocą TLC, jednak nie zaobserwowałam tworzenia się produktu (plamki adduktu **136** i katalizatora **H1** nie zanikały). Podniesienie temperatury do 80 °C również nie prowadziło do uzyskania produktu. Nowy katalizator **116** otrzymałam dopiero po 3-godzinnym ogrzewaniu w temperaturze wrzenia toluenu (schemat 81) z wydajnością 48%.



Schemat 81. Synteza nowych katalizatorów z zastosowaniem adduktów chloroformowych NHC.

W analogiczny sposób uzyskałam kompleks **117** z wydajnością 73%.

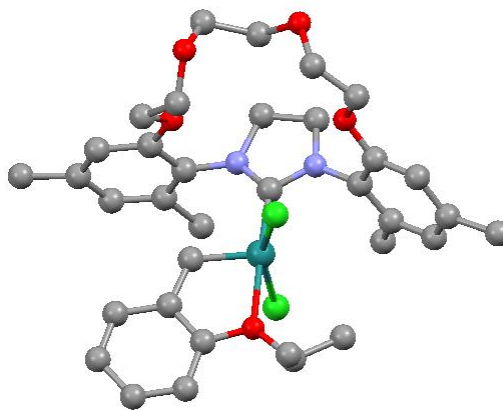
W celu poprawy wydajności syntezy otrzymałam kompleksy **116** i **117** z soli imidazolidynowych **118** i **119**, generując karbeny *in situ* za pomocą *tert*-amylanu potasu, a następnie poddając je reakcji z katalizatorem Hoveydy I (schemat 82). Otrzymałam katalizatory z wydajnościami nieznacznie mniejszymi: 45% dla **116** i 65% dla **117**.



Schemat 82. Otrzymywanie nowych katalizatorów z zastosowaniem soli imidazolidynowych.

Metoda przedstawiona na schemacie 82 pozwala na bezpośrednie otrzymanie katalizatorów z soli pomijając etap tworzenia adduktów. W sposobie tym należy używać stechiometrycznej ilości mianowanego roztworu *tert*-amylanu potasu. W reakcji powstawały w większej ilości polarne produkty uboczne, których nie badałam. Zastosowanie adduktu chloroformowego wydaje się wygodniejsze, ponieważ udaje się prowadzić reakcję ze stechiometryczną ilością karbenu. Mimo, że synteza wydłuża się o dodatkowy etap (otrzymywanie adduktu z soli imidazolidynowej) to metoda jest bardzo prosta i wydajna. Ze względu na trwałość addukt może być otrzymany wcześniej w odrębnym eksperymencie.

Katalizatory **116** i **117** miały zieloną barwę i dawały się oczyścić za pomocą chromatografii kolumnowej. Scharakteryzowałam je za pomocą spektroskopii ^1H oraz ^{13}C NMR. Jednoznacznym potwierdzeniem struktury były singlety pochodzące od protonu $\text{Ru}=\text{CH}-$ przy 16.83 ppm w widmie protonowym oraz 293.5 w widmie węglowym kompleksu **116**, natomiast w widmie protonowym kompleksu **117** pojawił się sygnał przy 16.98 ppm, a w widmie ^{13}C NMR przy 294.8 ppm. Ponadto struktury obydwu produktów zostały potwierdzone za pomocą spektroskopii mas. Wartość masy dla **116** wyniosła 700.1423 (obliczona 700.1409), a dla **117** - 744.1688 (obliczona 744.1671).

Rysunek 42. Rentgenostruktura kompleksu **117**.

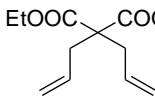
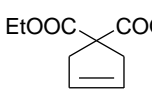
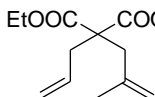
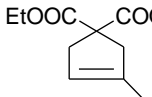
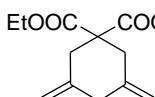
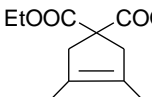
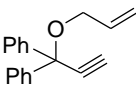
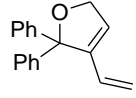
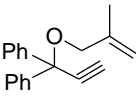
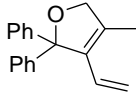
Otrzymane zostały kryształy katalizatora **117**, które poddane zostały analizie rentgenostrukturalnej. Struktura krystaliczna została rozwiązana, jednakże ze względu na nieuporządkowany obszar rozpuszczalnika nie została udokładniona (dane w części eksperymentalnej).

7.4. Testowanie katalizatorów

Nowe katalizatory zostały zbadane w modelowych reakcjach cyklizacji metatetycznej i metatezy enyn (tabela 9) oraz metatezy krzyżowej z uwzględnieniem stosunku *E/Z* produktów (tabela 10).

Katalizatory **116** i **117** w reakcji RCM diallilomalonianu dietylu odznaczały się większą reaktywnością w porównaniu z handlowo dostępnymi: **H2** i **G2** (tabela 9, poz. 1). Znacznie gorzej promowały tworzenie trójpodstawionego wiązania podwójnego, gdzie konwersja nie przekraczała 40% (tabela 9, poz. 2). Z kolei w reakcji RCM dimetyloallilomalonianu dietylu, prowadzącej do olefiny czteropodstawionej, stopień konwersji substratu przy zastosowaniu kompleksów **116** i **117** osiągał wyższe wartości niż w przypadku **H2** (tabela 9, poz. 3). Nowe katalizatory bardzo efektywnie promowały cyklizację enyn (tabela 9, poz. 4). W obniżonej temperaturze reakcja zachodziła z wydajnościami ok. 99%, podczas gdy konwersje osiągnane przy zastosowaniu handlowo dostępnych katalizatorów były kilkakrotnie niższe.

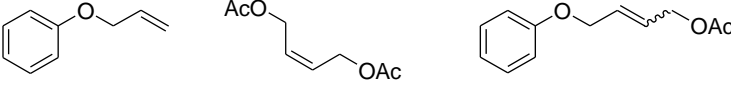
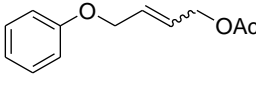
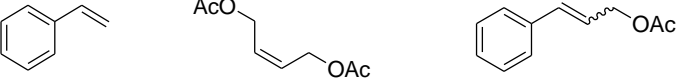
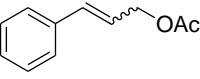
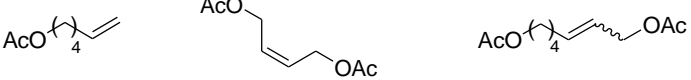
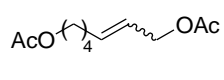
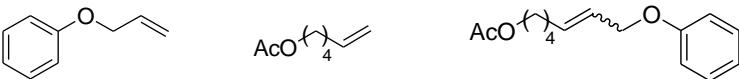
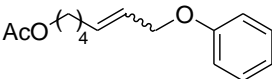
Tabela 9. Porównanie aktywności katalizatorów w reakcji RCM i metatezy enyn.

| substrat | produkt | warunki | katalizator | % konwersji ^a (czas) |
|---|---|---|-------------|------------------------------------|
| 1  |  | 20 °C, CH ₂ Cl ₂ , 0.1 M, 0.5 mol% [Ru] | G2 | 99% (75 min) |
| | | | H2 | 99% (60 min) |
| | | | 116 | 99% (50 min) |
| | | | 117 | 99% (50 min) |
| 2  |  | 20 °C, 90 min, CH ₂ Cl ₂ , 0.1 M, 0.5 mol% [Ru] | G2 | 63% |
| | | | H2 | 80% |
| | | | 116 | 33% |
| | | | 117 | 35% |
| 3  |  | 80 °C, 16 godz., toluen, 0.06 M, 5 mol% [Ru] | G2 | 38% |
| | | | H2 | 15% |
| | | | 116 | 22% |
| | | | 117 | 20% |
| 4  |  | 0 °C, 60 min, CH ₂ Cl ₂ , 0.1 M, 0.5 mol% [Ru] | G2 | 1% |
| | | | H2 | 21% |
| | | | 116 | 99% |
| | | | 117 | 99% |
| 5  |  | 80 °C, 4 godz., toluen, 0.05 M, 5 mol% [Ru] | G2 | 90% |
| | | | H2 | 12% |
| | | | 116 | 8% |
| | | | 117 | 10% |

^aokreślony za pomocą ¹H NMR

Nowe katalizatory **116** i **117** wykazały wysoką skuteczność w reakcjach metatezy krzyżowej (tabela 10). Wydajności uzyskane przy ich użyciu są w niektórych przypadkach wyższe od tych osiągniętych przy zastosowaniu handlowo dostępnych **H2** i **G2**. Na podstawie analizy widm ¹H NMR określony został stosunek izomerów *E/Z* w mieszaninach reakcyjnych. Należy zauważyć, że otrzymane katalizatory nie wykazały wyższej *Z*-stereoselektywności. Zatem wprowadzona „obejma” do ligandu NHC nie stanowiła dostatecznej zawady przestrzennej, wymuszającej *cis*-orientację podstawników wokół tworzącego się przejściowo pierścienia rutenacyklobutanowego. Należy jednak zaznaczyć, że struktura zsyntezowanych ligandów NHC zawiera fragment eteru koronowego. Zatem można się spodziewać pewnego efektu supramolekularnego, polegającego na wbudowywaniu się jonów o odpowiedniej wielkości we „wnękę” ligandu, co mogłoby wpływać na reaktywność katalizatora.

Tabela 10. Porównanie aktywności katalizatorów w reakcji metatezy krzyżowej.

| | substraty | produkt | katalizator - wydajność | <i>E/Z</i> ^a |
|----------------------|--|--|----------------------------|-------------------------|
| 1^b |  |  | G2 76% | 12:1 |
| | | | H2 75% | 12:1 |
| | | | 116 65% | 12:1 |
| | | | 117 67% | 5:1 |
| 2^b |  |  | G2 81% | 58:1 |
| | | | H2 80% | 43:1 |
| | | | 116 89% | 63:1 |
| | | | 117 87% | 16:1 |
| 3^b |  |  | G2 82% | 5:1 |
| | | | H2 86% | 5:1 |
| | | | 116 75% | 4:1 |
| | | | 117 77% | 3:1 |
| 4^b |  |  | G2 47% | 7:1 |
| | | | H2 53% | 5:1 |
| | | | 116 55% | 8:1 |
| | | | 117 56% | 7:1 |

^a stosunek izomerów *E/Z* określony za pomocą ¹H NMR, wydajność po wydzieleniu chromatograficznym,
^b warunki reakcji 20 °C, 3h, CH₂Cl₂, 0.1 M, 2.5 mol% [Ru]

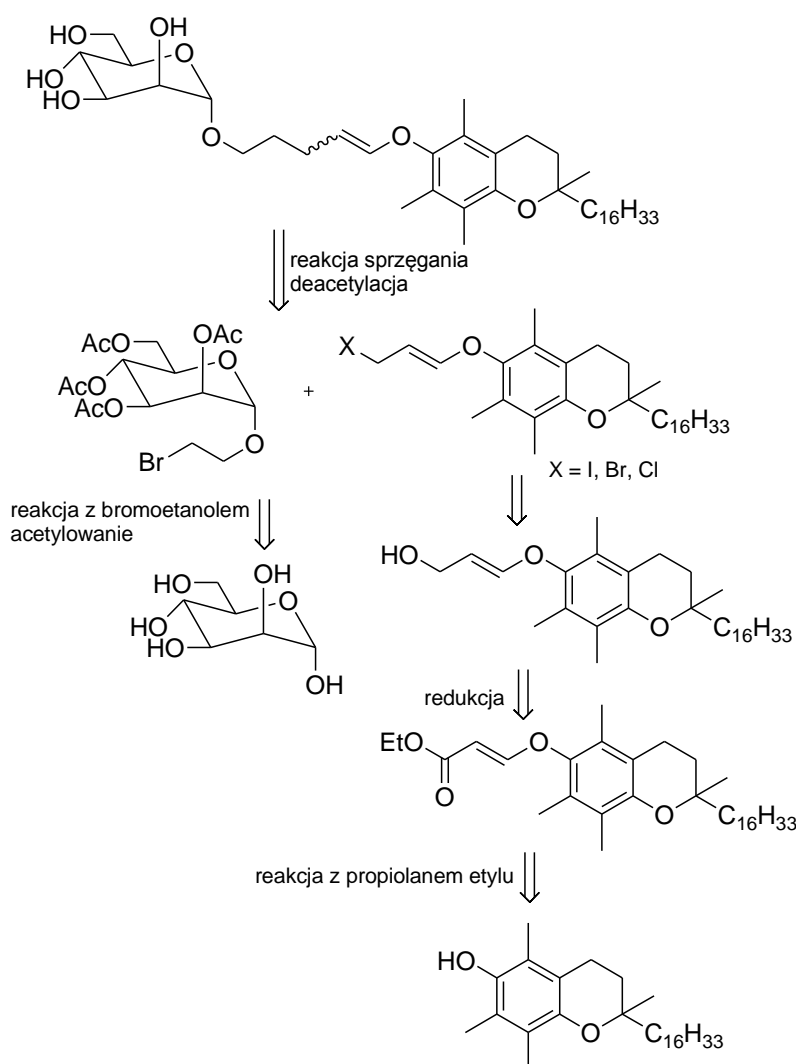
Katalizatory **116** i **117** były trwałymi ciałami stałymi. Katalizowały one reakcje metatezy krzyżowej, cyklizacji metatetycznej i metatezy enynów osiągając konwersje zbliżone do tych uzyskanych przez handlowe kompleksy Hoveydy II i Grubbsa II. Pomimo braku zwiększonej *Z*-selektywności katalizatory mogą wykazywać wartościowy profil aplikacyjny, ze względu na obecność makrocyclicznej „obejmy”, poprzez zastosowanie substancji oddziaływujących z kompleksem w relacji gość - gospodarz. Problem ten wymaga odrębnych badań, które zostaną podjęte w przyszłości.

8. Zastosowanie katalizatorów metatezy do syntezy glikokoniugatu tokoferolu

8.1. Wprowadzenie

Reakcja metatezy znajduje zastosowanie w syntezie pochodnych produktów naturalnych^[54, 56]. Metoda ta może zostać wykorzystana m.in. w syntezie proleków, zyskujących ostatnio na znaczeniu w praktyce terapeutycznej. Proleki otrzymuje się przez związanie aktywnej struktury w pochodną o lepszej biodystrybucji i uwalniającą lek w wyniku metabolicznej biotransformacji po dotarciu do zaplanowanego miejsca objętego procesem chorobowym^[257].

Zaprojektowałam glikokoniugat, w którym lipofilowa cząsteczka α -tokoferolu została połączona z częścią cukrową za pomocą pięciowęglowego łącznika. Dzięki takiej budowie prolek zyskuje właściwości amfifilowe, dzięki czemu może być skuteczniej transportowany w organizmie, a następnie stopniowo uwalniać tokoferol wiązany wiązaniem enolowym dzięki zakwaszonemu środowisku (stany niedotlenienia) lub na skutek działania enzymów.

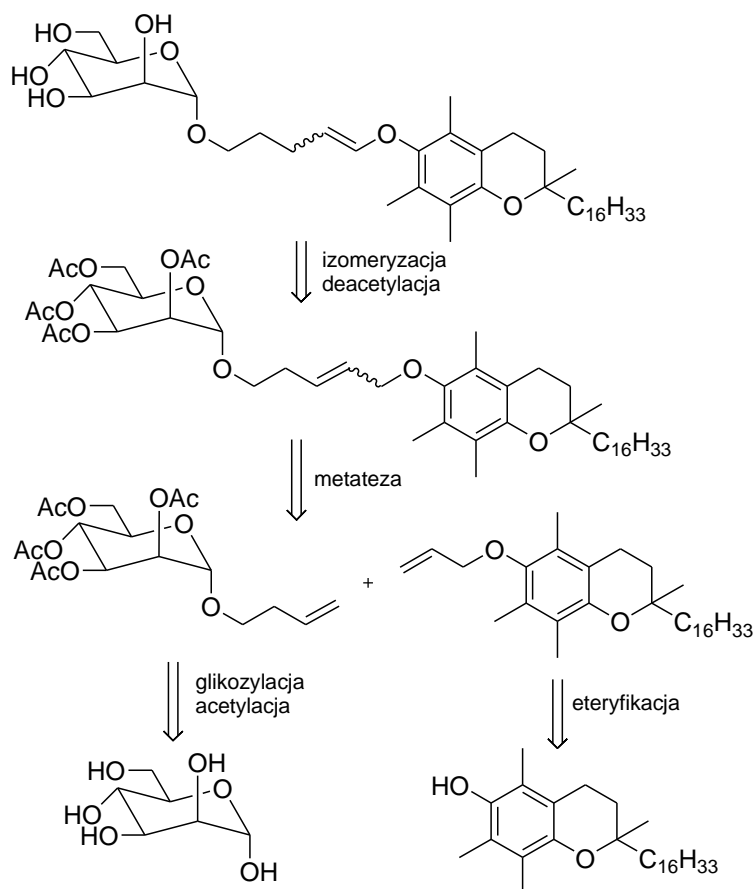


Schemat 83. Analiza retrosyntetyczna I.

W pierwszym podejściu glikokoniugat otrzymany zostałaby w wyniku połączenia dwóch fragmentów (schemat 83). Fragment cukrowy zawierający w pozycji anomerycznej dwuwęglowy wysięgnik zakończony atomem bromu daje się łatwo otrzymać za pomocą reakcji glikozydowania 2-bromoetanolu. Z kolei fragment tokoferolowy powinien zostać otrzymany w kilkustopniowej syntezie. Najpierw addycja nukleofilowa tokoferolu do propiolanu etylu prowadzi do estru kwasu β -tokoferoksyakrylowego zawierającego wiązanie enolowe. Z kolei przez redukcję estru za pomocą LiAlH_4 można otrzymać alkohol, którego jednak nie udało się przekształcić w terminalny bromek. Próby z zastosowaniem znanych metod takich jak: $\text{I}_2\text{-PPh}_3\text{-imidazol}$ ^[258] oraz $\text{PPh}_3\text{-CCl}_4$ ^[259] prowadziły do rozpadu wiązania enolowego i uwalniania się wolnego tokoferolu. Syntezy według tego schematu nie kontynuowałam.

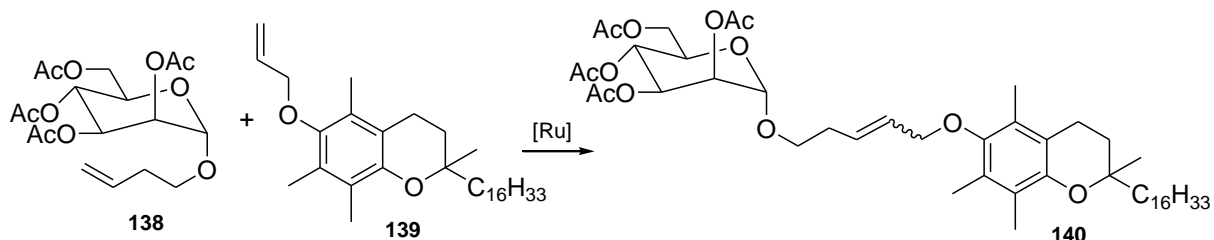
8.2. Otrzymanie glikokoniugatu z zastosowaniem reakcji metatezy

W związku z napotkanymi trudnościami podjęłam się syntezy glikokoniugatu wykorzystując metatetyczne łączenie fragmentów łącznika, a następnie przesunięcie wiązania podwójnego w kierunku enolowego połączenia tokoferolu (Schemat 84).



Schemat 84. Analiza retrosyntetyczna II.

W tym celu mannozę poddałam glikozydowaniu metodą Kilaniego-Fischera za pomocą buten-3-olu wobec kwasu kamforosulfonowego z wydajnością 72%^[260]. Po zacetylowaniu otrzymałam komponent cukrowy – α -butenylomannozyd **138**, zawierający wiązanie podwójne w położeniu terminalnym. Drugim substratem był eter allilowy tokoferolu **139** otrzymany z wydajnością 90% w standardowej reakcji eteryfikacji (bromek allilu, K_2CO_3).



Schemat 85. Otrzymywanie glikokoniugatu tokoferolu w reakcji metatezy krzyżowej (CM).

Pochodną cukrową i tokoferylową poddałam reakcji metatezy krzyżowej w temperaturze wrzenia chlorku metylenu z katalizatorem rutenowym (schemat 85). Zastosowałam handlowo dostępne katalizatory, a także zmodyfikowane przeze mnie typu Hoveydy (rozdział 5) **64-66** oraz **85** (tabela 11). We wszystkich eksperymentach otrzymałam produkt metatezy z wydajnościami w zakresie 43-52%. Jedynie w przypadku katalizatora Grubbsa II generacji wydajność reakcji była znacznie niższa (20%) prawdopodobnie z powodu konkurencyjnych reakcji izomeryzacji substratów.

Tabela 11. Porównanie wydajności otrzymywania związku **140** przy zastosowaniu różnych katalizatorów.

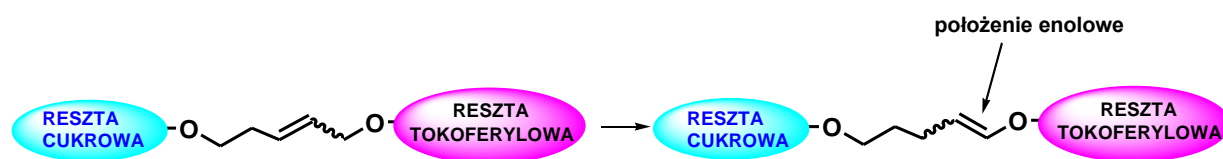
| Katalizator | Wydajność (%) |
|-------------|---------------|
| Grubbs I | 52 |
| Grubbs II | 20 |
| Hoveyda II | 45 |
| 64 | 46 |
| 65 | 43 |
| 66 | 43 |
| 85 | 50 |

Produkt metatezy krzyżowej **140** wyodrębniłam chromatograficznie, a jego strukturę potwierdziłam za pomocą spektroskopii 1H i ^{13}C NMR. Oprócz sygnałów pochodzących od tokoferolu oraz części cukrowej widoczne były sygnały pochodzące od łącznika węglowego: przy 5.86 ppm multiplet od protonów olefinowych oraz dwa multiplety przy 3.76 ppm

i 3.57 ppm od protonów związanych z atomami węgla związanymi z atomami tlenu. Na podstawie integracji sygnałów pochodzących od protonów olefinowych określiłam stosunek izomerów *E/Z* wynoszący 4:1.

8.3. Izomeryzacja wiązania podwójnego w produkcie metatezy

Otrzymany produkt metatezy krzyżowej **140** poddałam reakcji izomeryzacji w celu przesunięcia wiązania podwójnego znajdującego się w środkowej części łącznika, w kierunku części tokoferolowej (w położenie enolowe) (rys. 43).



Rysunek 43. Izomeryzacja wiązania podwójnego w glikokoniugacie

Do tego celu wybrałam następujące literaturowe metody izomeryzacji:

- t*BuOK, DMSO, 80 °C, 5 godz.^[261-263]
- [RuClH(CO)(PPh₃)₃] (10 mol%), toluen, 90 °C, 12 godz.^[264, 265]
- katalizator Grubbsa II (10 mol%), CH₂Cl₂, temp. pok, 12 godz.^[266, 267]
- PdCl₂ (50 mol%), MeOH, temp. pok., 48 godz.^[268]
- PdCl₂ (50 mol%), DABCO, MeOH, temp. pok., 48 godz.
- PdCl₂ (1 równ.), DABCO (1 równ.), MeOH, temp. wrzenia, 24 godz.
- PdCl₂ (1 równ.), *t*BuOH, temp. pok.
- RhCl(PPh₃)₃ (10 mol%), DABCO (1 równ.), EtOH, temp. pok., 12 godz.^[269]

Po obróbce każdego z eksperymentów surową mieszaniną reakcyjną badałam za pomocą spektroskopii ¹H NMR. We wszystkich przypadkach odnotowałam, że izomeryzacja nie zachodziła (widma identyczne z widmami substratu). Podejrzałam, że przyczyną braku reakcji może być obecność ochronnych grup acetylowych w części cukrowej. W tym celu przeprowadziłam deacetylację substratu do za pomocą cyjanku potasu w metanolu^[270].

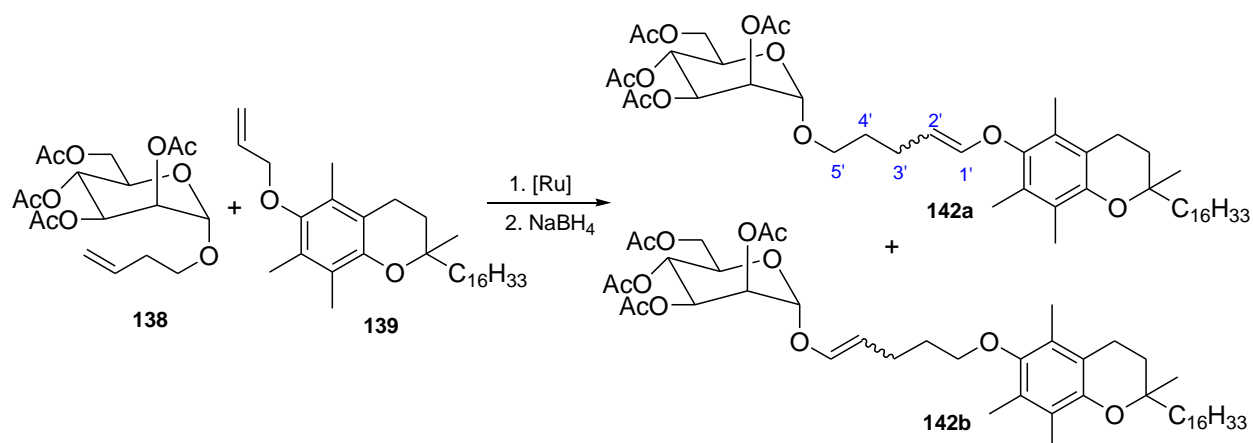
Otrzymany deacetylowany produkt **141** poddałam izomeryzacji w następujących warunkach:

- t*BuOK (2 równ.), DMSO, 80 °C, 6 godz.^[261-263]
- Pd/C, MeOH, temp. wrzenia, 24 godz.^[271, 272]
- PdCl₂, MeOH, temp. pok., 48 godz.^[268]

Podobnie jak substrat acetylowany **140**, również deacetylowany **141** nie ulegał izomeryzacji ($^1\text{H NMR}$).

