

Uniwersytet Warszawski Wydział chemii

> Łukasz Grzesiński 374384

Rozwój stereoretentywnych katalizatorów rutenowych poprzez modyfikacje chelatujących ligandów diannionowych oraz ligandów karbenowych

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne

> Praca wykonana pod kierunkiem Prof. Dr. hab. Inż. Karola Greli Zakład Chemii Organicznej i Technologii Chemicznej

Warszawa, czerwiec, 2024

Oświadczenie kierującego pracą

Oświadczam, że niniejsza praca została przygotowana pod moim kierunkiem i stwierdzam, że spełnia ona warunki do przedstawienia jej w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk chemicznych w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne.

Data

Podpis kierującego pracą

Oświadczenie autora pracy

Świadom odpowiedzialności prawnej oświadczam, że niniejsza rozprawa doktorska została napisana przeze mnie samodzielnie i nie zawiera treści uzyskanych w sposób niezgodny z obowiązującymi przepisami.

Oświadczam również, że przedstawiona praca nie była wcześniej przedmiotem procedur związanych z uzyskaniem stopnia doktora w innej jednostce.

Oświadczam ponadto, że niniejsza wersja pracy jest identyczna z załączoną wersją elektroniczną.

Podpis autora pracy

Data

Słowa kluczowe

Metateza olefin, ruten, stereoretentywny, siarka, chinoksalina, karben, ligand, alkiliden, izomer, selektywność

Tytuł pracy w języku angielskim/polskim

Development of stereoretentive ruthenium catalysts by modifications of chelating dianion ligands and carbene ligands

Streszczenie języku polskim

W niniejszej dysertacji poruszono tematykę rozwoju szczególnej kategorii katalizatorów metatezy jakimi są rutenowe katalizatory stereoretentywne. W części literaturowej pokrótce opisano rys historyczny oraz główne grupy katalizatorów metatezy zawierających najpopularniejsze metale wykorzystywane w tej dziedzinie (ruten oraz molibden), zaczynając od pierwszych rozwiązań jakimi były katalizatory Schrocka oraz Grubbsa I generacji oraz ich ewolucję do katalizatorów stosowanych obecnie. Szczególną uwagę poświęcono zagadnieniu selektywności procesu w kontekście proporcji izomerów *Z* oraz *E* w otrzymanym produkcie, poprzez analizę mechanizmu rządzącego ich dystrybucją, oraz przedstawieniem go na przykładach katalizatorów *Z*-selektywnych opartych o ruten i molibden. Stanowiły one tło dla wytłumaczenia fenomenu katalizatorów stereoretentywnych, które poza przekształcaniem olefin z wiązaniem podwójnym o konfiguracji *Z* w produkty o tej samej geometrii, jako pierwsze pozwalają na selektywne otrzymywanie *E*-produktów za pomocą katalizatora opartego o ruten. Opisany został również aktualny stan wiedzy w ich tematyce, zawierający najnowsze koncepcje, rozwiązania, ograniczenia oraz możliwości aplikacyjne tej klasy katalizatorów.

W części poświęconej badaniom własnym, podjęto próby udoskonalenia katalizatorów stereoretentywnych poprzez modyfikacje ligandów karbenowych, co doprowadziło do niespodziewanych rezultatów, a także podjęto próby wytłumaczenia ich nietypowej aktywności. Przedstawiono również koncepcję nowego liganda ditiolowego, którego struktura powinna przeciwdziałać znanej ścieżce rozpadu badanej klasy katalizatorów. Został on następnie wykorzystany do syntezy katalizatora rutenowego użytego w znanych typach reakcji wykorzystujących typowe związki modelowe, jak również w zastosowaniach specjalistycznych takich jak synteza oraz modyfikacje związków biologicznie czynnych, czy synteza makrocyklicznych związków zapachowych. Badany katalizator został również poddany analizie krystalograficznej oraz badaniom metodami DFT celem potwierdzenia założeń przyjętych w fazie jego projektowania.

Streszczenie w języku angielskim

In this dissertation, the focus is on the development of a particular category of metathesis catalysts known as stereoretentive ruthenium catalysts. The literature review briefly outlines the historical background and the main groups of metathesis catalysts containing the most popular metals used in this field (ruthenium and molybdenum), starting from the first solutions such as Schrock's catalysts and first-generation Grubbs catalysts, and their evolution to the complexes used today. Particular attention was paid to the issue of process selectivity in the context of the proportion of *Z*- and *E*-isomers in the product obtained, by analysing the mechanism governing their distribution, and presenting it using examples of *Z*-selective catalysts based on ruthenium and molybdenum. These provided the background for explaining the phenomenon of stereoretentive catalysts, which, in addition to converting *Z*-configured olefins into products preserving the same geometry, are the first to allow the selective preparation of *E*products using a ruthenium-based catalyst. The current state of knowledge in this area is also described, including the latest concepts, solutions, limitations, and application possibilities of this class of catalysts.

In the section dedicated to original research, attempts were made to improve stereoretentive catalysts through modifications of carbene ligands, which led to unexpected results and efforts to explain their unusual activity. The concepts of a new dithiol ligand aimed at counteracting the known decomposition pathway of the studied class of catalysts are also presented, as well as its use in the synthesis of a metathesis initiator and its application in known types of reactions using commonly used model compounds and in specialised applications such as the synthesis and modification of biologically active compounds or the synthesis of macrocyclic fragrance compounds. The studied catalyst was also subjected to crystallographic analysis and DFT (Density Functional Theory) studies to confirm the assumptions made during its design phase.





Badania własne części eksperymentalnej zostały wykonane w Laboratorium Syntezy Metaloorganicznej położonym w Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych Uniwersytetu Warszawskiego Praca Doktorska była realizowana w ramach projektu Narodowego Centrum Nauki OPUS-17 2019/33/B/ST4/00874 oraz Maestro 11 UMO-2019/34/A/ST4/00372



"Ekspert to taki człowiek, który popełnił wszystkie możliwe błędy w bardzo wąskiej dziedzinie"

Niels Bohr

"Największym błędem, jaki człowiek może popełnić, jest strach przed popełnieniem błędu."

Elbert Green Hubbard

"Sukces polega na przechodzeniu od porażki do porażki bez utraty entuzjazmu."

Winston Churchill

Serdecznie dziękuję Profesorowi Karolowi Greli za wskazanie interesującego tematu badań, a także za wszechstronną pomoc i nieocenione wsparcie podczas realizacji oraz opracowywania wyników. Jego cenne uwagi i profesjonalne podejście były kluczowe dla sukcesu tego projektu.

Chciałbym również wyrazić swoją głęboką wdzięczność Doktor Annie Kajetanowicz za wnikliwe sprawdzanie pracy oraz szereg cennych uwag, które znacząco przyczyniły się do poprawy jakości tego opracowania.

Ponadto, pragnę podziękować całemu zespołowi Profesora Greli za okazaną życzliwość oraz stworzenie przyjaznej i inspirującej atmosfery pracy. W szczególności chciałbym podziękować Mariuszowi Milewskiemu, Michałowi Patrzałkowi, Adrianowi Sytniczukowi oraz Adamowi Rajkiewiczowi za niezliczone godziny dyskusji, które często wykraczały poza ramy samej pracy naukowej. Ich wsparcie, entuzjazm i gotowość do dzielenia się wiedzą były nieocenione i w znacznym stopniu przyczyniły się do realizacji tego projektu.

Spis Treści

1. Założenia i cel pracy	20
2. Wstęp teoretyczny	21
2.1. Metateza olefin	21
2.1.1. Historia metatezy olefin	21
2.1.2. Ogólny mechanizm metatezy olefin	
2.2.2.2. Ogoniy meendingin meendeey olerin initiaties and a second s	22
2.2.1 Katalizatory rutenowe	26
2.3 Katalizatory stereoselektywne	20
2.3.1 Mechanizm metatezy w ujecju selektywności procesu	
2.3.2.7-selektywne katalizatory molibdenowe	35
2.3.3.7-selektywne katalizatory rutenowe	37
2.4. Katalizatory Stereoretentywne	
2.4.1. Wstep	
2.4.2. Mechanizm	
2 4 3. Dalszy rozwój katalizatorów stereoretentywnych	48
2.4.4. Katalizatory zawierające zmodyfikowane ligandy ditiolowe	51
2.4.5. Synteza in situ oraz "methylene capping"	
3. Badania Własne	64
3.1. Stereoretentywne katalizatory rutenowe zawierające ligandy typu CAAC i uNHC	64
3.1.1. Reakcie metatezy z użyciem katalizatorów zawierający higandy CAAC oraz uNHC	
3.1.2 Badania nad inertnościa katalizatorów zawierających ligandy CAAC oraz uNHC	60
31.3 Proces HC-RCM z użyciem katalizatorów zawierających ligandy CAAC oraz uNHC	73
3.1.4 Podsumowanie rozdziału poświeconego katalizatorom zawierających ligandy CAAC i u	INHC
	76
3.2 Katalizator stereoretentywny zawierający ligand 2.3-ditiochinoksalinowy	76
3.2.1. Zastosowanie katalizatora tiochinoksalinowego w procesie HC-RCM	90
3.2.2. Zastosowanie katalizatora tiochinoksalinowego w procesie ne rearranza krzyżowej	84
3.2.3. Wykorzystanie katalizatorów stereoretentywnych przy przerobie pochodnych kwasu	
	88
3.2.4. Zastosowanie katalizatora tiochinoksalinowego do syntezy feromonów	92
3.2.5. Analiza DET katalizatora SR-27	96
3.2.6. Podsumowanie rozdziału poświeconego katalizatorowi zawierającemu ligand 2.3-	
ditiochinoksalinowy.	99
3.3. Inne pochodne katalizatora ditiochinoksalinowego	100
3.3.1. Podsumowanie rozdziału poświeconemu innym pochodnym katalizatora	
ditiochinoksalinowego	106
4. Część eksperymentalna	107
4.1. Uwagi ogólne	107
4.2. Procedura ogólna do syntezy kompleksów rutenowych	109
4.2.1. Svnteza kompleksu SR-20	110
4.2.2. Synteza kompleksu SR-21	111
4.2.3. Synteza kompleksu SR-22	112
4.2.4. Synteza kompleksu SR-23	113
4.2.5. Synteza kompleksu SR-24	114
4.3. Optymalizacia warunków prowadzenia metatezy krzyżowej przy użycju katalizatorów	
stereoretentywnych zawierających ligandy CAAC i uNHC	114
4.4. Reakcia metatezy krzyżowej pomiedzy 1-dodecenem i (Z)-1.4-diacetoksy-2-butenem	116
4.5. Reakcia metatezy krzyżowej pomiędzy 1-dodecenem i (Z)-3-heksenem	
4.6. SCM 1-dodecenu	117
4.7. SCM (Z)-3-heksen-1-olu	
4.8. SCM oleinianu metylų przy pomocy katalizatorów SR-20 i SR-21	117
4.9. SCM elaidynianu metylu przy pomocy katalizatora SR-21	118
4.10. Synteza (Z)-oksacykloheksadec-10-en-2-onu w warunkach wysokiego rozcieńczenia (82)	118

/1 1 Radania avtivivinosci vatalizatorovi NR- $/1$ I NR- $/1$	110
11. Souther a (7) allocative balance and an 2 and (22) where the bloc DCM	120
4.12. Synteza (Z)-OKSacykioneksauec-10-en-Z-onu (OZ) w Warunkach mc-RCM	120
4.13. Synteza 1,4-dinydrochinoksaiino-2,3-dionu (125)	121
4.14. Synteza 2,3-dichlorochinoksaliny (126)	122
4.15. Synteza Zn-3	122
4.16. Synteza kompleksu SR-27	123
4.17. Procedura ogólna do reakcji makrocyklizacji w warunkach HC-RCM	124
4.17.1. Synteza (Z)-oksacykloheksadek-10-en-2-onu (82)	125
4.17.2. Synteza (Z)-oksacyklotridec-10-en-2-onu (23. Lakton Yuzu)	126
4 17 3 Synteza (7)-cyclohentadec-9-en-1-onu (27)	126
1.17.0.5 Synteza (Z) cycloneptadec 7 cm 1 cma (Z) minimum m	120
4.17.4. Synteza (Z) bala 2 on 1.4 dialy (120)	120
4.10. Synteza (Z)-fileks-3-eil-1,0-uloiu (120)	127
4.19. Synteza (Z)-5-nydroksypent-Z-en-1-ylooctanu (121) – reakcja self-CIVI i kolejna reakcja CIV	/130
4.19.1. Synteza (Z)-dodek-6-en-1,6-diolu (123)	130
4.20. Synteza (Z)-dodek-6-enodialu (125)	131
4.21. Przegląd rozpuszczalników	132
4.22. Procedura ogólna do reakcji metatezy krzyżowej	132
4.22.1. Synteza octanu (Z)-7-hydroksyhept-2-en-1-ylu (126)	133
4.22.2. Octan (Z)-4-(4-metoksyfenylo)but-2-en-1-vlu (127)	133
4 22 3 Synteza (7)-9-hydroksynon-7-enalu (128)	134
1.22.0.0 Synteza octanu (7)- 1.4 fenvlobut- $2.6n-1.vlu$ (22)	13/
4.22.4. Synteza Octanu (z)-4-renyiobut-z-en-1-yiu (zz)	104
4.22.5. Synteza (z)-tridec-z-en-1-old (115)	105
4.22.6. Synteza kwasu (Z)-11-nydroksy-9-undecenowego (129)	135
4.22.7. Synteza benzoesanu (Z)-4-fenylobut-2-en-1-ylu (130)	136
4.23. Ogólna procedura dla reakcji metatezy krzyżowej pochodnych API	136
4.23.1. Synteza pochodnej Baricitinibu ((Z)-9-hydroksynon-3-en-1-ylo 2-(3-(4-(7H-pirolo[2,3-	-
d]pirymidyn-4-ylo)-1H-pirazol-1-ilo)- 1-(etylosulfonylo)azetydyn-3-ylo)octanu) (131)	137
4.23.2. Synteza (Z)-(1-(14-hydroksytetradec-8-en-1-ylo)-1H-indol-3-ilo)(2,2,3,3-	
tetrametylocyklopropylo)metanonu (132 . pochodna analogu UR-144)	139
4 23 3. Synteza pochodnej Sildenafilu (133)	140
4 23 4 Synteza (7)-6-acetoksybekso-4-enjanu (88 95 135 145)-13-metylo-17-okso-	
/ 9 9 11 12 12 17 15 16 1 /-dol/abydro-6U-cyl/longetalaltonantron-2-ylu (127 nochodno)	
7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6H-cyklopenta[a]fenantren-3-ylu (134, pochodnej	1 4 0
7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6H-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134 , pochodnej Estronu)	143
7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6H-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134 , pochodnej Estronu) 4.23.5. Synteza octanu (<i>Z</i>)-4-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((<i>S</i>)-1-((tert-butylodimetylosililo)oksy)etylo)-4-	143
7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6H-cyklopenta[a]fenantren-3-ylu (134 , pochodnej Estronu) 4.23.5. Synteza octanu (Z)-4-((2R,3S)-3-((S)-1-((tert-butylodimetylosililo)oksy)etylo)-4- oksoazetydyn-2-ylo)but-2-en-1-ylu (135)	143 144
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6H-cyklopenta[a]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6H-cyklopenta[a]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145 146
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6H-cyklopenta[a]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145 146 146
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6H-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145 146 146 147
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6<i>H</i>-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu) 4.23.5. Synteza octanu (<i>Z</i>)-4-((2<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-((<i>S</i>)-1-((tert-butylodimetylosililo)oksy)etylo)-4-oksoazetydyn-2-ylo)but-2-en-1-ylu (135)	143 144 145 146 146 147 148
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6<i>H</i>-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu) 4.23.5. Synteza octanu (<i>Z</i>)-4-((2<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-((<i>S</i>)-1-((tert-butylodimetylosililo)oksy)etylo)-4-oksoazetydyn-2-ylo)but-2-en-1-ylu (135)	143 144 145 146 146 147 148 149
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6H-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145 146 146 147 148 149 150
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6<i>H</i>-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu) 4.23.5. Synteza octanu (<i>Z</i>)-4-((2<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-((<i>S</i>)-1-((tert-butylodimetylosililo)oksy)etylo)-4-oksoazetydyn-2-ylo)but-2-en-1-ylu (135)	143 144 145 146 146 147 148 149 150
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6<i>H</i>-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145 146 146 147 148 149 150 151
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6<i>H</i>-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145 146 146 147 148 149 150 151
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6<i>H</i>-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu) 4.23.5. Synteza octanu (<i>Z</i>)-4-((2<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-((<i>S</i>)-1-((tert-butylodimetylosililo)oksy)etylo)-4-oksoazetydyn-2-ylo)but-2-en-1-ylu (135)	143 144 145 146 146 147 148 149 150 151 152 152
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6<i>H</i>-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu) 4.23.5. Synteza octanu (<i>Z</i>)-4-((2<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-((<i>S</i>)-1-((tert-butylodimetylosililo)oksy)etylo)-4-oksoazetydyn-2-ylo)but-2-en-1-ylu (135)	143 144 145 146 146 147 148 149 150 151 152 152 152
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6<i>H</i>-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145 146 146 147 148 149 150 151 152 152 152 153
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6<i>H</i>-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu) 4.23.5. Synteza octanu (<i>Z</i>)-4-((2<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-((<i>S</i>)-1-((tert-butylodimetylosililo)oksy)etylo)-4-oksoazetydyn-2-ylo)but-2-en-1-ylu (135)	143 144 145 146 146 147 148 149 150 151 152 152 153 153 153
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6<i>H</i>-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145 146 146 147 148 149 150 151 152 152 152 153 153 154
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6<i>H</i>-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145 146 146 147 148 149 150 151 152 152 152 153 153 154 154
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6<i>H</i>-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145 146 146 147 148 149 150 151 152 152 152 153 153 154 154
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6<i>H</i>-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145 146 146 147 148 149 150 151 152 152 152 153 153 154 154
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6<i>H</i>-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145 146 146 147 148 149 150 151 152 152 153 153 154 154 154
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6<i>H</i>-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145 146 146 147 148 147 148 149 150 151 152 152 153 153 154 154 154
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6H-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145 146 146 147 148 147 148 149 150 151 152 152 153 153 154 154 154 154
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6<i>H</i>-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145 146 146 147 148 147 148 147 150 151 152 152 153 153 154 154 154 154 154
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6<i>H</i>-cyklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145 146 146 147 148 147 148 147 150 151 152 152 152 153 154 154 154 155 155 155
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6H-cyklopenta[a]tenantren-3-ylu (134, pochodnej Estronu)	143 144 145 146 146 147 148 147 148 149 150 151 152 153 154 154 155 155 155

4.27.4. Synteza 6-(trifluorometylo)-2,3-dichlorochinoksaliny (158)	156
4.27.5. Synteza 6-chloro-2,3-dichlorochinoksaliny (159)	156
4.27.6. Synteza chlorku 2,3-dichlorochinoksalino-6-karbonylu (160)	157
4.27.7. Synteza chlorku 2,3-dichlorochinoksalino-6-sulfonylu (162)	157
4.27.8. Synteza 2,3-dichloro-N,N-dimetylochinoksalino-6-sulfonamidu (163)	158
4.28. Procedura ogólna do syntezy kompleksów cynkowych pochodnych Zn-3	158
4.28.1. Synteza kompleksu Zn-4	159
4.28.2. Synteza kompleksu Zn-5	160
4.28.3. Synteza kompleksu Zn-6	160
4.28.4. Synteza kompleksu Zn-7	161
4.28.5. Synteza kompleksu Zn-8	161
4.28.6. Synteza kompleksu Zn-9	161
4.28.7. Synteza kompleksu Zn-10	162
4.29. Synteza kompleksów pochodnych od SR-27	163
4.29.1. Synteza kompleksu SR-28	163
4.29.2. Synteza kompleksu SR-29	164
4.29.3. Synteza kompleksu SR-30	164
4.29.4. Synteza kompleksu SR-31	165
4.29.5. Synteza kompleksu SR-32	166
4.29.6. Synteza kompleksu SR-33	167
4.29.7. Synteza kompleksu SR-34	168
5. Bibliografia	169

1. Założenia i cel pracy

Metateza olefin, pomimo niemalże 70 lat prac nad jej rozwojem, nadal stanowi ważne zagadnienie dla chemików w środowisku akademickim, jak i cieszy się coraz większą popularnością w przemyśle. Reakcja ta znajduje obecnie zastosowania w branży petrochemicznej (np. proces SHOP),^[1] przy produkcji polimerów,^[2] przerobie biomasy z naciskiem na estry kwasu oleinowego,^[3] syntezie leków,^[4] jak i otrzymywaniu cennych substancji dla przemysłu perfumeryjnego.^[5]

Dla dwóch ostatnich wymienionych gałęzi produkcji chemicznej, szczególnie istotną kwestią jest geometria otrzymanej olefiny, gdyż niemal zawsze determinuje ona właściwości fizykochemiczne, co przekłada się na aktywność biologiczną otrzymanej substancji.^[6] W przypadku reakcji metatezy, katalizowanej standardowymi katalizatorami rutenowymi, produkt powstaje w postaci mieszaniny obu izomerów, gdzie w większości przypadków E-olefina powstaje w nadmiarze ze względów termodynamicznych, jednak to Z-izomer zazwyczaj jest tym bardziej pożądanym, gdyż większość naturalnych olefin występuje w tej właśnie konfiguracji. Obecnie istnieje kilka rozwiązań pozwalających na jej kontrolę, takie jak katalizatory Z-selektywne oparte na rutenie czy molibdenie, jednak ze względu na swoje ograniczenia, które zostaną omówione szerzej w części pracy dotyczącej obecnego stanu wiedzy, coraz większą popularnością cieszą się tak zwane katalizatory stereoretentywne. Opisane po raz pierwszy przez Amira H. Hoveydę (chociaż nazwane później przez Roberta H. Grubbsa), pozwalają na zachowanie konfiguracji wiązania podwójnego substratu, co oznacza, że używając Z-olefiny otrzymujemy Z-olefinę, a w przypadku użycia olefiny E – otrzymujemy olefinę E, co jest o tyle istotnie, iż jest to pierwszy przypadek katalizatora rutenowego, pozwalającego selektywnie otrzymywać związki o tej konfiguracji. Dodatkowo charakteryzują się one, między innymi, wyższą stabilnością na warunki zewnętrzne, takie jak wilgoć czy obecność tlenu, jak i bardzo wysoką tolerancją na grupy funkcyjne występujące w substratach w porównaniu do innych obecnie istniejących rozwiązań w dziedzinie selektywnej metatezy. Jednakże pomimo dekady od ich pierwszego pojawienia się w literaturze, nie poczyniono istotnych zmian w ich budowie, poprawiających ich właściwości katalityczne. Jednym z problemów wciąż pozostaje niska liczba cykli katalitycznych (TON) w przypadku stosowania terminalnej olefiny jako partnera w reakcji metatezy, oraz nadal niesatysfakcjonująca stabilność w obecności tlenu. Celem mojej pracy jest próba udoskonalenia tej rodziny katalizatorów, oraz rozszerzenia zakresu ich stosowalności, co pozwoliło by otrzymywać niższym kosztem substancje będące gotowymi produktami, bądź też substratami dla dalszych przekształceń na drodze syntezy organicznej.

Głównym narzędziem dla osiągnięcia wyżej wymienionego celu, będą badania nad modyfikacjami w obrębie chelatującego ligandu ditiolanowego, docelowo zamieniając go na inny, bazujący na pochodnych chinoksaliny, będącym prostym w otrzymaniu a jednocześnie ekonomicznym w produkcji, w przeciwieństwie do obecnie stosowanego 1,4-dichloro-2,3-ditiobenzenu.