Wobec napotkanych trudności rozważyłam zastosowanie jednej z trzech metod opisanych w literaturze. Snapper^[273] modyfikował katalizator metatezy przepuszczając słaby strumień wodoru po zakończeniu reakcji metatezy. Z kolei Schmidt po zakończeniu procesu metatetycznego dodawał do mieszaniny reakcyjnej, bez uprzedniego wyodrębnienia produktu metatezy, borowoderek sodu lub woderek sodu^[274]. W innej metodzie dodawał zamiast wodorków stosował NaOH z niewielkim dodatkiem izopropanolu^[275, 276]. W opisanych przypadkach tworzący się zmodyfikowany kompleksowy woderek rutenu katalizował reakcję izomeryzacji. Spośród wymienionych powyżej metod wybrałam najłagodniejszą z użyciem borowodoru sodu. W tym celu przeprowadziłam eksperyment pilotujący polegający na ogrzewaniu produktu metatezy **140** z NaBH_4 . Stwierdziłam, że substrat jest trwały w warunkach reakcji, a izomeryzacja pod wpływem samego borowodoru nie zachodzi.

Na podstawie powyższych przesłanek przeprowadziłam reakcję metatezy krzyżowej wobec katalizatora Grubbsa I między allilotokoferolem **139** i butenylomannozą **138** zastępując chlorek metylenu toluenem do zaniku **139** na płytce TLC (schemat 86). Wówczas do mieszaniny reakcyjnej dodawałam 1 równoważnik NaBH_4 i ogrzewałam w temperaturze wrzenia toluenu w ciągu 3 dni. W reakcji tworzył się produkt nieznacznie bardziej polarny od **140**. Wyodrębniłam go z mieszaniny poreakcyjnej za pomocą chromatografii kolumnowej z wydajnością 30%. Należy tu zauważyć, że reakcja metatetycznego łączenia pochodnej cukru i tokoferolu zachodzi w toluenie z mniejszą wydajnością niż w chlorku metylenu, jednakże zmiana rozpuszczalnika była konieczna ze względu na wymaganą wysoką temperaturę reakcji niezbędną do przeprowadzenia etapu izomeryzacji.



Schemat 86. Otrzymywanie glikokoniugatu tokoferolu w reakcji CM i następczej izomeryzacji.

Porównując widmo protonowe produktu izomeryzacji **142** z widmem produktu metatezy **140** zaobserwowałam zanik sygnałów od olefinowych protonów przy 5.8 ppm. Przy pomocy widm korelacyjnych COLOC, HSQC i HMBC stwierdziłam, że w reakcji powstały 4 związki nierozdzielające się na płycie TLC. Dane spektroskopowe wskazywały, że w dwóch z nich występują wiązania podwójne w różnym położeniu. Na podstawie dokładnej analizy widm przypisałam im struktury **142a** i **142b**, przy czym każdy z nich występował w postaci izomerów *E* i *Z*.

Dublety przy: 6.34 ppm ($J = 12.3$ Hz) oraz 5.92 ppm ($J = 6.2$ Hz) pochodzą od dwóch stereoisomerów **142a**, odpowiednio *E* i *Z*. Większa stała sprzężenia od dubletu przy 6.34 ppm pochodzi od protonów olefinowych izomeru *E*, podczas gdy mniejsza stała od dubletu przy 5.92 ppm od izomeru *Z*. Diastereotopowe protony przy atomie węgla C-5' izomeru *E* dają dwa multiplety przy 3.68 i 3.45 ppm. Na podstawie widma HMBC atomowi węgla C-5' przypisany został sygnał przy 67.7 ppm, ponieważ sprzęgał się z protonem anomerycznym reszty cukrowej. Z kolei w widmie ^1H NMR izomeru *Z* protony olefinowe dają dwa multiplety przy 3.78 i 3.57 ppm, a analogiczny sygnał atomu węgla C-5' pojawiał się przy 68.3 ppm. Stosunek ilościowy produktów *Z/E* wynosił 10:8.5.

Oprócz wyżej wspomnianych sygnałów pojawiają się znacznie mniej intensywne sygnały pochodzące od **142b** - produktu izomeryzacji o dwa atomy węgla w kierunku reszty cukrowej, który również występuje w postaci izomerów *E* i *Z*. Stosunek ilościowy produktu głównego do ubocznego, odpowiednio **142a** i **142b** wynosił 10:3.

Powstały glikokoniugat posiadał konfigurację β , ponieważ sygnał anomerycznego atomu węgla występuje poniżej 100 ppm (97.7 ppm). W widmie ^1H NMR sygnał protonu anomerycznego pojawił się w postaci dubletu przy 4.85 ppm (stała sprzężenia 1.4 Hz)

Podsumowując, za pomocą spektroskopii ^1H i ^{13}C NMR stwierdziłam, że w reakcji izomeryzacji powstają 4 izomery; dwa z nich **142a** i **142b** różnią się między sobą położeniem wiązania podwójnego w łańcuchu. Ponadto każdy z nich występuje w postaci mieszaniny izomerów *E* i *Z*. Potwierdza ten fakt analiza za pomocą HPLC, gdzie na chromatogramie występują 4 piki.

8.4. Próby udoskonalenia procesu metatezy-izomeryzacji

Reakcję metatetycznego łączenia tokoferolu z resztą cukrową z późniejszą izomeryzacją wiązania podwójnego przeprowadziłam również stosując inne katalizatory metatezy: trzy handlowo dostępne: Grubbsa I, Grubbsa II, Hoveydy II oraz katalizatory zmodyfikowane przeze mnie: **64-66** i **85**. Eksperymenty prowadzone były analogicznie jak

w opisanym powyżej. Po zakończonym etapie metatezy (5 godzin, TLC) mieszanina reakcyjna była ogrzewana z 1 równoważnikiem NaBH₄. Wyniki reakcji zostały zestawione w tabeli 12.

Tabela 12. Porównanie wydajności otrzymywania związku **92** przy zastosowaniu różnych katalizatorów.

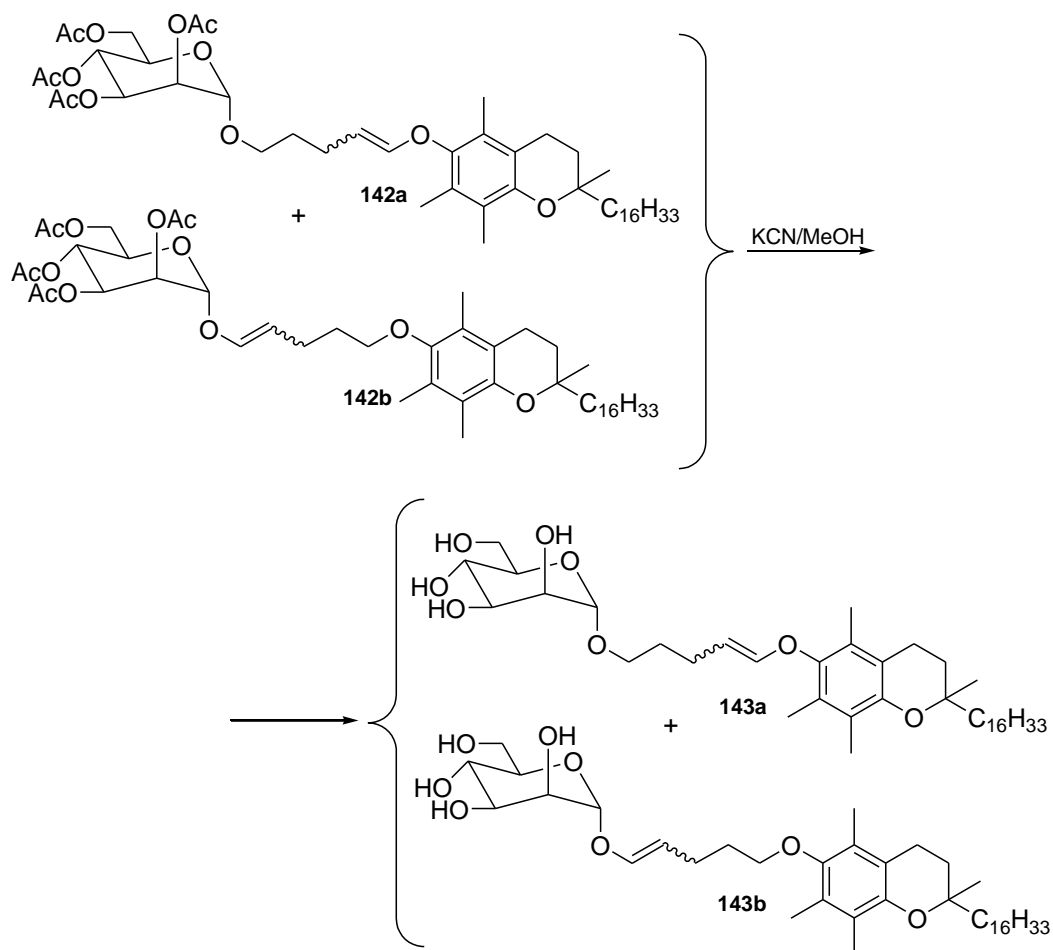
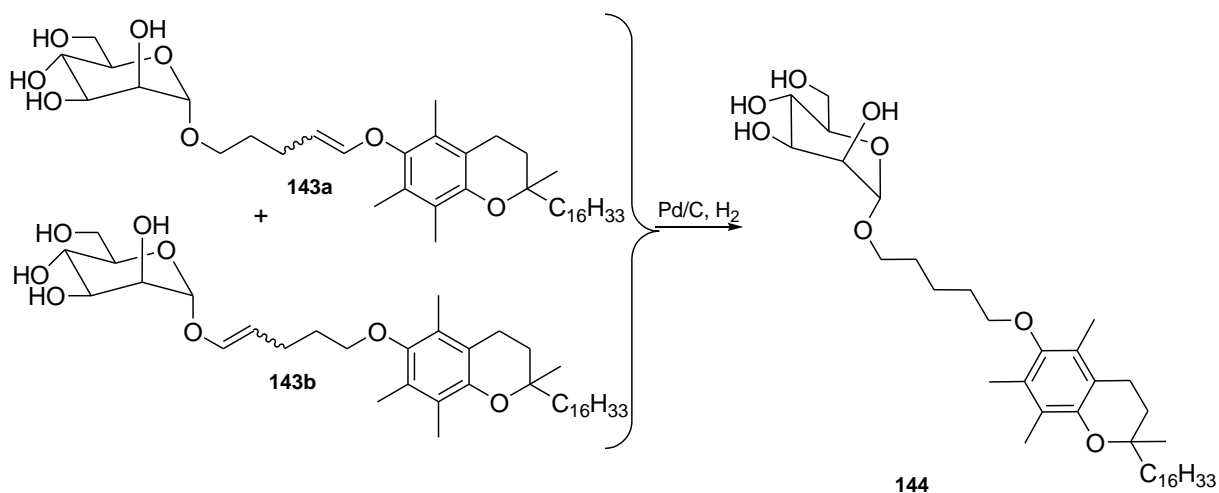
| katalizator | Czas izomeryzacji (godziny) | Wydajność (%) |
|-------------------|-----------------------------|---------------|
| Grubbs I | 72 | 30 |
| Grubbs II | 4 | 20 |
| Hoveyda II | 2 | 32 |
| 64 | 2 | 28 |
| 65 | 2 | 28 |
| 66 | 2 | 26 |
| 85 | 2 | 31 |

Na podkreślenie zasługuje fakt, że izomeryzacja produktów, gdy do łączenia metatetycznego użyte były katalizatory II generacji, zachodziła znacznie szybciej (2-4 godzin). Natomiast eksperyment z zastosowaniem katalizatora I generacji wymagał długiego ogrzewania (72 godziny). We wszystkich eksperymentach nie zaobserwowałam różnic jakościowych i ilościowych w składzie produktów reakcji. Należy podkreślić, że w literaturze jest brak danych na temat zastosowania katalizatorów Hoveydy II do tego typu izomeryzacji.

8.5. Deacetylowanie i uwodornienie

Mieszaninę produktów izomeryzacji **142a** i **142b** poddawałam deacetylacji metodą Herziga (KCN/MeOH)^[270] (schemat 87). Dzięki temu glikokoniugat z odblokowaną resztą cukrową przekształca się w amfifilową strukturę, która może być rozpuszczalna w płynach ustrojowych. Próby rozdziału chromatograficznego deacetylowanych produktów **143a** i **143b** zakończyły się niepowodzeniem.

W celu ostatecznego potwierdzenia struktury mieszanina **143a** i **143b** została poddana uwodornieniu katalitycznemu (schemat 88). Reakcja redukcji prowadziła do powstania jednego produktu reakcji **144**. W widmie protonowym zaobserwować można zanik pików pochodzących od protonów olefinowych oraz pojawienie się sygnałów od nasyconego łącznika węglowego. Na podstawie widma EI-MS ustalona została masa cząsteczkowa produktu wynosząca 678.

Schemat 87. Deacetyljacja produktów izomeryzacji **142a** i **142b**.Schemat 88. Otrzymywanie związku **144**.

Podsumowując, za pomocą tandemowej reakcji metatezy – izomeryzacji otrzymałam glikokoniugat tokoferolu z pięciowęglowym nienasyconym łańcuchem węglowym w postaci mieszaniny izomerów *E* i *Z* (wiązanie podwójne pomiędzy 1 a 2 atomem węgla łącznika

węglowego) łączącym tokoferol i cukier. Produkt w niewielkim stopniu zanieczyszczony był izomerem różniącym się położeniem wiązania podwójnego (migracja wiązania podwójnego o dwa atomy węgla w stronę cukru) również w postaci izomerów strukturalnych *E* i *Z*.

Zastosowałam otrzymane przeze mnie katalizatory. Kompleksy typu Hoveydy II znacznie lepiej sprawdziły się w reakcji. Zarówno metateza jak i izomeryzacja zachodziły szybciej i wydajniej niż z zastosowaniem katalizatora Grubbsa I generacji. Część wyników, zaprezentowanych w rozdziale 8, jest przedmiotem publikacji w *Pol. J. Chem.**

* A. Hryniewicka, P. Wałejko, J. W. Morzycki, S. Witkowski, *Synthesis of new type of vitamin E glycoconjugates*, *Pol. J. Chem.*, 83, 75-80 (2009)

9. Podsumowanie

W niniejszej pracy przedstawiona została synteza oraz zbadany został profil aplikacyjny 7 nowych katalizatorów typu Hoveydy II generacji. Kompleksy te są modyfikacjami w obrębie:

a) części izopropoksybenzylidenowej: katalizatory **64-66** oraz **85** i **86**

b) *N*-heterocyklicznego karbenu: związki **116** i **117**

- Wśród nowych katalizatorów, zmodyfikowanych w części izopropoksybenzylidenowej, największą aktywnością charakteryzuje się kompleks **85**. Jego synteza jest prosta i wydajna, a efektywnością w wielu reakcjach przewyższa handlowo dostępne katalizatory Hoveydy II i Grubbsa II.
- Kompleksy **64-66** wykazują cechy katalizatora uspionego; odznaczały się umiarkowaną reaktywnością w temperaturze pokojowej, jednakże w temp. 40 °C ich aktywność znacznie wzrastała; ich zaletą jest trwałość zarówno w warunkach reakcji (kilkugodzinne ogrzewanie w temp. 110 °C), jak i w czasie przechowywania.
- Związek **86** jest nietrwały i ulega rozkładowi w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej.
- Kompleksy **85** i **86** katalizują cyklizację enyn już w temperaturze 0 °C z wydajnościami kilkakrotnie większymi niż te uzyskane przy użyciu katalizatorów **G2** i **H2** (powyżej 99%).
- Nowe katalizatory **116** i **117** wykazywały wysoką skuteczność w reakcjach metatezy krzyżowej; uzyskane wydajności w niektórych przypadkach są wyższe od tych osiągniętych przy zastosowaniu handlowo dostępnych **H2** i **G2**.
- Kompleksy **116** i **117** zawierają w strukturze ligandów NHC polieterowy fragment eteru koronowego. Może to powodować wbudowywanie się jonów o odpowiedniej wielkości we „wnękę” liganda, co mogłoby wpływać na reaktywność katalizatora. Problem ten wymaga odrębnych badań.
- Stosunek izomerów geometrycznych *E/Z* w uzyskanych mieszaninach produktów, przy pomocy nowych kompleksów zasadniczo nie odbiegał od tych otrzymanych z zastosowaniem katalizatorów handlowo dostępnych.

Nowe katalizatory typu Hoveydy II zostały z powodzeniem zastosowane w syntezie glikokoniugatu tokoferolu zawierającego pięciowęglowy nienasycony łańcuch, łączący α -tokoferol z resztą cukrową.

W pracy przedstawiona została zmodyfikowana pięcioetapowa synteza katalizatora Hoveydy II generacji wychodząc z chlorku rutenu(III). Wydajność metody wynosi 50%,

ponadto nie wymaga ona wyspecjalizowanej aparatury ani drogich, niebezpiecznych i trudnodostępnych substratów.

III. Część eksperymentalna

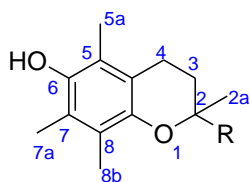
10. Uwagi ogólne

Wszystkie manipulacje ze związkami metaloorganicznymi wykonywane były przy użyciu techniki Schlenka w atmosferze suchego argonu. Szkło przed reakcją było suszone w piecu w temperaturze 110 °C przez kilka godzin. Odczynniki i substraty higroskopijne przechowywano w eksykatorze nad P₂O₅ lub CaCl₂.

Widma w podczerwieni (IR) wykonywano za pomocą aparatu firmy Nicolet Magna IR 550. Widma ¹H NMR i ¹³C NMR rejestrowano na spektrometrze Bruker Ultrashield Plus 400 (400 MHz i 100 MHz). Przesunięcia chemiczne (δ) zostały podane względem TMS (ppm). Widma MS rejestrowano na spektrometrze AMD-604 (Instytut Chemii Organicznej PAN) lub na spektrometrze mas (TOF)LCT firmy Micromass (Uniwersytet Warszawski). Pomiaru temperatury topnienia dokonano na aparacie mikroskopowym Köhlera typ Boëtiusa lub Mettler Toledo MP70 (Centrum Bio-Nano-Techno, UwB). Badania rentgenograficzne zostały wykonane w Centrum Bio-Nano-Techno, UwB za pomocą czterokołowego dyfraktometru wyposażonego w detektor CCD (SuperNova Dual Source, Aligent Technologies) przy użyciu monochromatyzowanego grafitem promieniowania MoK_α (λ=0.7107).

Chromatografię kolumnową wykonywano na żelu krzemionkowym 70-230 mesh (Kieselgel 60F 254) firmy Merck lub 230-400 mesh (J.T. Baker). Chromatografię cienkowarstwową (TLC) wykonano na płytkach aluminiowych Kieselgel firmy Merck. Plamki wizualizowano w świetle UV, przy pomocy lampy ręcznej Herolab (254 nm + 365 nm), za pomocą par jodu i przez spryskanie stężonym kwasem siarkowym lub zanurzenie w roztworze waniliny bądź ninhydryny (w syntezie soli imidazolidynowych). Do cienkowarstwowej chromatografii preparatywnej (PTLC) stosowano płytki szklane 25-DC Platten Kieselgel 60 firmy Merck o grubości 0.5 mm.

Rozpuszczalniki suszono poprzez destylację z nad odpowiednich środków suszących. CH₂Cl₂ oraz DMF suszono poprzez destylację z nad CaH₂, THF z Na/benzofenon, toluen z nad Na (odtleniano poprzez przepuszczanie strumienia He przez 5 minut). Związki: **4**^[240], **6**^[239], **63**^[202], **67**^[199], **72**^[199] i **77**^[252] otrzymane zostały zgodnie z literaturowymi przepisami. Substraty do testowania katalizatorów otrzymano poprzez eteryfikację odpowiednich związków z bromkiem allilu lub 2-metylo-3-chloropropenem. Inne związki były dostępne handlowo: katalizatory **G1** (Fluka), **G2**, **H2** (Aldrich), **H1** (Apeiron Synthesis). Do reakcji stosowany był n-BuLi: 2.7M roztwór w heksanie lub 2.5M roztwór w THF (Aldrich), glioksal 40% roztwór wodny (Aldrich), wodzian hydrazyny 80% roztwór (Aldrich). W pochodnych tokoferolu i chromanolu zastosowano numerację atomów węgla podaną na rys. 43.



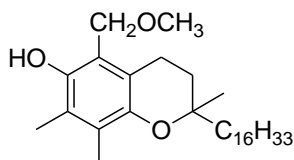
Rysunek 43. Numeracja atomów węgla w strukturze pochodnych chromanolu.

11. Otrzymywanie nowych katalizatorów Hoveydy II generacji ze zmodyfikowaną częścią benzylidenową

11.1. Synteza prekursorów ligandów do nowych katalizatorów

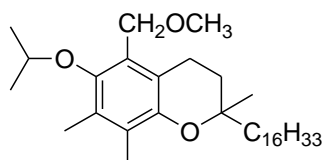
11.1.1. Prekursor liganda 71

5a-Metoksy- α -tokoferol (68)



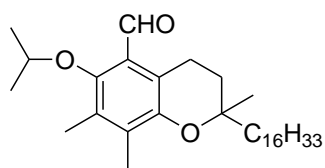
Do roztworu 2-bromometylo-5,6-dimetylo-3-(3'-hydroksy-3'-metylobutylo)-1,4-tokoferylochinonu (**67**) (860 mg, 1.64 mmol) w metanolu (15 mL) dodano kwas askorbinowy (578 mg, 3.28 mmol) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 12 godzin. Następnie dodano wodę i ekstrahowano heksanem (3 x 25 mL). Warstwę organiczną przemyto wodą i solanką, osuszono nad bezw. MgSO_4 i odparowano. Otrzymano 650 mg jasnożółtego oleju ($W = 83\%$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.65 (s, 2H, H-5a), 3.43 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.60 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-4), 2.16 i 2.12 (2s, 6H, H-7a, 8b), 1.76 (m, 2H, H-3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147.4, 144.7, 125.8, 123.1, 115.9, 115.4, 74.5, 69.8, 58.1, 40.0, 39.3, 37.4, 37.3, 32.9, 32.6, 30.8, 28.0, 24.8, 24.4, 24.0, 22.7, 21.7, 21.1, 21.0, 19.7, 19.6, 11.9, 11.7 ppm; IR (CHCl_3) ν 2945, 1459, 1385, 1278 cm^{-1} .

Eter izopropylowy 5a-metoksy- α -tokoferolu (69)



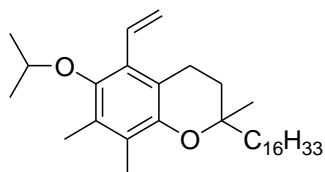
Do roztworu 5a-metoksy- α -tokoferolu (**68**) (650 mg, 1.36 mmol) w bromku izopropylu (10 mL) dodano węglan potasu (565 mg, 4.1 mmol) i kryształek eteru koronowego 18-C-6. Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia przez 12 godzin. Następnie dodano wodę i ekstrahowano heksanem (3 x 25 mL). Warstwę organiczną przemyto wodą, i solanką, osuszono nad bezw. MgSO_4 i odparowano. Otrzymano 615 mg jasnożółtego oleju ($W = 90\%$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.46 (s, 2H, H-5a), 4.04 (septet, $J = 6.2$ Hz, 1H, *i*Pr-CH), 3.24 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.61 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-4), 2.16 i 2.11 (2s, 6H, H-7a, 8b), 1.76 (m, 2H, H-3), 1.31 (d, $J = 6.16$ Hz, 6H, *i*Pr- CH_3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 150.7, 149.9, 123.6, 121.7, 121.8, 120.2, 74.6, 71.1, 62.4, 53.5, 40.6, 39.4, 37.4, 37.3, 32.9, 32.6, 30.8, 28.1, 24.8, 24.4, 24.0, 22.7, 22.6, 21.9, 21.1, 21.0, 19.7, 19.6, 13.3, 13.2 ppm; IR (CHCl_3) ν 2932, 1456, 1381, 1263 cm^{-1} .

Eter izopropylowy 5-formylo- γ -tokoferolu (**70**)



Do roztworu eteru izopropylowego 5a-metoksy- α -tokoferolu (**69**) (600 mg, 1.16 mmol) w chlorku metylenu (18 mL) dodano wodę (1 mL) oraz DDQ (290 mg, 1.3 mmol). Reakcję prowadzono przez 12 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie dodano wodę i ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 25 mL). Zebrane warstwy organiczne przemyto wodą i solanką oraz osuszano nad bezw. $MgSO_4$. Po zateżeniu na wyparce surowy produkt oczyszczono za pomocą FC (heksan – octan etylu 200 : 1). Otrzymano 305 mg (W = 52%) jasnożółtego oleju. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.48 (s, 1H, CHO), 4.05 (septet, $J = 6.16$ Hz, 1H, *i*Pr-CH), 3.09 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-4), 2.20 i 2.18 (2s, 6H, H-7a, 8b), 1.75 (m, 2H, H-3), 1.31 (d, $J = 6.16$ Hz, 6H, *i*Pr- CH_3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 193.8, 154.2, 147.9, 133.9, 129.5, 125.3, 119.7, 78.4, 75.5, 39.9, 39.4, 37.4, 37.3, 32.8, 32.7, 30.8, 28.0, 24.8, 24.4, 24.0, 22.7, 22.6, 21.9, 21.1, 21.0, 19.7, 19.6, 13.2, 13.1 ppm; IR ($CHCl_3$) ν 2928, 1672, 1462, 1383, 1264 cm^{-1} .

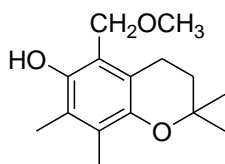
Eter izopropylowy 5-winylo- γ -tokoferolu (**71**)



Bromek metylotrifenylofosfoniowy (293 mg, 0.82 mmol) i butylolit (2.5 M roztwór w heksanie; 0.36 mL, 0.9 mmol) mieszano w suchym THF (2 mL) przez 3 godz. w atmosferze argonu. Następnie dodawano roztwór eteru izopropylowego 5-formylo- γ -tokoferolu (**70**) (305 mg, 0.63 mmol) w THF (2 mL) kroplami przez godzinę. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano przez 5 godzin w temperaturze wrzenia THF. Następnie odparowano rozpuszczalnik a suchą pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu (10 mL), przemyto wodą (2 x 10 mL) i osuszono nad bezw. Mg_2SO_4 . Zateżono na wyparce i rozdzielano za pomocą FC (heksan – octan etylu 100 : 1). Otrzymano 240 mg (W = 79%) jasnożółtego oleju. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.72 (m, 1H, =CH-), 5.50 (m, 2H, =CH₂), 4.10 (septet, $J = 6.16$ Hz, 1H, *i*Pr-CH), 2.72 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-4), 2.17 i 2.11 (2s, 6H, H-7a, 8b), 1.76 (m, 2H, H-3), 1.21 (d, $J = 6.16$ Hz, 6H, *i*Pr- CH_3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 147.4, 146.9, 132.6, 129.0, 128.0, 124.7, 118.8, 116.7, 75.0, 74.9, 40.3, 39.4, 37.6, 37.5, 37.4, 37.3, 32.8, 32.7, 31.5, 28.0, 24.8, 24.4, 24.0, 22.7, 22.6, 22.4, 21.5, 21.0, 19.8, 19.7, 13.7, 12.2 ppm; IR ($CHCl_3$) ν 2928, 1566, 1456, 1381, 1259 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 484 (76%, M^+), 442 (100), 257 (36), 217 (27), 189 (87), 175 (49); HRMS: obliczono dla $C_{33}H_{56}O_2$: 484.4280, znaleziono 484.4265.

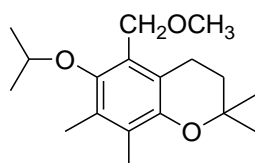
11.1.2. Prekursor liganda 76

5-Metoksymetylo-2,2,7,8-tetrametylochroman-6-ol (73)



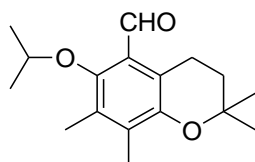
Powtórzono procedurę analogicznie jak dla 5a-metoksy- α -tokoferolu (68) stosując 2-bromometylo-5,6-dimetylo-3-(3'-hydroksy-3'-metylobutylo)-1,4-benzochinon (72) (1.6 g, 5 mmol) i kwas askorbinowy (2.73 g, 10 mmol). Do ekstrakcji zastosowano chlorek metylenu. Otrzymano 1.3 g produktu (W = 99%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.66 (s, 2H, H-5a), 3.43 (s, 3H, -OCH₃), 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-4), 2.15 i 2.10 (2s, 6H, H-7a, 8b), 1.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-3), 1.28 (s, 6H, H-2a, 2b) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147.4, 144.9, 125.8, 123.1, 115.9, 115.2, 72.4, 69.8, 58.1, 32.9, 26.7, 20.3, 11.9, 11.7 ppm; IR (CHCl_3) ν 2979, 1465, 1391, 1272 cm^{-1} .

5-Metoksymetylo-2,2,7,8-tetrametylo-6-izopropoksychroman (74)



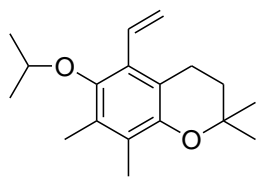
Powtórzono procedurę analogicznie jak dla eteru izopropylowego 5a-metoksy- α -tokoferolu (69) stosując 5-metoksymetylo-2,2,7,8-tetrametylochroman-6-ol (73) (1.3 g, 4.9 mmol), K_2CO_3 (1.35 g, 9.8 mmol) oraz bromek izopropylu (10 mL). Otrzymano 1.5 g produktu (W = 99%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.51 (s, 2H, H-5a), 4.03 (septet, J = 6.16 Hz, 1H, *i*Pr-CH), 3.42 (s, 3H, -OCH₃), 2.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-4), 2.20 i 2.17 (2s, 6H, H-7a, 8b), 1.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-3), 1.31 (s, 6H, H-2a, 2b), 1.30 (d, J = 6.16 Hz, 6H, *i*Pr-CH₃) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.3, 148.5, 133.7, 128.3, 125.3, 119.4, 78.4, 73.4, 62.1, 53.5, 32.6, 26.8, 22.6, 21.4, 13.2, 13.1 ppm; IR (CHCl_3) ν 2979, 1465, 1391, 1272 cm^{-1} .

5-Formylo-2,2,7,8-tetrametylo-6-izopropoksychroman (75)



Powtórzono procedurę analogicznie dla eteru izopropylowego 5-formylo- γ -tokoferolu (70) stosując 5-metoksymetylo-2,2,7,8-tetrametylo-6-izopropoksychroman (74) (1.5 g, 4.9 mmol) i DDQ (1.2 g, 5.4 mmol) w chlorku metylenu (25 mL) zawierającym wodę (1.5 mL). W wyniku rozdziału chromatograficznego otrzymano 550 mg (W = 40%) jasnożółtego oleju. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.48 (s, 1H, CHO), 4.04 (septet, J = 6.16 Hz, 1H, *i*Pr-CH), 3.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-4), 2.20, 2.18 (2s, 6H, H-7a, 8b), 1.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-3), 1.31 (s, 6H, H-2a, 2b), 1.30 (d, J = 6.16 Hz, 6H, *i*Pr-CH₃) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 193.8, 154.2, 148.0, 133.9, 129.5, 125.3, 119.4, 78.4, 73.4, 32.6, 26.8, 21.9, 21.4, 13.2, 13.1 ppm; IR (CHCl_3) ν 2978, 1671, 1452, 1384, 1269 cm^{-1} .

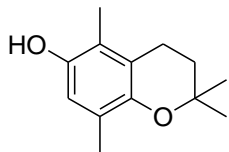
5-Winylo-2,2,7,8-tetrametylo-6-izopropoksychroman (76)



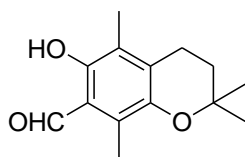
Powtórzono procedurę analogicznie jak dla eteru izopropylowego 5-winylo- γ -tokoferolu (71) stosując bromek metylotrifenylofosfoniowy (928 mg, 2.6 mmol), butylolit (1.14 ml, 2.5M r-r, 2.86 mmol) i 5-formylo-2,2,7,8-tetrametylo-6-izopropoksychroman (75) (550 mg, 2 mmol) w suchym THF (10 mL). W wyniku rozdziłu chromatograficznego (heksan – octan etylu 100:1) otrzymano 400 mg jasnożółtego oleju (W = 73%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.74 (m, 1H, =CH), 5.51 (m, 2H, =CH₂), 4.11 (septet, J = 6.16 Hz, 1H, *i*Pr-CH), 2.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-4), 2.19 i 2.13 (2s, 6H, H-7a, 8b), 1.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-3), 1.34 (s, 6H, H-2a, 2b), 1.23 (d, J = 6.16 Hz, 6H, *i*Pr-CH₃) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147.5, 146.9, 132.5, 129.0, 128.0, 124.6, 118.8, 116.4, 74.9, 72.7, 33.1, 27.0, 22.3, 21.8, 13.7, 12.2 ppm; IR (CHCl_3) ν 2977, 1566, 1453, 1382, 1264 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 274 (81%, M⁺), 232 (96), 189 (100), 175 (74), 69 (33); HRMS: obliczono dla C₁₈H₂₆O₂: 274.1933, znaleziono 271.1940.

11.1.3. Prekursor liganda 81

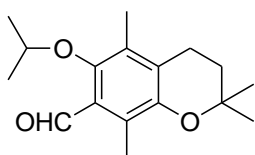
2,2,5,8-tetrametylochroman-6-ol (78)



Do wrzącego roztworu 2,5-dimetylohydrochinonu (77) (2.36 g, 17 mmol) w mieszaninie kwasu mrówkowego (98%, 25 mL) i THF (6.5 mL) dodawano kroplami roztwór 3-metylobut-2-en-3-olu (0.6 g, 7 mmol) w THF (5 mL) w ciągu 3.5 godziny. Po zakończeniu wkraplania ogrzewano jeszcze przez 3 godziny. Następnie dodano wodę i ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 50 mL), rozpuszczalnik odparowano. Do otrzymanego oleju dodano mieszaninę metanolu (20 mL) i kwasu solnego (0.25 mL) i ogrzewano przez 20 minut pod chłodnicą zwrotną. Odparowano rozpuszczalnik, olej rozpuszczono w heksanie i schłodzono w lodówce przez noc. Następnie odsączono nieprzereagowany substrat i odparowano rozpuszczalnik. W wyniku rozdziłu chromatograficznego (heksan – octan etylu 20:1) otrzymano 545 mg bezbarwnego oleju (W = 38%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.47 (s, 1H, H-7), 4.16 (s, 1H, OH), 2.61 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H-4), 2.10 i 2.08 (2s, 6H, H-5a, 8b), 1.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H-3), 1.28 (s, 6H, H-2a, 2b); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 146.5, 146.1, 124.4, 120.5, 119.6, 115.7, 72.9, 33.3, 27.1, 21.5, 16.2, 11.4; IR (CHCl_3) ν 2989, 1418, 1310, 1286 cm^{-1} .

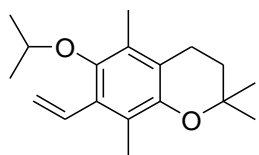
7-Formylo-2,2,5,8-tetrametylochroman-6-ol (**79**)

Do roztworu 2,2,5,8-tetrametylochroman-6-olu (**78**) (540 mg, 2.6 mmol) w suchym chlorku metylenu (15 mL) dodano chlorek tytanu(IV) (0.34 mL, 3.1 mmol) i następnie kroplami w ciągu 5 minut eter dichlorometylowo-metylowy (0.48 mL, 5.2 mmol). Powstały ciemnofioletowy roztwór mieszano w temperaturze pokojowej przez 35 minut. Następnie ochłodzono mieszaninę reakcyjną do temperatury 0 °C, dodano kwas solny (2M, 10 mL) i ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 25 mL). Połączone ekstrakty przemyto wodą, rozc. HCl i znowu wodą, osuszono nad bezw. MgSO₄ i odparowano. Otrzymano 590 mg (W = 97%) żółtego osadu. T.t. = 86-88 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.83 (s, 1H, -OH), 10.30 (s, 1H, CHO), 2.71 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-4), 2.42 i 2.13 (2s, 6H, H-5a, 8b), 1.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-3), 1.32 (s, 6H, H-2a, 2b) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.4, 154.1, 144.2, 131.8, 125.4, 121.6, 116.8, 73.1, 32.5, 26.6, 22.1, 10.0, 9.4 ppm; IR (CHCl₃) ν 2979, 1636, 1412, 1300, 1282 cm⁻¹.

7-Formylo-2,2,5,8-tetrametylo-6-izopropoksyochroman (**80**)

Do roztworu 7-formylo-2,2,5,8-tetrametylochroman-6-ol (**79**) (590 mg, 2.5 mmol) w bromku izopropylu (3 mL) dodano węglan potasu (1.04 g, 7.5 mmol) i eter koronowy 18-C-6 (5 mg). Mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia bromku przez 48 godzin. Następnie przesączono ją przez Celit i zatężono na wyparce. Surową mieszaninę rozdzielano za pomocą FC (heksan – octan etylu 100:1) otrzymując 570 mg (W = 83%) jasnożółtego oleju. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.48 (s, 1H, CHO), 4.02 (septet, *J* = 6.16 Hz, 1H, *i*Pr-CH), 2.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-4), 2.41 i 2.15 (2s, 6H, H-5a, 8b), 1.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-3), 1.32 (s, 6H, H-2a, 2b), 1.28 (d, *J* = 6.16 Hz; 6H, *i*Pr-CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.1, 152.5, 148.1, 127.6, 127.4, 126.9, 126.0, 78.3, 73.2, 32.4, 26.7, 22.0, 21.9, 12.3, 11.7 ppm; IR (CHCl₃) ν 2979, 1682, 1451, 1384, 1282 cm⁻¹.

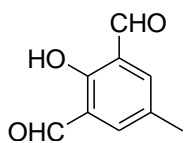
7-Winylo-2,2,5,8-tetrametylo-6-isopropoksyochroman (**81**)



Powtórzono procedurę analogicznie jak dla eteru izopropylowego 5-winylo- γ -tokoferolu (**71**) stosując bromek metylotrifenylofosfoniowy (928 mg, 2.6 mmol), butylolit (1.14 mL 2,5 M r-r, 2.86 mmol) i 7-formylo-2,2,5,8-tetrametylo-6-izopropoksyochroman (**80**) (550 mg, 2 mmol) w suchym THF (10 mL). W wyniku rozdziłu chromatograficznego (heksan – octan etylu 100:1) otrzymano 500 mg jasnożółtego oleju (W = 91%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.77 (m, 1H, H-5a), 5.48 (m, 2H, =CH₂), 4.11 (septet, $J = 6.16$ Hz, 1H, *i*Pr-CH), 2.62 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-4), 2.18 i 2.14 (2s, 6H, H-5a, 8b), 1.82 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-3), 1.32 (s, 6H, H-2a, 2b), 1.24 (d, $J = 6.16$ Hz, 6H, *i*Pr-CH₃) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147.7, 146.6, 133.2, 130.3, 126.9, 122.1, 119.1, 118.9, 74.9, 72.8, 32.9, 26.8, 22.3, 21.2, 12.8 ppm; IR (CHCl_3) ν 2977, 1566, 1452, 1383, 1264 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 274 (36%, M^+), 232 (86), 176 (100); HRMS: obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$: 274.1933, znaleziono 271.1938.

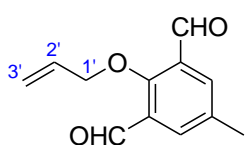
11.1.4. Prekursor liganda **92**

2-hydroksy-5-metylo-1,3-benzenodikarboaldehyd (**89**)



Do roztworu *p*-krezolu (200 mg, 1.85 mmol) w bezwodnym kwasie trifluorooctowym (10 mL) dodano urotropinę (519 mg, 3.7 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia kwasu (73 °C) przez 24 godziny. Postęp reakcji kontrolowano za pomocą TLC (heksan - octan etylu 7:1). Po zakończeniu reakcji mieszaninę wylano na 1M roztwór HCl (10 mL) i ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 10 mL). Połączone ekstrakty przemyto roztworem HCl, nasyconym NaCl oraz wodą. Po osuszeniu nad bezwodnym Na_2SO_4 odparowano rozpuszczalnik. Po chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 20:1) otrzymano 212 mg żółtego osadu (W = 70%). T.t. = 124-126 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.44 (s, 1H, -OH), 10.19 (s, 2H, -CHO), 7.80 (s, 2H, H-4, 6), 2.37 (s, 3H, H-5a) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 192.1, 161.6, 137.9, 129.5, 122.8, 20.0 ppm; IR (CHCl_3) ν 1638, 1604, 1217, 962, 749, 626 cm^{-1} .

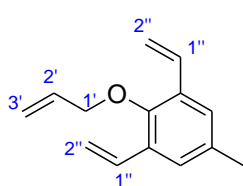
2-alliloksy-5-metylo-1,3-benzenodikarboaldehyd (**90**)



Do roztworu 2-hydroksy-5-metylo-1,3-benzenodikarboaldehydu (**89**) (200 mg, 1.2 mmol) w DMF (5 mL) dodano suchy, roztarty K_2CO_3 (331 mg, 2.4 mmol), kryształek eteru koronowego i bromek allilu (0.15 mL, 1.8 mmol). Reakcję prowadzono pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 80 °C przez noc.

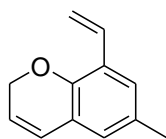
Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC (heksan - octan etylu 7:1). Po zakończeniu reakcji dodano H₂O (10 mL) i ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 10 mL). Połączone ekstrakty przemyto wodą, nasyconym roztworem NaHCO₃, osuszono nad bezw. Na₂SO₄ oraz odparowano do sucha. Uzyskano 240 mg białego osadu (W = 98%). T.t. = 95-96 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.35 (s, 2H, -CHO), 7.88 (s, 2H, H-4, 6), 6.11-6.04 (m, 1H, H-2'), 5.41-5.33 (m, 2H, H-3'), 4.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-1'), 2.40 (s, 3H, H-5a) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 188.7, 161.9, 135.12, 134.9, 131.5, 129.9, 120.2, 80.1, 20.5 ppm; IR (CHCl₃) ν 3026, 1686, 1584 cm⁻¹.

1-alliloksy-4-metylo-2,6-diwinylbenzen (91)



Do zawiesiny bromku metylotrifenylofosfoniowego (1.07 g; 3 mmol) w suchym THF (20 mL) dodano *n*-BuLi (1.2 mL, 2.5M *r-r*, 3 mmol) w atmosferze argonu. Po godzinie mieszania w temperaturze pokojowej wkropiono 2-alliloksy-5-metylo-1,3-benzenodikarboaldehyd (90) (240 mg, 1.2 mmol) rozpuszczony w bezwodnym THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Postęp reakcji kontrolowano na TLC (heksan - octan etylu 50:1). Rozpuszczalnik odparowano, dodano wodę i ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 25 mL), połączone ekstrakty przemyto wodą, nasyconym roztworem NaHCO₃, osuszono nad bezw. Na₂SO₄ oraz odparowano do sucha. W wyniku rozdzielania chromatograficznego otrzymano 240 mg bezbarwnego oleju (W = 90%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (s, 2H, H-3, 5), 6.99 (m, 2H, H-1''), 6.05 (m, 1H, H-2'), 5.74 (dd, *J* = 17.8 i 1.1 Hz, 1H, H-2''), 5.42 (dd, *J* = 17.1 i 1.4 Hz, 1H, H-3'), 5.25 (dd, *J* = 11.0 i 1.0 Hz, 2H, H-2''), 5.25 (dd, *J* = 10.2 i 1.1 Hz, 2H, H-3'), 4.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, H-1'), 2.32 (s, 3H, H-4a) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.8, 133.8, 131.5, 130.9, 126.2, 117.1, 114.7, 74.8, 20.8 ppm; IR (CHCl₃) ν 2925, 1288, 1711, 1450, 916 cm⁻¹; ESI-MS: 201.1 (M⁺+H, 100%)

6-metylo-8-winylo-2H-chrom-3-en (92)

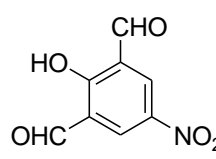


Do umieszczonego w kolbie Schlenka roztworu 1-alliloksy-4-metylo-2,6-diwinylbenzenu (91) (114 mg, 0.57 mmol) w bezwodnym chlorku metylenu (2 mL) dodano w atmosferze argonu roztwór katalizatora **G1** (5 mg, 1 mol%) chlorku metylenu (1 mL). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia chlorku metylenu przez 5 godzin. Postęp reakcji kontrolowano za pomocą TLC (heksan - octan etylu 20:1). Surową mieszaninę rozdzielono chromatograficznie (heksan - octan etylu 200:1) otrzymując 93 mg białego oleju (W = 95%). ¹H NMR (400 MHz,

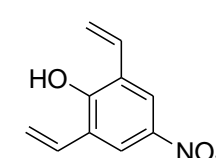
CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H, H-7), 7.12-6.91 (m, 1H, =CH), 6.71 (s, 1H, H-5), 6.40 (dt, *J* = 9.8 i 1.8 Hz, 1H, H-4), 5.80 (dt *J* = 9.8 i 3.6 Hz, 1H, H-3), 5.73 (dd, *J* = 17.8 i 1.5 Hz, 1H, =CH₂), 5.25 (dd, *J* = 11.2 i 1.5 Hz, 1H, =CH₂), 4.82 (dd, *J* = 3.6 i 1.8 Hz, 2H, H-2), 2.26 (s, 3H, H-6a) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.1, 131.0, 130.0, 126.7, 126.0, 124.9, 124.8, 122.4, 122.0, 114.2, 65.5, 20.5 ppm; IR (CHCl₃) ν 2923, 1628, 1467, 913 cm⁻¹, MS (EI) *m/z* 172 (84), 171 (100), 157 (57), 129 (27), 128 (43), 127 (13).

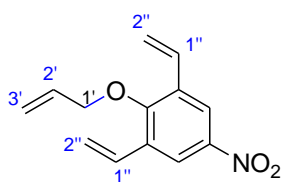
11.1.5. Prekursor liganda 96

2-hydroksy-5-nitro-1,3-benzenodikarboaldehyd (93)

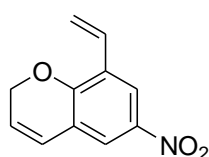
 Do roztworu *p*-nitrofenolu (1 g, 7.2 mmol) w kwasie trifluorooctowym (20 mL) dodano urotropinę (2 g, 14.3 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 130 °C przez 24 godziny. Po ochłodzeniu dodano 4M roztwór HCl (20 mL) i ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 25 mL). Połączone ekstrakty przemyto 4M roztworem HCl i nasyconym NaCl. Po osuszeniu nad bezwodnym Na₂SO₄ oraz odparowaniu do sucha uzyskano 910 mg żółtego osadu. Produkt bez oczyszczania został poddany kolejnej reakcji. Próbkę do analizy NMR oczyszczono za pomocą chromatografii preparatywnej (heksan – octan etylu 1:1). T.t. = 124-126 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.23 (s, 1H, -OH), 10.28 (s, 2H, -CHO), 8.86 (s, 2H, H-4 ,6) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.6, 166.9, 140.7, 132.1, 123.2 ppm; IR (CHCl₃) ν 3451, 3029, 1698, 1674, 1542, 1350, 976 cm⁻¹

4-nitro-2,6-diwinyllofenol (94)

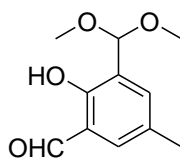
 Powtórzono procedurę analogicznie jak dla 1-allyloksy-4-metylo-2,6-diwinylbenzenu (91) stosując bromek metylotrifenylofosfoniowy (6.7 g, 18.8 mmol), *n*-BuLi (7 mL, 2.7M *r-r*, 18.8 mmol) oraz 2-hydroksy-5-nitro-1,3-benzenodikarboaldehyd (93) (910 mg, 4.7 mmol). W wyniku rozdziału chromatograficznego (heksan - octan etylu 9:1) otrzymano 270 mg żółtego ciała stałego (W = 20% po dwóch etapach). T.t = 110 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 2H, H-3, 5), 6.91 (m, 2H, =CH-), 5.88 (dd, *J* = 17.7 i 1.3 Hz, 2H, =CH₂), 5.61 (dd, *J* = 11.2 i 1.3 Hz, 2H, =CH₂) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.0, 141.5, 129.8, 125.8, 122.2, 119.7 ppm; IR (CHCl₃) ν 3579, 3028, 1631, 1525, 1338 cm⁻¹.