Dodatkowo został zbadany wpływ zmiany neutralnego ligandu karbenowego z karbenu N-heterocyklicznego (NHC) na karbeny cykloalkiloaminowe (CAAC), które w ciągu ostatnich lat cieszą się niezwykłą popularnością w chemii katalizatorów do procesów etenolizy, co sugerowało szansę na poprawienie stabilności kompleksów w procesach wykorzystujących olefiny terminalne

2. Wstęp teoretyczny

2.1. Metateza olefin

2.1.1. Historia metatezy olefin

Najwcześniejsze doniesienia dotyczące reakcji metatezy olefin sięgają lat trzydziestych ubiegłego wieku kiedy to Schneider i Fröhlich, podczas ogrzewania propenu do temperatury przekraczającej 850°C, zauważyli, iż wśród produktów znajdował się etylen oraz propen, jednak wyniki te pozostały bez echa na ponad dwadzieścia lat.^[7] W latach pięćdziesiątych i sześćdziesiątych powstało wiele układów katalitycznych wykorzystujących metale przejściowe, promujących reakcje dysproporcjonacji liniowych olefin.^[8] Bazowały one głownie na związkach molibdenu takich jak MoO₃ czy Mo(CO)₆ osadzonych na aluminie. Równolegle były prowadzone badania nad polimeryzacją cykloolefin oraz ich kopolimeryzacji z olefinami liniowymi z wykorzystaniem układów takich jak TiCl₄/AlEt₃, WCl₆/AlEt₃ czy MoCl₅/AlEt₃, gdzie w produkcie występowały wiązania nienasycone, co oznaczało występowanie reakcji metatetycznej polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROMP).^[9,10]



Rysunek 1. Pierwsze reakcje metatezy olefin

Jednak dopiero w 1967 r. Calderon doszedł do wniosku, że oba te procesy to ten sam typ reakcji, i to on ugruntował jej nazwę jako "metateza olefin".^[11] Powyższe reakcje były wykorzystywane przemysłowo jeszcze do lat osiemdziesiątych, ze względu na niskie koszty ich prowadzenia oraz łatwą dostępność wymaganych surowców, jednak na zastosowania laboratoryjne przyszło jeszcze długo poczekać. Przyczyną był brak dobrze zdefiniowanych katalizatorów, konieczność używania agresywnych odczynników oraz wysokie temperatury prowadzenia reakcji, co znacząco ograniczało możliwość wykorzystania tej metodologii w reakcjach substratów zawierających grupy funkcyjne. Kolejną przyczyną tego stanu był fakt, iż mechanizm otrzymania produktów pozostawał nieznany.

2.1.2. Ogólny mechanizm metatezy olefin

Kolejnym kamieniem milowym dla metatezy olefin było wyjaśnienie mechanizmu tej reakcji. Na przestrzeni lat powstało kilka koncepcji, a historycznie pierwszą jest ta przedstawiona przez Bradshawa, którą następnie poparł Calderon. W swojej pracy zakładali oni istnienie stanu przejściowego w którym metal koordynuje do cyklobutanu.^[12-14] Ze względu na brak obserwowanego cyklobutanu, zarówno w substratach jak i produktach reakcji, mechanizm ten został uznany za nieprawidłowy. Kolejną propozycję wysuną Perrit na postawie swoich wyników z wygenerowania pierwszego metylenowego związku metalu przejściowego.^[15] Sugerował on tworzenie się kompleksu tetrametylenowego, w wyniku koordynacji dwóch olefin do centrum metalicznego, oraz jego następczą fragmentację do nowych alkenów.^[16] Jednakże ze względu na brak możliwości podwójnej oksydatywnej addycji do metalu przejściowego koncepcja ta została szybko odrzucona.



Rysunek 2. Proponowane związki przejściowe w latach 70' ubiegłego wieku dla metatezy olefin

Kilka lat później Grubbs wysuną własną hipotezę na temat stanu przejściowego, w którym nie wszystkie atomy węgla uczestniczą w tworzeniu wiązania z metalem, lecz stworzony zostaje matalacyklopentan, który po przegrupowaniu i fragmentacji uwalniać miał produkty metatezy.^[17,18] Niestety żadna z powyższych hipotez nie wyjaśniała otrzymywanych wyników eksperymentalnych. Dopiero w 1971 r. Chauvin oraz Hérisson opublikowali powszechnie akceptowany mechanizm, opierający się na sekwencji cykloaddycji [2+2] karbenowych (alkilidenowych) związków metali przejściowych do olefin oraz fragmentacji, w którym związkiem przejściowym jest metalacyklobutan.^[19]



Schemat 1. Mechanizm metatezy olefin

Zgodnie z mechanizmem postulowanym przez Chauvina, utworzenie jednej molekuły produktu wymaga dwóch aktów katalitycznych. Śledząc cykl katalityczny (Schemat 1.), inicjujący kompleks karbenowy A tworzy metalacyklobutan B z cząsteczką substratu. Metalacyklobutan może następnie, w wyniku fragmentacji, przywrócić pierwotny karben, lub przekształcić się w nowy karben C wraz z uwolnieniem etylenu. Następnie karben C może stworzyć nowy metalacyklobutan D w wyniku przyłączenia kolejnej cząsteczki substratu oraz po następczej fragmentacji uwolnić molekułę produktu i odtworzyć wyjściowy karben A.

Warto tutaj również zwrócić uwagę, iż w rzeczywistości każdy etap koordynacji olefiny może utworzyć różne metalacyklobutany, oraz na to, iż wszystkie etapy są odwracalne, co może prowadzić do odtworzenia wyjściowej olefiny. Cykl taki nazywany jest bezproduktywnym bądź zdegenerowanym. W przedstawionym przykładzie jednym z produktów jest etylen, który łatwo opuszcza środowisko reakcyjne, co prowadzi do przesunięcia równowagi reakcji na korzyść produktów. Powyższy mechanizm jako jedyny w pełni wyjaśniał dystrybucję produktów metatezy oraz został potwierdzony eksperymentalnie.

2.2. Katalizatory metatezy olefin

Karbenowe kompleksy metali przejściowych dzielimy na kompleksy typu Fishera oraz Schrock'a.^[20] Te pierwsze, które pojawiły się w literaturze naukowej w 1964 roku, zawierają metale na niskich stopniach utlenienia, zazwyczaj z grupy 6-8 układu okresowego, wiązanie metal-węgiel na częściowo charakter wiązania podwójnego, a atom węgla skoordynowany do metalu wykazuje właściwości elektrofilowe.^[21] Kompleksy te zwykle posiadają dodatkowo ligandy o właściwościach π -akceptorowych, oraz podstawniki elektrodonorowe przy węglu alkilidenowym. Ich niejakim przeciwieństwem są karbeny typu Schrock'a, z atomem węgla o charakterze nukleofilowym. W ich przypadku stosowane są metale występujące na wysokich stopniach, głównie należące do początku bloku *d* układu okresowego (Ta, W, V), ligandy charakteryzują się właściwościami elektrodonorowymi, a podstawniki przy węglu alkilidenowym – elektroakceptorowymi.



Rysunek 3. Kompleksy karbenowe typu Fishera oraz Schrock'a

Niewątpliwie, przedstawiony przez Chauvina mechanizm odegrał kluczową rolę w zaprojektowaniu dobrze zdefiniowanych katalizatorów metatezy olefin. Pierwsze kompleksy karbenowe niobu oraz tantalu uzyskane przez Schrock'a, pomimo tworzenia metalacyklobutanów nie katalizowały metatezy w sposób produktywny gdyż były to karbeny typu Fishera z metalami na niskim stopniu utlenienia.^[22] Kolejne lata zaowoco-wały powstaniem nowych kompleksów alkilidenowych typu Schrock'a opartych o takie metale jak tantal, niob, wolfram, molibden czy w końcu w 1992 roku ruten, którego kompleksy zostaną szerzej omówione w następnym rozdziale. ^[23-25]



Rysunek 4. Pierwsze zdefiniowane katalizatory metatezy olefin

Pierwszy aktywny metatetycznie kompleks tantalu otrzymany przez Schrock'a w 1980 roku pozwolił potwierdzić eksperymentalnie mechanizm metatezy postulowanej przez Chauvina. W tym samym roku powstał również pierwszy alkilidenowy kompleks wolframu, który wykazywał aktywność w metatezie olefin w obecności silnych kwasów Lewisa, takich jak ZrCl₄, AlCl₃ czy SnCl₂.^[26] Pięć lat później Basset otrzymał katalizator wolframowy, który nie wymagał aktywacji i wykazywał działanie w reakcjach ROMP oraz CM liniowych olefin, nitryli czy estrów.^[27] Jednak w przypadku występowania grup karbonylowych reagował z nimi tworząc olefiny.



Rysunek 5. Pierwsze homogeniczne katalizatory metatezy olefin niewymagające aktywatorów

Prawdziwy przełom nastąpił, gdy Schrock opracował katalizatory oparte o wolfram a potem molibden, które do swojego działania nie wymagały żadnych dodatków, a pomimo tego osiągały bardzo wysokie aktywności w reakcjach metatezy olefin, co uczyniło je pierwszymi szeroko używanymi katalizatorami metatezy olefin w syntezie organicznej. ^[24,28] Katalizatory te nadal stanowią przedmiot badań ze względu na swoją bardzo wysoką aktywność oraz szeroką gamę modyfikacji, pozwalających na prowadzenie stereoselektywnych reakcji metatezy.^[29,30] Wadami tych katalizatorów była bardzo duża wrażliwość na tlen i wilgoć, co wymaga stosowania rygorystycznych warunków prowadzenia reakcji (najczęściej używania komór rękawicowych) oraz stosunkowo niską tolerancję na grupy funkcyjne w substratach.

2.2.1. Katalizatory rutenowe

Mechanizm działania

Jedną z najważniejszych różnic między katalizatorami metatezy olefin, zawierających metale 6 grupy, a kompleksami rutenowymi, jest fakt, iż te pierwsze są strukturami 14 elektronowymi, co pozwala im bezpośrednio tworzyć metalacykobutany, podczas gdy kompleksy rutenowe są strukturami 16 elektronowymi, które do swojej aktywacji wymagają oddsycocjowania jednego z ligandów neutralnych. Oznacza to, że omawiane struktury są w rzeczywistości prekatalizatorami i dopiero w środowisku reakcyjnym tworzą aktywne, 14 elektronowe formy katalizatora, co wyjaśnia ich wyższą odporność na warunki zewnętrzne. Ze względu na brak konsekwencji w literaturze co do nazewnictwa indywiduów inicjujących ten proces, w poniższej pracy kompleksy rutenowe używane w tym celu będą nazywane katalizatorami



Rysunek 6. Katalizator oraz prekatalizator

Literatura przedstawia dwa główne mechanizmy aktywacji prekatalizatorów rutenowych – dysocjacyjny i asocjacyjny. Dla kompleksów typu Grubbsa istnieją liczne dowody wskazujące na aktywację zgodne z mechanizmem dysocjacyjnym. ^[31,32] Z kolei w przypadku katalizatorów typu Hoveydy-Grubbsa sprawa jest dużo mniej oczywista. Istnieje wiele dowodów na to, iż mechanizm aktywacji jest asocjacyjny, jednak ostatnie prace badaczy pochylających się nad tą tematyką wskazuje na mieszany typ aktywacji, oraz na to iż jej typ, lub przewaga jednego z nich, zależy zarówno od struktury katalizatora, jak i rodzaju olefin biorących udział w reakcjach.^[33-38]

Katalizatory I Generacji

Kolejny przełom w dziedzinie metatezy olefin nastąpił w 1992 roku, kiedy Grubbs opracował pierwsze aktywne katalizatory oparte o ruten.^[25,39] Pomimo niższej aktywności, w porównaniu do katalizatorów wolframowych oraz molibdenowych, wykazywały one diametralnie większą trwałość w obecności tlenu i wilgoci, pozwalającą na operowanie nimi bez używania gazów obojętnych, oraz niespotykanie, jak na tamte czasy, wysoką tolerancję na grupy funkcyjne, pozwalającą na metatezę związków wysoko sfunkcjonalizowanych, w tym związków karbonylowych.



Schemat 2. Synteza pierwszych homogenicznych katalizatorów metatezy opartych na rutenie

Ze względu na ograniczoną dostępność pochodnych cyklopropanów oraz problemów w skalowaniu reakcji pozwalających otrzymać kompleks **Ru-3**, opracowano alternatywną ścieżkę syntezy tego typu związków. Doskonałymi prekursorami dla tej reakcji okazały się diazozwiązki. Wykorzystanie diazofenylometanu pozwoliło na otrzymanie kompleksu **Ru-5**, powszechnie znanego jako katalizator Grubbsa I generacji (**Gru-I**).^[40,41] Katalizator ten jest otrzymywany powyższą metodą w kilkogramowych skalach, powszechnie dostępny, relatywnie tani oraz posiada zadowalające właściwości aplikacyjne.



Schemat 3. Synteza kompleksu Grubbsa I generacji

Wśród katalizatorów pierwszej generacji, istotną rolę odgrywa również katalizator indenylidenowy (**Ind-I**). Został on po raz pierwszy otrzymany przez Hilla w 1999 roku, poprzez działanie alkoholu difenylopropargilowego na kompleks **Ru-1**.^[42,43]



Schemat 4. Synteza katalizatora Ru-7 (Ind-I)

Otrzymany w tym procesie katalizator **Ru-7** wykazuje znacznie niższą aktywność w porównaniu do **Ru-5**, a jego głównymi atutami jest znacznie wyższa stabilność, zarówno w temperaturze pokojowej jak i powyżej niej. Dodatkowo, wykazuje on wyższą selektywność oraz tolerancję na polarne grupy funkcyjne, przez co z powodzeniem był wykorzystywany w syntezie wielu związków, w tym bioaktywnych.^[44-46] Nie bez znaczenia pozostaje również rodzaj prekursora karbenu. W porównaniu do fenylodiazometanu alkohol propargilowy jest znacznie mniej agresywnym i niebezpiecznym odczynnikiem, co przekłada się na bezpieczniejszą pracę i przechowywanie. Dlatego też związki **Ru-6** oraz **Ru-7** są często wykorzystywane jako substraty dla syntez katalizatorów rutenowych wyższych generacji.^[47]Zupełnym przypadkiem, pod koniec ubiegłego wieku, podczas prac nad syntezą chromenów na drodze przegrupowania pochodnych 2-winylofenoli, Hoveyda zaobserwował, iż katalizatory **Ru-3** i **Ru-5** w obecności niektórych *o*alkoksystyrenów nie pozwalają na otrzymanie produktów metatezy zgodnych z oczekiwaniami.^[48] Podczas dalszych badań z wykorzystaniem 2-izopropoksystyrenu wykazano, że w reakcji z katalizatorem **Gru-I** powstaje nowy kompleks rutenowy **Ru-8**.^[49]



Schemat 5. Nieoczekiwane otrzymanie katalizatora Ru-8 (Hov-I)

Jego budowa, ze względu na chelatujący atom tlenu, ma bardzo duży wpływ na jego właściwości. Kompleks, zwany zwyczajowo katalizatorem Hoveydy-Grubbsa I generacji (**Hov-I**), jest znacznie mniej aktywny od swojego poprzednika, jednak wykazuje bardzo wysoką stabilność wobec tlenu i wilgoci w porównaniu do katalizatorów zawierających dwa ligandy fosfinowe. Podobnie jak w przypadku katalizatora Grubbsa I generacji, kompleks ten może być otrzymywany poprzez bezpośrednie wprowadzanie karbenu z użyciem związku diazowego, co jest o tyle istotne, że taka procedura jest krótsza i dużo bardziej ekonomiczna, niż wymiana fragmentu alkilidenowego.^[50]



Schemat 6. Przykładowe ścieżki syntezy katalizatora Hov-I

Katalizatory II generacji

Kolejna rewolucja w dziedzinie metatezy olefin z użyciem kompleksów rutenowych nastała w momencie wykorzystania ligandów karbenowych jako ligandy neutralne. Nheterocykliczne karbeny (NHC, *ang. N*-*Heterocyclic Carbene*) opisane po raz pierwszy w 1991 roku przez Arduengo, dzięki swoim właściwościom znajdują szerokie zastosowanie w chemii koordynacyjnej.^[51-55]



Schemat 7. Pierwsza synteza NHC

Wyjątkowa stabilność tych związków wynika z ich specyficznych właściwości sterycznych oraz elektronowych. Podstawniki w pozycjach 1 oraz 3 są zazwyczaj duże, chroniąc kinetycznie karben przed dimeryzacją do odpowiednich olefin. Podstawowym stanem NHC jest stan singletowy, opisywany poprzez wolną parę elektronową w hybrydyzacji *sp2* w płaszczyźnie pierścienia. Układ ten jest stabilizowany poprzez właściwości σ -akceptorowe oraz π -donorowe heteroatomów w pozycjach 1 oraz 3, obniżają energie poziomu HOMO, oraz zwiększając gęstość elektronową na wolnym orbitalu *p* prostopadłym do płaszczyzny pierścienia. Dodatkowym czynnikiem stabilizującym jest cykliczna struktura związku, która w przypadku pierścieni pięcioczłonowych faworyzuje hybrydyzację *sp2* węgla C2.^[56]



Rysunek 7. Stabilizacja elektronowa karbenu singletowego

Karbeny te zostały po raz pierwszy wykorzystane w kompleksach rutenowych przez Herrmann'a w 1998 roku, który wprowadził w sferę koordynacyjną dwa ligandy NHC zastępując dwie fosfiny.^[57] Niewiele później, niezależnie od siebie, trzy zespoły wprowadziły po jednym ligandzie NHC do sfery koordynacyjnej rutenu, co pozwoliło na otrzymanie katalizatoróę o znacznie lepszych parametrach aplikacyjnych.^[58-60] Posiadały one, po raz kolejny, znacznie wyższą aktywność i stabilność, zarówno termiczną jak i na tlen i wilgoć. Od tej pory nazywane są katalizatorami II generacji. Ze względu na swoje właściwości katalityczne kompleks **Ru-13** jest najczęściej stosowanym katalizatorem metatezy olefin i jest nazywany katalizatorem Grubbsa II generacji (**Gru-II**).^[61,62]



Rysunek 8. Katalizatory II generacji

W 2000 roku grupy prowadzone Hoveydę jak i Blecherta opisały metody syntezy katalizatora **Ru-15**, nazywanego zwyczajowo katalizatorem Hoveydy-Grubbsa II generacji (**Hov-II**).^[63,64] Jedną z nich jest potraktowanie katalizatora **Gru-II** izopropoksystyrenem w obecności chlorku miedzi (czynnik wyłapujący fosfiny). Komplementarną do tego metodą jest użycie **Hov-I** i wymiana fosfiny na NHC, poprzez działanie prekursorem karbenu na kompleks **Hov-I** w obecności *tert*-butanolanu potasu (*t*-BuOK)..^[64]



Schemat 8. Syntezy katalizatora Hoveydy-Grubbsa II generacji (Hov-II)

Otrzymany w ten sposób katalizator wykazuje najwyższą jak dotąd stabilność wobec tlenu oraz wilgoci. Dodatkowo znajduje zastosowanie w szerokiej gamie reakcji metatezy, szczególnie w metatezie krzyżowej (CM) z olefinami zawierającymi podstawniki EWG (nitryle, aldehydy, estry).^[65-67] Mimo szerokiego profilu aplikacyjnego, kompleks ten inicjuje woniej niż kompleksy typu Grubbsa i indenylidenowe, co jest związane z wysoką trwałością chelatu i utrudnionym oddysocjowaniem fragmentu eterowego. Istnieje kilka różnych rozwiązań tego problemu, polegających na osłabieniu wiązania Ru-O, co ma przełożyć się na jego szybsze oddysocjowanie i co za tym idzie, przyspieszenie etapu aktywacji. Jedno z podejść zakłada obniżenie gęstości elektronowej na atomie tlenu poprzez zastosowanie grup elektroakceptorowych w pierścieniu aromatycznym liganda benzylidenowego. Najpopularniejszym kompleksem wykorzystującym to rozwiązanie jest katalizator Ru-16, opracowany przez Grelę (Nitro-Grela).^[68,69] Drugim podejściem jest zwiększenie zatłoczenia sterycznego w pobliżu chelatującego atomu tlenu, który również przekłada się na zwiększenie aktywności kompleksu, co zostało zaaplikowane przez Blecherta. Kompleks Ru-17 wykazuje jednak o wiele niższą stabilność nawet w formie stałej, z tego też powodu nie jest dostępny komercyjnie, co przekłada się na jego mniejszą popularność.^[70-73]



Rysunek 9. Kompleksy o zwiększonej aktywności

2.3. Katalizatory stereoselektywne

2.3.1. Mechanizm metatezy w ujęciu selektywności procesu

Mechanizm metatezy został opisany w jednym z poprzednich rozdziałów niniejszej dysertacji. Jednakże ze względu na jej tematykę, niezbędnym jest wyjaśnienie pochodzenia selektywności w tworzeniu konkretnych izomerów geometrycznych olefin. Jak w większości przypadków, powodów należy szukać w stanach oraz związkach przejściowych towarzyszących danemu procesowi. Na schemacie poniżej przedstawione są ogólne możliwości w tworzeniu metalacyklobutanów na przykładzie pojedynczego aktu katalitycznego metatezy krzyżowej terminalnych olefin



Schemat 9. Metalacyklobutany, które mogą powstać w trakcie aktu katalitycznego

Zależnie od kierunku koordynacji olefiny oraz tego, w jakim położeniu względem kompleksu znajdował się fragment alkilidenowy, możliwe jest utworzenie aż szesnastu

różnych metalacyklobutanów. W pierwszym rzędzie znajdują się związki przejściowe, które niezależnie od tego, w jakim kierunku nastąpi fragmentacja związku przejściowego, nie spowoduje utworzenia nowej olefiny, ale odtworzenie substratów. Taki cykl, pomimo iż zaszedł, nazywany jest zdegenerowanym, bądź też bezproduktywnym. W rzędzie drugim mamy przypadki, kiedy podstawniki w metalacyklobutanie znajdują się w ułożeniu syn względem siebie, a po fragmentacji dadzą produkty w postaci Z-olefin (lub też odtworzą związki wejściowe). Trzeci rząd natomiast przedstawia metalacyklobutany z podstawnikami w geometrii anti, które mogą dać produkty metatezy w postaci E-alkenów, lub jak poprzednio, odtworzyć substraty. Ze względu na występowanie oddziaływań sterycznych między podstawnikami R i R' można się spodziewać, że już na etapie dobierania substratów do metatezy, można wywierać wpływ na to jaki izomer produktu się otrzyma. Przykładowo, wybranie silnie zatłoczonych grup, takich jak tertbutylowa, spowoduje powstanie silnych naprężeń w pierścieniu, a te będą największe w przypadku wszystkich tych, które były by układzie syn, a wiec kinetycznie to ograniczyło by ich powstawanie, a w konsekwencji, w produktach powinien dominować produkt E. Należy też pamiętać że w takim przypadku najmniejszym naprężeniem będą się charakteryzować metalacyklobutany o konfiguracji anti, a w ich gronie te z rzędu i prowadzące do cykli bezproduktywnych. Oznacza to w praktyce ograniczenie produktywności katalizatora. Dodatkowo, z termodynamicznego punktu widzenia, zmuszenie układu do preferowania geometrii syn w związkach przejściowych, z wykorzystaniem tego podejścia, jest bardzo trudne. Można dojść do konkluzji, że wykorzystanie tego parametru jest skrajnie niepraktyczne, gdyż ogranicza to zakres stosowanych substratów. Jednak należy zwrócić uwagę, iż metal nie jest prostym kationem, a posiada on ligandy które mogą w związku przejściowym wywierać znaczny wpływ na kinetykę ich powstawania poprzez interakcje steryczne, i właśnie te manipulacje pozwalają na uzyskiwanie katalizatorów o wysokiej selektywności.^[74,75]

2.3.2. Z-selektywne katalizatory molibdenowe

Jak już wspomniano w poprzednich rozdziałach, katalizatory oparte na molibdenie, w przeciwieństwie do rutenowych, są kompleksami 14e⁻, co oznacza że dokładnie te indywidua biorą udział w metatezie olefin, co znacząco ułatwia projektowanie układów do prowadzenia selektywnego procesu. W przypadku kompleksów opartych o ruten, konieczny jest proces aktywacji katalizatora polegający na oddysocjowaniu jednego z ligandów, tak więc początkowy 16e⁻ kompleks, oraz aktywny 14 e⁻ mogą znacząco różnić się orientacją ligandów w przestrzeni. Nie powinien nikogo dziwić fakt, iż to właśnie katalizatory oparte o molibden jako pierwsze pozwoliły otrzymać katalizatory *Z*-selektywnej metatezy olefin.^[76]