1-alliloksy-4-nitro-2,6-diwinylifenol (95)

Do roztworu 4-nitro-2,6-diwinylifenolu (**94**) (200 mg, 1.05 mmol) w suchym DMF (10 mL) dodano suchy, roztarty K_2CO_3 (290 mg, 2.1 mmol), kryształek eteru koronowego (18-C-6) oraz bromek allilu (138 μ L, 1.6 mmol). Reakcję prowadzono pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 80 °C przez 2.5 godziny, zapewniając dobre mieszanie. Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC (heksan - octan etylu 7:1). Po zakończeniu reakcji dodano H_2O (10 mL) i ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 10 mL). Połączone ekstrakty przemyto wodą, nasyconym roztworem $NaHCO_3$, osuszono nad bezw. Na_2SO_4 i odparowano do sucha. Uzyskano 237 mg bezbarwnego oleju (W = 98%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 2H, H-3, 5), 6.99 (m, 2H, H-1''), 6.06 (m, 1H, H-2'), 5.91 (d, $J = 17.7$ Hz, 2H, H-2''), 5.49 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H, H-2''), 5.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-3'), 5.31 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-3'), 4.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, H-1') ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.5, 144.5, 133.0, 132.6, 130.0, 120.7, 118.4, 118.0, 75.3 ppm; IR ($CHCl_3$) ν 3028, 1526, 1344, 981, 926 cm^{-1} .

6-nitro-8-winylo-2H-chrom-3-enu (96)

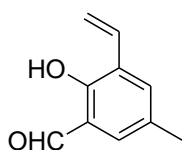
Powtórzono procedurę analogicznie jak dla 6-metylo-8-winylo-2H-chrom-3-enu (**92**) stosując 1-alliloksy-4-nitro-2,6-diwinylifenol (**95**) (100 mg, 0.43 mmol), katalizator **G1** (3.5 mg, 1 mol%). W wyniku rozdzielania chromatograficznego (heksan - octan etylu 9:1) otrzymano 83 mg żółtego osadu (W = 95%). T.t = 63-65 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 i 7.40 (2s, 2H, H-5 i 7), 6.90 (m, 1H, =CH), 6.43 (dt, $J = 10$ i 1.9 Hz, 1H, H-4), 5.90 (dt, $J = 10$ i 3.4 Hz, 1H, H-3), 5.85 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, =CH₂), 5.41 (d, 1H, $J = 11.1$ Hz, =CH₂), 5.05 (dd, $J = 3.3$ i 2.0 Hz, 2H, H-2) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.1, 131, 130, 126.7, 126, 124.9, 124.8, 122.4, 122, 114.2, 65.5, 20.5 ppm; IR ($CHCl_3$) ν 3087, 2957, 1522, 1339, 1224, 924 cm^{-1} ; MS (ESI) 226.2 ($M^+ + Na$)

11.1.6. Prekursor liganda 99*2-hydroksy-3-dimetoksymetylo-5-metylobenzaldehyd (97)*

Do roztworu 2-hydroksy-5-metylo-1,3-benzenodikarboaldehydu (**89**) (106 mg, 0.65 mmol) w bezwodnym metanolu (5 mL) dodano 2,2-dimetoksypropan (80 μ L, 0.65 mmol) oraz kwas *p*-toluenosulfonowy (5 mg). Mieszaninę ogrzewano przez godzinę w temperaturze wrzenia. Postęp reakcji kontrolowano za pomocą TLC (heksan - octan etylu 7:2). Po zakończeniu reakcji dodano

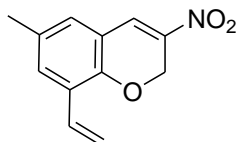
kroplę trietyloaminy i odparowano do sucha. Główny produkt wydzielono chromatograficznie stosując układ heksan - octan etylu 30:1. Uzyskano 71 mg jasnożółtego osadu (W = 52%). T.t. = 60-61 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.1 (s, 1H, -OH), 9.89 (s, 1H, -CHO), 7.62 i 7.35 (2s, 1H, H-4, 6), 5.69 (s, 1H, H-3a), 3.41 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$), 2.35 (s, 3H, H-5a) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 196.7, 157.1, 135.7, 133.7, 128.8, 126.1, 120.4, 98.6, 53.9, 20.3 ppm; IR (CHCl_3) ν 2861, 1683, 1461, 1110, 1047, 747, 685 cm^{-1} .

2-hydroksy-5-metylo-3-winylobenzaldehyd (**98**)



Powtórzono procedurę analogicznie jak dla 1-allyloksy-4-metylo-2,6-diwinylbenzenu (**91**) stosując bromek metylotrifenylfosfoniowy (292 mg, 0.82 mmol), n-BuLi (0.49 mL, 1.23 mmol) oraz 2-hydroksy-3-dimetoksymetylo-5-metylobenzaldehyd (**97**) (71 mg, 0.34 mmol). Po ekstrakcji warstwa organiczna była przemywana 1M roztworem HCl, aż do momentu usunięcia grupy ochronnej (kontrola TLC, heksan – octan etylu 5:1). W wyniku rozdzielania chromatograficznego otrzymano 50 mg jasnożółtego oleju (W = 90%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.29 (s, 1H, -OH), 9.85 (s, 1H, -CHO), 7.53 i 7.26 (2s, 2H, H-4, 6), 7.02 (m, 1H, =CH-), 5.85 (dd, $J = 17.8$ i 0.8 Hz, 1H, =CH₂), 5.39 (dd, $J = 11.2$ i 0.8 Hz, 1H, =CH₂), 2.35 (s, 3H, H-5a) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 196.7, 156.9, 134.7, 133.1, 129.9, 128.8, 126.3, 120.5, 115.8, 20.3 ppm; IR (CHCl_3) ν 3027, 2850, 1655, 1456, 1263, 971 cm^{-1}

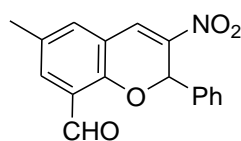
6-metylo-3-nitro-8-winylo-2H-chrom-3-en (**99**)



Do roztworu 2-hydroksy-5-metylo-3-winylobenzaldehydu (**98**) (59 mg, 0.35 mmol) w toluenie (3 mL) dodano 2-nitroetanol (32 mg, 0.35 mmol), bezwodnik ftalowy (104 mg, 0.7 mmol) i di-n-butyloaminę (29 μL , 0.18 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia toluenu przez noc. Następnie dodano wodę (5 mL) i ekstrahowano za pomocą chlorku metylenu (3 x 5 mL). Połączone ekstrakty przemyto wodą, roztworem NaOH, osuszono nad bezw. Na_2SO_4 oraz odparowano do sucha. W wyniku rozdzielania chromatograficznego (heksan - octan etylu 20:1) otrzymano 33 mg żółtego osadu (W = 43%). T.t. = 103 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H, H-4), 7.35 i 6.98 (2s, 2H, H-5, 7), 6.92 (m, 1H, =CH), 5.80 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, =CH₂), 5.33 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, =CH₂), 5.26 (s, 2H, H-2), 2.31 (s, 3H, H-6a) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 149.8, 139.2, 131.8, 131.5, 130.2, 130.0, 129.5, 126.0, 118.5, 116.0, 62.9, 20.4 ppm; IR (CHCl_3) ν 2975, 1328, 1099, 1026 cm^{-1} ; MS (ESI) 217 (M^+ , 100%).

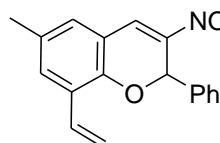
11.1.7. Prekursor liganda 100

2-fenyl-8-formylo-6-metylo-3-nitro-2H-chrom-3-en (101)



Do roztworu 2-hydroksy-5-metylo-1,3-benzenodikarboaldehydu (**89**) (200 mg, 1.22 mmol) w bezwodnym DMF (5 mL) dodano ω -nitrostyren (182 mg, 1.22 mmol) i DABCO (137 mg, 1.22 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze 40 °C przez 2.5 godziny. Postęp reakcji kontrolowano za pomocą TLC (heksan - octan etylu 3:1). Następnie dodano wodę (10 mL) i ekstrahowano za pomocą chlorku metylenu (3 x 10 mL), połączone ekstrakty przemyto wodą, nasyconym roztworem NaHCO₃, osuszono nad bezw. Na₂SO₄ oraz odparowano do sucha. W wyniku rozdzielania chromatograficznego (heksan - octan etylu 20:1) otrzymano 252 mg żółtego osadu (W = 70%). T.t = 193-195 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.29 (s, 1H, -CHO), 8.06 (s, 1H, H-2), 7.65 (s, 1H, H-5), 7.35 (m, 6H, H-7 i -Ph), 6.7 (s, 1H, H-4), 2.33 (s, 3H, H-6a) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 198.4, 187.9, 153.6, 143.4, 141.7, 136.5, 135.7, 132.5, 132.3, 130.4, 129.1, 128.9, 128.2, 124.5, 119.2, 74.7, 20.2 ppm; IR (CHCl₃) ν 1690, 1522, 1336, 1321 cm⁻¹

2-fenyl-6-metylo-3-nitro-8-winylo-2H-chrom-3-en (100)

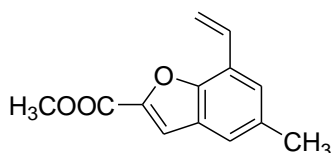


I) Powtórzono procedurę analogicznie jak dla 1-alliloksy-4-metylo-2,6-diwinylbenzenu (**91**) stosując bromek metylotrifenylofosfoniowy (254 mg, 0.71 mmol), n-BuLi (0.12 mL, 0.29 mmol) oraz 2-metylo-8-formylo-6-metylo-3-nitro-2H-chrom-3-en (**101**) (70 mg, 0.24 mmol). W wyniku rozdzielania chromatograficznego (heksan - octan etylu 20:1) otrzymano 15 mg żółtego oleju (W = 21%).
 II) Zawiesinę wodoru sodu (100 mg, 2.1 mmol, 50% zawiesina w oleju mineralnym – olej odmyto heksanem) w suchym DMSO (5 mL) ogrzewano 40 minut w temperaturze 70 °C. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodano bromek metylotrifenylofosfoniowy (1.23 g, 3.45 mmol), ochłodzono do 5 °C i dodano 2-metylo-8-formylo-6-metylo-3-nitro-2H-chrom-3-en (**101**) (50 mg, 0.17 mmol). Reakcję prowadzono 30 minut. Następnie dodano wodę (10 mL) i ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 10 mL). Warstwę organiczną osuszono nad bezw. Na₂SO₄ i odparowano. W wyniku rozdzielania chromatograficznego (heksan - octan etylu 20:1) otrzymano 12 mg żółtego oleju (W = 24%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H, H-4), 7.37 i 7.04 (2s, 2H, H-5, 7), 7.31 (m, 5H, -Ph), 6.87 (m, 1H, =CH), 6.64 (s, 1H, H-2), 5.74 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, =CH₂), 5.27 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, =CH₂), 2.3 (s, 3H, H-6a) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.5, 141.3, 136.8, 131.8, 131.7, 130.1, 129.6, 129.4, 129.3,

128.8, 126.8, 126.5, 118.3, 116.0, 74.1, 20.4 ppm; IR (CHCl₃) ν 2967, 1323, 1097, 1016 cm⁻¹; MS (ESI) 293 (M⁺, 100%).

11.1.8. Prekursor liganda 104

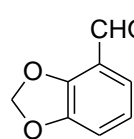
Ester metylowy kwasu 5-metylo-7-winylobenzofurano-2-karboksylowego (104)



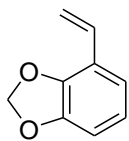
Mieszaninę 2-hydroksy-5-metylo-3-winylobenzaldehydu (**98**) (50 mg, 0.31 mmol), chlorooctanu metylu (51 μL), K₂CO₃ (88 mg, 0.64 mmol) i TBAB (10 mol%, 10 mg) ucierano bagietką w otwartej kolbie przez 15 minut w temp. 110 °C, a następnie ogrzewano bez mieszania przez dalsze 30 minut w temperaturze 150 °C. Po ochłodzeniu dodano wodę (5 mL) i ekstrahowano octanem etylu (3 x 10 mL). Połączone ekstrakty przemyto wodą i nasyconym roztworem NaCl. Osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄ i odparowano rozpuszczalnik. Po kolumnie chromatograficznej (heksan - octan etylu 20:1) otrzymano 24 mg bezbarwnego oleju (W = 36%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, 1H, H-3), 7.36 i 7.29 (2s, 2H, H-4, 6), 7.01 (m, 1H, =CH-), 6.28 (dd, J = 17.8 i 0.9 Hz, 1H, =CH₂), 5.53 (dd, J = 11.3 i 0.9 Hz 1H, =CH₂), 3.98 (s, 3H, -OCH₃), 2.46 (s, 3H, H-5a) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160, 154.2, 151.9, 145.6, 145.4, 133.4, 130.9, 127.3, 121.5, 118.1, 113.7, 52.2, 21.2 ppm; IR (CHCl₃) ν 2955, 1727, 1578, 1438, 1300 cm⁻¹; MS (ESI) 239.1 (M⁺+Na, 55%), 455.1 (2M⁺+Na, 100%).

11.1.9. Prekursor liganda 108

4-formylo-1,3-benzodioksol (107)



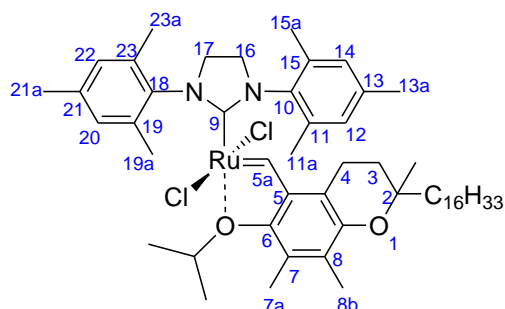
Do zawiesiny wodoru sodu (139 mg, 50% zawiesina w oleju, 2.9 mmol) w HMPA (10 mL) dodano w ciągu 10 minut roztwór 2,3-dihydroksybenzaldehydu (200 mg, 1.45 mmol) w HMPA (2 mL). Po zaprzestaniu wydzielania się pęcherzyków gazu, dodano dibromometan (0.15 mL, 2.2 mmol) i roztwór mieszano przez kolejne 20 minut. Następnie dodano zimną wodę (10 mL) i ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 10 mL). Warstwę organiczną przemyto solanką, wodą, osuszono nad bezw. MgSO₄ i odparowano rozpuszczalnik. W wyniku rozdziału chromatograficznego (heksan – octan etylu 20:1) otrzymano 98 mg bezbarwnego oleju (W = 45%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.1 (s, 1H, -CHO), 7.27-6.88 (m, 3H, H-5, 6, 7), 6.11 (s, 2H, H-2) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 187.9, 149.2, 148.8, 121.7, 121.0, 119.3, 113.3, 102.4 ppm; IR (CHCl₃) ν 1690, 1464, 1235, 1059 cm⁻¹.

4-winylo-1,3-benzodioksol (108)

Powtórzono procedurę analogicznie jak dla 1-allyloksy-4-metylo-2,6-diwinylobenzenu (**91**) stosując bromek metylotrifenylofosfoniowy (278 mg, 0.78 mmol), n-BuLi (0.47 mL, 2.5M r-ór, 0.65 mmol) oraz 4-formylo-1,3-benzodioksol (**108**) (98 mg, 0.65 mmol). Po kolumnie chromatograficznej (heksan - octan etylu 80:1) otrzymano 77 mg bezbarwnego oleju (W = 80%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.89-6.65 (m, 4H, H-5, 6, 7 i =CH-), 6.01 (s, 2H, H-2), 5.92 (dd, $J = 17.7$ i 1.3 Hz, 1H, =CH₂), 5.4 (dd, $J = 11.2$ i 1.3 Hz, 1H, =CH₂) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147.6, 144.9, 131.1, 121.4, 120.4, 120.3, 116.8, 107.6, 100.9 ppm; IR (CHCl_3) ν 1731, 1454, 1247, 1051 cm^{-1} .

11.2. Synteza nowych katalizatorów

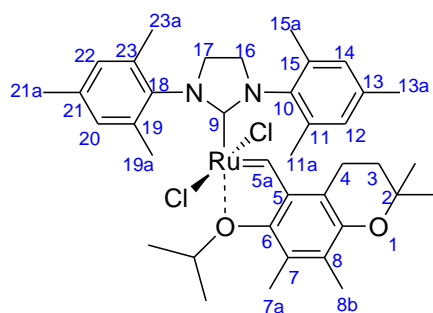
Katalizator 64



Do roztworu **G2** (51 mg, 0.06 mmol) i CuCl (6 mg, 0.06 mmol) w suchym CH₂Cl₂ (2 mL), dodano roztwór prekursora liganda **71** (29 mg, 0.06 mmol) w CH₂Cl₂ (1 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 40 °C przez 1 h. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano za pomocą FC

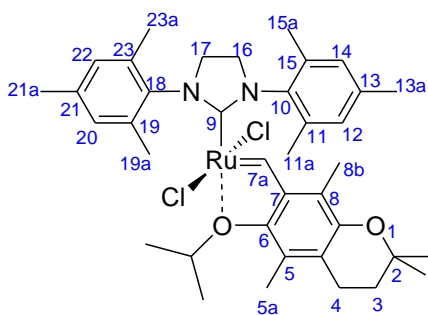
(heksan – octan etylu 20:1-10:1) uzyskując 7.4 mg (W = 13%) zielonego produktu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 17.65 (s, 1H, H-5a), 7.04 (s, 4H, H-12, 14, 20, 22), 5.21 (septet, *J* = 6.3 Hz, 1H, *i*Pr-CH), 4.12 (m, 4H, H-16, 17), 2.62 (s, 6H, H-11a, 15a), 2.41 (s, 6H, H-19a, 23a), 2.35 (s, 6H, H-13a, 21a), 2.26 (s, 3H, H-7a), 1.71 (s, 3H, H-8b), 1.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, *i*Pr-CH₃) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 297.8, 211.9, 148.4, 144.5, 140.1, 139.0, 138.1, 137.6, 133.9, 129.7, 129.2, 124.6, 77.7, 75.2, 52.3, 50.8, 39.4, 37.5, 32.8, 30.6, 29.7, 28.0, 27.0, 24.5, 22.7, 22.6, 21.1, 20.7, 20.3, 19.7, 18.5, 15.8, 13.7 ppm; IR (CHCl₃) ν 2931, 2856, 1606, 1448, 1260 cm⁻¹; MS (FD+ TOF) *m/z* 948.46 (100%, M⁺); HRMS: obliczono dla C₅₃H₈₀O₂N₂Cl₂¹⁰²Ru: 948.4640, znaleziono 948.4652

Katalizator 65

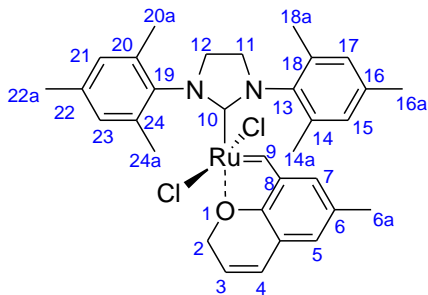


Powtórzono procedurę analogicznie jak dla katalizatora **64** stosując **G2** (51 mg, 0.06 mmol), prekursor liganda **76** (16.4 mg, 0.06 mmol) i CuCl (6 mg, 0.06 mmol). Otrzymano 12.7 mg zielonego produktu (W = 29%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 17.67 (s, 1H, H-5a), 7.05 (s, 4H, H-12, 14, 20, 22), 5.22 (septet, *J* = 6.3 Hz, 1H, *i*Pr-CH), 4.13 (m, 4H, H-16, 17), 2.63 (s, 6H, H-11a, 15a),

2.41 (s, 6H, H-19a, 23a), 2.35 (s, 6H, H-13a, 21a), 2.28 (s, 3H, H-7a), 1.71 (s, 3H, H-8b), 1.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, *i*Pr-CH₃) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 286.2, 210.2, 148.2, 144.1, 143.6, 140.1, 139.1, 138.6, 137.9, 137.2, 133.3, 129.3, 128.8, 124.3, 77.6, 72.9, 51.2, 30.6, 26.6, 20.7, 20.4, 19.8, 18.4, 16.0, 14.0 ppm; IR (CHCl₃) ν 2988, 2931, 2855, 1606, 1589, 1480, 1448, 1420, 1382, 1294, 1269, 1167, 1121, 1077, 1005, 955, 854 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 740 (2%, M⁺), 738 (2%, M⁺), 304 (65), 198 (46), 167 (39), 149 (100), 117 (85); HRMS: obliczono dla C₃₂H₅₀O₂N₂Cl₂¹⁰²Ru: 738.2293, znaleziono 738.2301.

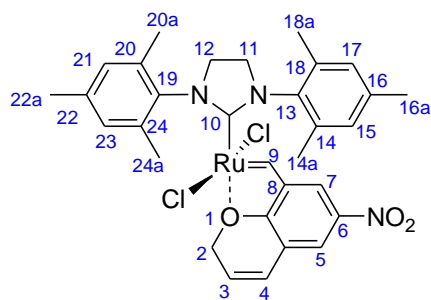
Katalizator **66**

Powtórzono procedurę opracowaną dla katalizatora **64** stosując **G2** (51 mg, 0.06 mmol), prekursor **81** (16.4 mg, 0.06 mmol) i CuCl (6 mg, 0.06 mmol). Otrzymano 4 mg zielonego produktu (W = 9%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 17.84 (s, 1H, H-7a), 7.05 (s, 4H, H-12, 14, 20, 22), 5.21 (septet, $J = 6.3$ Hz, 1H, *iPr*-CH), 4.13 (m, 4H, H-16, 17), 2.63 (s, 6H, H-11a, 15a), 2.55-2.51 (m, 5H, H-4, 8b), 2.41 (s, 6H, H-19a, 23a); 2.35 (s, 6H, H-13a, 21a), 2.24 (s, 3H, H-5a), 1.26 (s, 6H, H-2a), 1.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, *iPr*- CH_3) ppm; IR (CHCl_3) ν 2930, 2855, 1605, 1448, 1268 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 740 (<1%, M^+), 738 (<1%, M^+), 304 (100), 198 (43), 164 (37), 117 (82).

Katalizator **85**

Powtórzono procedurę analogicznie jak dla katalizatora **64** stosując **G2** (39.5 mg, 0.05 mmol), prekursor **92** (8 mg, 0.05 mmol) lub związek **91** (10 mg, 0.05 mmol) i CuCl (5 mg, 0.05 mmol). Po chromatograficznym oczyszczeniu (heksan - octan etylu 5:1) otrzymano 17 mg katalizatora (W = 57%, *gdy substratem był 92*) lub 21 mg (W = 70%, *gdy substratem był 91*). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 16.44 (s, 1H, H-9), 7.09 (s, 4H, H-15, 17, 21, 23), 6.94 i 6.49 (2d, 2H, $J = 1.6$ Hz i 1.2 Hz, H-5, 7), 6.3 (dt, 1H, $J = 10.1$ i 2.0 Hz, H-4), 5.59 (dt, 1H, $J = 10.0$ i 3.4 Hz, H-3), 4.88 (dd, 2H, $J = 3.3$ i 2.1 Hz, H-2), 4.14 (s, 4H, H-11, 12), 2.47 (s, 12H, H-14a, 18a, 20a, 24a), 2.42 (s, 6H, H-16a, 22a), 2.31 (s, 3H, H-6a) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 291.8, 210.2, 146.3, 142.8, 138.8, 138.6, 136.2, 132.9, 129.5, 126.8, 122.7, 122.5, 121.2, 67.5, 51.7, 21.1, 20.2, 19.2 ppm; IR (CHCl_3) ν 2993, 2921, 1606, 1480, 1268 cm^{-1} ; MS (FD+ TOF) m/z 636.13 (100%, M^+); obliczono dla $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}^{102}\text{Ru}$: 636.1248, znaleziono: 636.1285.

Katalizator **86**



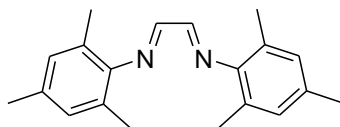
Powtórzono procedurę analogicznie jak dla katalizatora **64** stosując **G2** (40 mg, 0.05 mmol), prekursor **96** (10 mg, 0.05 mmol) i CuCl (5 mg, 0.05 mmol) z tą różnicą, że reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej. Po chromatograficznym oczyszczeniu (chlorek metylenu, potem heksan - octan etylu 2:1) otrzymano 23 mg

0katalizatora (W = 70%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 16.34 (s, 1H, H-9), 8.02 i 7.61 (2d, 2H, $J = 2.2$ i 2.5 Hz, H-5 i 7), 7.11 (s, 4H, H-15, 17, 21, 23), 6.4 (dt, 1H, $J = 10.3$ i 2.0 Hz, H-4), 5.75 (dt, 1H, $J = 10.3$ i 3.2 Hz, H-3), 5.04 (t, 2H, $J = 2.6$ Hz, H-2), 4.19 (s, 4H, H-11, 12), 2.45 (s, 18H, H-14a, 16a, 18a, 20a, 22a, 24a) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 287.5, 206.1, 152.2, 143.6, 141.5, 139.3, 138.4, 129.5, 124.4, 122.3, 121.0, 120.1, 116.5, 69.0, 51.6, 21.2 ppm; IR (CHCl_3) ν 2993, 2921, 1606, 1480, 1268 cm^{-1} . MS (FD+ TOF) m/z 667,1 (100%, M^+); obliczono dla $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3^{102}\text{Ru}$: 667.0942, znaleziono: 667.1112.

12. Opracowanie tańszej metody syntezy katalizatorów typu Hoveydy

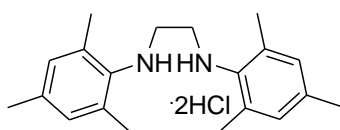
12.1. Synteza fragmentu NHC

N,N'-Bis-mezytyloimina glioksalu (**111**)



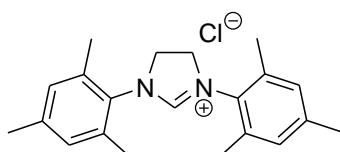
Do roztworu mezytylenoaminy (4.2 mL, 0.03 mol) w izopropanolu (15 mL) dodano roztwór glioksalu (1.7 mL, 40% r-r, 0.015 mol) w mieszaninie wody (5 mL) i izopropanolu (5 mL). Mieszano w temperaturze pokojowej przez 48 godzin. Powstały żółty osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 2.9 g żółtego ciała stałego (W = 66%). T.t. = 157-158 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 2H, $-\text{CH}=\text{N}-$), 6.93 (s, 4H, H_{Ar}), 2.31 (s, 6H, $p\text{-CH}_3$), 2.19 (s, 12H, $o\text{-CH}_3$) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.0, 147.4, 134.1, 128.9, 126.5, 20.7, 18.2 ppm; IR (KBr) ν IR 3005, 2946, 2916, 1617, 1595, 1476, 1374, 1265, 1202, 739 cm^{-1} .

Dichlorowodorek *N,N'*-bis-(mezytyloamino)etanu (**112**)



Do zawiesiny *N,N'*-dimezytylenodiiminy (**111**) (2.3 g, 7.9 mmol) w THF (30 mL) dodano porcjami borowodrek sodu (1.2 g, 31.6 mmol) w temperaturze 0 °C. Reakcję prowadzono 16 godzin w temperaturze pokojowej i 2 godziny w temperaturze wrzenia. Po upływie tego czasu mieszaninę ochłodzono, dodano wodę z lodem (50 mL) i 3M kwas solny (50 mL). Wytrącił się osad, odsączono go i osuszono. Otrzymano 2.7 g jasnoszarego osadu (W = 93%). T.t. = 250 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.96 (s, 4H, H_{Ar}), 3.67 (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{-NH}-$); 2.44 (s, 12H, $o\text{-CH}_3$), 2.21 (s, 6H, $p\text{-CH}_3$) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 137.6, 132.3, 131.4, 129.4, 50.7, 20.9, 18.3 ppm; IR (KBr) ν 3396, 3054, 2956, 1619, 1597, 1484, 1431, 877, 749 cm^{-1} .

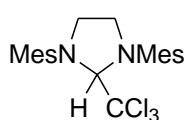
Chlorek 1,3-bis-mezytyloimidazolidynowy (**18a**)



Do roztworu *N,N'*-dimezytyloetylenodiaminy (1.12 g, 3.03 mmol) w ortomrówczanie trimetylu (10 mL) dodano kilka kropel kwasu mrówkowego. Reakcję prowadzono przez 3 godziny w temperaturze 100 °C. Następnie odsączono chlorek amonu i odparowano rozpuszczalnik. Sucha pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu i strącono

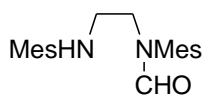
eterem dietylowym. Otrzymano 890 mg białego osadu soli (W = 86%). T.t. = 260 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (s, 1H, H-2), 6.96 (s, 4H, H_{Ar}), 4.59 (s, 4H, H-4, 5), 2.39 (s, 12H, *o*- CH_3), 2.29 (s, 6H, *p*- CH_3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.7, 140.0, 134.1, 130.1, 51.7, 20.8, 17.7 ppm; IR (CHCl_3) ν 3009, 1667, 1485, 857 cm^{-1} .

1,3-Bis-mezytylo-2-(trichlorometylo)imidazolidyna (10)



Do zawiesiny rozartego w moździerzu NaOH (400 mg, 10 mmol) w suchym, odgazowanym toluenie (8.2 mL) w kolbie Schlenka dodano bezwodny chloroform (77 μL , 0.96 mmol). Mieszano przez 10 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodano chlorek 1,3-bis-mezytyloimidazolidynowy (**8a**) (100 mg, 0.29 mmol) i ogrzewano w temperaturze 60 °C przez 75 minut. Po tym czasie osad odsączono, przesącz odparowano, a otrzymany biały osad oczyszczono na kolumnie chromatograficznej (heksan - octan etylu 9:1). Otrzymano 100 mg białego osadu (W = 80%). T.t. = 172 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.84 i 6.76 (2s, 4H, H_{Ar}), 5.67 (s, 1H, H-2), 3.73 i 2.80 (2m, 4H, H-4, 5), 2.49 i 2.34 (2s, 12H, *o*- CH_3), 2.12 (s, 6H, *p*- CH_3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 141.8, 138.2, 133.9, 134.8, 130.5, 130.2, 108.6, 86.5, 51.8, 21.4, 20.8, 20.2 ppm; IR (KBr) ν 2923, 2863, 1484, 1231, 1107, 685 cm^{-1} ; Produktem ubocznym reakcji była:

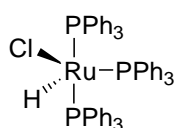
***N,N'*-Bis-mezytylo-*N*-formyloetylenodiamina (114)**



Otrzymano 19 mg białego osadu (W = 20%). T.t. = 152 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H, N- CHO), 6.94 i 6.78 (2s, 4H, H_{Ar}), 5.67 (s, 1H, H-2), 3.80 i 3.16 (2t, 4H, H-4, 5), 2.31-2.20 (4s, 18H, *o*- i *p*- CH_3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.2, 143.2, 138.4, 135.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.2, 113.5, 52.1, 47.2, 21.4, 20.8, 20.2 ppm; IR (CHCl_3) ν 3009, 2925, 2860, 1667, 1485, 1361, 1233, 1107, 857 cm^{-1} ; MS (ESI) 347.1 ($\text{M}^+\text{+Na}$); 671.3 ($2\text{M}^+\text{+Na}$).

12.2. Synteza katalizatorów typu Hoveydy

Chlorohydridotris(trifenylofosfina)ruten(II) (110)

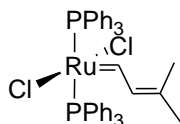


Do roztworu $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (**4**) (1.007 g, 1.05 mmol) w benzenie (40 mL) dodano roztwór *tert*-butanolanu potasu (125 mg, 1.12 mmol) w izopropanolu (10 mL). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez noc w atmosferze argonu. Zatężono rozpuszczalnik na wyparce do objętości 2 mL i dodano

heksan (10 mL). Odsączono purpurowy osad, przemyto heksanem (4 x 5 mL), a następnie metanolem (4 x 3 mL) i osuszono pod próżnią. Otrzymano 950 mg produktu (W = 98%). Dane spektroskopowe zgodne z wartościami literaturowymi^[234].

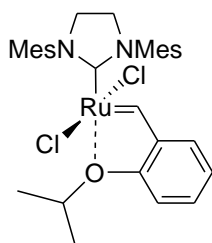
Dichloro(3-metylo-2-butenylideno)bis(tricykloheksylofosfina)ruten(II) (5)

Do roztworu $\text{RuHCl}(\text{PPh}_3)_3$ (**110**) (500 mg, 0.54 mmol) w chlorku metylenu (20 mL) dodano 3-chloro-3-metylobut-1-yn (67 μL , 0.59 mmol) w temperaturze pokojowej i mieszanina zmieniła kolor na brązowy. Po 30 minutach dodano tricykloheksylofosfinę (302 mg, 1.08 mmol) i mieszanina zmieniła kolor na purpurowy. Po kolejnych 30 minutach rozpuszczalnik zatężono na wyparce do ilości 1 mL. Po dodaniu zimnego acetonu (10 mL) strącił się purpurowy osad. Przesącz oddzielono poprzez filtrację za pomocą kanuli. Powstały osad rozpuszczono ponownie w chlorku metylenu (1 mL) i ponownie strącono za pomocą acetonu (10 mL). Przesączono i przemyto acetonem (3 x 5 mL). Otrzymane ciało stałe osuszono pod próżnią otrzymując 345 mg produktu (W = 80%). Dane spektroskopowe zgodne z wartościami literaturowymi^[230].

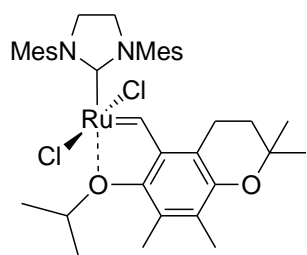


Katalizator Hoveydy II generacji (H2)

Katalizator alkilidenowy (**6**) (40 mg, 0.05 mmol) i addukt chloroformowy (**10**) (32 mg, 0.075 mmol) ogrzewano w suchym, odtlenionym toluenie w temperaturze 65 °C przez 45 minut. Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC. Po stwierdzeniu zaniku substratu mieszaninę pozostawiono do ochłodzenia do temperatury pokojowej. Następnie dodano roztwór *o*-izopropoksystyrenu (8 mg, 0.05 mmol) w chlorku metylenu i CuCl (5 mg, 0.05 mmol). Reakcję mieszano w temperaturze pokojowej przez godzinę. Po odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan – octan etylu 20:1, potem CH_2Cl_2). Otrzymano 26 mg zielonego osadu (W = 80%). Dane spektroskopowe zgodne z wartościami literaturowymi^[52].

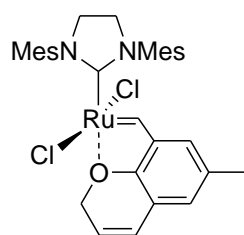


Katalizator 65



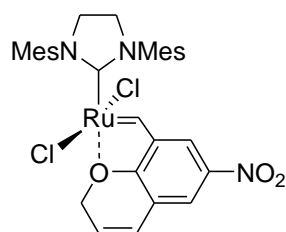
Powtórzono procedurę analogicznie jak dla katalizatora **H2** na skalę 0.05 mmol, stosując 14 mg liganda **76**. W wyniku rozdzielania chromatograficznego (heksan – octan etylu 20:1-10:1) otrzymano 9 mg katalizatora (W = 25%).

Katalizator 85



Powtórzono procedurę analogicznie jak dla katalizatora **H2** na skalę 0.05 mmol, stosując 10 mg związku **91**. W wyniku rozdziału chromatograficznego (heksan – octan etylu 5:1) otrzymano 22 mg katalizatora (W = 70%).

Katalizator 86

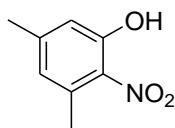


Powtórzono procedurę analogicznie jak dla katalizatora **H2** na skalę 0.05 mmol, stosując 10 mg liganda **96**. W wyniku rozdziału chromatograficznego (chlorek metylenu, potem heksan – octan etylu 2:1) otrzymano 23 mg katalizatora (W = 70%).

13. Otrzymywanie nowych katalizatorów typu Hoveydy ze zmodyfikowaną częścią NHC

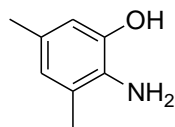
13.1. Otrzymywanie nowych NHC

3,5-dimetylo-2-nitrofenol (**120**)



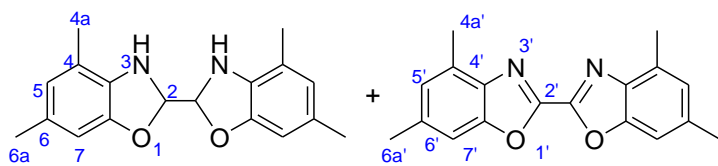
Do roztworu 3,5-dimetylofenolu (12.7 g, 104 mmol) w eterze dietylowym (70 mL), ochłodzonego do temperatury 0 °C dodano porcjami rozcieńczony kwas azotowy (21.5 mL, kwas przygotowano rozcieńczając 6.5 mL stężonego kwasu azotowego w 15 mL wody). Następnie prowadzono reakcję jeszcze 30 minut w temperaturze pokojowej. Produkt oddestylowano z parą wodną. Otrzymany żółty osad odsączono i przemyto kilkakrotnie zimną wodą. Po wysuszeniu otrzymano 5.5 g produktu (W = 43%). T.t. = 60-62 °C, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.61 (s, 1H, -OH), 6.80 (s, 1H, H_{Ar}), 6.63 (s, 1H, H_{Ar}), 2.59 (s, 3H, CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 155.7, 147.2, 136.7, 125.3, 117.5, 22.6, 21.6; IR (CHCl_3) ν 3585, 3028, 1586, 1541, 1464, 1382, 1347, 1193 cm^{-1} .

3,5-dimetylo-2-aminofenol (**121**)



Do roztworu 3,5-dimetylo-2-nitrofenolu (**120**) (610 mg, 4 mmol) w THF (20 mL) dodano 10% pallad na węglu aktywnym (160 mg). Mieszaninę ochłodzono do temperatury 0 °C i dodawano porcjami borowodorek sodu (380 mg, 10 mmol) przez 10 minut. Następnie kontynuowano reakcję w temperaturze pokojowej przez 1.5 godziny. Mieszaninę poreakcyjną zakwaszono rozcieńczonym HCl do momentu uzyskania pH~6. Następnie mieszaninę przesączono i ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 25 mL). Warstwę organiczną przemyto wodą, osuszono nad bezw. Na_2SO_4 i odparowano. Do osadu dodano niewielką ilość chlorku metylenu w celu rozpuszczenia zanieczyszczeń. Pozostałość odsączono na lejku ze spiekim otrzymując 240 mg beżowego osadu (W = 45%). T.t = 193-194 °C; $^1\text{H NMR}$ (MeOD) δ 6.43 i 6.38 (s, 2H, H-4, 6), 4.92 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 2.12 i 2.11 (2s, 6H, H-3a, 5a) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (MeOD) δ 146.2, 130.8, 129.3, 125.5, 123.0, 114.0, 20.8, 17.3 ppm; IR (KBr) ν 3377, 2938, 2858, 1600, 1518, 1460, 1337, 1305, 1182 cm^{-1} .

Reakcja 3,5-dimetylo-2-aminofenolu z gliksalem – otrzymywanie związków **122** i **123**



Do roztworu 3,5-dimetylo-2-aminofenolu (**121**) (0.15 g, 1.10 mmol) w alkoholu izopropylowym (5 mL) dodano

roztwór gliksalu (70 μ l, 40% r-r, 0.55 mmol) w mieszaninie izopropanolu (1 mL) i wody (0.5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 19 godzin. W czasie reakcji wytrącił się jasny osad, który odsączono. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.30 i 7.10 (2s, 2H, H-5', 7'), 6.56 i 6.53 (2s, 2H, H-5, 7), 5.85 (s, 2H, H-2), 4.66 (s, 2H, -NH), 2.70 i 2.50 (2s, 6H, H-4a', 6a'), 2.16 i 2.19 (2s, 6H, H-4a, 6a) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 146.2, 130.8, 129.3, 125.5, 123.0, 114.0, 20.8, 17.3 ppm; IR (CHCl_3) ν 3377, 2938, 2858, 1600, 1518, 1460, 1337, 1305, 1182 cm^{-1} ; MS (ESI) 315 ($\text{M}^+\text{+Na}$), 319 ($\text{M}^+\text{+Na}$).

Dimetanosulfonian glikolu dietylenowego

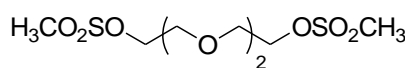
H3CO2SOCCOCCOSO2CH3 Do roztworu glikolu dietylenowego (1 mL, 1.12 g, 10 mmol) w pirydynie (5 mL), schłodzonego do temperatury 0 °C, dodawano kroplami chlorek metanosulfonylu (1.50 mL, 2.19 g, 20 mmol) w ciągu 30 minut. Całość mieszano w temperaturze 0 °C przez 3 godziny. Następnie dodano wodę (40 mL) i ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 30 mL). Warstwy organiczne połączono i osuszono za pomocą bezw. Na_2SO_4 . Rozpuszczalnik odparowano otrzymując 2.18 g białego osadu (W = 78%). T.t = 46-47 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.36 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.05 (s, 6H, S- CH_3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 69.1, 68.9, 37.7 ppm; IR (CHCl_3) ν 2987, 2864, 1356, 1174, 1114, 767 cm^{-1} .

1,5-dibromo-3-monooksapentan (**132**)

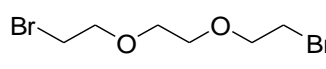
BrCCOCCBr Do roztworu dimetylosulfonianu glikolu dietylenowego (1.22 g, 4.6 mmol) w toluenie (10 mL) dodano bromek potasu (3.32 g, 28 mmol), bromek cetylotrimetyloamoniowy – CTAB (0.17 mg, 0.47 mmol) i wodę (3 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia przez 7 godzin. Następnie ostudzono ją i przesączono przez sączek karbowany. Przesącz osuszono przy pomocy Na_2SO_4 i odparowano rozpuszczalnik. Otrzymano biały osad (produkt zanieczyszczony CTAB). Do osadu dodano dichlorometan i naniesiono na warstwę silikazelu. Całość eluowano układem rozpuszczalników heksan - octan etylu (50:1) do momentu wypłukania całości produktu

z silikażelu. Układ odparowano i otrzymano 840 mg oleistej cieczy (W = 77%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.83 (m, 4H), 3.47 (m, 4H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 70.9, 30.0 ppm; IR (CHCl_3) ν 2881, 1279, 1117 cm^{-1} .

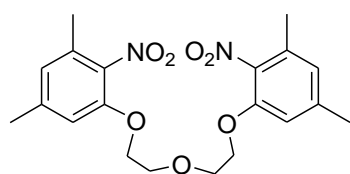
Dimetanosulfonian glikolu trietylenowego

 Powtórzono procedurę analogicznie jak dla dimetanosulfonianu glikolu dietylenowego, stosując glikol trietylenowy (1 mL, 7.5 mmol) oraz chlorek metanosulfonylu (1.2 mL, 15 mmol). Otrzymano 2.0 g jasnożółtej cieczy (W = 88%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.35 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.66 (s, 4H), 3.05 (s, 6H, S- CH_3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 70.6, 69.2, 69.1, 37.7 (S- CH_3) ppm; IR (CHCl_3) ν 2989, 2868, 1355, 1174, 1114, 769 cm^{-1} .

1,8-dibromo-3,6-dioksaoktan (**133**)

 Powtórzono procedurę analogicznie jak dla 1,5-dibromo-3-monooksapentanu, stosując dimetanosulfonian glikolu trietylenowego (1.79 g; 5.8 mmol), KBr (4.17 g, 35 mmol) oraz CTAB (0.21 g, 0.58 mmol). Otrzymano 990 mg żółtej, oleistej cieczy (W = 61%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.81 (m, 4H), 3.67 (s, 4H), 3.47 (m, 4H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 71.2, 70.4, 30.3 ppm; IR (CHCl_3) ν 2876, 1111 cm^{-1} .

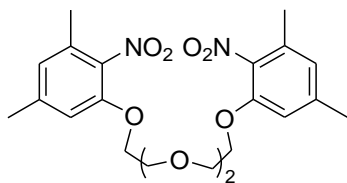
1,5-Bis(3,5-dimetylo-2-nitrofenoksy)-3-oksapentan (**124**)



Do mieszaniny K_2CO_3 (1.32 g, 9.62 mmol) i eteru koronowego 18-C-6 (5 mg) w suchym DMF dodano roztwór 3,5-dimetylo-2-nitrofenolu (**120**) (1.6 g, 9.6 mmol) w DMF (8 mL) i mieszano przez 1 godzinę. Po upływie tego czasu dodano 1,5-dibromo-3-monooksapentan (**132**) (1.11 g, 4.8 mmol). Reakcję prowadzono 16 godzin w temperaturze pokojowej i następnie 2 godziny w temperaturze 80 °C. Następnie dodano wodę (25 mL) i ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 25 mL). Warstwy organiczne przemyto wodą, solanką i po osuszeniu nad bezw. Na_2SO_4 odparowano. Otrzymano 1.76 g beżowego osadu (W = 91%). T.t. = 77-79 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.70 i 6.65 (2s, 4H, H-4, 6), 4.18-4.15 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.85-3.83 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.32 i 2.26 (2s, 12H, H-3a i 5a) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 150.1, 141.4, 140.3, 130.7, 123.5, 112.2, 69.6, 69.4,

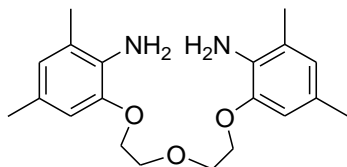
21.6, 17.0 ppm; IR (CHCl₃) ν 2932, 2873, 1597, 1520, 1449, 1325, 1249, 1093 cm⁻¹; MS (ESI) 427.3 (M⁺+Na).

1,8-Bis(3,5-dimetylo-2-nitrofenoksy)-3,6-dioksaoktan (125)

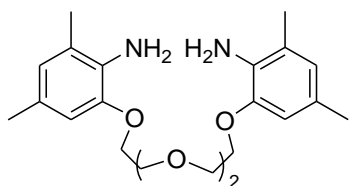


Powtórzono procedurę analogicznie jak dla 1,5-bis(3,5-dimetylo-2-nitrofenoksy)-3-oksapentanu (**124**) stosując 3,5-dimetylo-2-nitrofenol (**120**) (1.2 g, 7.2 mmol), 1,8-dibromo-3,6-dioksaoktan (**133**) (0.99 g, 3.6 mmol), K₂CO₃ (0.99 g, 7.16 mmol) oraz 18-C-6 (5 mg). Czas reakcji w 80 °C został wydłużony do 4 godzin. Po obróbce otrzymano 1.47 g beżowego osadu (W = 91%). T.t. = 143-145 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.70 (s, 2H, H_{Ar}), 6.65 (s, 2H, H_{Ar}), 4.19-4.16 (m, 4H, -CH₂CH₂O-), 3.83-3.81 (m, 4H, -CH₂CH₂O-), 3.68 (s, 4H, -CH₂CH₂O-), 2.32 (s, 6H, CH₃), 2.26 (s, 6H, CH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 150.2, 141.3, 140.3, 130.7, 123.4, 112.1, 71.0, 69.3, 21.6, 17.0 ppm; IR (CHCl₃) ν 2957, 2886, 1599, 1532, 1479, 1313, 1249, 1113 cm⁻¹; MS (ESI) 471.3 (M⁺+Na).

1,5-Bis(2-amino-3,5-dimetylofenoksy)-3-oksapentan (126)

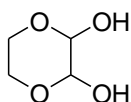


Do mieszaniny 1,5-Bis(3,5-dimetylo-2-nitrofenoksy)-3-oksapentanu (**124**) (1.76 g, 4.36 mmol) i 10% Pd/C (0.29 g) w bezwodnym etanolu (15 mL) dodano kroplami wodzian hydrazyny (80% r-r, 10 mL) w ciągu 30 minut. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 2 godziny. Katalizator odsączono na gorąco, a przesącz ochłodzono do 5 °C. Wytrącił się biały osad, który odsączono otrzymując 0.97 g produktu (W = 65%). T.t. = 103-105 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.58 (s, 4H, H_{Ar}), 4.19-4.17 (m, 4H, -CH₂CH₂O-), 3.94-3.91 (m, 4H, -CH₂CH₂O-), 3.71 (s, 4H, NH₂), 2.26 (s, 6H, CH₃), 2.16 (s, 6H, CH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 132.5, 126.8, 123.7, 122.9, 111.7, 69.9, 68.6, 45.9, 20.8, 17.1 ppm; IR (CHCl₃) ν 3408, 2915, 1588, 1453, 1299, 1251, 1122 cm⁻¹; MS (ESI) 367.4 (M⁺+Na).

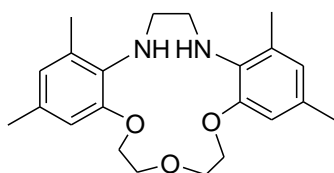
1,8-Bis(2-amino-3,5-dimetylofenoksy)-3,6-dioksaoktan (127)

Powtórzono procedurę opracowaną dla 1,5-bis(2-amino-3,5-dimetylofenoksy)-3-oksapentanu (**126**) stosując 1,8-bis(3,5-dimetylo-2-nitrofenoksy)-3,6-dioksaoktan (**125**) (1.47 g, 3.28 mmol), Pd/C (0.22 g) i wodzian hydrazyny (7.5 mL).

Otrzymano 1.17 g białego ciała stałego (W = 92%). T.t. = 92-95 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.55 (s, 4H, H_{Ar}), 4.17-4.12 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.89-3.84 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.76 (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.58 (br s, 4H, NH_2), 2.24 (s, 6H, CH_3), 2.12 (s, 6H, CH_3) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 148.0, 133.0, 128.9, 125.1, 124.7, 112.6, 71.7, 70.9, 69.6, 21.0, 17.3 ppm; IR (CHCl_3) ν 3408, 2915, 1588, 1453, 1299, 1251, 1122 cm^{-1} ; MS (ESI) 411.4 (M^+Na).

2,3-dihydroksy-1,4-dioksan (135)

Roztwór gliksalu (21 mL, 40% r-ór, 181 mmol) i glikolu etylenowego (10.3 mL, 185 mmoli) w benzenie (70 mL) ogrzewano w temperaturze wrzenia 8 godzin równocześnie oddestylowując wodę za pomocą nasadki Deana-Starka. Po ochłodzeniu mieszaniny bezbarwną warstwę zdekantowano. Pozostałość dokładnie roz tarto z zimnym acetonem i wstawiono na noc do lodówki. Stały produkt odsączono i przemyto zimnym acetonem, następnie suszono na pompie olejowej. Otrzymano 8.0 g białego osadu (W = 36%). T.t. = 100-104 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H, H-2, 3), 4.05-3.2 (m, 4H, H-5, 6) ppm; IR (KBr) 3350 cm^{-1} .