Rysunek 10. Pierwsze molibdenowe katalizatory Z-selektywne

Pierwsze doniesienia o katalizatorach pozwalających na taki proces pochodzą z 2009 roku, kiedy to Schrock i Hoveyda wykorzystali molibdenowe katalizatory monoarylowo-pirrolidynowe (MAP) w reakcjach metatetycznej polimeryzacji z otwarciem pierścienia (*ang. ring-opening metathesis polymerization*, ROMP) norbornenu oraz metatezy krzyżowej z otwarciem pierścienia (*ang. ring-opening cross-metathesis* ROCM).^[77,78]



Schemat 10. Pierwsze zastosowania molibdenowych katalizatorów Z-selektywnych

Kontrola nad uzyskiwanymi izomerami wynika ze specyficznego doboru ligandów, które są prostopadłe (w pierwszym przybliżeniu) do płaszczyzny tworzącego się metalacyklobutanu. W sytuacji gdy jeden z nich jest silnie rozbudowany, a drugi relatywnie mały, doprowadzono do sytuacji, gdzie formowanie się metalacyklobutanu o geometrii *anti* jest na tyle niekorzystne energetycznie, że formowany w reakcji jest głównie ten w układzie *syn*, a co za tym idzie, proces stał się *Z*-selektywny.^[76]



Schemat 11. Mechanizm Z-selektywnej metatezy dla katalizatorów molibdenowych

Obecnie katalizatory te, oraz ich wariacje strukturalne znalazły szerokie zastosowanie w procesach takich jak CM,^[79-81] ROCM,^[82] RCM,^[83-86] czy ROMP.^[87-90] Nowoczesne katalizatory molibdenowe, pozwalają nawet uzyskiwać produkty metatezy krzyżowej z halogenkami winylowymi, oraz pochodnymi alkiloperfuorowanymi. Związki te są trudnymi partnerami i z reguły nie ulegają reakcjom metatezy, w szczególności w obecności kompleksów rutenowych.^[91]


Schemat 12. Katalizatory molibdenowe aktywne w metatezie halogenków winylowych

2.3.3. Z-selektywne katalizatory rutenowe

Badania Grubbsa, mające na celu opracowanie rutenowego katalizatora MO wykazującego zwiększoną Z-selektywność, początkowo zakładały zastąpienie jednego z ligandów chlorkowych dużym anionem sulfoniowym lub fosfoniowym. Niestety, selektywności uzyskane dzięki wprowadzeniu tej strategii okazały się w najlepszym przypadku umiarkowane a katalizatory wysoce niestabilne.^[92]

Dalsze badania teoretyczne i obliczeniowe zasugerowały, iż zastąpienie chlorku anionem piwalonowym powinno znacznie poprawić selektywność procesu. Podczas próby otrzymania postulowanego kompleksu okazało się, że w jednym z metyli w ugrupowaniu mezytylowym następuje C-H aktywacja, co prowadziło do powstania cyklometalowanego kompleksu **Ru-Z-1**. Co ciekawe, tego typu struktury są zazwyczaj obecne w produktach rozpadu katalizatora, jednak w tym przypadku, fragment alkilidenowy nadal był obecny, co pozwalało przypuszczać, że otrzymany kompleks będzie aktywny w reakcjach metatezy.^[93,94]





Schemat 13. Synteza pierwszego Z-selektywnego kompleksu rutenowego

Z tego też powodu katalizator został przetestowany w reakcji metatezy krzyżowej allilobenzenu z (Z)-1,4-diacetoksy-2-butenem. Zaobserwowana konwersja była dość niska (58%), jednak zawartość Z-produktu (E/Z = 6/4) była bardzo obiecująca jak na stan wiedzy zgromadzonej do czasu ukazania się pracy.^[95]

Wykorzystując zgromadzone informacje, badacze doszli do wniosku, iż konieczne jest zwiększenie zawady sterycznej w katalizatorze, dlatego też zdecydowali się na wymianę jednej z grup mezytylowych na adamantyl, który ulegał C-H aktywacji. Uzyskany w ten sposób katalizator wykazywał jeszcze lepszą aktywność i selektywność.



Schemat 14. Zwiększenie selektywności przy użyciu podstawnika adamantylowego

Przeprowadzone badania obliczeniowe i eksperymentalne mające na celu wytłumaczenie selektywności powyższych katalizatorów wskazują, iż rekcja zachodzi poprzez tworzenie tak zwanego "bocznego" rutenacyklobutanu. Głównym powodem takiego stanu rzeczy jest fakt, iż cyklometalacja doprowadza do zablokowania rotacji ligandu NHC, co w konsekwencji sprawia, że jedno z ramion arylowych znajduje się bezpośrednio nad tworzącym się metalacyklobutanem. W takiej sytuacji, aby otrzymywać produkty *E*, podstawniki w rutenacyklu musiałyby się ustawić w konfiguracji *anti*, co jest steryczne niekorzystne, gdyż obecność arylu nad nim, wymusza ułożenie wszystkich podstawników w układzie *syn* skierowanych w przeciwną do niego stronę, prowadząc do otrzymywana produktów w konfiguracji *Z*.



Schemat 15. Mechanizm Z-selektywności katalizatorów rutenowych

Bazując na tych odkryciach, struktura katalizatora była coraz bardziej udoskonalana celem zwiększenia jego aktywności oraz selektywności. Podczas przeglądu różnych ligandów anionowych stwierdzono, że jednokleszczowe pochodne są nieaktywne, podczas gdy wymiana piwalonianu na azotan zwiększa zarówno selektywność jak i aktywność katalizatora.^[96] Kolejne modyfikacje struktury obejmowały wolną grupę arylową, gdzie badacze udowodnili, że wymieniając mezytyl, na bardzie zatłoczony 2,6-diizopropylofenyl (DIPP) można znacząco poprawić właściwości katalityczne. Łącząc te wszystkie ustalenia powstał związek **Ru-Z-3**, który stał się najpopularniejszym katalizatorem z tej klasy.^[97]



a) NaOPiv (10 equiv.), MeOH:THF (1:2), 40°C, 4 dni; b) NH₄NO₃ (10 equiv.), THF, 3 h Schemat 16. Synteza azotanowego katalizatora Z-Selektywnego

Katalizatory te znalazły zastosowanie w wielu reakcjach metatezy, takich jak homodimeryzacji olefin,^[98,99] metateza krzyżowa^[100], Z-selektywna etenoliza pozwalająca wzbogacać mieszaninę w izomer E,^[101] jak również w syntezie związków makrocyklicznych używanych w przemyśle perfumeryjnym. ^[102,103]



Schemat 17. Zastosowanie rutenowych katalizatorów Z-selektywnych w syntezie związków makrocyklicznych

Nowoczesne rutenowe katalizatory Z-selektywne pozwalają również na stosowanie alkoholi allilowych, akrylanów oraz akrylamidów, jako partnerów w selektywnej meta-

tezie olefin, czego nie udało się osiągnąć przy pomocy katalizatorów opartych na molibdenie czy wolframie, umożliwiając wprowadzanie cennych grup funkcyjnych, które są niezwykle użyteczne w dalszych przekształceniach chemicznych, a także są obecne w licznych układach czynnych biologicznie.^[104-107]



Rysunek 11. Katalizatory wykorzystywane w Z-selektywnej metatezie alkoholi allilowych oraz akrylanów

2.4. Katalizatory Stereoretentywne

2.4.1. Wstęp

Pierwsze doniesienia w kontekście Z-selektywnej metatezy olefin z wykorzystaniem kompleksów rutenowych zawierających chelatujące, siarkowe ligandy anionowe pojawiły się w 2013 roku za sprawą badań Hoveydy.^[108] W pracy autor przedstawił ideę stworzenia katalizatora o strukturze inspirowanej Z-selektywnymi katalizatorami molibdenowymi oraz wolframowymi, w których główną rolę pełnią dwa ligandy ustawione osiowo, posiadające znacząco różne zawady steryczne, a stan przejściowy jest "bocznym" metalacyklobutanem (patrz rozdział 2.3.2).



Rysunek 12. Rozważania na temat kompleksów Z-selektywnych

Ze względu na silne odziaływania elektronowe pomiędzy atomami chloru, obecne w przypadku układu II_{syn},^[109-111] jego wysoki moment dipolowy^[112,113] oraz silne oddziaływania steryczne pomiędzy ligandem NHC oraz formowanym rutanacyklobutanem, ścieżka ta nie jest preferowana. Aby wymusić konformację II_{syn} autorzy postanowili zamienić oba aniony chlorkowe na dwukleszczowy, dianionowy ligand chelatujący, na przykład otrzymany z ditiokatecholu lub malenonitryloditiolu.



Schemat 18. Synteza chelatowanych kompleksów rutenowych

Otrzymane w ten sposób katalizatory wykazały wysoką aktywność w reakcjach typu ROMP norbornenu oraz 1,4-oktadienu, jak również w reakcjach ROCM z wykorzystaniem styrenów oraz winylocykoheksanów, pozwalając otrzymać wysoką Z-selektywność wszystkich produktów.



Schemat 19. Zastosowanie pierwszych katalizatorów

W dalszych pracach nad tym typem katalizatorów badano wpływ różnych podstawników w pierścieniu ditiokatecholu i ustalono, iż 1,4-dichloro-1,2-ditiokatechol znakomicie sprawdza się jako ligand w *Z*-selektywnym katalizatorze do metatezy krzyżowej. Układ ten toleruje bardzo szerokie spektrum grup funkcyjnych zawartych w substratach, takie jak aldehydy, ketony, kwasy karboksylowe, alkohole oraz oksazole. ^[114]



Schemat 20. Ulepszona synteza katalizatorów chelatowanych

Ze względu na wysoką kompatybilność kompleksów typu **SR-3** z wysoko sfunkcjonalizowanymi związkami organicznymi, przedstawiono zbadano również ich zastosowania w syntezie związków bioaktywnych.



Schemat 21. Zastosowanie katalizatorów chelatowanych w syntezie związków bioaktywnych

Autorzy dodatkowo przestawili mechanizm rozpadu katalizatora. Obliczenia DFT oraz wydzielony produkt rozpadu, który został poddany badaniu XRD, sugerują, iż nukleofilowy atom siarki, który jest w pozycji *anti* do NHC, ulega migracji-1,2 na alkiliden obecny w katalizatorze. Jest to wywołane silnym efektem *trans* liganda NHC na jedną z siarek, gdzie kąt C_{NCH} – Ru – S w badanym kompleksie wynosi aż 148°, a dla wielu kompleksów zbliża się do 180°.



Schemat 22. Rozpad katalizatora poprzez migrację-1,2

2.4.2. Mechanizm

Do roku 2016 katalizatory zawierające dwukleszczowy, dwuanionowy ligand chelatujący, były określane jako kolejna generacja katalizatorów Z–selektywnych, jednak jak się później okazało, nie było to słuszne założenie. Prace Grubbsa wykazały iż zastosowanie jako substratów olefin o konfiguracji *E*, pozwala z wysoką selektywnością uzyskiwać produkty w tej samej geometrii.^[115] Oznaczało to więc, że zależnie od użytego izomeru olefiny jako substrat, otrzymuje się produkt w tej samej konfiguracji, przez co od tej pory katalizatory te nazywane są *stereoretentywnymi*.



Schemat 23. Wyniki dowodzące stereoretentywności katalizatorów

Na tej podstawie przeprowadzono szereg eksperymentów wykorzystując różne katalizatory zawierające 1,4-dichloro-2,3-ditiokatechol, różniące się budową ligandu NHC, majcych na celu wyznaczenie trendów w relacji budowa – aktywność w metatezie olefin o różnej geometrii.



Schemat 24. Wyniki uzyskane w reakcjach różnych izomerów olefin zależnie od budowy liganda NHC

Z przeprowadzonego eksperymentu, w którym różne izomery związku **51** zostały poddane metatezie z wykorzystaniem katalizatorów o różnych zawadach sterycznych związanych z modyfikacjami w obrębie ramion arylowych, wyciągnięto dwa wnioski. Po pierwsze, w prawie wszystkich przypadkach użycia izomerów *E* jako substratów, otrzy-mywane konwersje oraz wydajności były niższe, a reakcja potrzebowała więcej czasu na osiągnięcie stanu równowagi. Poza tym, zauważalna była korelacja między zatłocze-niem sterycznym ligandu NHC oraz wydajnościami osiąganymi przy zastosowaniu róż-nych izomerów. Zwiększanie zatłoczenia sterycznego znacząco poprawiało aktywność katalizatora z olefinami Z, natomiast ta korelacja była dokładnie odwrotna w przypadku stosowania izomerów *E*. Na tej podstawie został zaproponowany mechanizm działania tych katalizatorów, który rok później znalazł poparcie w obszernej pracy obliczeniowej, badającej przebieg reakcji metodami DFT.^[115,116]



Rysunek 13. Mechanizm działania katalizatorów stereoretentywnych

Zaproponowany model zakłada tworzenie "bocznego" metalacyklobutanu, prostopadłego do liganda NHC, zgodnie z przewidywaniami Hoveydy, jednak w przeciwieństwie do mechanizmu postulowanego dla Z-selektywnych katalizatorów Grubbsa, stan przejściowy nie jest położony bezpośrednio pod jednym z ramion arylowych, a przekręcony o 90° wokół osi tworzonej przez wiązanie NHC-Ru. Oznacza to w konsekwencji, że podstawniki α w rutenacyklobutanie poddane są najsilniejszym oddziaływaniom sterycznym, co wymusza ich skierowanie z dala od podstawników arylowych. W tym samym czasie podstawnik w pozycji β posiada znacznie większą swobodę, co pozwala na tworzenie się izomerów *syn* i *anti* stanu przejściowego.

W przypadku reakcji z izomerem Z-olefiny, ze względu na zablokowaną konfigurację, podstawnik β, również musi skierować się w tę samą stronę co podstawnik α, co po etapie fragmentacji, uwalnia nową olefinę o konfiguracji Z (o ile oczywiście będzie to cykl produktywny). Dlatego też w przypadku zablokowania przestrzeni nad podstawianiem β , dużym, sterycznie zatłoczonym, podstawnikiem arylowym, jak w przypadku katalizatora **SR-4**, poprawia to reakcje z alkenami Z.

Analogiczny tok rozumowania można zastosować w przypadku reakcji wykorzystujących *E*-olefiny, z tą różnicą, że podstawnik β będzie musiał się ulokować ponad płaszczyzną tworzonego metalacyklobutanu, skierowany w stronę liganda NHC. Dlatego w tym przypadku konieczna jest obecność "kieszeni katalitycznej", wolnej przestrzeni między ramionami arylowymi, na tyle dużej, aby pomieścić podstawnik koordynującej olefiny. Wyjaśnia to obserwowany trend w aktywności katalizatorów zawierających podstawniki 2F>Me,F>Mes>DIPP w reakcjach z olefinami w konfiguracji *E*.

2.4.3. Dalszy rozwój katalizatorów stereoretentywnych

Jak wspominano wcześniej, w przypadku zastosowania rutenowych katalizatorów ditiolanowych w metatezie olefin *E*, obserwowano dużo niższe aktywności oraz otrzymywano znacznie niższe wydajności produktów. Potencjalnymi przyczynami tego stanu rzeczy może być niewystarczająco duża "kieszeń katalityczna" dla podstawnika β, lub też powolna inicjacja. Hipoteza dotycząca szybkości aktywacji kompleksu znalazła swoje potwierdzenie w pracy Grubbsa z 2017 roku, w której autorzy wykorzystali nowy kompleksy alkilidenowy o zwiększonej aktywności, bazujących na 2-izopropoksy-3-fenylostyrenie.^[117]



Schemat 25. Badanie szybkości aktywacji kompleksów

Szybkość aktywacji nowego kompleksu została porównana ze standardowym katalizatorem, poprzez reakcję testową z octanem E-2-heksenylu przy załadunku wynoszącym 1 mol%, gdzie obserwowano poprzez spektroskopię NMR, szybkość zaniku sygnału pochodzącego od protonu alkilidenowego. Eksperyment udowodnił słuszność stawianej hipotezy, w której to szybkość aktywacji kompleksu jest czynnikiem limitującym w przypadku reakcji z olefinami *E*. W badanej reakcji kompleks **SR-3** po 3 godzinach przereagował w jedynie 14% (w 85% po 24 h), a nowy kompleks **SR-7**, po tym samym czasie dał aż 93% konwersji (pełna konwersja po 6 h).^[117]

Autorzy dzięki tym ustaleniom przygotowali serię katalizatorów, zawierających wyżej wymieniony ligand oraz przetestowali je w reakcji SCM izomerów 9-oktadecenianu metylu (oleinianu lub elaidynianu metylu)



Lp.	Substrat	[Ru] (mol %)	Czas	% 56 (E/Z)	% 57 (E/Z)	% 58 (E/Z)
1	Е	SR-3 (1,0)	15 h	50 (>99/1)	25 (>99/1)	25 (>99/1)
2	Е	SR-7 (1,0)	3 h	50 (>99/1)	25 (>99/1)	25 (>99/1)
3	Е	SR-8 (1,0)	2,5 h	50 (>99/1)	25 (>99/1)	25 (>99/1)
4	Е	SR-9 (1,0)	30 min	50 (>99/1)	25 (>99/1)	25 (>99/1)
5	Е	SR-10 (1,0)	20 min	50 (>99/1)	25 (>99/1)	25 (>99/1)
6	Z	SR-3 (0,1)	5 h	50 (<1/99)	25 (<1/99)	25 (<1/99)
7	Z	SR-7 (0,1)	30 min	50 (<1/99)	25 (<1/99)	25 (<1/99)
8	Z	SR-8 (0,05)	15 min	50 (<1/99)	25 (<1/99)	25 (<1/99)
9	Z	SR-9 (0,1)	40 min	50 (<1/99)	25 (<1/99)	25 (<1/99)
10	Z	SR-10 (0,1)	50 min	50 (<1/99)	25 (<1/99)	25 (<1/99)

Schemat 26. Wyniki uzyskane w reakcji SCM 9-oktadecenianu metylu katalizowanych kompleksami o zwiększonej aktywności

Wyniki te po raz kolejny wykazały różnice w reaktywności katalizatorów wobec różnych izomerów olefin wewnętrznych. Dla olefin Z wymagana ilość katalizatora oraz czas reakcji są znacznie niższe niż dla olefin E. Dodatkowo wprowadzenie ligandu przyspieszającego etap inicjacji, we wszystkich przypadkach znacząco zmniejszyło czas wymagany, aby reakcja osiągnęła stan równowagi kinetycznej.

Katalizatory to zostały również przetestowane w metatezie krzyżowej z olefinami wewnętrznymi o różnej geometrii (Schemat 27). We wszystkich przypadkach po 15 minutach reakcji nie zaobserwowano zmian w konwersjach i wydajnościach, co zdaniem autorów wynikało z krótkiego czasu życia katalizatorów w obecności olefin terminalnych. Związane jest to z tworzeniem wysoce niestabilnej, metylidenowej formy katalizatora, która ze względu na silnie nukleofilowe atomy siarki w ugrupowaniu katecholowy, ulega rozpadowi poprzez migrację-1,2, zgodnie z mechanizmem sugerowanym przez Hoveydę. Bezpośrednim skutkiem niskiej stabilności katalizatorów w warunkach reakcji były bardzo niskie wydajności uzyskiwane z izomerami *E*, szczególnie w przypadkach katalizatorów o dużej zawadzie sterycznej zapewnionej przez budowę liganda NHC. To po raz kolejny udowadnia niebagatelne znaczenie obecności "kieszeni katalitycznej" dla katalizatorów stereoretentywnych przeznaczonych do metatezy olefin *trans.*^[114,117]



Schemat 27. Wyniki uzyskane w reakcji olefiny terminalnej z wewnętrzną katalizowane kompleksami o zwiększonej aktywności

Na podstawie powyższych ustaleń można dokonać uszeregowania katalizatorów zależnie od ich aktywności w stereoretentywnej metatezie, zależnie od tego jakiego izomeru substratu się używa, co zostało przedstawione na grafice poniżej.^[118]



Schemat 28. Zależność aktywności kompleksów od ich budowy

2.4.4. Katalizatory zawierające zmodyfikowane ligandy ditiolowe

Grubbs w swojej pracy na temat zwiększenia aktywności katalizatorów stereoretentywnych, wyznaczył również stosunek stałych szybkości reakcji (k_Z/k_E) dla katalizatorów w zależności od zastosowanego izomeru 9-oktadecenianu metylu, korzystając z czasów potrzebnych na osiągnięcie stanu równowagi reakcji (t_E i t_Z), wykorzystując przybliżenie w których dla niskich stężeń katalizatora w stosunku do substratu, zakłada się kinetykę pierwszego rzędu względem początkowego stężenia katalizatora. We wszystkich przypadkach wartość ta wynosiła ponad 1.^[117]



Rysunek 14. Stosunek stałych szybkości reakcji (kz/kE) dla różnych katalizatorów

Dalsze prace nad udoskonaleniem katalizatorów *E*-stereoretentywnych zakładały osiągnięcie większej selektywności wobec *E*-olefin w stosunku do ich *Z* izomerów (k_Z/k_E < 1). Aby to osiągnąć, Grubbs w jednej ze swoich prac wykorzystał zwiększenie zatłoczenia sterycznego, pochodzącego od pochodnych ditiokatecholu, co miało sprawić że kinetycznie to konfiguracja *anti*, a nie *syn*, była by faworyzowana.^[119]



Rysunek 15. Rozważania na temat nowych katalizatorów E-retentywnych

W ramach pracy powstał szereg pochodnych katalizatora **SR-1**, zawierających w swojej budowie ligandy 1,2-ditiolowe, bazujące na pochodnych naftalenu, bifenylu oraz fenantrenu. Katalizatory te zostały następnie przetestowane w modelowej reakcji SCM izomerów 9-oktadecenianu metylu.









Lp.	Substrat	[Ru] (mol %)	Czas (h)	% 55 (E/Z)	% 56 (E/Z)	% 57 (E/Z)
1	Z	SR-11 (0,5)	2	50 (1/59)	25 (<1/99)	25 (1/82)
2	Ζ	SR-12 (0,5)	1	50 (1/68)	25 (<1/99)	25 (<1/99)
3	Ζ	SR-13 (0,5)	2	50 (<1/99)	25 (<1/99)	25 (<1/99)
4	Ζ	SR-14 (0,5)	3	50 (1/14)	25 (1/4)	25 (<1/99)
5	Ζ	SR-15 (0,5)	2	50 (1/16)	25 (1/5)	25 (<1/99)
6	Е	SR-11 (3,0)	48	50 (15/1)	25 (12/1)	25 (17/1)
7	Е	SR-12 (3,0)	48	50 (>99/1)	25 (>99/1)	25 (>99/1)
8	Е	SR-13 (3,0)	24	50 (>99/1)	25 (>99/1)	25 (84/1)
9	Е	SR-14 (3,0)	24	50 (>99/1)	25 (>99/1)	25 (>99/1)
10	Е	SR-15 (3,0)	48	50 (>99/1)	25 (>99/1)	25 (>99/1)

We wszystkich przypadkach po raz kolejny obserwowano trend, w którym izomery Z reagowały znacznie szybciej niż izomery *E*, jednak w przypadku tych katalizatorów obserwowano również obniżenie selektywności dla reakcji z tymi olefinami. Dodatkowo katalizator najgorzej radzący sobie z alkenami *cis* (**SR-14**), wykazywał największą aktywność w metatezie olefin *trans* z całej badanej serii. Autorzy sugerują, iż to właśnie ligand oparty na fenantrenie najbardziej wpływa na tworzący się stan przejściowy zgodnie z zakładanym modelem. Niespodziewanie katalizator **SR-15**, pomimo wprowadzenia dodatkowej zawady sterycznej poprzez grupę metylową, charakteryzował się gorszymi parametrami. Obliczenia dotyczące stanu przejściowego wskazują, iż odległość miedzy metylem w pierścieniu fenantrenowym, a formującym się metalacyklobutanem jest zbyt duża, aby mogła wywierać znaczący wpływ na kinetykę procesu^[119]

Jak wspomniano wcześniej jednym z problemów dotyczących katalizatorów stereoretentywnych jest rozpad formy aktywnej katalizatora poprzez migrację-1,2. W 2019 roku Wang wraz ze współpracownikami wyszli z propozycją zastąpienia ligandów ditiokatecholowych ligandem na bazie kwasu 1,2-ditiokwadratowego. W tym przypadku atomy siarki, ze względu na swój bardziej kwasowy charakter, wykazują się również słabszymi właściwościami nukleofilowymi, co powinno zwiększyć stabilność katalizatora. Badania wskazały, że rozkład katalizatora został znacząco spowolniony; wzorcowy katalizator **SR-3** ulegał pełnemu rozkładowi w ciągu 18 dni, tymczasem katalizator **SR-16** potrzebował na to aż 30 dni.^[120]



Rysunek 16. Katalizator stereoretentywny oparty na kwasie 1,2-ditiokwadratowym

Katalizator ten został następnie wykorzystany w serii testów katalitycznych, między innymi w polimeryzacji norbornenu oraz 1,4-oktadienu. Jak się okazało, nowy katalizator był w stanie prowadzić metatezę przy znacznie niższym załadunku w porównaniu do katalizatora **SR-3**, jednak kosztem niższej selektywności.