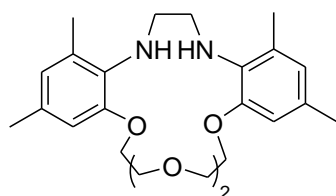
Etylenodiamina 130

Do roztworu 1,5-bis(2-amino-3,5-dimetylofenoksy)-3-oksapentanu (**126**) (500 mg, 1.45 mmol) w suchym THF (20 mL) dodano 2,3-dihydroksy-1,4-dioksan (**135**) (171 mg, 1.45 mmol), kilka kropli kwasu mrówkowego oraz sita molekularne 4A.

Reakcję prowadzono 48 godzin w temperaturze pokojowej. Pojawił się żółty osad. Po upływie tego czasu dodano cyjanoborowodorek sodu (183 mg, 2.9 mmol) i mieszano jeszcze przez godzinę. Dodano wodę (20 mL) do mieszaniny reakcyjnej i ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 20 mL). Warstwę organiczną przemyto solanką, wodą, osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 i odparowano. Po kolumnie chromatograficznej (heksan – octan etylu 5:1) otrzymano 350 mg bezbarwnego oleju (W = 65%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.62

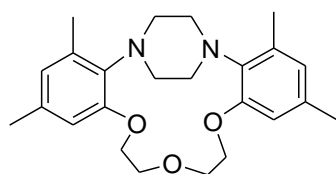
(s, 2H, H_{Ar}), 6.57 (s, 2H, H_{Ar}), 4.21-4.19 (m, 4H, -CH₂CH₂O-), 3.90-3.88 (m, 4H, -CH₂CH₂O-), 3.02 (s, 4H, -NCH₂CH₂N-), 2.28 (s, 6H, CH₃), 2.27 (s, 6H, CH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 150.8, 135.1, 131.0, 130.8, 125.0, 111.7, 69.1, 68.0, 47.8, 21.0, 18.5 ppm; IR (CHCl₃) ν 2935, 1611, 1592, 1454, 1244, 1099 cm⁻¹; MS (ESI) 393.4 (M⁺+Na).

Etylenodiamina **131**

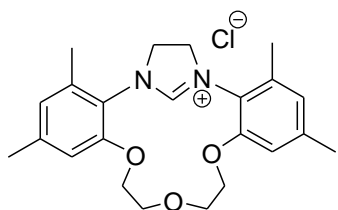


Powtórzono procedurę analogicznie jak dla etylenodiaminy **130** stosując 1,8-bis(2-amino-3,5-dimetylofenoksy)-3,6-dioksaoktan (**127**) (500 mg, 1.29 mmol), 2,3-dihydroksy-1,4-dioksan (**135**) (152 mg, 1.29 mmol), HCOOH (kilka kropli) oraz cyjanoborowodorek sodu (162 mg, 2.58 mmol). Otrzymano 460 mg bezbarwnego oleju (W = 86%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.60 (s, 2H, H_{Ar}), 6.54 (s, 2H, H_{Ar}), 4.16-4.13 (m, 4H, -CH₂CH₂O-), 3.90-3.88 (m, 4H, -CH₂CH₂O-), 3.71 (s, 4H, -CH₂CH₂O-), 3.07 (s, 4H, -NCH₂CH₂N-), 2.26 (s, 6H, CH₃), 2.25 (s, 6H, CH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 151.0, 134.7, 131.0, 130.7, 124.4, 111.0, 70.9, 69.7, 68.7, 48.5, 21.0, 18.2 ppm; IR (CHCl₃) ν 2927, 1725, 1613, 1592, 1456, 1101 cm⁻¹; MS (ESI) 437.4 (M⁺+Na).

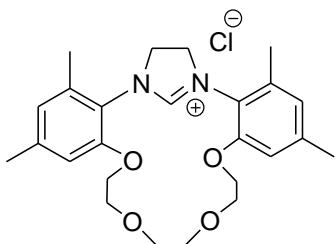
Pochodna piperazyny **134**



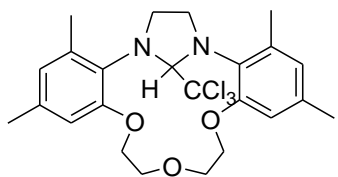
Do roztworu 1,5-bis(2-amino-3,5-dimetylofenoksy)-3-oksapentanu (**126**) (50 mg, 0.145 mmol) w metanolu (5 mL) dodano glioksal (40% r-ór wodny, 51 μL, 0.435 mmol) oraz cyjanoborowodorek sodu (54 mg, 0.87 mmol). Reakcję prowadzono godzinę w temperaturze pokojowej. Dodano wodę (5 mL) do mieszaniny reakcyjnej i ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 5 mL). Warstwę organiczną przemyto solanką, wodą, osuszono nad bezw. Na₂SO₄ i odparowano. W wyniku rozdziału chromatograficznego (heksan – octan etylu 20:1) otrzymano 40 mg białego ciała stałego (W = 70%). T.t. = 127-129 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.66 i 6.61 (2s, 4H, H_{Ar}), 4.18 (m, 4H, -CH₂CH₂O-), 3.92 (4H, m, -CH₂CH₂O-), 3.48 (m, 4H, -NCH₂CH₂N-), 2.99 (m, 4H, -NCH₂CH₂N-), 2.32 i 2.28 (2s, 12H, -CH₃) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.7, 139.0, 137.4, 134.0, 124.3, 113.4, 70.0, 68.7, 51.1, 21.1, 18.7 ppm; IR (CHCl₃) ν 2925, 2868, 1572, 1495, 1320, 1143, 1107 cm⁻¹; MS (ESI) 419.2 (M⁺+Na).

Sól imidazolidynowa **118**

Do roztworu etylenodiaminy **130** (300 mg, 0.81 mmol) w ortomrówczanie trimetylu (10 mL) dodano chlorek amonu (65.3 mg, 1.22 mmol) i kwas mrówkowy (kilka kropli). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 2 godziny. Następnie dodano chlorek metylenu, odsączono nieprzereagowany NH_4Cl i odparowano rozpuszczalnik. Surową mieszaninę rozpuszczono w chlorku metylenu i strącono eterem dietylowym. Osad odsączono otrzymując 260 mg białego produktu ($W = 77\%$). T.t. = 243-245 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H, -CH-), 6.71 (s, 2H, H_{Ar}), 6.65 (s, 2H, H_{Ar}), 4.50 (s, 4H, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -), 4.19-4.15 (m, 4H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 3.93-3.90 (m, 4H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 2.35 (s, 6H, CH_3), 2.33 (s, 6H, CH_3) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 161.3, 154.0, 142.0, 136.5, 124.0, 120.5, 111.5, 68.9, 67.4, 51.9, 21.7, 17.4 ppm; IR (CHCl_3) ν 2934, 1637, 1592, 1455, 1255, 1142, 1104 cm^{-1} ; MS (ESI) 381.1 (M^+-Cl).

Sól imidazolidynowa **119**

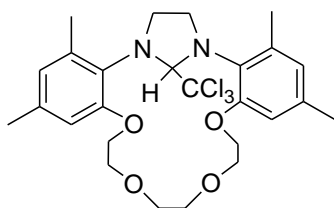
Powtórzono procedurę analogicznie jak dla soli imidazolidynowej **118** stosując etylenodiaminę **131** (300 mg, 0.72 mmol), NH_4Cl (58 mg, 1.1 mmol), HCOOH (2 krople) w ortomrówczanie trimetylu (10 mL). Otrzymano 320 mg białego ciała stałego ($W = 89\%$). T.t. = 256-257 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 1H), 6.71 (s, 2H, H_{Ar}), 6.64 (s, 2H, H_{Ar}), 4.48 (s, 4H, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -), 4.21-4.19 (m, 4H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 3.83-3.81 (m, 4H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 3.64 (s, 4H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 2.36 (s, 6H, CH_3), 2.31 (s, 6H, CH_3) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160.9, 153.4, 141.3, 135.6, 124.2, 120.7, 111.8, 69.7, 68.5, 67.8, 51.4, 21.7, 17.6 ppm; IR (CHCl_3) ν 2954, 1638, 1591, 1454, 1259, 1170, 1101 cm^{-1} ; MS (ESI) 425.1 (M^+-Cl).

Addukt **136**

Do zawiesiny rozartego w moździerz wodorotlenku sodu (688 mg, 17.2 mmol) w suchym, odtlenionym toluenie (10 mL) dodano chloroform (130 μL , 1.42 mmol). Po 10 minutach mieszania w temperaturze pokojowej dodano sól imidazolidynową (**118**) (200 mg, 0.43 mmol) i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 60 °C przez 2 godziny. Po tym czasie ochłodzono i odsączono. Przesącz zateżono na wyparce. W wyniku

rozdziálu chromatograficznego (heksan – octan etylu 5:1) otrzymano 101 mg białego osadu (W = 47%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.69 (s, 2H, H_{Ar}), 6.64 (s, 2H, H_{Ar}), 6.38 (s, 1H, HC-CCl_3), 4.3 i 4.22 (2m, 8H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.75 i 3.24 (2m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$), 2.44 (s, 6H, CH_3), 2.33 (s, 6H, CH_3) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 155.1, 139.1, 135.3, 133.1, 124.1, 111.3, 86.2, 71.2, 67.8, 52.7, 21.3, 19.1 ppm; IR (CHCl_3) ν cm^{-1} ; MS (ESI) 381.1 ($\text{M}^+ - \text{CCl}_3^-$).

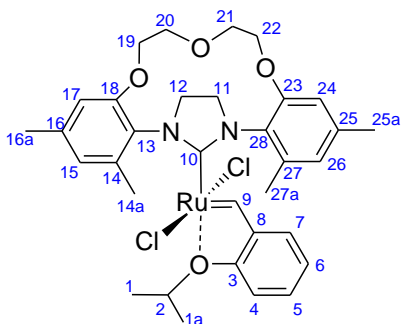
Addukt 137



Powtórzono procedurę analogicznie jak dla adduktu **136** stosując sól imidazolidynową **119** (300 mg, 0.6 mmol), wodorotlenek sodu (960 mg, 24 mmol) i chloroform (165 μL , 2 mmol). Otrzymano 244 mg białego osadu (W = 75%). T.t. = 256-257 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.74 (s, 2H, H_{Ar}), 6.68 (s, 2H, H_{Ar}), 6.22 (s, 1H, HC-CCl_3), 4.31-3.96 (2m, 8H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.74 i 3.2 (2m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$), 2.41 (s, 6H, CH_3), 2.3 (s, 6H, CH_3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 138.8, 135.2, 134.3, 124.4, 114.2, 87.2, 71.3, 70.6, 69.9, 52.5, 21.2, 19.1 ppm; IR (CHCl_3) ν cm^{-1} MS (ESI) 425.1 ($\text{M}^+ - \text{CCl}_3^-$).

13.2. Synteza nowych katalizatorów

Katalizator 116

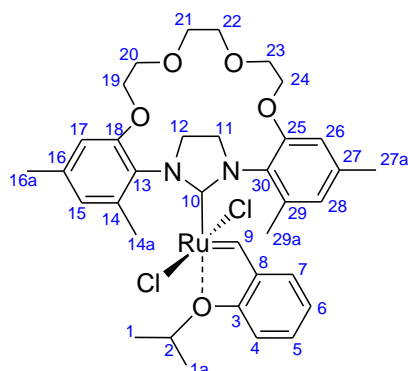


I) Roztwór katalizatora **H1** (120 mg, 0.2 mmol) i adduktu **136** (100 mg, 0.2 mmol) w suchym, odtlenionym toluenie (10 mL) umieszczony w kolbie Schlenka ogrzewano w temperaturze 110 $^\circ\text{C}$ przez 3 godziny. W wyniku chromatograficznego oczyszczenia (CH_2Cl_2 , potem heksan – octan etylu 1:1) otrzymano 67 mg zielonego ciała stałego (W = 48%).

II) Do zawiesiny soli **118** (83 mg, 0.2 mmol) w suchym toluenie w kolbie Schlenka dodano *tert*-amylan potasu (118 μL , 0.2 mmol; 1.7 M r-r w toluenie) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 minut. Następnie dodano roztwór katalizatora **H1** (120 mg, 0.2 mmol) i prowadzono reakcję w temperaturze 110 $^\circ\text{C}$ przez 3 godziny. W wyniku chromatograficznego oczyszczenia otrzymano 63 mg zielonego osadu (W = 45%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 16.83 (s, 1H, H-9), 7.50 i 6.98-6.81 (3m, 4H, H-4, 5, 6, 7), 6.79 i 6.68 (2s, 4H, H-15, 17, 24 i 26), 4.92 (septet, 1H, $J = 6.08$ Hz, H-2), 4.34-3.76

(3m, 16H, H-11, 12, 19, 20, 21, 22), 2.51 i 2.43 (2s, 12H, H-14a, 16a, 25a i 27a), 1.37 (d, 6H, $J = 6.08$ Hz, H-1, 1a) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 293.5, 212.9, 157.2, 152.2, 145.1, 139.5, 139.2, 129.2, 122.8, 122.6, 122.2, 112.8, 110.4, 74.6, 66.6, 60.4, 52.2, 21.8, 21.3, 18.8 ppm; IR (CHCl_3) ν cm^{-1} ; MS (TOF FD+) (m/z) 700 (100%, M^+); obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ ^{102}Ru : 700.1409, znaleziono 700.1423.

Katalizator **117**



I) Powtórzono procedurę analogicznie jak dla katalizatora **116** stosując **H1** (111 mg, 0.18 mmol) i addukt **137** (100 mg, 0.18 mmol). Otrzymano 98 mg zielonego katalizatora ($W = 73\%$).

II) Powtórzono procedurę analogicznie jak dla katalizatora **116** stosując sól **119** (92 mg, 0.2 mmol), *t*AmOK (118 μL , 0.2 mmol) oraz kompleks **H1** (120 mg, 0.2 mmol).

Otrzymano 97 mg zielonego osadu ($W = 65\%$).. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 16.98 (s, 1H, H-9), 7.48, 6.99, 6.86 (3m, 4H, H-4, 5, 6, 7), 6.84 i 6.69 (2s, 4H, H-15, 17, 26, 28), 4.9 (septet, 1H, $J = 6.08$ Hz, H-2), 4.38, 4.14-4.01, 3.75 (3m, 16H, H-11, 12, 19, 20, 21, 22, 23, 24), 2.48 i 2.43 (2s, 12H, H-14a, 16a, 27a i 29a), 1.29 (d, 6H, $J = 6.08$ Hz, H-1, 1a) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 294.8, 210.4, 157.4, 152.3, 145.2, 140.5, 139.6, 129.1, 125.9, 123.3, 122.4, 122.2, 112.9, 110.6, 74.7, 69.5, 69.2, 68.7, 53.4, 51.3, 21.7, 21.1, 19.2 ppm; IR (CHCl_3) ν cm^{-1} ; MS (TOF FD+) (m/z) 744 (100%, M^+); obliczono dla $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ ^{102}Ru : 744.1671, znaleziono 744.1688.

Kryształy do pomiarów rentgenostrukturalnych otrzymano z układu rozpuszczalników chlorek metylenu – heksan. Dane dyfrakcyjne (tabela 13) zebrano w temperaturze 295 K. Strukturę rozwiązano za pomocą metod bezpośrednich przy użyciu programu SHELXD^[277], nie udokładniono ze względu na niewymodelowany obszar rozpuszczalnika.

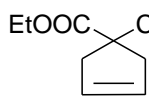
Tabela 13. Dane krystalograficzne katalizatora **117**

| Wzór sumaryczny | C₃₅H₄₄Cl₂N₂O₅ |
|---------------------------|---|
| Masa cząsteczkowa | 744.71 |
| Układ krystalograficzny | jednoskośny |
| Grupa przestrzenna | P2 ₁ /n |
| a (Å) | 15.8611(6) |
| b (Å) | 15.0262(4) |
| c (Å) | 16.3517(5) |
| β (°) | 106.229(3) |
| V (Å ³) | 3741.8(2) |
| Z | 4 |
| μ (mm ⁻¹) | 0.613 |
| Ilość refleksów: | |
| zmierzonych | 14652 |
| Symetrycznie niezależnych | 9298 |

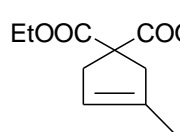
14. Testowanie katalizatorów

14.1. Ogólna procedura RCM

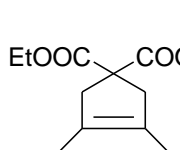
Ester dietylowy kwasu cyklopent-3-eno-1,1-dikarboksylowego


 Do roztworu diallilomalonianu dietylu (1 mmol) w CH₂Cl₂ (8 mL, C=0.1M) dodano roztwór katalizatora **G2**, **H2**, **64**, **65**, **66** (1 mol%) lub **G2**, **H2**, **85**, **86**, **116** lub **117** (0.5 mol%) w CH₂Cl₂ (2 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 90 minut. Konwersję substratu analizowano za pomocą ¹H NMR, dane zgodne z literaturowymi^[278].

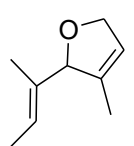
Ester dietylowy kwasu 3-metylocyklopent-3-eno-1,1-dikarboksylowego


 Do roztworu metyloallilomalonianu dietylu (1 mmol) w CH₂Cl₂ (8 mL, C=0.1 M) dodano roztwór katalizatora **G2**, **H2**, **85**, **86**, **116** lub **117** (0.5 mol%) w CH₂Cl₂ (2 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 90 minut. Konwersję substratu analizowano za pomocą ¹H NMR, dane zgodne z literaturowymi^[278].

Ester dietylowy kwasu 3,4-dimetylocyklopent-3-eno-1,1-dikarboksylowego

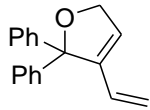

 Do roztworu dimetyloallilomalonianu dietylu (0.5 mmol) w CH₂Cl₂ (8 mL, C=0.1 M) dodano roztwór katalizatora **G2**, **H2**, **85**, **116** lub **117** (5 mol%) w CH₂Cl₂ (2 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 16 godzin. Konwersję substratu analizowano za pomocą ¹H NMR, dane zgodne z literaturowymi^[278].

(E)-2-(but-2-en-2-yl)-3-metylo-2,5-dihydrofuran


 Do roztworu katalizatora **64*** (5 mol%) w toluenie dodano (2*E*, 5*E*)-4-(alliloksy)-3,5-dimetylohepta-2,5-dien. Reakcję prowadzono przez noc w temperaturze 60 °C. Rozpuszczalnik odparowano. Produkt wyodrębniło chromatograficznie, dane spektroskopowe zgodne z wartościami literaturowymi^[279, 280].

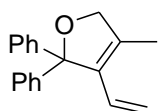
14.2. Ogólna procedura enyn

2,2-Difenylo-3-winylo-2,5-dihydrofuran



Do roztworu eteru allilowego 3,3-difenylopropyn-3-olu (1 mmol) w CH_2Cl_2 (8 mL, $C=0.1$ M) dodano roztwór katalizatora **G2**, **H2**, **85**, **86**, **116** lub **117** (0.5 mol%) w CH_2Cl_2 (2 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze $0\text{ }^\circ\text{C}$ przez 1 godzinę. Konwersję substratu analizowano za pomocą ^1H NMR, dane zgodne z literaturowymi^[40].

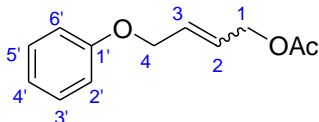
4-Metylo-2,2-difenylo-3-winylo-2,5-dihydrofuran



Do roztworu eteru (2-metylo)allilowego 3,3-difenylopropyn-3-olu (0.5 mmol) w CH_2Cl_2 (8 mL, $C=0.05$ M) dodano roztwór katalizatora **G2**, **H2**, **85**, **116** lub **117** (5 mol%) w CH_2Cl_2 (2 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze $80\text{ }^\circ\text{C}$ przez 4 godziny. Konwersję substratu analizowano za pomocą ^1H NMR, dane zgodne z literaturowymi^[40].

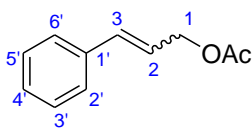
14.3. Ogólna procedura metatezy krzyżowej

Octan 4-fenoksybut-2-enylu



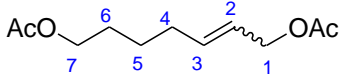
Do roztworu alliloksybenzenu (1 mmol) i *Z*-1,4-diacetoksybut-2-enu (2 mmol) w CH_2Cl_2 (3 mL) dodano roztwór katalizatora **G2**, **H2**, **85**, **86**, **116** lub **117** (2.5 mol%) w CH_2Cl_2 (2 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 3 godziny. Produkt wyodrębniono za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan – octan etylu 20:1). Izomer E: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 i 6.93 (2m, 5H, H_{Ar}), 5.98 (m, 2H, H-2, 3), 4.62 i 4.55 (2d, $J = 4.6$ i 4.0 Hz, 4H, H-1, 4), 2.09 (s, 3H, CH_3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 158.4, 129.6 (2C), 129.4, 127.2, 121.0, 114.6 (2C), 67.4, 64.1, 20.9 ppm; Izomer Z: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 i 6.93 (2m, 5H, H_{Ar}), 5.93 (m, 2H, H-2, 3), 4.71 i 4.65 (2d, $J = 7.2$ i 6.05 Hz, 4H, H-1, 4), 2.09 (s, 3H, CH_3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 158.4, 129.6 (2C), 129.4, 127.2, 121.0, 114.6 (2C), 63.7, 60.2, 20.9 ppm.

Octan 3-fenyloallilu



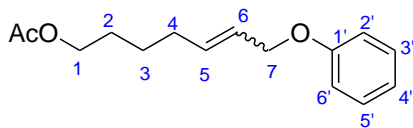
Do roztworu styrenu (1 mmol) i *Z*-1,4-diacetoksybut-2-enu (2 mmol) w CH₂Cl₂ (3 mL) dodano roztwór katalizatora **G2**, **H2**, **85**, **86**, **116** lub **117** (2.5 mol%) w CH₂Cl₂ (2 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 3 godziny. Produkt wyodrębniono za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan – octan etylu 20:1). Izomer E: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.27 (3m, 5H, H_{Ar}), 6.67 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H-3'), 6.30 (m, 1H, H-2'), 4.74 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, H-1'), 2.11 (s, 3H, CH₃) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 156.7, 129.3 (2C), 129.6, 126.9, 121.4, 117.2 (2C), 66.9, 20.5 ppm; Izomer Z: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.27 (3m, 5H, H_{Ar}), 6.67 (d, 1H, H-3'), 6.30 (m, 1H, H-2'), 4.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-1'), 2.11 (s, 3H, CH₃) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 156.7, 129.3 (2C), 129.6, 126.9, 121.4, 117.2 (2C), 61.2, 20.5 ppm.

Octan 7-acetoksyhept-2-enylu



Do roztworu octanu heksenylu (1 mmol) i *Z*-1,4-diacetoksybut-2-enu (2 mmol) w CH₂Cl₂ (3 mL) dodano roztwór katalizatora **G2**, **H2**, **85**, **86**, **116** lub **117** (2.5 mol%) w CH₂Cl₂ (2 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 3 godziny. Produkt wyodrębniono za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan – octan etylu 20:1). Izomer E: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.75 i 5.59 (2m, 2H, H-2, 3), 4.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1), 4.06 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-7), 2.11 (m, 2H, H-4), 2.06 i 2.04 (2s, 6H, CH₃), 1.63 (m, 2H, H-5), 1.46 (m, 2H, H-6) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 170.7, 135.6, 124.4, 65.0, 64.2, 31.7, 28.0, 25.2, 20.9, 20.8 ppm; Izomer Z: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.75 i 5.59 (2m, 2H, H-2, 3), 4.61 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1), 4.06 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-7), 2.11 (m, 2H, H-4), 2.06 i 2.04 (2s, 6H, CH₃), 1.63 (m, 2H, H-5), 1.46 (m, 2H, H-6) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 170.7, 135.6, 124.4, 64.2, 59.9, 31.7, 28.0, 25.2, 20.9, 20.8 ppm

Octan 7-fenoksyhept-5-enylu



Do roztworu octanu heksenylu (1 mmol) i alliloksybenzenu (1 mmol) w CH₂Cl₂ (8 mL, C=0.1 M) dodano roztwór katalizatora **G2**, **H2**, **85**, **86**, **116** lub **117** (2.5 mol%) w CH₂Cl₂ (2 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 3 godziny. Produkt wyodrębniono za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan – octan etylu 20:1). Izomer E: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 i 6.93 (2m, 5H,

H_{Ar}), 5.81 i 5.75 (2m, 2H, H-5, 6), 4.49 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, H-7), 4.07 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1), 2.14 (m, 2H, H-4), 2.06 (s, 3H, CH₃), 1.64 (m, 2H, H-3), 1.5 (m, 2H, H-2) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 158.3, 129.8, 129.7, 129.2, 127.0, 121.5, 114.9 (2C), 67.8, 64.2, 31.7, 28.6, 25.2, 20.6 ppm; Izomer Z: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 i 6.93 (2m, 5H, H_{Ar}), 5.81 i 5.75 (2m, 2H, H-5, 6), 4.59 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-7), 4.07 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1), 2.14 (m, 2H, H-4), 2.06 (s, 3H, CH₃), 1.64 (m, 2H, H-3), 1.5 (m, 2H, H-2) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 158.3, 129.8, 129.7, 129.2, 127.0, 121.5, 114.9 (2C), 64.2, 60.3, 31.7, 28.6, 25.2, 20.6 ppm.

Ester etylowy kwasu 4-decyloksybut-2-enoinowego

Do roztworu eteru allilowo-cykloheksyloвого (1 mmol) i akrylanu etylu (1 mmol) w CH₂Cl₂ (8 mL, C=0.1 M) dodano roztwór katalizatora **G2**, **H2** lub **85** (2.5 mol%)

w CH₂Cl₂ (2 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 40 °C przez 3 godziny. Produkt wyodrębiono za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan – octan etylu 20:1). Izomer E: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.83 (dt, $J = 15.7$ i 4.3 Hz, 1H, H-2), 5.94 (dt, $J = 15.7$ i 2.0 Hz, 1H, H-3), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, -COOCH₂CH₃), 3.99 (dd, $J = 4.4$ i 2.0 Hz, 2H, H-4), 3.33 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-1'), 1.47 (m, 2H, H-2'), 1.25-1.1 (m, 14H, H-3'-9'), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -COOCH₂CH₃), 0.75 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-10') ppm

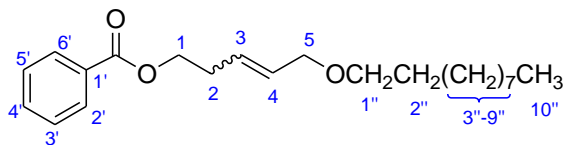
(4-Decyloksy-but-2-enyloksy)cykloheksan

Do roztworu eteru allilowo-cykloheksyloвого (1 mmol) i eteru allilowo-decyloвого (1 mmol) w CH₂Cl₂ (8 mL, C=0.1 M) dodano roztwór katalizatora **G2**, **H2**, **64**, **65**, **66**, **85** lub **86** (1 mol%) w CH₂Cl₂ (2 mL). Reakcję prowadzono

w temperaturze 40 °C (z wyjątkiem kompleksu **86**, gdzie temperatura reakcji wynosiła 20 °C) przez 3 godziny. Produkt wyodrębiono za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan – octan etylu 30:1). Izomer E: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.81 (s, 2H, H-2 i 3), 3.95 (dd, $J = 18.6$ i 1.6 Hz, 4H, H-1, 4), 3.41 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1''), 3.28 (m, 1H, H-1'), 1.90 (m, 2H, H-2'), 1.74 (m, 2H, H-3'), 1.55 (m, 3, H-2'', 5'), 1.26 (s, 19H, H-3''-9'', 4', 6', 5'), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-10'') ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 130.2, 129.0, 77.0, 70.8, 70.5, 67.8, 32.2, 31.9, 29.8, 29.6, 29.55, 29.5, 29.3, 26.2, 25.8, 24.2, 22.7, 14.0 ppm; Izomer Z: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.9-5.71 (m, 2H, H-2 i 3), 4.08 (dd, $J = 22.3$ i 4.9 Hz, 4H, H-1, 4), 3.41

(t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1''), 3.28 (m, 1H, H-1'), 1.90 (m, 2H, H-2'), 1.74 (m, 2H, H-3'), 1.55 (m, 3, H-2'', 5'), 1.26 (s, 19H, H-3''-9'', 4', 6', 5'), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-10'') ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 130.2, 129.0, 77.0, 67.8, 66.5, 63.4, 32.2, 31.9, 29.8, 29.6, 29.55, 29.5, 29.3, 26.2, 25.8, 24.2, 22.7, 14.0 ppm.

Benzoesan 5-decyloksypent-3-enylu

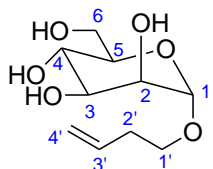


Do roztworu benzoesu but-3-enylu (1 mmol) i eteru allilowo-decyłowego (1 mmol) w CH_2Cl_2 (8 mL, $C=0.1$ M) dodano roztwór katalizatora

G2, H2, 64, 65, 66 lub **85** (1 mol%) w CH_2Cl_2 (2 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 40°C przez 3 godziny. Produkt wyodrębniono za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan – octan etylu 30:1). Izomer E: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05-7.42 (2m, 5H, H-2', 3', 4', 5', 6'), 5.75 (m, 2H, H-3, 4), 4.39 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1), 3.94 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H, H-5), 3.39 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1''), 2.56 (m, 2H, H-2), 1.56 (m, 2H, H-2''), 1.27 (s, 14H, H-3''-9''), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-10'') ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 132.8, 130.5, 129.8, 129.7, 128.5, 128.4, 128.3, 127.4, 73.2, 70.3, 66.3, 32.9, 32.5, 31.1, 30.3, 30.2, 30.1, 30.0, 26.6, 23.1, 14.0 ppm; Izomer Z: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05-7.42 (2m, 5H, H-2', 3', 4', 5', 6'), 5.75 (m, 2H, H-3, 4), 4.39 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1), 4.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-5), 3.39 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1''), 2.56 (m, 2H, H-2), 1.56 (m, 2H, H-2''), 1.27 (s, 14H, H-3''-9''), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-10'') ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 132.8, 130.5, 129.8, 129.7, 128.5, 128.4, 128.3, 127.4, 70.3, 65.4, 64.7, 32.9, 32.5, 31.1, 30.3, 30.2, 30.1, 30.0, 26.6, 23.1, 14.0 ppm.

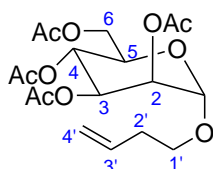
15. Zastosowanie nowych katalizatorów w syntezie glikokoniugatu tokoferolu

15.1. Synteza substratów do reakcji metatezy krzyżowej

1-But-3-enylo mannopiranozyd

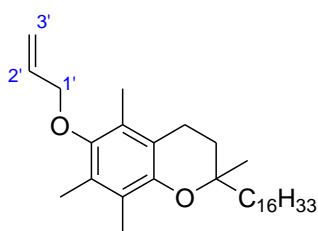
Do mieszaniny mannozy (1 g, 5.5 mmol) i alkoholu but-3-enylowego (0.7 mL, 8.25 mmol) dodano katalityczną ilość kwasu kamforosulfonowego (15 mg) i ogrzewano w temperaturze 90 °C – 100 °C przez 24 godziny.

Następnie dodano kroplę trietyloaminy, mieszaninę ostudzone, rozcieńczono octanem etylu (30 mL), przemyto wodą (2 x 30 mL), osuszono nad bezw. Mg_2SO_4 i odparowano. Produkt oczyszczono za pomocą DFC (CH_2Cl_2 : MeOH 95:5 – 90:1) i otrzymano 930 mg bezbarwnego oleju (W = 72%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.85 (m, 1H, H-3'), 5.10 (m, 2H, H-4'), 4.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1), 3.84-3.61 (m, 6H, H-2, 3, 4, 5, 6), 3.55 (2m, 2H, H-1'), 2.34 (q, 2H, H-2') ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 136.4, 116.9, 101.6, 74.5, 72.6, 72.1, 68.2, 68.0, 62.2, 33.7 ppm; IR (KBr) ν 3477, 1647, 1447, 1402, 1310, 1081, 1019, 913, 838 cm^{-1} .

1-But-3-enylo-2,3,4,6-tetra-O-acetylo- α -mannopiranozyd (138)

Do roztworu 1-but-3-enyl mannopiranozydu (702 mg, 3 mmol) w pirydynie (5 mL) dodano bezwodnik octowy (1.7 mL, 18 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po tym czasie dodano wodę (20 mL) i ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 20 mL).

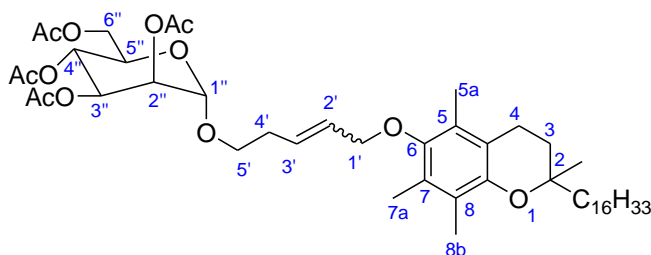
Warstwę organiczną przemyto wodą i rozc. HCl, osuszono nad bezw. Mg_2SO_4 i odparowano. Po chromatografii (chlerek metylenu – octan etylu 40:1) otrzymano 1.08 g bezbarwnego oleju (W = 90%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.79 (m, 1H, H-3'), 5.25 (m, 3H, H-2, 3, 4), 5.11 (m, 2H, H-4'), 4.82 (s, 1H, H-1), 4.35-4.13 (ddd, 2H, H-6), 4.0 (m, 1H, H-5), 3.70-3.56 (2m, 2H, H-1'), 2.35 (q, 2H, H-2'), 2.16, 2.10, 2.07 (4s, 12H, CH_3CO-) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.6, 170.0, 169.8, 169.7, 134.3, 117.1, 97.6, 69.7, 69.1, 68.5, 67.8, 66.2, 62.5, 33.7, 20.8, 20.7 ppm; IR ($CHCl_3$) ν 3029, 2928, 1748, 1643, 1432, 1371, 1231, 1137, 1085, 1050, 980, 921 cm^{-1} .

O-allilo- α -tokoferol (**139**)

Do roztworu α -tokoferolu (430 mg, 1 mmol) w suchym acetonie (5 mL) dodano bromek allilu (0.1 ml, 1.2 mmol) i węglan potasu (138 mg, 1 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia acetonu przez 10 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik, dodano chlorek metylenu (10 mL), przemyto wodą (2 x 20 mL)

i zateżono. Produkt oczyszczono za pomocą DFC (heksan - heksan: chloroform 90:1) i otrzymano 423 mg bezbarwnego oleju (W = 90%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.09 (m, 1H, H-2'), 5.49-5.22 (ddd, 2H, H-1'), 4.19 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, H-3'), 2.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-4), 2.18, 2.14, 2.09 (3s, 9H, H-5a, 7a, 8b), 1.79 (m, 2H, H-3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 148.3, 147.8, 134.5, 127.8, 125.8, 122.8, 117.4, 116.6, 74.7, 73.8, 40.1, 39.4, 37.6, 37.5, 37.4, 37.3, 32.8, 32.7, 31.3, 28.0, 24.8, 24.4, 23.9, 22.7, 22.6, 21.4, 20.7, 19.8, 19.7, 12.8, 12.0, 11.8 ppm; IR (CHCl_3) ν 3085, 2928, 2868, 1732, 1647, 1574, 1460, 1408, 1377, 1258, 1158, 1086, 1062, 994, 926 cm^{-1} .

15.2. Reakcja metatezy krzyżowej

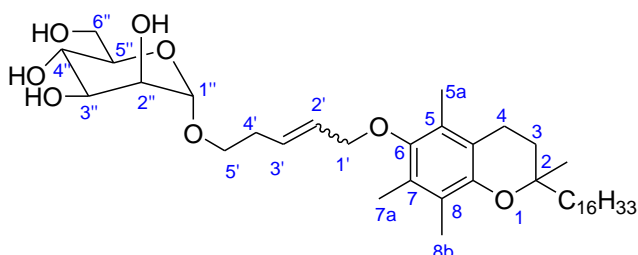
Acetylowany glikokonigat **140**

Do roztworu *O*-allilo- α -tokoferolu (**139**) (47 mg, 0.1 mmol) i 1-but-3-enylo-2,3,4,6-tetra-*O*-acetylo- α -mannopiranozydu (**138**) (40 mg, 0.1 mmol) w suchym CH_2Cl_2 (3 mL) dodano roztwór

katalizatora (5 mol%) w CH_2Cl_2 (1 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia przez godzinę i po tym czasie dodano kolejną porcję katalizatora (5 mol %) w CH_2Cl_2 (1 mL) i kontynuowano ogrzewanie przez 5 godzin. Po tym czasie dodano wodę (10 mL) i ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 10 mL). Warstwę organiczną przemyto wodą, osuszono nad bezw.. Mg_2SO_4 i odparowano. Po chromatografii (heksan – chloroform 10:9) otrzymano 44 mg jasnożółtego oleju (W = 52%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.86 (m, 2H, H-2', 3'), 5.38-5.25 (m, 3H, H-2'', 3'', 4''), 4.84 (s, 1H, H-1''), 4.31-4.10 (ddd, 2H, H-6''), 4.04 (m, 1H, H-5''), 3.76 i 3.57 (2m, 4H, H-1', 5'), 2.58 (t, 2H, H-4), 2.44 (m, 2H, H-4'), 2.16-2.0 (7s, 21H, 4 CH_3CO -, H-5a, 7a, 8b), 1.79 (m, 2H, H-3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 169.8, 169.6, 169.75, 148.2, 147.7, 129.1, 128.9, 127.7, 125.7, 122.6, 117.3,

97.5, 74.6, 73.1, 69.5, 69.0, 68.4, 67.6, 66.1, 62.3, 40.0, 39.2, 37.4, 37.3, 37.3, 37.2, 32.6, 32.5, 32.3, 31.1, 27.8, 24.7, 24.3, 23.7, 22.6, 22.5, 20.9, 20.7, 20.6, 20.5, 19.6, 19.5, 12.7, 11.9, 11.7 ppm; IR (CHCl₃) ν 2928, 1748, 1460, 1374, 1234, 1137, 1085, 1050 cm⁻¹. *Podano sygnały dla głównego izomeru.*

Glikokoniugat 141

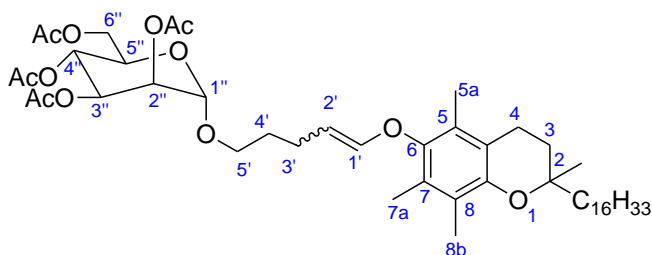


Do roztworu związku **140** (42 mg, 0.05 mmol) w suchym metanolu (5 mL) dodano KCN (5 mg). Reakcję prowadzono 24 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie dodano wodę (10 mL) i mieszaninę reakcyjną ekstrahowano

chlorkiem metylenu (3 x 10 mL). Po osuszeniu nad bezw. MgSO₄ i odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano chromatograficznie (octan etylu – metanol 10:1). Otrzymano 32 mg bezbarwnego oleju (W = 95%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.84 (m, 2H, H-2', 3'), 4.7 (d, J = 1.5 Hz, H-1''), 4.27-4.11 (dd, 2H, H-6''), 3.86-3.65 (m, 4H, H - 2'', 3'', 4'', 5''), 3.56 (m, 4H, H-1', 5'), 2.57 (m, 2H, H-4), 2.4 (m, 2H, H-4'), 2.13, 2.09, 2.04 (3s, 9H, H - 5a, 7a, 8b), 1.77 (m, 2H, H-3) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 149.0, 148.6, 131.3, 128.9, 128.2, 126.4, 123.3, 118.8, 101.1, 75.4, 74.3, 74.2, 72.2, 71.8, 68.2, 67.5, 62.5, 40.2, 40.1, 38.2, 38.1, 38.1, 38.0, 33.5, 33.4, 33.2, 32.3, 28.7, 25.5, 25.0, 23.8, 22.8, 22.7, 21.7, 21.2, 19.9, 19.8, 12.8, 11.9, 11.7 ppm; IR (CHCl₃) ν 3397, 2928, 2869, 1461, 1413, 1377, 1258, 1132, 1084, 1026, 974 cm⁻¹.

15.3. Reakcja tandemowa metatezy- izomeryzacji

Acetylowany glikokoniugat 142a

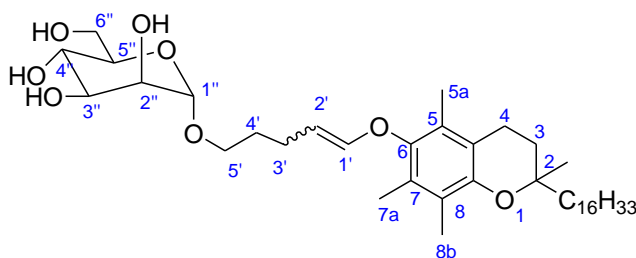


Do roztworu O-allilo-α-tokoferolu (**139**) (47 mg, 0.1 mmol) i-1-but-3-enylo-2,3,4,6-tetra-O-acetylo-α-mannopiranozydu (**138**) (40 mg, 0.1 mmol) w suchym toluenie (3 mL) dodano roztwór katalizatora (5 mol%) w toluenie (1 mL). Reakcję prowadzono

w temperaturze 40 °C przez godzinę i po tym czasie dodano kolejną porcję katalizatora (5 mol%) w toluenie (1 mL) i kontynuowano ogrzewanie przez 5 godzin. Po stwierdzeniu

całkowitej konwersji substratów podniesiono temperaturę reakcji do 110 °C i dodano NaBH₄ (4 mg, 0.1 mmol). Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodzono, przesączono i odparowano. W wyniku rozdzielania chromatograficznego (heksan – octan etylu 20:1) otrzymano 25 mg bezbarwnego oleju (W = 30%). Produkt jest mieszaniną izomerów *E* i *Z* oraz położenia wiązania podwójnego. W opisie widma uwzględniono sygnały pochodzące od izomeru położenia wiązania C=C występującego nadmiarze. Izomer *E*: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.34 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, H-1'), 5.37-5.26 (m, 3H, H-2'',3'',4''), 4.85 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-1''), 4.62 (m, 1H, H-2'), 4.31-4.12 (ddd, 2H, H-6''), 4.0 (m, 1H, H-5''), 3.68 i 3.45 (2m, 2H, H-5'), 2.58 (t, 2H, H-4), 2.18-2.0 (7s, 21 H, 4CH₃CO-, H-5a, 7a, 8b), 2.0 (m, 2H, H-3'), 1.81 (t, 2H, H-3), 1.61 (m, 2H, H-4') ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 170.0, 169.9, 169.7, 147.2, 146.1, 144.7, 127.5, 125.5, 122.8, 117.5, 104.4, 97.6, 74.9, 69.6, 69.1, 68.4, 67.7, 66.3, 62.5, 40.1, 40.0, 39.3, 37.5, 37.4, 37.3, 32.8, 32.7, 31.2, 30.0, 27.9, 24.8, 24.7, 24.4, 23.8, 22.7, 22.6, 21.0, 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 19.7, 19.6, 12.7, 11.8, 11.7 ppm; Izomer *Z*: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.92 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-1'), 5.37-5.26 (m, 3H, H-2'',3'',4''), 4.85 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, H-1''), 4.46 (q, 1H, H-2'), 4.31-4.12 (ddd, 2H, H-6''), 4.0 (m, 1H, H-5''), 3.78 i 3.57 (2m, 2H, H-5'), 2.58 (t, 2H, H-4), 2.36 (q, 2H, H-3'), 2.18-2.0 (7s, 21H, 4CH₃CO-, H-5a, 7a, 8b), 1.81 (t, 2H, H-3), 1.8 (m, 2H, H-4') ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 170.0, 169.8, 169.7, 147.2, 146.0, 144.7, 127.5, 125.5, 122.8, 117.5, 105.3, 97.7, 74.9, 69.6, 69.1, 68.4, 68.3, 62.5, 40.1, 40.0, 39.3, 37.5, 37.4, 37.3, 32.8, 32.7, 31.2, 31.0, 27.9, 24.8, 24.7, 23.8, 22.7, 22.6, 21.0, 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 19.7, 19.6, 12.7, 11.8, 11.7 ppm; IR (CHCl₃) ν 2928, 2869, 1748, 1457, 1374, 1232, 1138, 1086, 1050 cm⁻¹.

Glikokoniugat **143a**

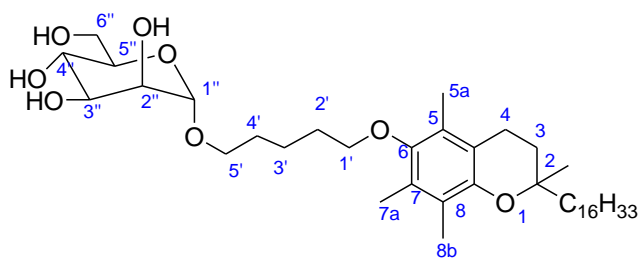


Powtórzono procedurę analogiczną jak dla glikokoniugatu **141** stosując acetylowany glikokoniat **142** (25 mg, 0.03 mmol) i KCN (2 mg). Po chromatografii (octan etylu – metanol 10:1) otrzymano 17 mg bezbarwnego oleju (W = 84%). Produkt

jest mieszaniną izomerów *E* i *Z* oraz położenia wiązania podwójnego. W opisie widma uwzględniono sygnały pochodzące od izomeru położenia wiązania C=C występującego w nadmiarze. Izomer *E*: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.35 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-1'), 4.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-1''), 4.52 (m, 1H, H-2'), 3.84-3.62 (m, 6H, H - 2'', 3'', 4'', 5'', 6''),

3.66 i 3.38 (2m, 2H, H-5'), 2.59 (m, 2H, H-4), 2.06, 2.06, 2.05 (3s, 9H, H - 5a, 7a, 8b), 2.0 (m, 2H, H-3'), 1.81 (m, 2H, H-3), 1.6 (m, 2H, H-4') ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 149.6, 148.8, 147.2, 128.4, 126.7, 123.8, 118.9, 105.8, 101.6, 76.0, 74.6, 72.7, 72.3, 68.6, 68.2, 62.9, 40.6, 40.5, 38.5, 38.5, 38.4, 38.3, 38.2, 33.9, 33.8, 30.8, 29.2, 25.9, 25.4, 24.9, 24.2, 23.1, 23.0, 21.7, 21.5, 20.2, 20.1, 13.1, 12.1, 12.0 ppm; Izomer Z: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.88 (d, $J = 6.2$ Hz, H-1'), 4.71 (d, $J = 1.6$ Hz, H-1''), 4.48 (q, 1H, H-2'), 3.84-3.62 (m, 6H, H - 2'', 3'', 4'', 5'', 6''), 3.71 i 3.52 (2H, 2m, H-5'), 2.59 (m, 2H, H-4), 2.3 (m, 2H, H-3'), 2.06, 2.06, 2.05 (3s, 9H, H - 5a, 7a, 8b), 1.81 (t, 2H, H-3), 1.8 (2H, m, H-4') ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 149.6, 148.8, 147.0, 128.4, 126.7, 123.8, 118.9, 106.8, 101.6, 76.0, 74.6, 72.7, 72.3, 68.6, 67.7, 62.9, 40.6, 40.5, 38.5, 38.4, 38.3, 38.2, 33.9, 33.8, 31.5, 30.8, 29.2, 25.9, 25.4, 24.2, 23.1, 23.0, 21.7, 21.5, 20.2, 20.1, 13.1, 12.1, 12.0 ppm; IR (CHCl_3) ν 3382, 2928, 1658, 1461, 1413, 1379, 1253, 1136, 1092 cm^{-1} .

Glikokoniugat tokoferolu 144



Do roztworu glikokonigatu **143** (17 mg, 0.025 mmol) w octanie etylu dodano 10% Pd/C (2 mg) i przepuszczano strumień H_2 przez mieszaninę reakcyjną przez 12 godzin. Następnie przesączono przez warstwę celitu i zateżono na wyparce.

W wyniku rozdziálu chromatograficznego (octan etylu – metanol 10:1) otrzymano 15 mg bezbarwnego oleju ($W = 88\%$). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.77 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1''), 3.84-3.61 (m, 6H, H-2'', 3'', 4'', 5'', 6''), 3.55 i 3.48 (2m, 4H, H-1', 5'), 2.61 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, H-4), 2.16, 2.12, 2.06 (3s, 9H, H - 5a, 7a, 8b) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 148.1, 147.5, 127.2, 125.4, 122.3, 117.4, 106.8, 100.2, 74.1, 73.2, 71.3, 70.9, 67.2, 72.5, 67.0, 61.9, 39.2, 39.1, 37.1, 37.0, 36.9, 36.8, 32.5, 32.4, 31.4, 29.7, 29.2, 27.7, 24.5, 24.0, 22.8, 22.7, 21.7, 21.6, 20.6, 20.2, 18.8, 18.7, 11.6, 10.7, 10.6 ppm; IR (CHCl_3) ν 3397, 2928, 2869, 1460, 1415, 1379, 1258, 1132, 1087, 1062, 1027 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 678, 516, 430, 251, 165, 69, 43.

Podziękowania

- pani dr Alinie T. Dubis za wykonanie widm IR
- pani mgr Barbarze Lachowskiej za wykonanie widm ^1H i ^{13}C NMR
- panu dr Leszkowi Siergiejczykowi za wykonanie widm ^1H i ^{13}C NMR oraz korelacji COSY, HSQC i HMBC
- panu dr Krzysztofowi Brzezińskiemu za wykonanie rentgenostruktury katalizatora **117**

Część badań zawartych w niniejszej pracy była finansowana z grantu NCN realizowanego zgodnie z umową nr UMO-2011/02/A/ST5/00459 pt. „Zastosowanie metatezy olefin w chemii produktów naturalnych”.