Schemat 29. Wyniki uzyskane w reakcjach ROMP i ROCM trakcie badań nad katalizatorem SR-16

Następnie przeprowadzono szereg reakcji typu ROCM norborneru i egzonorbornenu z pochodnymi styrenu, i tym razem osiągnięto wysokie wydajności oraz selektywności. Ostatnim testem było zbadanie metatezy krzyżowej olefin terminalnych z 1,4-(Z)-butenodiolem, jednak test ten pokazał znaczą przewagę katalizatora SR-3 (Schemat 30). We wszystkich przypadkach, mimo bardzo dobrej selektywności, wydajności otrzymane przy użyciu katalizatora SR-16 były znacznie niższe.





SR-3: konw. 64%, wyd. 56%, 97:3 Z:E SR-16: konw. 47%, wyd. 40%, 96:4 Z:E





SR-3: konw. 71%, wyd. 63%, 97:3 Z:E SR-16: konw. 53%, wyd. 46%, 97:3 Z:E

Schemat 30. Przykładowe wyniki uzyskane w reakcjach CM trakcie badań nad katalizatorem SR-16

Wartym zaznaczenia jest fakt, iż katalizator ten sprawował się znacznie lepiej w reakcjach prowadzonych w podwyższonej temperaturze (najczęściej 55°C), podczas gdy katalizatory oparte na 1,4-dichloro-2,3-ditiobenzenie najlepiej działają w temperaturze pokojowej, bądź nieznacznie wyższej (najczęściej do 40°C). Prawdopodobną przyczyną tego stanu rzeczy jest efekt *trans* pomiędzy jedną z siarek a izopropoksystyrenem, gdzie kąt między nimi zbliża się do 180°. Katalizatory oparte o kwas ditiokwadratowy posiadają mniej nukleofilową siarkę, a co za tym idzie, jej efekt *trans* na izopropoksyl jest słabszy, co może utrudniać etap aktywacji katalizatora



Rysunek 17. Katalizatory stereoretentywne oparte na 1,8-ditionaftalenie

Wang opublikował jeszcze dwie publikacje z tematyki stereoretentywnej metatezy. Opisywał w nich dwa nowe ligandy, 1,8-ditionaflaten oraz 2,4,5,7-tetrachloro-1,8-naftalen jako źródła ditiolanów (Rysunek 17). Autorzy, ze względu na mniejszą odległość siarek względem siebie w tych układach, chcieli przetestować, jak wpłynie to na aktywność katalizatora. W tym celu zostały otrzymano **SR-17** oraz **SR-18**, które następnie zostały przetestowane w reakcjach CM 1,4-(*Z*)-butendiolu z olefinami terminalnymi. Niestety, pomimo wysokiej selektywności, katalizatory charakteryzowały się niskimi aktywnościami, przez co wydajności i konwersje reakcji testowych były znacznie niższe w porównaniu do referencyjnego katalizatora **SR-3** (Rysunek 18).^[121,122]



i S**R-18**

2.4.5. Synteza in situ oraz "methylene capping"

Jednym z największych problemów katalizatorów stereoretentywnych jest ich niska stabilność w roztworze wobec tlenu. Z tego powodu ich synteza oraz wydzielanie muszą być przeprowadzona w warunkach ściśle beztlenowych, najczęściej z użyciem komory rękawicowej. Aby rozwiązać ten problem Maudit i współpracownicy opracowali metodę generowania katalizatora *in situ* oraz używania go bez konieczności wydzielania, co znacząco ułatwia stosowanie tej klasy kompleksów, nawet w przypadku braku dostępu do zaawansowanej aparatury laboratoryjnej.^[123]



Schemat 31. Przykłady zastosowania katalizatora generowanego in situ

Katalizator otrzymany w ten sposób został poddany testom katalitycznym CM olefin terminalnych z 1,4-(Z)-butendiolem (Schemat 31), w których roztwór katalizatora otrzymanego metodą *in situ* był dodawany do mieszaniny reakcyjnej w 4 porcjach. Uzyskane wyniki niczym nie ustępowały tym, otrzymywanym w obecności wydzielonego katalizatora, pozwalając na uzyskanie wysokich wydajności przy zachowaniu bardzo dobrej selektywności procesu.



Schemat 32. Przykłady zastosowania "methylene capping"

Drugim z problemów, który już kilka razy pojawił się w powyższej dysertacji, dotyczy niestabilności aktywnych, metylidenowych form katalizatora, co znacząco obniża ich skuteczność w przypadku stosowania olefin terminalnych. Hoveyda i współpracownicy przedstawili metodologię, znacząco poprawiającą osiągi katalizatorów w przypadku takich procesów. W tym celu do mieszaniny reakcyjnej wprowadza się duży nadmiar tak zwanego "capping agent" (CA), zazwyczaj Z-butenu, co powoduje szybką konwersję olefin terminalnych w ich Z-analogi, a formy metylidenowe katalizatorów, ze względu na dużą ilość dostępnej olefiny wewnętrznej, szybko ulegają reakcji tworząc etylidenowe pochodne, które są znacznie stabilniejsze i mniej podatne na rozpad (Schemat 32). Metodologia okazała się bardzo skuteczna, prowadząc do otrzymywania produktów ze znakomitymi selektywnościami. Dodatkowo autorzy wykazali, iż aby otrzymywać wysokie stosunki Z/E nie jest konieczne stosowanie Z-butenu o wysokiej czystości. Ze względu na wcześniej opisane, diametralne różnice w szybkości reakcji olefin Z oraz E w metatezie krzyżowej, można z powodzeniem wykorzystywać Z-buten o czystości nawet 75%, który jest znacznie tańszy i uzyskiwać selektywności na poziomie 96%. Metodologia ta pozwoliła otrzymać również cenne związki makrocykliczne, jak i związki bioaktywne (Schemat 33).^[124]



Schemat 33. Otrzymane związków makrocyklicznych oraz biologicznie aktywnych z wykorzystaniem metody "methylene capping"

Metateza krzyżowa prowadząca do selektywnego otrzymywania olefin potrójnie podstawionych, pomimo kilku dekad prac, nadal pozostaje procesem problematycznym. Kontrola nad powstawaniem izomerów *E* oraz *Z* jest o wiele trudniejsza niż w przypadku olefin dwupodstawionych, głównie ze względu na termodynamiczne preferowany izomer *E*, a uzyskiwane proporcje *E/Z* wynoszą najczęściej 2:1.^[125] Hoveyda wraz ze współpracownikami postanowili przetestować metodę z wykorzystaniem "methylene capping" dla reakcji metatezy krzyżowej olefin terminalnych z trójpodstawionymi. Okazała się ona połowicznym sukcesem, gdyż pomimo wysokiej skuteczności dla niektórych związków, zarówno przy syntezie *Z* jak i *E* olefin, była też bardzo ograniczona i działała jedynie w przypadku pochodnych alkoholu allilowego (wolne alkohole, estry, etery).^[126]





Karbonylowe związki α,β -nienasycone odgrywają ważną rolę podczas produkcji leków, zarówno w gotowych produktach, jak i jako substraty do dalszych przekształceń.^[127] Z tego powodu, nie powinien dziwić fakt, że otrzymywanie ich na drodze selektywnej metatezy jest niezwykle pożądane. Jednak reakcje te cechują się zazwyczaj niskimi wydajnościami, powodowanymi prawdopodobnie przez rozpad katalizatora na drodze β H-eliminacji, na co wskazywały badania produktów rozpadu prowadzone z wykorzystaniem spektroskopii NMR mieszaniny reakcyjnej. Zazwyczaj katalizatory zawierające nienasycone ligandy NHC (pochodne imidazolu), cechują się wyższą trwałością w porównaniu do nasyconych analogów.



Rysunek 19. Katalizator stereoretentywny zawierający nienasycalny ligand NHC

Ten tok rozumowania doprowadził Hoveydę i współpracowników do otrzymania katalizatora **SR-19**, który został przetestowany w serii reakcji pochodnych krotonowych z Z-3-hexenem (Schemat 35). Porównanie z katalizatorem **SR-5** wykazało olbrzymie różnice w działaniu obu kompleksów. We wszystkich przypadkach, zastosowanie katalizatora zawierającego nienasycony ligand NHC podniosło wydajności 2,5 krotnie, przy zachowaniu doskonałych selektywności procesu. Nowy katalizator został również wykorzystany przy metatezie olefin terminalnych z pochodnymi krotonowymi, łącząc to z metodologią "methylene capping"^[128]



Schemat 35. Przykłady otrzymanych pochodnych krotonowych a) estrów, b) kwasów, c) amidów Weinreba, d) amidów

3. Badania Własne

3.1. Stereoretentywne katalizatory rutenowe zawierające ligandy typu CAAC i uNHC

Rozpoczynając pracę w zespole prof. Karola Greli postanowiłem otrzymać kompleksy rutenowe zawierające zarówno ligandy ditiolowe, które zapewniają selektywność katalizatorów stereoretentywnych, jak i ligandów typu CAAC i uNHC. Katalizatory zawierające tego typu ligandy charakteryzują się znacznie wyższą stabilnością w formie metylidenowej, dzięki czemu są szeroko stosowane w procesie etenolizy, głównie oleinianu metylu, oraz mieszaniny FAME (*ang. Fatty Acids Methyl Esters*) pochodzenia roślinnego.^[129-131] Spodziewanym efektem takiej kombinacji było otrzymanie katalizatora o zwiększonej aktywności i stabilności, w reakcjach stereoretentywnej metatezy, gdzie jednym z substratów była by olefina terminalna.



Rysunek 20. Pierwszy cel badań

Aby to osiągnąć, wytypowałem kilka popularnych katalizatorów typu **HG-II**, które zawierały ligandy CAAC oraz uNHC, a następnie podjąłem próbę wprowadzenia dwóch wybranych ditioli – 3,6-dichloro-ditiokatecholu oraz kwasu ditiokwadratowego.



Schemat 36. Synteza i otrzymane katalizatory stereoretentywne zawierające ligandy CAAC i uNHC wraz z wydajnościami wydzielonych związków

W toku badań udało mi się otrzymać pięć katalizatorów, lecz niestety katalizator **SR-25** okazał się być na tyle nietrwały, że nie udało mi się go wyizolować, niezależnie od zastosowanych przeze mnie warunków.

3.1.1. Reakcje metatezy z użyciem katalizatorów zawierających ligandy CAAC oraz uNHC

Posiadając przygotowane katalizatory, poddałem je testowi w reakcji metatezy krzyżowej, między 1-dodecenem a 1,4-(*Z*)-butendiolem i porównałem z wzorcowymi katalizatorami **SR-3** i **SR-4**



Schemat 37. Badanie aktywności nowych kompleksów

Wprawdzie otrzymane przeze mnie konwersje dla nowych katalizatorów były wyjątkowo niskie, jednak stosunek *Z/E* był bardzo dobry i wynosił 95/5 dla wszystkich przypadków. W przypadku katalizatora **SR-21** obserwowałem najwyższą aktywność, jednak wydajność wydzielonego produktu (30%) była zdecydowanie niesatysfakcjonująca w porównaniu do wartości uzyskanych z katalizatorami **SR-3** i **SR-4** (odpowiednio 50% i 56%).

Do dalszych badań wytypowałem katalizator **SR-21**, który ze wszystkich otrzymanych przeze mnie kompleksów dawał najlepsze rezultaty, a także **SR-20**, jako przedstawiciela rodziny katalizatorów opartych na uNHC. Oba zostały zastosowane w reakcjach z innymi związkami modelowymi oraz w innych, za każdym razem optymalizowanych warunkach.

	4 F	5 (2.0 equiv. Ru (5 mol%)			
(*) ₉ < - 114		THF, 4 h			
Katalizator	Warunki	Konwersja	Wydajność	Stosunek Z/E	
SR-21	THF, RT	39	30	95/5	
SR-21	THF, 50°C	35	22	95/5	
SR-21	THF, 80°C	42	17	95/5	
SR-21	DMC, RT	55	53	97/3	
SR-21	DMC, 80°C	44	Nie izolowany	n.d.	
SR-20	THF, RT	7	0	n.d.	
SR-20	THF, 50°C	11	0	n.d.	
SR-20	THF, 80°C	11	0	n.d.	

Schemat 38. Optymalizacja warunków dla nowych katalizatorów (n.d. = nie dotyczy)

Podczas optymalizacji okazało się, że katalizator **SR-21** wykazuje znacznie wyższą aktywność przy zastosowaniu DMC (węglan dimetylu) jako rozpuszczalnika. Z tą wiedzą katalizator przetestowałem jeszcze w kilku reakcjach metatezy krzyżowej, dimeryzacji olefin terminalnych i wewnętrznych, reakcji SCM oleinianu oraz elaidynianu metylu jak i reakcji makrocyklizacji.



Schemat 39. Reakcje przeprowadzone z katalizatorami SR-20 i SR-21. a konwersja

W pierwszej kolejności przeprowadziłem reakcje metatezy krzyżowej 1-dodecenu z dwoma różnymi wewnętrznymi olefinami. Zaskakującym był absolutny brak reaktywności w tych warunkach, szczególnie że w przypadku zastosowania 1,4-(*Z*)-butendiolu w optymalnych warunkach, reakcja dała oczekiwany produkt z wydajnością porównywalną do reakcji katalizowanych znanymi kompleksami **SR-3** i **SR-4**. Dodatkowo w reakcjach homo-CM, określanej często jako dimeryzacja metatetyczna, nowy katalizator okazał się całkowicie nieefektywny. W przypadku reakcji SCM oleinianu metylu, katalizator **SR-21** również wykazał się bardzo słabą reaktywnością pozwalając otrzymać konwersję na poziomie zaledwie 14%, podczas gdy katalizator oparty na ligandzie uNHC, **SR-20** nie pozwolił na otrzymanie spodziewanych produktów. Dla porównania, w tej samej reakcji katalizator modelowy **SR-3** pozwolił na uzyskanie 50% konwersji (punkt równowagi kinetycznej). Podobna sytuacja miała miejsce podczas reakcji SCM elaidynianu metylu (izomeru *E* oleinianu metylu), w której, w przeciwieństwie do katalizatora **SR-3**, nowe kompleksy nie wykazał żadnej reaktywności, tak samo jak w przypadku próby otrzymania makrocyklicznego piżma (Schemat 39).

3.1.2. Badania nad inertnością katalizatorów zawierających ligandy CAAC oraz uNHC

Celem wytłumaczenia tego fenomenu postanowiłem przeprowadzić kilka testów aktywacji nowych katalizatorów przy pomocy spektroskopii NMR. Eksperyment zakładał obserwowanie szybkości zaniku sygnału alkilidenowego, pochodzącego od katalizatora 16e⁻ (czyli w zasadzie prekatalizatora) w obecności trzech różnych, modelowych olefin (analogicznie jak Grubbs w swoich badaniach, patrz rozdział 2.4.3). Pierwszą z nich był eter butylowo-winylowy, będącym źródłem karbenu typu Fishera, który łączy się z rutenem, tworząc stabilny (w warunkach reakcji) addukt, który może zostać zaobserwowany, oraz nie ulega dalszym cykom metatetycznym. Kolejne dwie olefiny, to 9-dodecen będący modelową olefiną terminalną, oraz Z-3-heksen, będący olefiną wewnętrzną.





Schemat 40. Eksperyment NMR pozwalający obserwować szybkość aktywacji katalizatorów

Powyższy test katalityczny wykazał niezwykle wysoką inertność nowych katalizatorów wobec wszystkich olefin. Katalizator **SR-3** uległ pełnej konwersji w obecności 30 ekwiwalentów eteru butylowo-winylowego w czasie poniżej 1 minuty, co pokrywało się z obserwacjami poczynionymi przez Grubbsa, podczas gdy katalizator zawierający ligand CAAC, **SR-21** potrzebował do tego aż 5 minut, a katalizator zawierający uNHC po 30 minutach przereagował jedyne w 47%.^[117] Dodatkowo, nowe katalizatory wykazały skrajnie niskie aktywności wobec zarówno wobec olefin terminalnych jak i *Z*alkenów. Jak wspomniano w poprzednich rozdziałach, katalizator **SR-3** ulega całkowitej konwersji w obecności olefin terminalnych w ciągu kilku minut, a w obecności wewnętrznych, maksymalnie kilu godzin.^[117] Zarówno katalizator **SR-20** jak i **SR-21** w ciągu godziny w obecności olefiny terminalnej nie dał całkowitej konwersji, a w przypadku olefiny wewnętrznej o konfiguracji *Z*, nawet po 24 godzinach. Dodatkowo, w trakcie całego badania, nie zaobserwowano powstawania nowego sygnału alkilidenowego. Sugeruje to, iż tworzące się nowe indywidua na drodze cyklu metaetycznego, są wysoce niestabilne w porównaniu do szybkości aktywacji kompleksu.



Wykres 1. Konwersja katalizatorów w obecności olefin w czasie

Celem dopełnienia obrazu pozwalającego wysnuć hipotezę, dlaczego nowo otrzymane kompleksy wykazywały tak niskie aktywności, ich monokryształy (otrzymane poprzez dyfuzję *n*-heptanu do stężonego roztworu kompleksu w DCM) zostały poddane analizie XRD.



Wiązanie	SR-20 [Å, °]	SR-21 [Å, °]	SR-3 [Å, °]
Ru ₁ -C ₁	2,007(4)	2,042(3)	2,071(3)
$Ru_1 - O_1$	2,298(3)	2,258(3)	2,319(3)
$Ru_1 - S_1$	2,3326(9)	2,2909(7)	2,2954(9)
Ru_1 - S_2	2,2843(9)	2,2679(7)	2,2706(10)
C_1 - Ru_1 - S_1	144,39(10)	139,74(8)	148,03(11)
O_1 - Ru_1 - S_2	171,35(7)	171,76(5)	167,13(7)

Rysunek 21. Struktury XRD otrzymanych kompleksów oraz ich najważniejsze parametry

Otrzymane wyniki pozwalają, przynajmniej częściowo, wytłumaczyć niską aktywność otrzymanych kompleksów. Długość wiązania C_(N-heterocykl)-Ru jest krótsza dla nowych kompleksów w porównaniu ze znanym katalizatorem **SR-3**. Wynika to z faktu, iż karbeny CAAC oraz uNHC są ligandami silniej wiążącymi się z metalem. Powoduje to, iż efekt *trans* na atom S₁ jest silniejszy, na co wskazuje zmniejszenie kąta C_(N-heterocykl)-Ru-S₁ oraz dla katalizatora **SR-20** wydłużenie wiązania Ru-S₁. Konsekwencjami takiej sytuacji może być obniżenie stabilności związków przejściowych poprzez promowanie rozpadu według mechanizmu postulowanego przez Hoveydę (migrację-1,2). Dodatkowo długość wiązania Ru-O jest krótsza dla nowych kompleksów, co sugeruje, iż to wiązanie jest silniejsze, a ono wpływa bezpośrednio na szybkość aktywacji kompleksów rutenowych, co może tłumaczyć ich wysoką inertność. Należy zdecydowanie zwrócić uwagę, iż potwierdzenie tej hipotezy wymagało by wykonania dodatkowych badań, przypuszczalnie wykorzystujących obliczenia metodami DFT, jednak ze względu na charakter mojej pracy, której celem jest głównie aspekt aplikacyjny i poszukiwanie nowych rozwiązań, dalsze prace teoretyczne nie były prowadzone. Kwestią wartą nadmienienia w tym podrozdziale dysertacji, jest fakt, iż wyniki moich badań zostały opublikowane w niemalże tym samym czasie co wyniki badań z grupy Profesora Marca Mauduita, dotyczące tej samej tematyki, z tą różnicą, iż skupiały się one nad zastosowaniem ligandów CAAC, pomijając całkowicie ligandy uNHC, a więc i liczba przetestowanych struktur z tej rodziny była większa, przez co badaczom udało się odnaleźć nieco bardziej aktywne struktury od tych, które zostały opisane przeze mnie, różnice te były jednak niewielkie.^[132,133]



Schemat 41. Wyniki otrzymane przez grupę Mauduita

Jednym z badanych katalizatorów był kompleks **SR-21** i wyniki uzyskane przez Mauduita w reakcji modelowej (Schemat 38) pokrywają się z tymi uzyskanymi przez mnie. Dodatkowo wszystkie modelowe reakcje metatezy krzyżowej, wykorzystujące katalizator, który charakteryzował się najwyższą aktywnością podczas przeglądu katalizatorów (**SR-26**), były prowadzone z 1,4-(*Z*)-butendiolem jako partnerem do metatezy krzyżowej, czyli jedynym substratem, który pozwolił mi uzyskać w tym procesie spodziewany produkt, jednocześnie wszystkie badane katalizatory wykazywały niższą aktywność w porównaniu do katalizatora modelowego użytego w omawianej publikacji, którym podobnie jak w moim przypadku był katalizator **SR-3**. Innymi przykładami metatezy prezentowanymi w powyższej publikacji były reakcje ROMP oraz ROCM, gdzie substratem był norbornen bądź jego pochodne, a więc bardzo reaktywne substraty, ze względu na duże naprężenie pierścienia zawierającego wiązania podwójne, połączone z jego łatwą
dostępnością, co jest dobrym wyborem jako substrat w przypadku stosowania katalizatorów o niskiej aktywności, ale wysokiej stabilności.

3.1.3. Proces HC-RCM z użyciem katalizatorów zawierających ligandy CAAC oraz uNHC

Wysoka inertność otrzymanych kompleksów, mocno ogranicza ich zastosowanie w klasycznych reakcjach metatezy, gdzie poszukiwaną cechą katalizatorów jest możliwość ich stosowania w możliwie niskich temperaturach, najlepiej w temperaturze pokojowej. Jednak istnieją bardzo specyficzne przypadki reakcji, gdzie inertność i powolna aktywacja okazują się atutem. Jednym z nich jest reakcja HC-RCM (ang. *High Concentration Ring Closing Metathesis*) opracowana w grupie Greli. Jest to metodologa prowadzenia reakcji metatezy, która wykorzystując jej odwracalność, pozwalająca otrzymywać wydajnie związki makrocykliczne, będące często cennymi związkami zapachowymi z rodziny piżm.^[134]



Schemat 42. Równowaga między dienem, polimerem a związkiem makrocyklicznym

W reakcjach metatetycznej makrocyklizacji substratem są zazwyczaj terminalne dieny. Wówczas w wyniku zachodzących reakcji ADMET (ang. *Acyclic Diene Metathesis*) lub ROMP, jednym z powstających produktów jest etylen, który z łatwością może opuścić środowisko reakcji, pozwalając przesunąć jej równowagę w kierunku polimeru oraz związku makrocyklicznego. Istnieje niewiele sposobów pozwalających zapanować nad nowopowstałą równowagą, a najczęściej stosowanym jest metoda wysokich rozcieńczeń (zazwyczaj na poziomie 5 mM), która sprawia, że reakcje wewnątrzcząsteczkowe, a w tym przypadku RCM oraz BB-RCM (ang. *Back-Biting Ring Closing Metathesis*) mają wyższą szansę wystąpienia w stosunku do międzycząsteczkowych, ze względu na

zmniejszenie szans na spotkanie się dwóch cząsteczek substratu, jednak jest to wysoce nieekonomiczne rozwiązanie produkujące dużą ilość odpadów w postaci zużytego rozpuszczalnika, a dodatkowo w tak skrajnie niskich stężeniach proces wykazuje drastycznie obniżoną kinetykę. Drugim czynnikiem, którym można manipulować celem osiągniecia wyższych wydajności otrzymywanego związku makrocyklicznego, jest temperatura, w której prowadzimy reakcję, której podwyższenie, ze względu na wyższą entropię związków makrocyklicznych w porównaniu do polimerów, będzie faworyzować reakcję BB-RCM. Jednak podwyższanie temperatury często prowadzi do reakcji ubocznych bądź też termicznego rozpadu substratów, obniżając selektywność reakcji, oraz efekt ten ma dużo niższy wpływ na położenie stanu równowagi omawianej reakcji w porównaniu do metody wysokich rozcieńczeń. Trzecią możliwością jest usuwanie związku makrocyklicznego ze środowiska reakcji i to właśnie to rozwiązanie jest stosowane w reakcjach HC-RCM, poprzez prowadzenie reaktywnej destylacji, co jest możliwe przez niską lotność produktów polimeryzacji.^[134]



Rysunek 22. Zestaw do przeprowadzania HC-RCM^[134]

Ze względu na wielkość cząsteczek, które są oddestylowywane, oraz na możliwie maksymalne obniżenie temperatury do tego wymaganej, koniecznie ze zastosowanie techniki destylacji molekularnej. W tej technice, w przeciwieństwie do destylacji klasycznej, związek nie osiąga temperatury wrzenia, to oznacza, że prężność par związku jest niższy od ciśnienia zewnętrznego. Za transport molekuł wzdłuż aparatu odpowiada występujący tam gradient temperatur, a co za tym idzie, gradient prężności par związku. Dodatkowo, aby zwiększyć szybkość tego procesu trzeba zwiększyć powierzchnię cieczy, z której molekuły będą wyrywane, maksymalnie zwiększyć średnicę elementu łączącego naczynie destylacyjne (**A**) z odbieralnikiem (**B**), oraz maksymalnie zmniejszyć odległość między nimi, co jest związane z drogą swobodną cząsteczki, czyli średnią odległością jaką może przebyć cząsteczka w danych warunkach ciśnienia, bez spotkania się z inną. Celem zwiększenia tej wartości, konieczne jest zastosowanie bardzo niskiego ciśnienia, które w moim przypadku zostało zrealizowane za pomocą pompy dyfuzyjnej (ciśnienie nominalne 10⁻⁶ mbar), połączonej z olejową pompą pomocniczą (10⁻³ mbar). W zestawie został uwzględniony również układ chłodzący pary (**C**), w którym chłodziwem była mieszanina suchy lód/ciekły azot, tworząca proszek o bardzo niskiej temperaturze, pozwalającej ilościowo zatrzymywać destylat. Układ był również wyposażony w tak zwany "zimny palec" (**D**), zapobiegający ewentualnemu przedostawaniu się par związków do zestawu pomp próżniowych. ^[135,136]



Schemat 43. Otrzymywanie związku makrocykliczego z oleinianu-(Z)-6-nonenylu w warunkach reaktywnej destylacji HC-RCM

Powyższa metodologia została już wcześniej wykorzystana do otrzymywania związków makrocyklicznych, jednak z użyciem katalizatorów nieselektywnych, a dodatkowo ze względu na wysoką temperaturę prowadzenia procesu, obserwowane były produkty migracji wiązania podwójnego, na co w szczególności trzeba zwrócić uwagę. ^[134,137]

Przy użyciu warunków, wcześniej opracowanych w naszej grupie (olej silnikowy PAO-6, 110-130°C, 8 h, próżnia), postanowiłem przetestować nowe katalizatory stereoretentywne, wraz z innymi znanymi katalizatorami, pozwalającymi otrzymywać selektywnie olefiny Z, opartych na rutenie oraz molibdenie. Modelowy katalizator **SR-3** pozwalał otrzymać wysoką wydajność produktu, jednak zarówno selektywność, jak

i stosunek *E*/*Z* nie był satysfakcjonujący. *Z*-selektywny katalizator Grubbsa **Ru-Z-3**, jak i nowy katalizator **SR-21** w ogóle nie pozwoliły na otrzymanie oczekiwanego produktu. W przypadku znanych, *Z*-selektywnych katalizatorów molibdenowych, osiągana wydajność jak i selektywność była na bardzo wysokim poziomie, jednak niespodziewanie wykazały się całkowitym brakiem stereoselektywności, pozwalając otrzymać mieszaninę *E*/*Z* w stosunku 7/3. Niespodziewanie, katalizator **SR-20** który wykazywał się niemal całkowitym brakiem aktywności katalitycznej w poprzednich reakcjach, pozwolił otrzymać oczekiwany produkt z doskonała selektywnością wobec migracji wiązania C = C, jak i bardzo dobrą stereoselektywnością (*E*/*Z* = 5/95)

3.1.4. Podsumowanie rozdziału poświęconego katalizatorom zawierających ligandy CAAC i uNHC

Podsumowując ten rozdział moich prac, wbrew oczekiwaniom nowe katalizatory nie spełniły wszystkich moich oczekiwań wobec nich. Ich działanie zbadałem w wybranych reakcjach modelowych takich jak CM, SCM oraz RCM wykazując brak lub bardzo ograniczoną aktywność. Przeprowadziłem również eksperymenty próbujące wytłumaczyć ten fenomen. Co ciekawe, pomimo słabej produktywności, katalizator **SR-20** pozwolił mi otrzymać cenny, 16-członowy lakton o zapachu piżma z bardzo dobrą selektywnością przy stężeniu 40-krotnie wyższym niż typowo używane dla syntezy tej klasy związków. Był to pierwszy w literaturze przykład przeprowadzenia procesu reaktywnej destylacji HC-RCM w sposób stereokontrolowany, dając produkt o konfiguracji *Z* wiązania podwójnego (95/5). Niestety, stosunkowo niskie wydajności tego procesu należy uznać za poważne ograniczenie, jednak częściowy sukces położył podwaliny dla przyszłych modyfikacji, pozwalając udoskonalić proces HC-RCM.

3.2. Katalizator stereoretentywny zawierający ligand 2,3-ditiochinoksalinowy

Wstępne wyniki dotyczące Z-selektywnego procesu HC-RCM umożliwiły mi stwierdzenie, że potencjalnie najlepszymi katalizatorami dla tej reakcji są katalizatory stereoretentywne zawierające ligand NHC. Spośród wszystkich przetestowanych, te katalizatory wykazały najlepszy stosunek aktywności do selektywności, dlatego moim kolejnym celem stało się wprowadzenie modyfikacji w tej rodzinie katalizatorów.



Rysunek 23. Planowana modyfikacja katalizatorów stereoretentywnych

Pomimo dekady prac nad katalizatorami stereoretentywnymi, nadal najlepszymi parametrami aplikacyjnymi cieszą się te zawierające ligand 3,6-dichloro-1,2-ditiokatecholowy, jednocześnie zostało opublikowane niewiele prac dotyczących stosowania innych ligandów dianionowych, a spośród nich, zaledwie dwie próbujące wykorzystać inną architekturę niż pochodne 1,2-ditiobenzenu (patrz rozdział 2.4.4), co stanowi olbrzymią, praktycznie nieeksplorowaną dotąd dziedzinę badań. Inspiracją dla moich dalszych działań były prace Wanga i współpracowników, a w szczególności ta poświęcona zastosowaniu anionu kwasu ditiokwadratowego, gdzie postulowano zwiększenie stabilności katalizatora, poprzez wprowadzenie liganda zawierającego mniej nukleofilowe aniony siarki. Z kolei praca dotycząca zastosowania 1,8-ditionaftalenu dodatkowo sugeruje zależność aktywności kompleksu od geometrii ligandu. W tej pracy ligand wraz z rutenem tworzył sześcioczłonowy pierścień, który nie jest optymalny w kontekście chemii koordynacyjnej (najczęściej jest to pierścień pięcioczłonowy).

Po przeanalizowaniu tych wszystkich ustaleń wytypowałem ligand, który jest 1,2ditiolem, połączony jest z aromatycznym pierścieniem sześcioczłonowym podobnie jak w pracach Hoveydy, a jednocześnie wykazuje silne właściwości elektonoakceptorowe - 1,2-ditiochinoksalinę.



a) Kwas szczawiowy (1,2 equiv.), 10% HCl, 100°C, 4 h; b) POCl₃/DMF (3.0 equiv.), CHCl₃, 62°C, 2 h; c) Tiomocznik (2.2 equiv.), EtOH, 78°C, 4 h; d) 10% NaOH potem AcOH, RT

Schemat 44. Synteza chinoksalino-2,3(1H,4H)-ditionu oraz równowaga tautomeryczna

Synteza tego związku okazała się wyjątkowo prosta i wydajna. W pierwszym etapie 1,2-diaminobenzen poddałem acylowaniu przy pomocy kwasu szczawiowego we wrzącym10% HCl, a otrzymany dion przekształciłem w dichlorek przy pomocy generowanego *in situ* odczynnika Vilsmeiera. Ostatnim etapem była aromatyczna substytucja nukleofilowa przy pomocy tiomocznika we wrzącym etanolu, a otrzymany addukt (sól diizotiouroniowa) można poddać hydrolizie oraz następczemu zakwaszeniu uwalniając ditiochinoksalinę.^[138] Jednak ze względu na to, iż związkiem potrzebnym do syntezy kompleksów stereoretentywnych jest kompleks cynkowy, postanowiłem uprościć syntezę poprzez połączenie etapu hydrolizy soli ditiouroniowej z tworzeniem kompleksu cynkowego



Schemat 45. Synteza kompleksu cynkowego z ditiochinoksaliną

Wartym zaznaczenia jest również formalna struktura ostatecznego związku. Analiza przy pomocy spektroskopii w podczerwieni wskazuje iż dominującą formą tautomeryczną nie jest 2,3-ditiochinoksalina a chinoksalino-2,3(1*H*,4*H*)-dition (spektroskopia NMR w DMSO- d_6 w temperaturze pokojowej wskazuje istnienie tylko jednej formy), a obliczenia metodami DFT wskazują, iż różnica energetyczna między tymi dwoma formami wynosi około 6,6 kcal/mol. W literaturze jednak dużo częściej można spotkać używanie tej pierwszej nazwy oraz struktury, dlatego też to jej będę używał w dalszej części pracy.^[139]



Rysunek 24. Synteza katalizatora SR-27

Nowy, modelowy katalizator otrzymałem metodą analogiczną do tej opisywanej przez Hoveydę, czyli transmetalację ligandu ditiolowego z cynku na kompleks **Ru-21.**^[114] Jako że docelowo planowałem syntezę *Z*-olefin, postanowiłem wykorzystać kompleksy zawierające rozbudowany ligand NHC (SiPr), gdyż to on najbardziej sprzyja ich powstawaniu. Z tego też powodu wytypowałem katalizator **SR-4** jako modelowy katalizator porównawczy dla wszystkich testowych reakcji metatezy.



Rysunek 25. Struktura XRD kompleksu SR-27

Wiązanie	Długość ^{a)}	Wiązanie	Kąt [°] ª)
$P_{1}(1) - C(1)$	2,077(6)	C(1)-Ru(1)-S(1)	152,21(18)
	2,107(5)		153,76(16)
$P_{ij}(1) = O(1)$	2,321(4)	$O(1)_{-}P_{1}(1)_{-}S(0)$	153,76(16)
	3,318(4)	0(1) ((1) 5(0)	168,59(11)
$P_{11}(1) = C(25)$	1,820(7)	$C(1) = P_{11}(1) = S(0)$	82,91(15)
Ru(1)-C(25)	1,829(5)	C(1)-Ku(1)-5(0)	83,67(14)
Ru(1)-S(0)	2,2840(14)	S(1) Du(1) O(1)	88,14(11)
	2,2818(13)	3(1)-Ku(1)-O(1)	87,57(5)

Tabela 1. Wybrane wartości długości wiązań i kątów w kompleksie **SR-27** ^{a)} Dwie cząsteczki kompleksu w komórce elementarnej

Kompleks **SR-27** przekazałem do rentgenografii strukturalnej monokryształów, który uzyskałem poprzez umieszczenie roztworu dichlorometanowego kompleksu **SR-27** w probówce NMR, następcze nawarstwienie *n*-heksanu i pozostawienie rozpuszczalników do powolnej dyfuzji. W komórce elementarnej zostały odnalezione dwie cząsteczki kompleksu wraz z jedną cząsteczką rozpuszczalnika (dichlorometanu). Pomiar wykazał bardzo standardowe wartości najważniejszych parametrów geometrycznych w porównaniu z danymi uzyskanych dla kompleksu **SR-3** (struktura katalizatora **SR-4**, najbardziej adekwatnego do porównania, w momencie składania niniejszej dysertacji nie została opisana w żadnej publikacji, ani nie udało się jest znaleźć w bazie danych krystalograficznych CCDC). Odległości między atomami siarki a rutenem były nieco krótsze i wynosiły 2,3190 Å i 2,3199 Å dla wiązań Ru-S1 oraz 2,2840 Å i 2,2818 Å dla wiązań Ru-S0. Kąt O-Ru-S0A wynosił 169,44° i 168,59°. Kluczowy kąt C_{NHC}-Ru-S1, który jest reprezentatywny dla efektu *trans* i tym samym predyspozycji katalizatora do dekompozycji poprzez migrację-1,2, wynosił 152,21° i 153,76°

3.2.1. Zastosowanie katalizatora tiochinoksalinowego w procesie HC-RCM

Pierwszym procesem jaki przetestowałem, była metatetyczna makrocyklizacja w wysokim stężeniu (HC-RCM), i tak jak poprzednio, związkiem modelowym był oleinian-(Z)-6-nonenylu.



Schemat 46. Porównanie katalizatorów SR-4 i SR-27 w procesie HC-RCM

Nowy katalizator wykazał się znakomitą aktywnością w warunkach reaktywnej destylacji (Schemat 46), pozwalając na otrzymanie produkt **82** z wydajnością 84% przy bardzo wysokiej stereoselektywności (Z/E = 93/7), co stanowi olbrzymi kontrast dla 52% wydajności i selektywności Z/E = 58/42 uzyskanej dla katalizatora **SR-4**. Dodatkowo wykazałem, iż załadunek katalizatora można zmniejszyć dwudziestokrotnie (do 0,5 mol%), przy nieznacznym tylko obniżeniu wydajności do 78% i uzyskaniu doskonałej selektywności Z/E = 98/2, jednocześnie nie obserwując produktów migracji wiązania podwójnego.



Schemat 47. Synteza (Z)-oksacyklotridek-10-en-2-onu (lakton Yuzu)

Następnie postanowiłem wykorzystać nowo otrzymany układ do syntezy trzech kolejnych związków makrocyklicznych. Pierwszym z nich był lakton Yuzu, będący 13członowym laktonem o zapachu cytrusowo-kamforowym, pochodzącym owoców japońskiego drzewa cytrusowego Citrus junos. Istnieje obecnie kilka doniesień o syntezie tego związku, jak na przykład makrocyklizacja z wykorzystaniem metatezy alkinów połączona z następczą częściową redukcją.^[140] Z metod opierających się na metatezie olefin, należy wspomnieć o wykorzystaniu katalizatorów molibdenowych typu MAP, pozwalających otrzymywać wyżej wymieniony z związek z wydajnością 49% oraz selektywnością na poziomie Z/E = 69/31 (M = 5mM, załadunek 5 mol%).^[85] Przy zastosowaniu Z-selektywnego katalizatora rutenowego Ru-Z-3, lakton został uzyskany z 40% wydajnością przy nieco lepszej selektywności Z/E = 86/14 przy prowadzeniu reakcji przy stężeniu 3 mM i załadunku katalizatora wynoszącym 7,5 mol%.^[103] Również katalizatory stereoretentywne znalazły tutaj swoje zastosowanie. Stosując katalizator SR-4 w warunkach wysokiego rozcieńczenia (3 mM) związek został otrzymany z wydajnością 68% oraz selektywnością Z/E = 95/5 przy załadunku 6 mol%.^[6] Reakcje prowadzone przeze mnie, z wykorzystaniem metodologii opracowanej w zespole prof. Greli, pozwoliły otrzymać lakton 23 z wydajnością 66% oraz doskonałą selektywnością Z/E = 99/1, przy jednoczesnym bardzo niskim zużyciu rozpuszczalnika (110 °C, 200 mM) oraz przy załadunku wynoszącym zaledwie 1,0 mol%, co wyraźnie wskazuje na wysoką użyteczność opisywanej metodologii.



Natalizator	Zalauullek	remperatura	vvyuajnosc	Z/E	
SR-27	1,0 mol%	110°C	54%	96/4	
SR-27	0,5 mol%	110°C	54%	98/2	
SR-4	0,5 mol%	110°C	13%	83/17	
SR-27	0,5 mol%	130°C	45%	96/4	
SR-27	0,5 mol%	150°C	27%	96/4	

Schemat 48. (Z)-cykloheptadec-9-en-1-onu (cywetonu)

Kolejnym ważnym przykładem jest synteza cywetonu – 17-członowego, cyklicznego ketonu, wchodzącego w skład wydzielin gruczołów okołoodbytniczych ssaków z rodziny wiwerowatych (viverridae) takich jak cyweta afrykańska (Civettictis civetta) czy cyweta indyjska (Viverra zibetha). Nowy katalizator po raz kolejny wykazał się świetną aktywnością, pozwalając mi otrzymać cyweton z wydajnością 84-76% przy załadunku wynoszącym jedynie 1,0-0,5 mol% i przy zachowaniu perfekcyjnej selektywności. Ze względu na większą masę molową, a co za tym idzie, niższą prężność par, postanowiłem na tym właśnie przykładzie przetestować wpływ zwiększenia temperatury procesu, w nadziei, że to szybkość migracji par jest czynnikiem limitującym w powyższej reakcji. Przeprowadzone eksperymenty w zakresie temperatur 110-150°C pokazały, iż dalsze podnoszenie temperatury negatywnie wpływa na wydajność procesu, jednak wykazały również, że nowy katalizator nawet w tak ekstremalnych warunkach zachowuje bardzo wysoką selektywność (Z/E \geq 96/4). Dla porównania w najlepszych warunkach prowadzenia reakcji, katalizator SR-4, przy tym samym załadunku, wykazał się znikomą aktywnością (13% wydzielonego produktu) przy jednocześnie mniejszej selektywności (Z/E = 83/17). Dla porównania katalizatory Z-selektywne w warunkach wysokich rozcieńczeń (3 mM, dichloroetan, 60°C, 7,5 mol%) dawały gorsze wyniki. W przypadku katalizatora Ru-Z-3 otrzymano produkt z 50% wydajnością, jednak przy niskiej selektywności (Z/E = 68/32), a przy zastosowaniu **Ru-Z-4** uzyskana została bardzo dobra selektywność (Z/E = 95/5) kosztem wydajności (36%). ^[97,103]



Schemat 49 Synteza (Z)-oksacyklononadec-10-enonu w warunkach HC-RCM

Aby zwiększyć przekrój przebadanych związków zawierających różne grupy funkcyjne oraz wielkości utworzonych pierścieni, ostatnim otrzymanym przeze mnie związkiem był eter cykliczny powstały po metatetycznym zamknięciu eteru dioleilowego przy użyciu 1 mol% katalizatora **SR-27**, który uzyskałem z zadowalającą wydajnością 68% przy doskonałej selektywności (Z/E = 98/2).

3.2.2. Zastosowanie katalizatora tiochinoksalinowego w reakcjach metatezy krzyżowej

W następnym etapie badań przeprowadziłem reakcje "dimeryzacji" wewnętrznych Z-olefin. Wykorzystałem związki naturalne pochodzenia roślinnego (Z-3-heksenol występuje w liściach niemal wszystkich roślin, Z-6-nonenol oraz Z-6-nonenal jest ekstrahowany ze skórki arbuzów oraz melonów) celem otrzymania cennych bifunkcyjnych produktów. W tych warunkach (brak rozpuszczalnika), stechiometryczny produkt uboczny w postaci Z-3-heksenu usuwałem pod próżnią, co pozwoliło osiągnąć niemal pełną konwersję, oraz otrzymywać produkty z bardzo wysoką selektywnością. Co ciekawe otrzymany przeze mnie bisaldehyd wykazywał bardzo intensywny, piżmowy zapach, w którym można wyczuć owoce oraz wosk pszczeli. Reakcje te były bardzo łatwe do skalowania nawet do 5 g oraz wymagały bardzo niskiego załadunku (od 0,5 do 0,01 mol%, użyty skrót ppm, *ang. part per milion*, co często mam miejsce w literaturze poświęconej katalizie, odnosi się do stosunku molowego, a nie masowego. Tak więc 100ppm = 0,01 mol%). Przeprowadziłem również proces podwójnej metatezy metodologią "one pot", gdzie (Z)-3-heksenol był poddany "dimeryzacji" a następnie metatezie krzyżowej z użyciem (Z)-1,4-diacetoksy-2-butenu, pozwalając uzyskać produkt z wydajnością 52% po dwóch etapach z bardzo dobrą selektywnością (Z/E = 98/2). W przypadku tych reakcji, modelowy katalizator porównawczy **SR-4**, wykazywał niemal identycznymi aktywnościami jak i selektywnościami co testowany katalizator **SR-27**.



Schemat 50. Zastosowanie katalizatorów w procesie SCM

Kolejnym krokiem moich prac było przetestowanie nowego katalizatora w bardziej klasycznych warunkach (w roztworze), przypominających te najczęściej stosowane w literaturze dotyczących katalizatorów stereoretentywnych. W tym kontekście najczęściej stosowaną reakcją modelową, używaną do charakteryzacji nowych katalizatorów stereoretentywnych, jest metateza krzyżowa między allilobenzenem a (Z)-1,4-diacetoksy-2-butenem. Najczęściej stosowanym rozpuszczalnikiem do tej reakcji jest THF, jednak postanowiłem przeprowadzić sprawdzić, czy jest on również optymalnym wyborem dla nowego katalizatora. W tym celu przeprowadziłem wyżej wymienioną reakcję przy użyciu serii rozpuszczalników takich jak EtOAc, toluen, perfluorotoluen, DMC, MeTHP (4-metylotetrahydropiran), MeTHF (2-metylotetrahydrofuran), dichloroetan (DCE) oraz THF, jak i również w różnych temperaturach (40, 60, 90°C). Testy wykazały, że dla nowego katalizatora optymalnym rozpuszczalnikiem jest THF, a DMC może być bardzo dobrym rozpuszczalnikiem drugiego wyboru.

Ĺ	\sim	//	21 (2,0 eo	quiv.)	Γ	_/	~ ~		
2	0	S	R-27 (1,0 Tempera Rozpuszc 4 h	mol%) itura zalnik		2	OAd 2	2	
		40b°C			60°C			90°C	
Rozpuszczalnik	Konw.	Wyd.	Z/E	Konw.	Wyd.	Z/E	Konw.	Wyd.	Z/E
THF	51%	51%	>99/1	39%	36%	>99/1	58%	42%	>99/1
DCE	43%	36%	90/10	69%	54%	31/49	62%	46%	69/31
EtOAc	37%	30%	92/8	45%	36%	87/13	44%	35%	88/12
Toluen	19%	13	97	33%	21%	96/4	25%	16%	94/6
DMC	49%	40 %	>99/1	55%	41%	92/8	52%	40%	94/6
Me-THP	44%	36%	99/1	56%	42%	89/11	55%	40%	93/4
Perfluorotoluen	11%	11%	89/11	22%	16%	91/9	14%	13%	82/18
Me-THF	11%	11%	89/11	22%	16%	91/9	14%	13%	82/18

Schemat 51. Przegląd rozpuszczalników i temperatury dla nowego katalizatora

Po ustaleniu optymalnych warunków dla metatezy krzyżowej (THF, 40-60°C) przygotowałem serię reakcji, zawierającą różne kombinacje terminalnych olefin (allilobenzen, 4-metoksyallilobenzen, kwas 9-dodecenowy oraz 1-dodecen) oraz Z-alkenów ((Z)-5-oktenol, (Z)-6-nonenal), z popularnymi i komercyjnie dostępnymi partnerami takimi jak (Z)-1,4-butenodiol, (Z)-1,4-diacetoksy-2-buten czy (Z)-1,4-dibenzoksy-2-buten, co pozwoliło mi uzyskać odpowiednie produkty przy użyciu katalizatora **SR-27**, z wydajnościami oraz selektywnościami na poziome tych otrzymanych przy zastosowaniu **SR-4**.