Bibliografia

- [1] <http://www.nobelprize.org>.
- [2] T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.
- [3] W. L. Truett, D. R. Johnson, M. Robinson, B. A. Montague, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2337.
- [4] N. Calderon, *Chem. Eng. News* **1967**, *45*, 51.
- [5] G. Natta, G. Dall'Asta, G. Mazzanti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 224.
- [6] R. L. Banks, G. C. Bailey, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1964**, *3*, 170.
- [7] J. C. Mol, K. J. Ivin, *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, London, **1997**.
- [8] Y. Chauvin, J. L. Herisson, *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.
- [9] C. Pietraszuk, *Wiad. Chem.* **2005**, *56*, 405.
- [10] C. J. Schaverien, J. C. Dewan, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2771.
- [11] R. R. Schrock, J. Feldman, L. Cannizzo, R. H. Grubbs, *Macromolecules* **1987**, *20*, 1169.
- [12] R. R. Schrock, R. T. DePue, J. Feldman, C. J. Schaverien, J. C. Dewan, A. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1423.
- [13] R. R. Schrock, R. T. DePue, J. Feldman, K. B. Yap, D. C. Yang, W. M. Davis, L. Y. Park, M. DiMare, M. Schofield, J. Anhaus, E. Walborsky, E. Evitt, C. Krüger, P. Betz, *Organometallics* **1990**, *9*, 2262.
- [14] J. S. Murdzek, R. R. Schrock, *Organometallics* **1987**, *6*, 1373.
- [15] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990** *112*, 3875.
- [16] G. Bazan, E. Khosravi, R. 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.
- [17] G. C. Bazan, J. H. Oskam, H.-N. Cho, L. Y. Park, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6899.
- [18] G. Natta, G. Dall'Asta, L. Porri, *Makromol. Chem.* **1965**, *81*, 253.
- [19] M. A. Hillmyer, C. Lepetit, D. V. McGrath, B. M. Novak, R. H. Grubbs, *Macromolecules* **1992**, *25* 3345.
- [20] D. V. McGrath, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3611.
- [21] S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.
- [22] S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858.
- [23] E. L. Dias, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887.
- [24] M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543.
- [25] M. S. Sanford, M. Ulman, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749.
- [26] C. Adlhart, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3496.
- [27] G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7545.
- [28] R. H. Grubbs, *Handbook of Metathesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2003**.
- [29] M. Buchmeiser, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1565.
- [30] U. Frenzel, O. Nuyken, *J. Pol. Sci., Pol. Chem.* **2002**, *40*, 2895.
- [31] D. L. Boger, J. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8515.
- [32] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039.
- [33] P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.
- [34] H. E. Blackwell, D. J. O'Leary, A. K. Chatterjee, R. A. Washenfelder, D. A. Bussmann, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *122*, 58.
- [35] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.
- [36] M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247.
- [37] N. Ledoux, B. Allaert, S. Pattyn, H. V. Mierde, C. Vercaemst, F. Verpoort, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4654.
- [38] 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.
- [39] J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674.

- [40] A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236.
- [41] L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787.
- [42] A. Briot, M. Bujard, V. Gouverneur, S. P. Nolan, C. Mioskowski, *Org. Lett.* **2000**, *65*, 2204.
- [43] A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204.
- [44] C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2903.
- [45] S. BouzBouz, R. Simmons, J. Cossy, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3465.
- [46] A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783.
- [47] A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318.
- [48] J. P. A. Harrity, M. S. Visser, J. D. Gleason, Hoveyda A. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1488.
- [49] 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.
- [50] J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791.
- [51] S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.
- [52] S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973.
- [53] M. Bieniek, A. Michrowska, Ł. Gułajski, K. Grela, *Organometallics* **2007**, *26*, 1096.
- [54] M. Arisawa, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1099.
- [55] J. Morzycki, *Steroids* **2011**, *76*, 949.
- [56] J. Prunet, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3634.
- [57] T. Vorfalt, K. J. Wannowius, V. Thiel, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12312.
- [58] M. Gatti, L. Vieille-Petit, X. Luan, R. Mariz, E. Drinkel, A. Linden, R. Dorta, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9498.
- [59] K. M. Kuhn, J.-B. Bourg, C. K. Chung, S. C. Virgil, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5313.
- [60] T. Vorfalt, K. J. Wannowius, H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5533.
- [61] I. W. Ashworth, I. H. Hillier, D. J. Nelson, J. M. Percy, M. A. Vincent, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5428.
- [62] O. R. Thiel, M. Hendann, K. J. Wannowius, H. Plenio, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1104.
- [63] F. Nunez-Zarur, X. Solans-Monfort, L. Rodriuez-Santiago, M. Sodupe, *Organometallics* **2012**, *31*, 4203.
- [64] D. J. Nelson, P. Queval, M. Rouen, M. Magrez, L. Toupet, F. Caijo, E. Borre, I. Laurent, C. Crevisy, O. Basle, M. Mauduit, J. M. Percy, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 259.
- [65] T. Ritter, A. Hejl, A. G. Wenzel, T. W. Funk, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2006**, *25*, 5740.
- [66] M. Ulman, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1999**, *54*, 7202.
- [67] E. Colacino, J. Martinez, F. Lamaty, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 726.
- [68] J. W. Hendron, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 1281.
- [69] C. Samojłowicz, M. Bieniek, K. Grela, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708.
- [70] G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746.
- [71] H. Clavier, K. Grela, A. Kirshing, M. Maudit, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6786.
- [72] F. C. Curchay, J. C. Sworen, K. B. Wagener, *Macromolecules* **2003**, *36*, 8231.
- [73] J. M. Berlin, K. Campbell, T. Ritter, T. W. Funk, A. Chlenov, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1339.
- [74] I. C. Stewart, T. Ung, A. A. Pletnev, J. M. Berlin, R. H. Grubbs, Y. Schrodi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589.
- [75] I. C. Stewart, C. J. Douglas, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 441.
- [76] T. Ritter, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11768.
- [77] S. L. Balof, S. J. PPool, N. J. Berger, E. J. Valente, A. M. Shiller, H.-J. Schanz, *Dalton Trans.* **2008**, 5791.

- [78] S. L. Balof, B. Yu, A. B. Lowe, Y. Ling, Y. Zhang, H.-J. Schanz, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1717.
- [79] C. K. Chung, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2693.
- [80] K. Vehlow, S. Gessler, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8082.
- [81] K. Weigl, K. Köhler, S. Dechert, F. Meyer, *Organometallics* **2005**, *24*, 4049.
- [82] N. Ledoux, A. Linden, B. Allaert, H. V. Mierde, F. Verpoort, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1692.
- [83] K. Vehlow, S. Maechling, S. Blechert, *Organometallics* **2006**, *25*, 25.
- [84] G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2007**, *26*, 2469.
- [85] J. M. Yun, E. R., R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *23*, 4172.
- [86] G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2234.
- [87] J. P. Moerdyk, C. W. Bielawski, *Organometallics* **2011**, *30*, 2278.
- [88] H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 794.
- [89] H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2403.
- [90] S. Maechling, M. Zaja, S. Blechert, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1413.
- [91] K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038.
- [92] B. J. Albert, A. Sivaramakrishnan, T. Naka, K. Koide, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2792.
- [93] S. M. Goldup, C. J. Pilkington, A. J. P. White, A. Burton, A. G. M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6185.
- [94] M. Bieniek, A. Michrowska, D. L. Usanov, K. Grela, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 806.
- [95] Ł. Gułajski, A. Michrowska, R. Bujok, K. Grela, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *254*, 118.
- [96] D. Rix, F. Caijo, I. Laurent, F. Boeda, H. Clavier, S. P. Nolan, M. Mauduit, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4225.
- [97] M. Bieniek, R. Bujok, M. Cabaj, N. Lugan, G. Lavigne, D. Arlt, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13652.
- [98] R. Gawin, A. Makal, K. Woźniak, M. Mauduit, K. Grela, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7206.
- [99] P. Kos, R. Savko, H. Plenio, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 439.
- [100] M. Barbasiewicz, A. Szadkowska, A. Makal, K. Jarzemska, K. Woźniak, K. Grela, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9330.
- [101] M. Barbasiewicz, K. Grudzień, M. Malinska, *Organometallics* **2012**, *31*, 3171.
- [102] A. B-Asuly, E. Tzur, C. E. Diesendruck, M. Sigalov, I. Goldberg, N. G. Lemcoff, *Organometallics* **2008**, *27*, 811.
- [103] T. Kost, M. Sigalov, I. Goldberg, A. Ben-Asuly, N. G. Lemcoff, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2200.
- [104] A. Szadkowska, A. Makal, K. Woźniak, R. Kadyrov, K. Grela, *Organometallics* **2009**, *28*, 2693.
- [105] T. Ung, A. Hejl, R. H. Grubbs, Y. Schrodi, *Organometallics* **2004**, *23*, 5399.
- [106] M. Barbasiewicz, A. Szadkowska, R. Bujok, K. Grela, *Organometallics* **2006**, *25*, 3599.
- [107] A. Hejl, M. W. Day, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2006**, *25*, 6149.
- [108] C. Slugovc, D. Burtscher, F. Stelzer, K. Mereiter, *Organometallics* **2005**, *24*, 2255.
- [109] T. Wdowik, C. Samojłowicz, M. Jawiczuk, M. Malinska, K. Woźniak, K. Grela, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 674.
- [110] K. Grudzień, M. Malinska, M. Barbasiewicz, *Organometallics* **2012**, *31*, 3636.
- [111] M. Bieniek, R. Bujok, H. Stębowska, A. Jacobi, R. Hagenkötter, D. Arlt, K. Jarzemska, A. Makal, K. Woźniak, K. Grela, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5289.
- [112] M. M. Flook, A. J. Jiang, R. R. Schrock, P. Muller, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7962.
- [113] P. Teo, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2010**, *29*, 6045.
- [114] M. Jović, S. Torker, P. Chen, *Organometallics* **2011**, *30*, 3971.
- [115] K. Endo, R. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8525.
- [116] B. Keitz, K. Endo, M. Herbert, R. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9686.
- [117] B. Keitz, A. Federov, R. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2040.
- [118] B. Keitz, K. Endo, P. Patel, M. Herbert, R. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 693.

- [119] M. B. Herbert, V. M. Marx, R. L. Pederson, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 310.
- [120] V. M. Marx, M. B. Herbert, B. K. Keitz, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 94.
- [121] L. E. Rosebrugh, M. B. Herbert, V. M. Marx, B. K. Keitz, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1276.
- [122] Y. Dang, Z.-X. Wang, X. Wang, *Organometallics* **2012**, *31*, 7222.
- [123] P. Liu, X. Xu, X. Dong, B. Keitz, M. Herbert, R. Grubbs, K. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1464.
- [124] R. K. M. Khan, R. V. O'Brien, S. Torker, B. Li, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12774.
- [125] G. Occhipinti, F. R. Hansen, K. W. Törnroos, V. R. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3331.
- [126] F. Carey, R. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry 5th Ed.*, **2007**.
- [127] O. Kühl, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 592.
- [128] A. J. III Arduengo, R. H. V. Dias, D. A. Dixon, R. L. Harlow, W. T. Klooster, T. F. Koetzle, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6812.
- [129] J. Clyden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, Oxford University Press, Nowy Jork, **2001**.
- [130] S. Diez-Gonzalez, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612.
- [131] A. J. III Arduengo, J. C. Calabrese, F. Davidson, H. V. R. Dias, J. R. Goerlich, R. Krafczyk, W. J. Marshall, M. Tamm, R. Schmutzler, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2348.
- [132] M. Kuriyama, R. Shimazawa, R. Shirai, *Tetrahedron* **2007** *63*, 9393.
- [133] O. Holloczki, P. Terleczyk, T. Szieberth, G. Mourgas, D. Gudat, L. Nyulaszi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 780.
- [134] M. C. Jahnke, E. Hahn, *N-Heterocyclic Carbenes: From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools.*, Royal Society of Chemistry, **2011**.
- [135] A. J. III Arduengo, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913.
- [136] H. W. Wanzlick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 75.
- [137] A. J. III Arduengo, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11027.
- [138] D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1021.
- [139] A. J. III Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.
- [140] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.
- [141] W. Kirmse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1767.
- [142] R. W. Alder, P. R. Allen, S. J. Williams, *Chem. Commun.* **1995**, 1267.
- [143] W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2162.
- [144] N. Kuhn, T. Kratz, *Synthesis* **1993**, 561.
- [145] M. K. Denk, A. Thadani, K. Hatano, A. J. Lough, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2607.
- [146] A. J. III Arduengo, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530.
- [147] R. W. Alder, M. E. Blake, C. Bortolotti, S. Bufali, C. P. Butts, E. Linehan, J. M. Oliva, A. G. Orpen, M. J. Quayle, *Chem. Commun.* **1999**, 241.
- [148] L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Laponnaz, V. Cesar, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2705.
- [149] L. Delaude, M. Hans, S. Chowdhury, *Org. Synth.* **2010**, *87*, 77.
- [150] A. J. III Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523.
- [151] L. Deladue, M. Szypa, A. Demonceau, A. F. Noels, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 749.
- [152] E. A. B. Kantchev, J. Y. Ying, *Organometallics* **2009**, *28*, 289.
- [153] S. Leuthäusser, V. Schmidts, C. M. Thiele, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5465.
- [154] M. Hans, L. Delaude, *Org. Synth.* **2010**, *87*, 77.
- [155] O. Winkelmann, C. Näther, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 981.
- [156] O. Winkelmann, D. Linder, J. Lacour, C. Näther, L. Ulrich, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3687.
- [157] A. Paczal, A. C. Bényei, A. Kotschy, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5969.
- [158] A. J. III Arduengo, *U.S. Patent* **1991**, nr 5077414.
- [159] B. A. B. Prasad, S. R. Gilbertson, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3710.
- [160] K. M. Kuhn, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2075.

- [161] X. Sauvage, A. Demonceau, L. Delaude, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2031.
- [162] M. v. Fèvre, P. Coupillaud, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, J. Vignolle, D. Taton, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10135.
- [163] G. W. Nyce, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4073.
- [164] A. P. Blum, T. Ritter, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2007**, 26, 2122.
- [165] L.-A. Schaper, K. Ofele, R. Kadyrov, B. Bechlars, M. Drees, M. Cokoja, W. A. Herrmann, F. E. Kuhn, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3857.
- [166] F. Wang, L. Liu, W. Wang, S. Li, M. Shi, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256, 804.
- [167] P. de Fremont, N. Marion, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 862.
- [168] D. J. Nelson, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, doi: 10.1039/c3cs60146c.
- [169] J. Louie, R. H. Grubbs, *Chem. Commun.* **2000**, 1479.
- [170] X. Wang, S. Liu, L.-H. Weng, G.-X. Jin, *Organometallics* **2006**, 25, 3565.
- [171] H. M. Sun, Q. Shao, D. M. Hu, W. F. Li, Q. Shen, Y. Zhang, *Organometallics* **2005**, 24, 331.
- [172] S. Kuhl, R. Schneider, Y. Fort, *Organometallics* **2003**, 22, 4184.
- [173] S. M. Viciu, G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Organometallics* **2001**, 20, 3607.
- [174] M. J. Schultz, S. S. Hamilton, D. R. Jensen, M. S. Sigman, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3343.
- [175] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.
- [176] O. Caulembier, A. P. Dove, R. C. Pratt, A. C. Sentman, D. A. Culkin, L. Mespoulite, P. Dubois, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4964.
- [177] D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1743.
- [178] R. U. Braun, K. Zeitler, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3297.
- [179] E. F. Connor, G. W. Nyce, M. Myers, A. Möck, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 914.
- [180] H. Zhou, E. J. Campbell, S. T. Nguyen, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2229.
- [181] G. A. Grasa, R. M. Kissling, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3583.
- [182] G. W. Nyce, J. A. Lamboy, E. F. Connor, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3587.
- [183] V. Cesar, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 619.
- [184] W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2371.
- [185] H. M. Lee, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2053.
- [186] N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3805.
- [187] R. A. Batey, M. Shen, A. J. Lough, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1411.
- [188] T. Weskamp, V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 585, 348.
- [189] P. Nun, J. Martinez, F. Lamaty, *Synlett* **2009**, 1761.
- [190] K. M. Hindi, M. J. Panzner, C. A. Tessier, C. L. Canzon, W. J. Youngs, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3859.
- [191] M. Knaś, P. Wałęjko, J. Maj, A. Hryniewicka, S. Witkowski, M. Borzym-Kluczyk, D. Dudzik, K. Zwierz, *Toxicol. Mech. Meth.* **2008**, 18, 491.
- [192] M. Knaś, P. Wałęjko, J. Maj, A. Hryniewicka, S. Witkowski, S. Szajda, D. Dudzik, K. Zwierz, *E&C Hepatology* **2006**, 2, 51.
- [193] P. Wałęjko, T. Żołek, S. Witkowski, I. Wawer, *Mol. Phys. Rep.* **2001**, 33, 70.
- [194] S. Witkowski, A. Markowska, P. Wałęjko, *Pol. J. Chem.* **1997**, 71, 449.
- [195] G. W. Burton, T. Doba, E. J. Gabe, L. Hughes, F. L. Lee, L. Prasad, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7053.
- [196] G. W. Burton, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 194.
- [197] W. H. Mills, I. G. Nixon, *J. Chem. Soc.* **1930**, 2510.
- [198] T. Rosenau, G. Ebner, A. Stanger, S. Perl, L. Nuri, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 280.
- [199] S. Witkowski, J. Popławski, *Pol. J. Chem.* **1985**, 59, 93.
- [200] S. Witkowski, *Praca Doktorska, Uniwersytet Warszawski* **1986**.
- [201] Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885.
- [202] L. I. Smith, H. E. Ungnade, H. H. Hoehn, S. Wawzonek, *J. Org. Chem.* **1939**, 4, 311.
- [203] D. B. McCormick, L. D. Wright, in *Methods in Enzymology, Vol. XVIII* (Ed.: N. Y. a. L. Academic Press), **1971**, 290.
- [204] F. M. Dean, D. A. Matkin, M. O. A. Orabi, *J.C.S. Perkin I* **1981**, 1437.

- [205] M. Zaja, S. J. Connon, A. M. Dunne, M. Rivard, N. Buschmann, J. Jiricek, S. Blechert, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6545.
- [206] A. Michrowska, *Praca Doktorska, PAN* **2005**.
- [207] W. Danikiewicz,
http://www.icho.edu.pl/materialy_do_wykladow/witold_danikiewicz/Wyklad_11-12_PDF.pdf.
- [208] J. J. Van Veldhuizen, D. G. Gillingham, S. B. Garber, O. Kataoka, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502.
- [209] L. F. Lindoy, G. U. Meehan, N. Svenstrup, *Synthesis* **1998**, 1029.
- [210] S. Chang, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 864.
- [211] W. A. L. van Otterlo, E. L. Ngidi, S. Kuzvidza, G. L. Morgans, S. S. Moleele, C. B. de Koning, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9996.
- [212] G. Guillaumet, M. A. Neirabeyen, R. Koussini, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 783.
- [213] M.-C. Yan, Y.-J. Jang, C.-F. Yao, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2717.
- [214] I. Beadham, J. Micklefield, *Curr. Org. Syn.* **2005**, *2*, 231.
- [215] R. C. Hartley, J. Li, C. A. Main, G. J. McKiernan, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4825.
- [216] J. F. Payack, D. L. Hughes, D. Cai, I. F. Cottrell, T. R. Verhoeven, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 19.
- [217] N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392.
- [218] T. Okazae, J. Hibino, K. Takai, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2409.
- [219] J. Villieras, P. Perriot, J. F. Normanti, *Synthesis* **1979**, 502.
- [220] K. Takai, Y. Hotta, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *27*, 2417.
- [221] G. Pohnert, W. Boland, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 13681.
- [222] M. Lukasiewicz, D. Bogdal, S. Bednarz, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9440.
- [223] A. P. Bashall, J. F. Collins, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *40*, 3489.
- [224] J. H. Clask, H. L. Holland, M. J. M., *Tetrahedron Lett.* **1976**, *38*, 3361.
- [225] M. Barbasiewicz, M. Bieniek, A. Michrowska, A. Szadkowska, A. Makal, K. Woźniak, K. Grela, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 193.
- [226] M. Matsugi, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1636.
- [227] C. E. Diesendruck, E. Tzur, N. G. Lemcoff, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4185.
- [228] T. R. Belderrain, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1997**, *16*, 4001.
- [229] J. Wolf, W. Stüer, C. Grünwald, H. Wemer, P. Schwab, M. Schulz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1124.
- [230] T. E. Wilhelm, T. R. Belderrain, S. N. Brown, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1997**, *16*, 3867.
- [231] C. Grünwald, O. Gevert, J. Wolf, P. Gonzalez Herrero, H. Werner, *Organometallics* **1996**, *15*, 1960.
- [232] J. Wolf, W. Stüer, C. Grünwald, O. Gevert, M. Laubender, H. Werner, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1827.
- [233] S. P. Hallman, B. R. McGarvey, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 3143.
- [234] P. R. Hoffman, K. G. Caulton, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4221.
- [235] H. Katayama, F. Ozawa, *Organometallics* **1998**, *17*, 5190.
- [236] P. A. van der Schaaf, R. Kolly, A. Hafner, *Chem. Commun.* **2000**, 1045.
- [237] K. J. Harlow, A. F. Hill, J. D. E. T. Wilton-Ely, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 285.
- [238] R. Dorta, R. A. Kelly III, S. P. Nolan, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 917.
- [239] D. Amoroso, J. L. Snelgrove, J. C. Conrad, S. D. Drouin, G. P. A. Yap, D. E. Fogg, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 757.
- [240] S. P. Hallman, T. A. Stephenson, G. Wilkinson, *Inorg. Synth.* **1970**, *12*, 237.
- [241] I. Pri-Bar, O. Buchman, H. Schumann, H. J. Kroth, J. Blum, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4418.
- [242] D. B. Dell'Amico, F. Calderazzo, U. Englert, L. Labella, F. Marchetti, M. Specos, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3938.
- [243] M. B. Dinger, P. Nieczypor, J. C. Mol, *Organometallics* **2003**, *22*, 5291.
- [244] M. Lichtenheldt, D. Wang, K. Vehlow, I. Reinhardt, C. Kühnel, U. Decker, S. Blechert, M. R. Buchmeiser, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9451.
- [245] R. Adams, H. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2859.
- [246] D. Habibi, M. A. Zolfigol, M. Shiri, A. Sedaghat, *S. Afr. J. Chem.* **2006**, *59*, 93.
- [247] S. Eguchi, K. Yamashita, M. Y., A. Kakehil, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4006.
- [248] F. D. Bellamy, K. Ou, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839.

- [249] E. Bayer, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2325.
- [250] I. Murase, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1959**, *32*, 827.
- [251] M. Yoshifuji, R. Nagase, I. Naoki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 873.
- [252] A. Vogel, *Preparatyka Organiczna*, Wydanie III zmienione ed., WNT, Warszawa, **2006**.
- [253] G. Berube, D. Rabouin, V. Perron, B. N'Zemba, R.-C. Gaudreault, S. Parent, E. Asselin, *Steroids* **2006**, *71*, 911.
- [254] P. Singh, R. K. Verma, M. S. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3818.
- [255] H. Shargi, K. Nicknam, M. Pooyan, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6057.
- [256] C. F. Lane, *Synthesis* **1975**, 135.
- [257] A. S. Kearney, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1996**, *19*, 225.
- [258] Y. Wu, P. Ahlberg, *Synthesis* **1994**, 463.
- [259] R. Appel, H.-D. Wihler, *Chem. Ber.* **1979**, *109*, 3446.
- [260] U. E. Udodong, C. Srinivas Rao, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4713.
- [261] J. Gigg, R. Gigg, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 82.
- [262] R. E. Ireland, D. W. Norbeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3279.
- [263] T. J. Prosser, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1701.
- [264] S. Krompiec, M. Pigulla, T. Bieg, W. Szczepankiewicz, N. Kuźnik, M. Krompiec, M. Kubicki, *J. Mol. Catal. A* **2002**, 189 169.
- [265] S. Krompiec, N. Kuźnik, R. Penczek, J. Rzepa, J. Mrowiec-Białoń, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *219*, 29.
- [266] J. C. Sworen, J. H. Pawlow, W. Case, J. Lever, K. B. Wagener, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *194*, 69.
- [267] C. Cadot, P. I. Dalko, J. Cossy, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1839.
- [268] Y. Zeng, J. Ning, F. Kong, *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 307.
- [269] E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3224.
- [270] R. K. Uhrigh, M. A. Picard, K. Beyreuter, M. Wiesler, *Carbohydr. Res.* **2000**, 352, 72.
- [271] H. A. J. Careless, D. J. Haywood, *J.C.S. Chem. Comm.* **1980**, 980.
- [272] M. Ishizaki, M. Yamada, S. Watanabe, O. Hoshino, K. Nishitani, M. Hayashida, A. Tanaka, H. Hara, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7973.
- [273] A. E. Sutton, B. A. Seigal, D. F. Finnegan, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1339.
- [274] B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 816.
- [275] B. Schmidt, *Chem. Commun.* **2004**, 742.
- [276] B. Schmidt, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7672.
- [277] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A* **2008**, *64*, 112.
- [278] D. F. Taber, K. J. Frankowski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6047.
- [279] T. W. Funk, J. M. Berlin, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840.
- [280] 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.