Schemat 52. Przykłady metatezy krzyżowej wykorzystujące katalizatory SR-27 oraz SR-4

Dzięki informacjom zdobytym w tych eksperymentach, następnym podjętym przeze mnie krokiem badaniach było przetestowanie nowego kompleksu do syntezy pochodnych znanych związków typu API (*ang. Active Pharmaceutical Ingredient*). Wśród wybranych związków znalazły się zawierające różnego rodzaju pierścienie heterocykliczne, w tym zasadowe (wg. Lewisa), które są znanymi, potencjalnymi związkami kompleksującymi ruten, a więc też potencjalnymi inhibitorami metatezy. Pomimo wysokiego skomplikowania strukturalnego związków takich jak estron, β-laktam, pochodna indolu będąca analogiem agonisty (UR-144) psychoaktywnego kannabinoidu, a także pochodna Sildenafilu (Viagra[™]), po raz kolejny nowy katalizator pozwolił mi otrzymywać spodziewane produkty z doskonałą stereoselektywnością (>98% Z) i z dobrymi wydajnościami porównywalnymi z tymi uzyskiwanymi przez katalizator **SR-4**. Jedynym wyjątkiem jest przykład metatezy z wykorzystaniem pochodnej Baricitinibu, zawierającej liczne grupy funkcyjne zawierające azot, w którym nowy katalizator **SR-27** pozwolił mi uzyskać znacznie lepszą selektywność w porównaniu do katalizatora modelowego.



Schemat 53. Wykorzystanie nowego kompleksu do syntezy pochodnych związków typu API

3.2.3. Wykorzystanie katalizatorów stereoretentywnych przy przerobie pochodnych kwasu oleinowego

Współczesny przemysł chemiczny stoi przed wyzwaniem zrównoważonego rozwoju, dążąc do redukcji negatywnego wpływu na środowisko naturalne. Jednym z kluczowych elementów tego podejścia jest poszukiwanie alternatywnych, odnawialnych surowców do produkcji chemikaliów. Katalityczny przerób materiałów pochodzenia roślinnego, takich jak oleje roślinne, stanowi doskonały przykład tego trendu. Na drodze licznych możliwych przekształceń kwasów tłuszczowych, a w szczególności ich estrów metylowych (FAME) można uzyskać wiele związków, wykorzystywanych przemysłowo, najczęściej przy produkcji polimerów, surfaktantów, smarów, czy w branży kosmetycznej jako gotowe składniki aktywne (kwas azelainowy na drodze oksydatywnego rozszczepienia kwasu oleinowego).^[141-144]



Rysunek 26. Możliwe przekształcenia FAME oraz przykładowe zastosowania produktów^[145]

Z tego powodu przetestowałem nowy katalizator chinoksalinowy w Z-stereoretentywnej metatezie oleinianiu metylu, będącego estrem najczęściej występującego w przyrodzie kwasu tłuszczowego oraz porównany z wynikami opisanymi w literaturze. Badania wykazały, że nowy katalizator przy załadunku wynoszącym zaledwie 0,1 mol% potrzebuje jedynie godziny, aby osiągnąć 50% konwersji (punkt równowagi), w czasie, gdy katalizator **SR-3** wymaga na to 5h a **SR-4** 2 h, przy czym warto zaznaczyć, iż istnieją katalizatory aktywowane, takie jak **SR-8** (patrz rozdział 2.4.3), które w tych warunkach prowadzą do otrzymania równowagi w czasie 15 min przy niższym załadunku (0,05 mol%). Produkty tej reakcji ((*Z*)-9-oktedecen, jak i (*Z*)-9-oktadecenodian dimetylu) są cennymi związkami wykorzystywanymi do syntezy polimerów biodegradowalnych, związków używanych w perfumerii takich jak cyweton, czy wielu feromonów.



Schemat 54. Porównanie katalizatorów w procesie SCM oleinianu metylu

Jednym z problemów powyższej reakcji jest niskie wykorzystanie substratu, gdyż z powodów termodynamicznych, maksymalna możliwa konwersja wynosi jedynie 50%. Postanowiłem spróbować rozwiązać ten problem poprzez uzyskanie kwasu 9-oktadecenodiowego w procesie SCM kwasu oleinowego. Docelowy produkt jest w temperaturze pokojowej ciałem stałym o temperaturze topnienia wynoszącym około 65 °C, więc odpowiednio dobrane warunki reakcji (rozpuszczalnik, temperatura) powinny pozwolić na to, aby produkt krystalizował jej trakcie, a dzięki opuszczeniu przez produkt środowiska reakcji, umożliwiło by to przesunięcie jej równowagi w stronę produktów.^[146]



Schemat 55. Idea wydajnej syntezy kwasu (Z)-9-oktadecenodiowego, strzałka w dół oznacza opuszczenie środowiska reakcyjnego (krystalizacja)

Badania literaturowe w połączeniu z moimi testami wykazały, iż ze względu na bardzo polarne grupy karboksylowe w połączeniu z długim łańcuchem węglowodorowym, związek ten posiada bardzo dobrą rozpuszczalność w niemalże wszystkich popularnych rozpuszczalnikach organicznych za wyjątkiem benzenu i prostych węglowodorów. W przeprowadzonym teście sprawdziłem, czy jestem w stanie przygotować roztwór o stężeniu ~0,25M, a jeżeli tak, to czy przy ochłodzeniu do ok 4°C uda mi się uzyskać kryształy produktu. Poza wyżej wymienionymi rozpuszczalnikami, sprawdziłem również takie jak: toluen, octan metylu, mrówczan etylu, eter dimetylowy, eter metylowo-tertbutylowy, eter diizopropylowy, dichlorometan, chloroform, dichloroetan, izopropanol, etanol oraz metanol. Ze względu na wysoką toksyczność benzenu, zdecydowałem wybrać *n*-heksan jako rozpuszczalnik dla reakcji.

Rozpuszczalnik	Temperatura	Wydajność ^{a)}
n-heksan	45 °C	50%
n-heksan	RT	50%
n-heksan	RT	50% ^{b)}
n-heksan	RT	51% ^{c)}
n-heksan	0 °C	25%
brak	45 °C	25%
brak	RT	30%

a) wydajność liczona względem kwasu (Z)-9-oktadecenodiowego; b) reakcja prowadzona z sonikacją; c) do reakcji dodano po godzinie 2% (względem substratu) masowych stałego produktu w nadziei na inicjację krystalizacji

Tabela 2. Wyniki reakcji SCM kwasu oleinowego

Niestety, pomimo podjętych prób, nie udało mi się osiągnąć sytuacji, w której produkt krystalizował by w trakcie reakcji. Przeprowadzone zostały również próby jej wymuszenia, poprzez sonikację. Planowana była również próba zaszczepienia krystalizacji przy pomocy kryształów produktu, jednak pomimo licznych prób, nigdy nie udało mi się uzyskać kwasu (Z)-9-oktadecenodiowego w formie krystalicznej, wytracał się on zawsze w formie amorficznej. Wprowadzenie do reakcji małej ilości (2% masowych) otrzymanego, amorficznego produktu w nadziei, iż znajduję się w nim mała ilość związku w postaci krystalicznej, również nie przyniosło oczekiwanego rezultatu. Uzyskanie wyniku przekraczającego 50% wynika raczej z faktu, iż w momencie dodania porcji produktu reakcja była w punkcie równowagi kinetycznej lub bardzo blisko niej, a katalizator zdążył prawdopodobnie do tego czasu ulec dezaktywacji. Przeprowadzone eksperymenty pozwoliły jednak na symboliczne ulepszenie otrzymywania powyższego kwasu, gdyż przeprowadzając reakcję z użyciem kwasu oleinowego w heksanie (przy stężeniu używanym w reakcji) ułatwia jego oczyszczenie, gdyż po pewnym czasie od ochłodzenia mieszaniny do ok 4°C, można go odsączyć i przemyć zimnym *n*-heksanem, oddzielając od stechiometrycznego produktu ubocznego (9-oktadecenu) oraz substratu (kwasu oleinowego), pozwalając na ilościowe wydzielenie produktu.

3.2.4. Zastosowanie katalizatora tiochinoksalinowego do syntezy feromonów

Ważną i niemalże nieodłączną częścią nowoczesnego rolnictwa jest stosowanie środków ochrony roślin, pozwalające na maksymalizację otrzymanych plonów w stosunku do zagospodarowanej przestrzeni pod uprawy. Niestety, większość pestycydów nie pozostaje neutralna wobec środowiska naturalnego, prowadząc do niszczenia ekosystemów poprzez zatruwanie gleby, wód gruntowych, cieków wodnych czy też powietrza. Obecnie kładzie się bardzo silny nacisk na poszukiwanie alternatyw dla nich, a jedną z ciekawszych dla insektycydów jest stosowanie pułapek feromonowych. Feromony oferują niezwykle obiecujące właściwości, idealnie wpisujące się w nowe wytyczne dla rolnictwa. Są to związki naturalne, najczęściej atraktory z grupy feromonów płciowych, zazwyczaj unikalne dla gatunków lub rodzin insektów, pozwalające na bardzo selektywne wabienie i eliminację szkodników upraw, pozostawiając inne gatunki, w szczególności te pożyteczne jak chociażby pszczoły, nietknięte. Dodatkowo są w pełni biodegradowalne oraz używane w niewielkich ilościach, co drastycznie obniża ich przedostawanie się do środowiska oraz zagrożenie dla zdrowia ludzi i zwierząt. Jednak na potrzeby tak dużej gałęzi gospodarki, jaką jest rolnictwo, sposób ich wytwarzania powinien być prosty, ekonomiczny i możliwy do prowadzenia w dużej skali, a jednocześnie stereoselektywny ze względu na biologiczne działanie feromonów, które jest często związane z geometrią wiązań podwójnych w nich występujących.^[147,148] Z tych właśnie powodów postanowiłem wykorzystać nowy katalizator przy syntezie znanych feromonów.



Schemat 56. Synteza prekursora feromonów ciem z rodziny *Noctuidae* wraz ze zdjęciem przedstawiciela gatunku *Spodoptera frugiperda* ^[149]

Pierwszym przygotowanym związkiem był prekursor feromonu płciowego motyli z rodziny *Noctuidae*, takich jak *Spodoptera frugiperda*, *Helicoverpa assulta* czy *Helicoverpa zea*, które są szkodnikami upraw takich jak kukurydza, pomidory, ryż, orzechy arachidowe czy tytoń.^[150-152] Z metod literaturowych dotyczących metatezy olefin, znana jest reakcja pomiędzy oleinianem metylu a 1-heksenem przy zastosowaniu katalizatora **Hov-II**. Reakcja ta dała niestety skomplikowaną mieszaninę związków zawierających między innymi 1-decen, 5-tetradecen, 9-tetradecenian metylu oraz 9-decenian metylu. Dodatkowym problemem tej reakcji był fakt, iż zastosowany katalizator nie był *Z*-selektywny, przez co wszystkie otrzymane produkty były w postaci mieszaniny *E/Z*, przy przewadze tego pierwszego izomeru.^[153]



Schemat 57. Opisana w literaturze synteza feromonu ciem z rodziny *Noctuidae* z użyciem katalizatora Z-selektywnego^[154]

Z tego powodu Grubbs i współpracownicy przedstawili propozycję zastosowania katalizatora Z-selektywnego **Ru-Z-3** do syntezy (*Z*)-9-tetradecenolu (Schemat 57), poprzez reakcję alkoholu oleilowego z 1-heksenem w dużym nadmiarze (a w zasadzie mieszanina 1:1 THF-1-heksen użyta była jako rozpuszczalnik), co poskutkowało otrzymaniem docelowego produktu, (*Z*)-9-tetradecenolu z wydajnością 77% i selektywnością *Z/E* = 84/16, przy załadunku wynoszącym 1,0 mol%.^[154] W tym kontekście uzyskany przeze mnie wynik reakcji miedzy oleinianem metylu a (*Z*)-5-decenem, przy użyciu katalizatora **SR-27** pozwalający uzyskać prekursor feromonu z wydajnością 62% (66% dla katalizatora **SR-4**) przy perfekcyjnej selektywności (*Z/E* = 99/1), przy jednoczesnym załadunku wynoszącym zaledwie 100 ppm, wskazuje na znaczą przewagę nowego rozwiązania (Schemat 56). Wartym również zaznaczenia jest fakt, iż reakcja została przeprowadzona bez użycia rozpuszczalnika, jeszcze bardziej poprawiając metodę w aspekcie zarówno ekonomicznym jak i ekologicznym. Otrzymany produkt może również zostać przekształcony w inne, cenne feromony takie jak (*Z*)-9-tetradecenol, (*Z*)-9tetradecenal, czy octan (*Z*)-9-tetradecenolu za pomocą redukcji grupy karbonylowej i acylowania, co było opisane w literaturze^[155]



Schemat 58. Synteza octanu (Z)-dodec-9-en-1-ylu, feromonu ćmy Scirpophaga incertulas oraz zdjęcie przedstawiciela gatunku^[156]

Kolejnym otrzymanym przeze mnie związkiem był octan (Z)-dodec-9-en-1-ylu, otrzymanym poprzez metatezę octanu oleilu z Z-3-heksenem (Schemat 58), będący feromonem płciowym ćmy z gatunku *Scirpophaga incertulas*, szkodnika, którego larwy atakują uprawy ryżu na całym świecie.^[157] W wyniku użycia katalizatora **SR-27** udało mi się otrzymać produkt z dobrą wydajnością 52% przy zadowalającej selektywności wynoszącej *Z/E* = 96/4. Dla porównania, ten sam związek został wcześniej otrzymany w grupie Grubbsa, w wyniku reakcji alkoholu oleilowego podczas barbotażu 1-butenem w obecności 2 mol% katalizatora **Ru-Z-3** oraz następczemu acylowaniu otrzymanego alkoholu, z wydajnością 40% po dwóch etapach, z umiarkowaną selektywnością wyno-szącą *Z/E* = 77/23.^[154]



Schemat 59. Opisana w literaturze synteza octanu (Z)-dodec-9-en-1-ylu, feromonu ćmy Scirpophaga incertulas z użyciem katalizatora Z-selektywnego^[154]

Dodatkowo w literaturze istnieje niewiele przykładów otrzymywania tego feromonu na drodze bardziej konwencjonalnych przekształceń chemicznych, a wszystkie z nich wymagają wielu etapów, w których wykorzystywane są halogenki alkilowe czy też etapy zabezpieczania i odbezpieczania grup funkcyjnych.^[158,159]



a) AcCl (1,2 equiv), Et₃N (1,5 equiv.), DCM (0,5 M), 0°C do RT, 3 h, wyd.90% b) Aldehyd krotonowy (3,0 equiv.), **Ru-16** (0,5 mol%), DCM (0,2 M), 4 h, wyd. 84% c) Ph₃MeP⁺Br⁻ (1,15 equiv.), t-BuOK (1,1 equiv.), THF (0,2 M), RT, 1 h, wyd. 68%

Ostatnim przygotowanym przeze mnie feromonem był octan (7*E*,9*Z*)-dodeka-7,9dien-1-olu (Schemat 60), będącego kolejnym feromonem płciowym ćmy Zwójki krzyżóweczki (*Lobesia botrana*), który znalazł zastosowanie w ochronie winnic w Europie. Ze względu na to, iż produktem docelowym był dien, kluczowym aspektem jest staranny dobór partnerów w metatezie. Aby przeprowadzić metatezę w selektywnie wybranym miejscu, należy wykorzystać różnice w reaktywności różnych typów olefin. Jak wspomniano wcześniej (patrz rozdział 2.4.4), katalizatory stereoretentywne najszybciej reagują z olefinami terminalnymi, a następnie z *Z*-olefinami, a następnymi w kolejności,

Schemat 60. Synteza octanu (7E,9Z)-dodeka-7,9-dien-1-olu, feromonu płciowego ćmy *Lobesia botrana* oraz zdjęcie przedstawiciela gatunku ^[160]

dużo mniej reaktywne są *E*-olefiny . Dlatego też idealnymi substratami do otrzymania wyżej wymienionego produktu był (*Z*)-3-heksen oraz octan (*E*)-deka-7,9-dien-1-olu, otrzymany w sekwencji reakcji z komercyjnie dostępnego 7-oktenolu. W wyniku reakcji, przy użyciu 1,0 mol% katalizatora **SR-27** udało mi się uzyskać z bardzo dobrą selektywnością (*Z*/*E* = 99/1 dla nowego wiązania wewnętrznego) oraz wydajnością 68%, która znacznie przewyższa tę uzyskaną dzięki katalizatorowi **SR-4**. Wartym zaznaczenia jest fakt, iż powyższa reakcja wykazuje znaczną przewagę w stosunku do aktualnie używanej metody przemysłowej, w przypadku której uzyskuje się mieszaninę (*7E*,9*Z*)/(*7E*,9*E*) na poziomie 3/1, na drodze wieloetapowej syntezy.^[161]

3.2.5. Analiza DFT katalizatora SR-27

We współpracy z grupą z Katalonii, kierowaną przez profesora Alberta Poatera (Institut de Química Computacional i Catàlisi, Facultat de Ciències, Universitat de Girona) nowy katalizator **SR-27** oraz ligand ditiochinoksalinowy zostały poddane analizie przy pomocy metod obliczeniowych opartych na teorii funkcjonału gęstości (DFT, ang. *density functional theory*) oraz porównane do katalizatora **Ru-4** i liganda 3,6-dichloroditiokatecholowego, celem wytłumaczenia obserwowanych różnic w reaktywnościach obu katalizatorów. Pomimo, iż sam nie prowadziłem tych obliczeń, brałem czynny udział w ich planowaniu oraz dyskusji wyników, a także ze względu, iż stanowią bardzo dobre dopełnienie omawianej części moich badań, odważam się je streścić i przedstawić ich autorską analizę.



Rysunek 27. Ładunek Mullikena oraz twardość bezwzględna ligandów ditiolanowych

Analiza DFT ligandów wykazały, iż ligand ditochinoksalinowy jest mniej nukleofilowy, na co wskazuje wyznaczony ładunek naturalny zlokalizowany na siarce ($-0,39 e^{-}$) oraz ładunek Mullikena (-0,5049) w porównaniu do wartości uzyskanych dla liganda dichloroditiochinoksalinowego (odpowiednio $-0.44 e^{-}$ oraz -0,5492). Wyznaczone zostały również energie granicznych orbitali molekularnych HOMO oraz LUMO dla obu układów. Dla liganda T wynoszą one 2,997 oraz 7,8634 eV, a dla Q odpowiednio 0,2479 oraz 6,8646 eV, a z ich pomocą została wyznaczona twardość całkowita (ŋ), definiowana jako połowa różnicy energetycznej HOMO - LUMO, i wyniosła ona 2,4331 eV dla T oraz 3,3083 dla Q. ^[162] Uzyskane wyniki w pełni pokrywają się z pierwotnymi założeniami przyjętymi podczas projektowania liganda, oraz z intuicją i podstawową wiedzą związaną z chemią organiczną. Aby to wytłumaczyć, należy zwrócić uwagę na dużo bardziej elektroakceptorowy charakter azotów zaangażowanych w tworzenie sześcioczłonowego pierścienia aromatycznego w porównaniu do podstawnika chlorowego, gdyż azot w tym konkretnym przypadku nie jest w stanie oddać wolnej pary elektronowej do systemu elektronów π w układzie, co ma miejsce w przypadku chloru. Zwiększona twardość anionów siarkowych może zostać wytłumaczona na podstawie tego samego toku rozumowania. Pomimo posiadania większej liczby możliwych struktur rezonansowych, gęstość elektronowa na siarce w przypadku liganda Q jest znacznie niższa, co przekłada się na silniejsze oddziaływanie z jądrem atomowym, co z kolei obniża polaryzowalność chmury elektronowej znajdującej się na orbitalach siarki. Oznacza to w konsekwencji, iż mamy do czynienia z twardszym anionem niż w przypadku liganda T. Dodatkowo należy również pamiętać, iż twardość oraz miękkość nukleofili oraz elektrofili przekłada się na ich reaktywność. Powszechnie znaną tendencją jest, iż twarde elektrofile preferują reakcje z twardymi nukleofilami i vice versa, miękkie nukleofile preferują reakcje z miękkimi elektrofilami, lecz należy również pamiętać, iż miękkie nukleofile reagują szybciej od ich twardszych odpowiedników, co jest dobrze widoczne na elementarnym przykładzie reakcji halogenków alkilowych, gdzie reaktywność maleje w szeregu I>Br>Cl, podobnie jak ich miękkość.



Schemat 61. Badany mechanizm rozkładów katalizatorów stereoretentywnych

Aby zbadać potencjalne różnice w dezaktywacji katalizatorów **SR-4** oraz **SR-27** poprzez migrację-1,2,^[114] postanowiliśmy poddać analizie modelową reakcje allilobenzenu i (Z)-1,4-diacetoksy-2-butenu. Przy analizie ścieżek rozpadu, zostały uwzględnione różne kombinacje alkilidenów znajdujących się w sferze koordynacyjnej rutenu oraz wolnych olefin, które występują w cyklach katalitycznych badanego przypadku. Na schemacie poniżej przedstawiono część z tych cykli



Schemat 62. a) przeanalizowana sekwencja cykli metatezy krzyżowej; b) Przebieg reakcji wraz ze względnymi energiami Gibbsa (kcal/mol) dla **SR-4** (czarne) oraz **SR-27** (zielone)

Początkiem reakcji jest aktywacja prekatalizatora, czyli utworzenie kompleksu 14 e⁻ poprzez dysocjację wiązania Ru-O, a następnie dochodzi do serii cykloaddycji [2+2] i cyklofragmentacji, tworzących kluczowe, aktywne alkilidenowe indywidua propagujące **Rul, Rull** oraz **Rulll**. Każde z tych indywiduów podczas wkraczania w kolejny cykl katalityczny może propagować, bądź też ulegać dekompozycji zgodnie z mechanizmem postulowanym przez Hoveydę. Po zbadaniu sekwencji reakcji, nie zauważyliśmy żadnych istotnych różnic między profilami energetycznymi reakcji katalizowanych kompleksem **SR-4** oraz **SR-27**. Pomimo tego, iż bariery energetyczne dla kompleksu **SR-27** są zazwyczaj niższe, ta różnica jest poniżej precyzji obliczeń metody DFT.



	For	ma B	Forma B '		Forma E		Forma F		Forma G	
	SR-4	SR-27	SR-4	SR-27	SR-4	SR-27	SR-4	SR-27	SR-4	SR-27
S	15,0	15,3	18,8	19,2	15,5	13,3	11,9	10,2	14,1	14,2
ΤS	29	29,9	31,7	31,2	26,4	23,9	14,4	18,9	26,5	27,0
Ρ	20,1	20,6	17,3	20,3	12,3	11,9	1,9	2,7	19,7	20,1

Rysunek 28. Termodynamika i kinetyka migracji-1,2 siarki dla różnych indywiduów propagujących. Wartości wyrażone w kcal/mol względem stanu [Ru]; S = Substrat; TS = Stan przejściowy; P = Produkt

Ostatnim elementem prac obliczeniowych poczynionych przez ekspertów z Girony, było wyznaczenie parametrów kinetycznych oraz termodynamicznych samego procesu rozpadu katalizatora, będącego bezpośrednią alternatywą dla utworzenia rutenacyklobutanu po etapie przykoordynowania olefiny do propagującego indywiduum. Podobnie, jak w przypadku ścieżki produktywnej dla wyżej wymienionych katalizatorów, tak jak i tutaj, w większości przypadków, energie badanych stanów (a w zasadzie różnice energetyczne między stanem badanym a referencyjnym [Ru] będącym prekatalizatorem) postępu reakcji są bardzo zbliżone, a ich różnice są poniżej dokładności metody DFT. Jedyną, a jednocześnie bardzo ważną różnicą, jest sytuacja, gdy propagujące indywiduum jest w postaci metylidenowej ([Ru III]) i rozpoczyna reakcję z olefiną terminalną (allilobenzenem) poprzez jej koordynację (F), czyli na etapie trzeciego cyklu katalitycznego wyróżnionego na schemacie (Schemat 62). Bariera energetyczna dla rozpadu katalizatora SR-4 wynosi zaledwie 2,5 kcal/ mol ($\Delta G^{\#}$ = TS – S), a dla katalizatora SR-27 wynosi 8,7 kcal/mol, w tym przypadku kinetyka rozpadu katalizatora SR-4 jest faworyzowana o około 6 kcal/mol, co jest dowodem na to, iż koncepcja postulowana na początku tej części dysertacji była słuszna.

3.2.6. Podsumowanie rozdziału poświęconego katalizatorowi zawierającemu ligand 2,3-ditiochinoksalinowy

W toku prac nad udoskonaleniem katalizatorów stereoretentywnych udało mi się zaprojektować nowy ligand oraz katalizator, na podstawie koncepcji o zmniejszeniu prawdopodobieństwa znanej ścieżki rozpadu (migracji-1,2 siarki) poprzez zmniejszenie nukleofilowości siarki, co znalazło potwierdzenie w analizie DFT poczynionej przez zespół chemików z Girony. Nowy katalizator, w warunkach klasycznych, używanych w pracach poświęconych charakteryzowaniu nowych katalizatorów, pozwala otrzymywać wydajności na poziomie oferowanym przez dotychczasowe rozwiązania wymienione w części pracy poświęconej przeglądowi aktualnego stanu wiedzy, jednak w zastosowaniach specjalistycznych, takich jak proces HC-RCM, wykazuje o wiele lepsze parametry pozwalając otrzymywać cenne dla branży perfumeryjnej związki z dużą wydajnością oraz selektywnością, jednocześnie ograniczając odpady w postaci dużej ilości rozpuszczalników organicznych. Nowy katalizator został również przetestowany w reakcjach o potencjale komercyjnym, takich jak modyfikacje związków typu API czy przetwórstwie pochodnych kwasu oleinowego, w których również udało się uzyskać bardzo satysfakcjonujące wydajności, jak i warunki prowadzenia reakcji, na które, poza temperaturą, składa się ilość użytego rozpuszczalnika lub jego brak, czy też załadunek, który w badanych przypadkach był niski i stanowiły często ulepszenie tych stosowanych obecnie w literaturze. Ostatnim, ale nie najmniej istotnym faktem, jest łatwość przygotowania nowego ligandu, szczególnie w porównaniu do dotychczas stosowanego 3,6dichloro-1,2-ditiobenzenu, który przez swoją niską wydajność syntezy, jest niezwykle drogi (na czas pisania pracy cena wynosi ok 1300 PLN za gram).^[163,164] Dla porównania koszt samodzielnego przygotowania gotowego kompleksu Zn-3, będącego prekursorem do transmetalacji wynosi około 2000 PLN za kilogram. Ta olbrzymia rozbieżność cenowa skłoniła nas do opatentowania nowego rozwiązania (zgłoszenie patentowe nr. P.440147), którego jestem współautorem.

3.3. Inne pochodne katalizatora ditiochinoksalinowego

Ze względu na prostą syntezę ligandu chinoksalinowego, ilość pozycji w które można wprowadzić nowe podstawniki, połączoną z relatywnie łatwą dostępnością prekursorów (pochodne 1,2-diaminobenzenów), na potrzeby przygotowania wniosku patentowego, udało mi się uzyskać liczne pochodne badanego w poprzednim podrozdziale katalizatora **SR-27**, zawierających nie tylko modyfikacje w obrębie chinoksaliny, ale też zawierające inne ligandy karbenowe, ligandy fosfinowe, czy też zawierające modyfikacje w obrębie chelatującego liganda alkilidenowego (pełna lista uzyskanych kompleksów może zostać odnaleziona w zgłoszeniu patentowym).



 $R_1 = NO_2$, OMe, Me, Br itp.; $R_2 = iPr$, Et, Cyklopropen, cyklobuten itp. R_3 , R_4 , R_5 , $R_6 = H$, Br, Cl, F, Me, CF₃, OMe, COOMe itp.

Schemat 63. Synteza katalizatorów stereoretentywnych na potrzeby wniosku patentowego

Podobnie jak Hoveyda, który swoje prace w tematyce katalizatorów stereoretentywnych rozpoczął od prostych struktur, które następnie zostały zmodyfikowane podstawnikami w 1,2-ditiokatecholu (patrz rozdział 2.4.1) prowadząc do najbardziej rozpowszechnionego katalizatora tej klasy (**SR-3**), postanowiłem zbadać wpływ modyfikacji w obrębie opracowanego przeze mnie liganda. Ze względu na ich mnogość (44 struktury), postanowiłem wybrać kilka reprezentatywnych, kierując się doborem grup funkcyjnych, pokrywających jak najszerzej różne właściwości elektronowe, oraz miejsca substytucji próbując wyznaczyć trendy w aktywności w funkcji budowy liganda.

Pierwszym krokiem było otrzymanie odpowiednich kompleksów cynkowych, które uzyskałem poprzez sekwencję reakcji opisaną w poprzednim rozdziale dysertacji (patrz Schemat 44 oraz Schemat 45).



a) Kwas szczawiowy (1,2 equiv.), 10% HCl, 100°C, 16 h; b) $POCl_3$ (3,0 equiv.), DMF, 80°C, 16 h; c) tiomocznik (2,2 equiv.), EtOH, 78°C, 16 h; d) $Zn(OAc)_2 \times 2H_2O$, (2,0 equiv.), etylenodiamina, (3,5 equiv.), H_2O , RT, 16 h

Schemat 64. Synteza kompleksów cynkowych

We wszystkich przypadkach standardowa procedura pozwalała uzyskiwać odpowiednie produkty z dobrymi wydajnościami. W przypadku syntezy jednej pochodnej chinoksaliny, zawierającej ugrupowanie sulfonamidowe, potrzebne było wydłużenie ścieżki reakcyjnej, która znajduje się poniżej. Reakcje te przeprowadziłem z dobrymi wydajnościami i tak jak poprzednio, wszystkie etapy wydają się być łatwo skalowalne.



a) Kwas chlorosiarkowy b) POCl₃ (3,0 equiv.), DMF, 80°C, 16 h; c) Me₂NH×HCl (1,0 equiv.), Et₃N (2,0 equiv.), THF, -78°C do RT, 16 h; d) Zn(OAc)₂×2H₂O, (2,0 equiv.), etylenodiamina, (3,5 equiv.), H₂O, RT, 16 h

Schemat 65. Synteza kompleksu cynkowego Zn-10

Po otrzymaniu wszystkich kompleksów cynkowych, postanowiłem wykorzystać je w procesie transmetalacji, celem otrzymania nowych katalizatorów stereoretentywnych. Reakcja ta we wszystkich przypadkach była bardzo prosta, pozwalając uzyskiwać produkty z dobrymi wydajnościami. Jedynym problemem okazało się być całkowite usunięcie rozpuszczalników, gdyż te ulegały okluzji, przez co nowe kompleksy zawsze posiadały w sobie uwięzione cząsteczki innych związków.



Rysunek 29. Synteza oraz lista reprezentatywnych struktury katalizatorów – pochodnych katalizatora **SR-27**

Wyselekcjonowane przeze mnie katalizatory zostały poddane dwóm testom aktywności katalitycznej. Pierwszym eksperymentem jest opisana wcześniej reakcja metatezy krzyżowej między allilobenzenem oraz (*Z*)-1,4-diacetoksy-2-butenem, będąca często reakcją modelową charakteryzującą katalizatory w reakcjach między olefinami terminalnymi oraz wewnętrznymi.



Katalizator	Konwersja	Wydajność GC	Z/E
SR-4	53%	51%	98/2
SR-27	51%	49%	99/1
SR-28	54%	47%	90/10
SR-29	56%	49%	99/1
SR-30	39%	35%	99/1
SR-31	46%	40%	99/1
SR-32	49%	45%	98/2
SR-33	54%	47%	99/1
SR-34	56%	50%	99/1

Schemat 66. Porównanie katalizatorów zawierających zmodyfikowane ligandy chinoksalinowe w metatezie krzyżowej między allilobenzenem a (Z)-1,4-diacetoksy-2-butenem

Katalizatory wybrane do eksperymentu porównałem do kompleksów modelowych, niezmodyfikowanego katalizatora SR-27 oraz do katalizatora Hoveydy SR-4. Większość z katalizatorów wykazała bardzo zbliżone działanie w powyższej reakcji. Wśród wyjątków znajduje się katalizator SR-28, który w pozycji piątej cząsteczki chinoksaliny posiada brom, który wykazywał obniżoną selektywność. Przyczyna tego jest dla mnie niejasna, jednak ze względu na geometrię cząsteczki, rozmiar atomu bromu, pozycję w której się znajduje, oraz geometrię stanu przejściowego, sugeruję występowanie w nim niekorzystnego oddziaływania sterycznego z formującym się metalacyklobutanem. Porównałbym tę sytuację do tej, która miała miejsce w przypadku katalizatorów opisanych przez Grubbsa, gdzie stosowane były ligandy dianionowe mające duże zatłoczenie steryczne, celem zwiększenia E-selektywności katalizatorów. Efekt ten został szerzej opisany w jednym z rozdziałów niniejszej dysertacji (patrz rozdział 2.4.4 oraz Rysunek 15.). Niskimi aktywnościami w tym procesie wykazywały się natomiast katalizatory SR-30, SR-31. Te rezultaty mogą wynikać z właściwości elektronowych ligandów. Dwa pierwsze kompleksy posiadają podstawniki charakteryzują się silnym, indukcyjnym efektem elektroakceptorowym, który może powodować, iż dalsze zmniejszenie

gęstości elektronowej na siarce (w porównaniu do liganda w kompleksie **SR-27**), prowadzi do osłabienia wiązania S-Ru w kompleksie, co wpływa na ułatwienie procesu rozpadu katalizatora. Jednak katalizator **SR-29**, posiadający podstawnik fluorowy, nie wykazuje obniżonej aktywności, co może wynikać z faktu, iż fluor, pomimo najwyższej elektroujemności ze wszystkich atomów, oraz posiadania najsilniejszego, elektoakceptorowego efektu indukcyjnego ze wszystkich halogenów, jednocześnie jest najsilniejszym π -donorem w tej serii, gdyż donowanie elektronów przebiega poprzez udostępnienie ich z orbitalu 2p fluoru, na orbitale 2p węgla, a więc ze względu na ich najlepsze dopasowanie zarówno pod względem rozmiaru jak i energii orbitali, jest najefektywniejsze, co kompensuje efekt indukcyjny.

Drugą reakcją modelową była reakcja metatezy krzyżowej oleinianu metylu z (Z)-3heksenem, której produktem jest wcześniej omawiany feromon ćmy *Scirpophaga incertulas*.

(Z)-3-heksen

(3,0 equiv.)

QAc

OAc

() ₇ () ₇ Ru (załadunek) THF, RT, 12 h							
		1 mol%		0,5 mol%			
Katalizator	Konwersja	Wydajność GC	Z/E	Konwersja	Wydajność GC	Z/E	
SR-4	86%	80%	93/7	85	79	99/1	
SR-27	85%	75%	92/8	84	78	97/3	
SR-28	91%	83%	64/36	n.d.	n.d.	n.d.	
SR-29	86%	80%	98/2	58	55	99/1	
SR-30	86%	70%	84/16	40	38	96/4	
SR-31	85%	77%	97/3	25	24	99/1	
SR-32	84%	73%	91/9	n.d.	n.d.	n.d.	
SR-33	86%	76%	82/18	85	79	96/4	
SR-34	86%	70%	67/33	86	78	90/10	

Schemat 67. Porównanie katalizatorów zawierających zmodyfikowane ligandy chinoksalinowe w metatezie krzyżowej między allilobenzenem a (Z)-1,4-diacetoksy-2-butenem

Podobnie i w tym przypadku, nowe katalizatory wykazywały zbliżoną aktywność, jak katalizatory modelowe, jednak tym razem postanowiłem sprawdzić, jak zachowają się również przy niższym załadunku katalizatora. W przypadku zastosowania 0,5 mol% katalizatora, jedynie kompleks **SR-34** pozwolił na uzyskanie porównywalnych wyników.

We wszystkich innych przypadkach pogorszeniu ulegała uzyskiwana wydajność, bądź też stereoselektywność uzyskiwanego produktu zgodnie z wcześniej opisywanymi trendami. Kwestią wartą odnotowania jest również tendencja, iż wraz ze spadkiem załadunku katalizatora stereoretentywnego, niezależnie od jego rodzaju, znacząco rośnie stereoselektywność reakcji. Wytłumaczenia tego zjawiska należy upatrywać w podstawowych właściwościach tej grupy katalizatorów, mianowicie ich stereoselektywność wynika z kinetycznego faworyzowania tej ścieżki reakcji poprzez termodynamiczną preferencję w tworzeniu jednego z izomerów stanu przejściowego (rutanacyklobutanu). Sama reakcja metatezy, ze względu na to, iż jest procesem napędzanym entropowo (w większości przypadków), jest w pełni odwracalna, co powoduje, iż układ dąży do równowagi termodynamicznej, a co za tym idzie, termodynamicznego rozkładu produktów, w których będą przeważać izomery E. W przypadku gdy dodałem zbyt dużą ilość katalizatora, po osiągnięciu stanu bliskiego równowagi kinetycznej, gdy kompleks przestawał katalizować reakcję w sposób produktywny (w rozumieniu przekształcania substratów w produkty w tempie znacznie przewyższającym tempo reakcji odwrotnej), powodowało to nagromadzanie się produktów reakcji nieselektywnej, co było dodatkowo ułatwione znaczną różnicą w reaktywności produktów ubocznych (olefin E) w porównaniu do substratów i produktów metatezy selektywnej.

3.3.1. Podsumowanie rozdziału poświęconemu innym pochodnym katalizatora ditiochinoksalinowego

W ramach tego podrozdziału przedstawiłem kilka innych pochodnych katalizatora **SR-27**, jednak niezależnie od modyfikacji, nie wpłynęły one znacznie na jego aktywność, bądź nawet w niewielkim stopniu ją obniżyły. Jednakże powyższe modyfikacje mogą posłużyć do projektowania katalizatora do specjalistycznych zastosowań. Przykładowo grupa sulfonamidowa lub estrowa może zostać wykorzystana do immobilizacji katalizatora na stałym nośniku, tworząc heterogeniczny układ katalityczny, bądź też poprzez zwiększenie polarności, co powinno prowadzić do łatwiejszego oczyszczania mieszaniny reakcyjnej z pozostałości katalizatora. Potencjalnie istnieje również możliwość drastycznego zwiększenia polarności całego kompleksu, przykładowo poprzez wprowadzenie czwartorzędowej soli amoniowej czy też łańcucha polietyloglikolowego, co umożliwiło by stworzenie katalizatora rozpuszczalnego w skrajnie polarnych rozpuszczalnikach takich jak woda czy alkohole (istnieją badania wykazujące iż katalizatory stereoretentywne są stabilne wobec wody).^[165] Jednak wszystkie te potencjale aplikacje wykraczają daleko poza zakres tematyki niniejszej dysertacji, niemniej badania w tym kierunku będą z pewnością prowadzone w przyszłości.

4. Część eksperymentalna

4.1. Uwagi ogólne

Wszystkie reakcje wymagające wykluczenia tlenu i wilgoci były przeprowadzane w suchej aparaturze szklanej z użyciem suchych rozpuszczalników (SPS MBraun) w suchej i pozbawionej tlenu atmosferze argonu przy użyciu standardowej techniki Schlenka, bądź też w komorze rękawicowej (Glove Box) w atmosferze argonu. W przypadku THF do reakcji metatezy bądź syntezy kompleksów rutenowych został on wysuszony oraz odgazowany poprzez destylacje znad układu Na/K/benzofenon w ochronnej atmosferze argonu. Dodawanie suchych rozpuszczalników lub reagentów odbywało się przy użyciu przepłukanych argonem teflonowych rurek (kaniul), stalowych igieł i plastikowych strzykawek. Do reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia o wysokim stężeniu (HC-RCM) używano następujących pomp próżniowych (jak podano w opisach procedur reakcyjnych):

- Pompa łopatkowa (RVP): Vacuumbrand RZ 2.5 (maksymalne nominalne ciśnienie próżniowe 1×10⁻³ mBar).
- Pompa dyfuzyjna olejowa (ODP): Vacuumbrand High-Vacuum Pumping Unit HP 40 B2/RZ 6 (maksymalne nominalne ciśnienie próżniowe 1×10⁻⁶ mBar).

Do spektroskopowej i analitycznej charakterystyki używano następujących urządzeń:

 Analityczna chromatografia cienkowarstwowa (TLC) była przeprowadzana na płytkach aluminiowych z wstępnie powlekaną żelem krzemionkowym 60 F254 firmy Merck. Związki były wizualizowane poprzez obserwację w świetle UV (254 nm lub 365 nm) lub wywoływane za pomocą wodnego KMnO4 lub odczynnika anizaldehydowego.

- Chromatografia kolumnowa była przeprowadzana przy użyciu żelu krzemionkowego 60 (230 – 400 mesh), zakupionego od firmy Merck. Chromatogramy GC były rejestrowane za pomocą modelu PerkinElmer Clarus 580. Jako kolumna kapilarna używana była kolumna IntertCap 5MS-Sil z helem jako gazem nośnym. Konwersje GC były określane na podstawie stosunku wewnętrznego standardu (durenu lub tetradekanu) do materiału wyjściowego.
- Widma ¹H NMR była rejestrowane w CD₂Cl₂, CDCl₃, THF-*d*₈, DMSO-*d*₆ lub metanolu-*d*₈ w temperaturze pokojowej na spektrometrach Agilent Mercury (400 MHz). Dane były interpretowane jako widma pierwszego rzędu. Przesunięcia chemiczne δ są podawane w częściach na milion (ppm) w dół pola od trimetylosilanu jako odniesienia do sygnału rozpuszczalnika: CD₂Cl₂ [δH = 5,32 ppm], CDCl₃ [δH = 7,26 ppm], THF-*d*₈ [δH = 1,73 oraz 3,58 ppm]. DMSO-*d*₆ [δH = 2,50 ppm], metanol-*d*₈ [δH = 3,31 ppm]. Następujące skróty są używane do oznaczenia liczby sygnałów: s (singlet), d (dublet), t (tryplet), q (kwartet), quin (kwintet), hept (heptet), dd (dublet dubletów), dt (dublet trypletów), ddd (dublet dubletów dubletów), itp., br. s (szeroki sygnał), m (multiplet). Stałe sprzężenia (J) są podawane w Hz i odnoszą się do sprzężeń H,H.
- Widma ¹³C NMR były rejestrowane w temperaturze pokojowej na spektrometrach Agilent Mercury 400 MHz. Widma były rejestrowane w CD₂Cl₂, CDCl₃ lub DMSO-d₆. Przesunięcia chemiczne są podawane w jednostkach δ względem sygnału rozpuszczalnika: CD₂Cl₂ [δC = 53,84 ppm (środkowa linia kwintetu)], CDCl₃ [δC = 77,16 ppm (środkowa linia trypletu)], DMSO-d₆ [δC = 40,96 ppm (środkowa linia heptetu)]. Jeśli nie podano stałych sprzężeń, sygnały odnoszą się do widm odsprzężonych od ¹H; w przeciwnym razie stałe sprzężeń odnoszą się do heteroatomów.
- Widma HSQC W niektórych przypadkach ze względu na niski współczynnik odpowiedzi węgla alkilidenowego w kompleksach rutenowych, jego przesunięcie było wyznaczane poprzez widmo korelacyjne, a widma kalibrowane na przesunięcia sygnałów z widm ¹H NMR i ¹³C NMR. Widma były rejestrowane w temperaturze pokojowej na spektrometrach Agilent Mercury 400 MHz w warunkach analogicznych do odpowiadających ¹H NMR
- Spektrometria masowa (MS): spektrometria masowa o wysokiej rozdzielczości była wykonywana na spektrometrze QExactive (ThermoScientific), a spektrometria masowa o niskiej rozdzielczości była wykonywana na spektrometrze Q-TOF Premier (Waters).
- Analizy elementarne były przeprowadzane w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk.
- Widma IR były rejestrowane na spektrometrze Perkin-Elmer Spectrum One FTIR. Substancje były nanoszone jako film lub ciało stałe. Otrzymane dane były przetwarzane za pomocą oprogramowania ElVis. Liczby falowe są podawane w cm⁻¹.

Odczynniki i rozpuszczalniki Wszystkie odczynniki były zakupione od firm Sigma-Aldrich, Apeiron Synthesis, TCI, POCH lub Acros Organics B.V.B.A. i używane bez dalszego oczyszczania, chyba że zaznaczono inaczej.

Substraty do syntezy związków makrocyklicznych zostały uzyskane zgodnie z procedurami literaturowymi.^[134]

Kompleksy Zn-1 oraz Zn-2 uzyskano zgodnie z procedurami literaturowymi z wykorzystaniem komercyjnie dostępnych prekursorów. ^[114,120]

4.2. Procedura ogólna do syntezy kompleksów rutenowych

W komorze rękawicowej do kolby wprowadziłem kompleks typu **HG-II** (1,0 equiv.), kompleks cynku **Zn-X** (1,0 - 2,0 equiv.) oraz THF uzyskując 0,1 M stężenie kompleksu typu **HG-II**. Reakcję prowadziłem przez 8 godzin w temperaturze pokojowej. Po tym czasie rozpuszczalnik usunąłem pod próżnią, stałą pozostałość rozcieńczyłem DCM, stałe zanieczyszczenia usunąłem poprzez filtrację przez Celit. Przesącz odparowałem pod próżnią do sucha a pozostały produkt przemyłem kilkukrotnie *n*-heksanem, po czym jeszcze raz wysuszyłem produkt pod próżnią.

4.2.1. Synteza kompleksu SR-20



Otrzymałem zgodnie z ogólną procedurą, wykorzystując kompleks **Ru-18** (200 mg, 0,31 mmol, 1 equiv.), kompleks **Zn-1** (207 mg, 0,62 mmol, 2,0 equiv.) oraz THF (15 ml). Pożądany produkt został uzyskany jako brunatny ciało stałe (210 mg, 0,27 mmol, wy-dajność 86%).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 14,27 (s, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,16 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 – 6,95 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (td, J = 7,5, 0,8 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 5,22 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,81 – 4,73 (m, 1H), 4,02 – 3,78 (m, 2H), 3,75 – 3,57 (m, 2H), 3,39 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 2,45 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 1,84 (dd, J = 10,8, 6,3 Hz, 9H), 1,54 (s, 2H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,55 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 254,2, 254,0, 218,0, 156,6, 154,3, 148,3, 146,4, 143,1, 140,4, 138,3, 137,3, 132,2, 130,6, 129,7, 128,7, 128,4, 127,2, 127,1, 124,6, 124,3, 123,9, 123,8, 122,8, 122,4, 112,6, 76,1, 54,0, 52,4, 48,6, 29,0, 28,5, 27,7, 26,8, 24,8, 24,6, 22,1, 21,7.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₃₆H₄₀Cl₂N₂ORuS₃ [M]⁺: 784,0723, Znaleziono: 784,071

IR (cm⁻¹): 3068, 2961, 2929, 2868, 1589, 1574, 1544, 1524, 1474, 1442, 1414, 1394, 1385, 1375, 1364, 1331, 1306, 1252, 1208, 1156, 1138, 1110, 1094, 1062, 934, 816, 806, 784, 758, 740, 732, 701, 618, 599, 567, 557, 484, 470, 452, 3068, 2961, 2929, 2868, 1589, 1574, 1544, 1524, 1474, 1442, 1414, 1394, 1385, 1375, 1364, 1331, 1306, 1252, 1208, 1156, 1138, 1110, 1094, 1062, 934, 816, 806, 784, 758, 740, 732, 701, 618, 599, 567, 557, 484, 470, 452



Otrzymałem według ogólnej procedury, używając kompleksu **Ru-19** (200 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.), kompleksu **Zn-1** (232 mg, 0,70 mmol, 2,0 equiv.), oraz THF (15 ml). Pożądany produkt został uzyskany jako brunatne ciało stałe (230 mg, 0,32 mmol, wy-dajność 93%).

¹H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 13,88 (s, 1H), 7,43 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 1H), 7,17 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (dt, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (td, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,70 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,16 (dq, J = 14,9, 7,4 Hz, 1H), 2,69 (dq, J = 15,0, 7,4 Hz, 1H), 2,20 – 2,01 (m, 3H), 1,87 (dd, J = 7,6, 6,7 Hz, 6H), 1,79 (s, 3H), 1,60 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,54 (s, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,73 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 272,5, 249,2, 141,9, 141,7, 140,9, 139,2, 132,2, 130,3, 128,7, 128,5, 126,8, 126,0, 125,7, 124,0, 122,8, 122,2, 114,6, 82,4, 79,4, 68,3, 54,9, 54,5, 54,4, 54,3, 54,0, 53,7, 53,5, 52,4, 32,8, 32,5, 30,7, 28,8, 26,1, 26,0, 23,2, 22,8, 22,2, 15,4, 12,5.

EA: obliczone dla C₃₄H₄₁Cl₂NORuS₂: C: 57,05; H: 5,77; N: 1,96; Znaleziono C: 56,92;
H: 5,79; N: 1,98.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₃₄H₄₁Cl₂NORuS₂ [M]⁺ : 715,1050, Znaleziono: 715,1036.

IR (cm⁻¹): 3064, 2973, 2934, 2876, 1807, 1738, 1712, 1646, 1588, 1576, 1524, 1452, 1421, 1387, 1370, 1331, 1298, 1276, 1237, 1194, 1152, 1129, 1111, 1090, 1061, 1034, 988, 921, 874, 841, 810, 780, 741, 707, 566, 522.

4.2.3. Synteza kompleksu SR-22



Otrzymałem według ogólnej procedury, używając kompleksu **Ru-20** (180 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.), kompleksu **Zn-1** (132 mg, 0,39 mmol, 1,5 equiv.), oraz THF (10 ml). Produkt uzyskałem jako brązowe ciało stałe (183 mg, 0,22 mmol, wydajność 85%). Zawiera pewną ilość *n*-heksanu widocznego w ¹H i ¹³C NMR.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 13,85 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,59 – 7,45 (m, 3H), 7,42 (q, J = 2,4 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,18 (dq, J = 14,9, 7,4 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,71 (dq, J = 15,2, 7,4 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,64 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,29 (s, 6H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 0,87 (q, J = 7,1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 269,1, 248,5, 158,4, 152,8, 144,7, 142,2, 141,4, 140,9, 140,7, 139,2, 139,0, 131,2, 129,8, 129,5, 128,6, 127,7, 127,6, 126,8, 125,3, 123,6, 122,6, 121,9, 119,0, 113,7, 83,7, 79,2, 62,3, 49,8, 31,6, 30,4, 29,7, 29,7, 25,0, 23,4, 22,6, 22,0, 20,8, 14,6, 13,9, 12,4.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₃₉H₄₁Cl₂N₂O₃RuS₂ [M-H]⁺ : 821,0979, Znaleziono: 821,0957.

IR (cm⁻¹):3076, 2974, 2931, 2877, 1599, 1574, 1519, 1469, 1444, 1415, 1392, 1374, 1339, 1265, 1227, 1201, 1159, 1134, 1105, 1085, 1062, 1032, 987, 948, 912, 895, 830, 813, 755, 745, 696, 664, 653, 600, 529.



Według ogólnej procedury, używając kompleksu **Ru-18** (200 mg, 0,31 mmol, 1 equiv.), **Zn-2** (125 mg, 0,46 mmol, 1,5 equiv.) oraz THF (15 ml). Pożądany produkt został uzyskany jako brunatny ciało stałe (195 mg, 0,27 mmol, wydajność 88%).

¹H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 15,39 (s, 1H), 7,51 – 7,38 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,23 – 7,13 (m, 2H), 7,07 – 6,99 (m, 2H), 6,87 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 98,3, 14,8 Hz, 2H), 5,15 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 3,98 – 3,77 (m, 2H), 3,76 – 3,66 (m, 2H), 3,16 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,33 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,76 (dd, J = 10,3, 6,3 Hz, 9H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,55 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 268,8, 225,0, 214,3, 209,1, 188,0, 186,8, 156,9, 147,8, 146,6, 140,5, 137,4, 136,2, 130,6, 130,3, 129,1, 127,6, 127,4, 124,7, 124,2, 123,3, 113,0, 77,0, 54,5, 54,5, 54,4, 54,3, 54,3, 54,0, 53,7, 53,5, 51,9, 48,7, 28,9, 28,5, 27,6, 26,8, 24,5, 24,1, 22,1, 21,2.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₃₄H₃₉N₂O₃RuS₃ [M+H]⁺ : 721,1166, Znaleziono: 721,1157.

IR (cm⁻¹): 3064, 2973, 2934, 2876, 1806, 1738, 1712, 1646, 1588, 1575, 1524, 1452, 1422, 1387, 1370, 1332, 1297, 1276, 1237, 1194, 1152, 1128, 1111, 1091, 1062, 1035, 988, 922, 875, 810, 780, 741, 706, 566, 520.

4.2.5. Synteza kompleksu SR-24



Otrzymałem według ogólnej procedury, używając kompleksu **Ru-20** (200 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.), kompleksu **Zn-2** (140 mg, 0,52 mmol, 1,5 equiv.), oraz THF (15 ml). Pożądany produkt został uzyskany jako brunatny ciało stałe (205 mg, 0,32 mmol, wy-dajność 91%).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 14,85 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 2H), 7,22 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,62 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 2,91 (dq, J = 15,0, 7,5 Hz, 1H), 2,58 (dq, J = 14,9, 7,4 Hz, 1H), 2,13 (s, 2H), 2,01 (dq, J = 14,8, 7,3 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,80 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 1,66 (s, 3H), 1,49 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,74 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 270,1, 262,1, 223,9, 207,1, 189,0, 187,5, 154,9, 141,2, 141,1, 140,2, 137,9, 130,3, 129,4, 127,2, 126,4, 126,0, 123,4, 115,4, 84,9, 79,8, 55,7, 52,4, 32,8, 32,5, 30,8, 28,5, 26,0, 23,3, 22,4, 21,7, 15,0, 12,5.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₃₄H₃₉N₂O₃RuS₃ [M+H]⁺ : 652,1493, Znaleziono: 652,1488.

IR (cm⁻¹): 3063, 2970, 2933, 2875, 1806, 1738, 1711, 1646, 1589, 1576, 1521, 1464, 1453, 1429, 1421, 1388, 1328, 1298, 1238, 1194, 1150, 1129, 1111, 1089, 1033, 987, 921, 904, 874, 811, 781, 740, 708, 567, 521.

4.3. Optymalizacja warunków prowadzenia metatezy krzyżowej przy użyciu katalizatorów stereoretentywnych zawierających ligandy CAAC i uNHC



W komorze rękawicowej, do fiolek 4 ml wprowadziłem roztwór 1-dodecenu (33,7 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.), (*Z*)-1,4-diacetoksy2-butenu (72,5 mg, 0,4 mmol, 2,0 equiv.)

oraz tetradekanu (4,0 mg, 0,02 mmol, 0,10 equiv., jako wzorzec) w suchym rozpuszczalniku (0,8 ml), a następnie dodałem roztwór katalizatora (5,0 mol% w 0,2 ml). Gdy katalizator był nierozpuszczalny w danym rozpuszczalniku, umieściłem go jako ciało stałe, a następnie dodałem 0,2 ml odpowiedniego rozpuszczalnika. Mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 4 godziny w odpowiedniej temperaturze. Następnie, zanalizowałem próbkę (200 μl) mieszaniny reakcyjnej za pomocą GC. Pozostałość odparowałem i oczyściłem przy użyciu chromatografii kolumnowej (SiO₂, *n*-heksanu do 10% EtOAc/*n*-heksan). Produkt uzyskano w postaci bezbarwnego oleju.

Wyniki znajdują się w tabeli poniżej (wydajności zawierają poprawkę na pobraną precyzyjnie próbkę do analizy konwersji)

Katalizator	Warunki	Konwersja	Wydajność	Stosunek Z/E		
SR-21	THF, RT	39	30	95/5		
SR-21	THF, 50°C	35	22	95/5		
SR-21	THF, 80°C	42	17	95/5		
SR-21	DMC, RT	55	53	97/3		
SR-21	DMC, 80 C	44	Nie izolowany	n.d.		
SR-20	THF, RT	7	0	n.d.		
SR-20	THF, 50 C	11	0	n.d.		
SR-20	THF, 80°C	11	0	n.d.		
n.d. = nie dotyczy						

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 5,76 – 5,48 (m, 2H), 4,09 (dd, J = 5,6, 0,9 Hz, 2H), 2,08 – 2,01 (m, 2H), 1,26 (m, 16H), 0,89 – 0,86 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 133,7, 128,8, 63,9, 32,2, 31,9, 29,6, 29,5, 29,3, 29,2, 29,2, 29,1, 22,7, 14,1.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[166]

4.4. Reakcja metatezy krzyżowej pomiędzy 1-dodecenem i (Z)-1,4-diacetoksy-2-butenem



W komorze rękawicowej, do fiolki wprowadziłem roztwór 1-dodecenu (33,7 mg, 44 μ l, 0,2 mmol), (*Z*)-1,4-diacetoksy-2-buteu (68,8 mg, 64 μ l, 0,4 mmol) oraz tetradekanu (0,5 equiv., używanego jako standard wewnętrzny) w suchym THF lub DMC (1 ml), następnie dodałem 5 mol% **SR-21** w jednej porcji. Reakcja mieszałem przez 4 godziny w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu czasu reakcji, dodałem SnatchCat (4,4 equiv. w stosunku do Ru). Konwersję oznaczyłem przy użyciu GC.

4.5. Reakcja metatezy krzyżowej pomiędzy 1-dodecenem i (Z)-3-heksenem



W komorze rękawicowej, do fiolki wprowadziłem roztwór 1-dodecenu (33,7 mg, 44 µl, 0,2 mmol) oraz (*Z*)-3-heksenu (33,7 mg, 0,4 mmol) oraz tetradekanu (0,5 equiv., używanego jako standard wewnętrzny) w suchym THF lub DMC (1 ml), następnie dodałem 5 mol% **SR-21** w jednej porcji. Reakcja mieszałem przez 4 godziny w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu czasu reakcji, dodałem SnatchCat (4,4 equiv. w stosunku do Ru). Konwersję oznaczyłem przy użyciu GC. Brak reakcji



W komorze rękawicowej, do fiolki wprowadziłem roztwór 1-dodecenu (60 mg, 56 µl, 0,385 mmol) oraz tetradekanu (36 mg, 0,179 mmol, 0,5 equiv., używanego jako standard wewnętrzny) w suchym THF (2 ml), następnie dodałem 5 mol% **SR-21** w jednej porcji. Reakcja mieszałem przez 4 godziny w temperaturze pokojowej. Konwersję oznaczyłem przy użyciu GC. Brak reakcji

4.7. SCM (Z)-3-heksen-1-olu



W komorze rękawicowej, do fiolki wprowadziłem (Z)-3-heksen-1-ol (280 mg, 0,33 ml, 2,8 mmol) a następnie dodałem 5 mol% **SR-21** w jednej porcji. Reakcja mieszałem przez 4 godziny w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 800 mbar. Konwersję oznaczyłem przy użyciu GC. Brak reakcji

4.8. SCM oleinianu metylu przy pomocy katalizatorów SR-20 i SR-21



W komorze rękawicowej, do fiolki wprowadziłem oleinian metylu (135 mg, 0,42 mmol, 1,0 equiv) oraz tetradekan (8.42 mg, 0,042 mmol, 0,1 equiv., używany jako standard wewnętrzny),następnie dodałem katalizator (**SR-3**, **SR-21** lub **SR-20**, 0,1 mol%) w postaci stałej. Reakcję mieszałem przez 4 godziny w temperaturze pokojowej. Konwersję oznaczyłem przy użyciu GC.

Konwersja z reakcji katalizowanej przez SR-3 wyniosła 50% Z/E = 95/5

Konwersja z reakcji katalizowanej przez **SR-20** wyniosła 14% Konwersja z reakcji katalizowanej przez **SR-21** wyniosła 0%

4.9. SCM elaidynianu metylu przy pomocy katalizatora SR-21



W komorze rękawicowej, do fiolki wprowadziłem roztwór elaidynianu metylu (135 mg, 0,42 mmol, 1,0 equiv) oraz tetradekanu (17 mg, 0,042 mmol, 0,2 equiv., używanego jako standard wewnętrzny) w suchym THF, następnie dodałem roztwór katalizatora (**SR-3** lub **SR-21**, 5,0mol%), tak aby ostateczne stężenie elaidynianu metylu wyniosło 0,42 M. Reakcję mieszałem przez 2 godzin w temperaturze pokojowej. Konwersję oznaczyłem przy użyciu GC.

Konwersja z reakcji katalizowanej przez **SR-3** wyniosła 50% Z/E = 5/95 Konwersja z reakcji katalizowanej przez **SR-20** wyniosła 0%

4.10. Synteza (Z)-oksacykloheksadec-10-en-2-onu w warunkach wysokiego rozcieńczenia (82)



W komorze rękawicowej do naczynia Schlenka o pojemności 50 ml wprowadziłem dec-9-enian (*Z*)-non-6-en-1-ylu (0,1 mmol, 29,4 mg, 1 equiv.), tetradekan (0,01 mmol, 2 mg, 0,1 equiv.) oraz suchy DCM (97 ml), a następnie dodałem roztwór odpowiedniego katalizatora (6,0 mol%) w DCM (1 ml, ostateczne stężenie: 3 mM). Naczynie szczelnie zamknąłem i wyjąłem z komory rękawicowej. Naczynie reakcyjne podgrzałem w łaźni olejowej do 40°C przez 1 godzinę. Następnie mieszaninę zatężyłem na wyparce obrotowej i poddałem analizie przy pomocy GC.

Konwersja z reakcji katalizowanej przez **SR-3** wyniosła 96% Konwersja z reakcji katalizowanej przez **SR-20** wyniosła <5% Konwersja z reakcji katalizowanej przez **SR-21** wyniosła <5%

4.11. Badanie aktywności katalizatorów SR-20 i SR-21



SR-3, SR-20 lub SR-21

Do rurki NMR wyposażonej w szczelne, septowane zamknięcie, wprowadziłem odpowiedni katalizator (**SR-3**, **SR-20** lub **SR-21**, 0,014 mmol), antracen (1,3 mg, 0.007 mmol, 0,5 equiv. jako wzorzec wewnętrzny) oraz THF- d_8 (0,7 ml), zmierzyłem widmo ¹H NMR. Następnie przez septę dodałem wybraną olefinę (eter butylowo-winylowy, 55 µl, 30 equiv., *Z*-3-heksen 9 µl, 5.0 equiv. lub 1-dodecen 16 µl, 5,0 equiv.) i mierzyłem kolejne widma w wybranych odstępach czasu. Wyniki eksperymentu przedstawiono poniżej. W przypadku katalizatora **SR-3** pełna konwersja z eterem butylowo-winylowym została uzyskana w czasie <1 min, **SR-21** w ciągu minuty przereagował w 79%, a **SR-20** w ciągu minuty dał tylko 3% konwersji, a po 30 minutach 47%

Rodzaj olefiny	(725	% przereagowanego katalizatora			
Rouzaj olenny	CZd5	SR-20	SR-21		
	5 min	<1	<1		
Olofina wownotrzna	1 h	4	18		
(7) 2 bolcoop (9)	16 h	7	63		
(Z)-3-Heksell (O)	24 h	9	73		
	48 h	18	88		
	1 min	5	8		
Olofino torminalno	5 min	8	9		
Olerina terminalna	15 min	12	17		
1-dodecen (3)	1 h	29	37		
	3 h	46	64		
	24 h	78	100		

4.12. Synteza (Z)-oksacykloheksadec-10-en-2-onu (82) w warunkach HC-RCM



W komorze rękawicowej, w kolbie o pojemności 10 ml umieściłem odpowiednią ilość katalizatora metatezy w postaci stałej i pokryłem go PAO6 (2,5 ml). Następnie dodałem oleinian (*Z*)-6-nonenylu (204 mg, 0,5 mmol), kolbę zamknąłem szczelnie, przeniosłem poza komorę rękawicową a następnie podłączyłem do zestawu destylacyjnego (adapter Hickmana schładzany mieszaniną suchego lodu/azotu ciekłego, podłączony do pompy dyfuzyjnej). Kolbę natychmiastowo podłączyłem do pompy olejowej (nominalne ciśnienie pompy 10⁻³ mbar), a następnie pompą dyfuzyjną (nominalne ciśnienie pompy 10⁻⁶ mbar) do osiągnięcia równowagi ciśnienia. Następnie kolbę umieściłem w uprzednio rozgrzanej łaźni olejowej. Reakcję prowadziłem w zadanej temperaturze (110-130°C) przez 8 godzin, a następnie destylat zebrałem i oczyściłem na kolumnie z żelem krzemionkowym (od *n*-heksanu do 5% EtOAc w *n*-heksanie). Wydzielony produkt poddałem analizie przy pomocy chromatografii gazowej. Wyniki zostały zebrane w tabeli poniżej.

Katalizator	Wydajność	Selektywność	Z/E
SR-3	80%	78%	26/74
SR-20	30%	>99%	95/5
SR-21	0%	n.d.	n.d.
Ru-Z-3	0%	n.d.	n.d.
Mo-4	93%	95%	70/30
Mo-5	87%	94%	74/26

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 5,60 – 4,99 (m, 2H), 4,33 – 3,53 (m, 2H), 2,54 – 2,25 (m, 2H), 2,21 – 1,91 (m, 4H), 1,73 – 1,52 (m, 4H), 1,39 – 1,33 (m, 4H), 1,33 – 1,20 (m, 8H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 173,9, 130,2, 129,9, 64,4, 35,3, 28,9, 28,5, 28,2, 28,2, 28,1, 27,7, 27,4, 26,3, 26,2, 24,9.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[134]

4.13. Synteza 1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dionu (125)



Kolbę o pojemności 500 ml napełniłem o-fenylenodiaminą (50 g, 460 mmol, 1,0 equiv.), dwuwodnym kwasem szczawiowym (69,6 g, 552 mmol, 1,2 equiv.) oraz 300 ml 10% (w/v) HCl (300 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzewałem w temperaturze 100°C przez 4 godziny. Następnie mieszaninę schłodziłem, osad odfiltrowałem, przepłukałem wodą (50 ml), EtOH (50 ml) oraz eterem dietylowym (50 ml), i odparowałem pod próżnią, aby otrzymać 1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dion jako czerwone kryształy (66,2 g, 406 mmol, 89% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 2H), 7,24 – 6,93 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 155,2, 125,6, 123,0, 115,1.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze. [167]

4.14. Synteza 2,3-dichlorochinoksaliny (126)



Kolbę o pojemności 500 ml napełniłem 1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dionem (66,6 g, 408 mmol, 1,0 equiv.), chloroformem (300 ml) i DMF (89,5 g, 95 ml, 1,225 mol, 3,0 equiv.). Następnie POCl₃ (114 ml, 188 g, 1,225 mol, 3,0 equiv.) dodawałem kroplami. Uzyskaną mieszaninę ogrzewałem do wrzenia przez 2 godziny (rozpuszczanie materiałów), schłodziłem i zatężyłem pod próżnią. Pozostałość ostrożnie wlałem na lód i rozcieńczyłem wodą. Powstały osad odfiltrowałem, przepłukałem wodą (100 ml), etanolem (50 ml), eterem dietylowym (50 ml) i wysuszyłem na powietrzu, aby otrzymać 2,3-dichlorochinoksalinę jako szare kryształy (79,1 g, 398 mmol, 97% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 – 8,02 (m, 2H), 7,98 – 7,88 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 144,6, 140,0, 131,8, 127,9.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[168]

4.15. Synteza Zn-3



a) Tiomocznik (2,2 equiv), EtOH, 4 h; b) Zn(OAc)₂×2H₂O, (2,0 equiv.), etylenodiamina, (3,5 equiv.), H₂O, RT, 16 h

Do kolby o pojemności 500 ml wprowadziłem 2,3-dichlorochinoksalinę (50 g, 251 mmol, 1,0 equiv.), tiomocznik (42,1 g, 553 mmol, 2,2 equiv.) i etanol (300 ml). Reakcję ogrzałem do wrzenia i prowadziłem przez 4 h, a następnie roztwór schłodziłem do temperatury pokojowej, a powstały osad odfiltrowałem, przepłukałem etanolem (100 ml),

przeniosłem do kolby o pojemności 1 l i zawiesiłem w wodzie (750 ml). Następnie do uzyskanej mieszaniny kroplami dodawałem etylenodiaminę (59,4 ml, 879 mmol, 3,5 equiv.), a następnie dwuwodny octan cynku (110 g, 502 mmol, 2,0 equiv.). Rekcję mieszałem przez noc, a powstały osad odfiltrowałem, przepłukałem wodą (200 ml), etanolem (250 ml), eterem dietylowym (100 ml), i wysuszyłem, aby otrzymać związek docelowy jako żółty proszek (74,7 g, 235 mmol, 94%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 − 7,45 (m, 2H), 7,45 − 7,04 (m, 2H), 4,30 (s, 4H), 2,72 (s, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 169,1, 138,2, 125,9, 125,7, 40,3.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₁₀H₁₃N₄S₂Zn [M+H]⁺: 316,98676. Znaleziono: 316,98704.

EA: obliczone dla C₁₀H₁₂N₄S₂Zn: C, 37,80; H, 3,81; N, 17,63; S, 20,58. Znaleziono: 37,52; 3,73; 17,40; 20,38.

IR (cm⁻¹): 3332, 3247, 3206, 3062, 2950, 2881, 2411, 1591, 1562, 1488, 1457, 1373, 1268, 1158, 1097, 1020, 996, 978, 926, 800, 742, 661, 604, 497, 434.

4.16. Synteza kompleksu SR-27



W komorze rękawicowej, do kolby wprowadziłem kompleks 2,3-dichlorochinoksalinoetylenodiamino cynku (**Zn-3**, 593 mg, 1,86 mmol, 2,0 equiv.), **Ru-18** (660 mg, 0,93 mmol, 1,0 equiv.) oraz suchy THF (50 ml). Mieszankę reakcyjną mieszałem przez 8 godzin w temperaturze pokojowej, zatężyłem pod próżnią, a pozostałość rozcieńczyłem w suchym DCM (50 ml). Utworzoną zawiesinę przefiltrowałem przez warstwę Celitu[®] (wysokość 0,5 cm, średnica 3 cm), przesącz odparowałem do sucha i współodparowywałem z pentanem (10 ml) trzykrotnie. Produkt otrzymałem jako ciemnobrązowy stały związek z 0,5 equiv. DCM na molekułę produktu jako współrozpuszczalnik (768 mg, 0,88 mmol, 95% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15,02 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,47 – 7,30 (m, 7H), 7,28 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (td, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 4,94 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 4,40 – 4,20 (m, 1H), 4,20 – 4,05 (m, 2H), 4,05 – 3,90 (m, 2H), 3,90 – 3,77 (m, 1H), 3,09 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 2,39 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,67 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,01 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, THF-d₈) δ 262,2, 220,9, 171,5, 163,4, 156,5, 150,2, 149,3, 147,6, 1456,0, 142,1, 139,2, 139,0, 138,9, 136,6, 131,1, 130,7, 129,3, 129,3, 128,8, 128,0, 127,4, 126,2, 126,2, 126,0, 125,9, 125,6, 125,3, 125,1, 124,5, 123,0, 115,5, 29,9, 29,4, 29,28, 29,0, 27,3, 26,9, 26,6, 24,2, 22,8, 22,2, 20,9, 20,3, 14,3.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₄₅H₅₅N₄ORuS₂ [M+H]⁺: 833,28553. Znaleziono: 833,28593.

EA: obliczone dla C45H54N4ORuS2 × 0.5 CH2Cl2: C, 62,49; H, 6,34; N, 6,41; S, 7,33. Znaleziono: C, 62,45; H, 6,50; N, 6,27; S, 7,38.

IR (cm⁻¹): 3061, 2961, 2924, 2866, 2656, 2451, 2323, 2289, 1682, 1589, 1474, 1453, 1440, 1408, 1385, 1364, 1324, 1255, 1236, 2272, 1119, 1094, 1046, 1016, 919, 802, 752, 621, 599, 566, 457, 427.

4.17. Procedura ogólna do reakcji makrocyklizacji w warunkach HC-RCM

W komorze rękawicowej, w kolbie o pojemności 10 ml umieściłem odpowiednią ilość kompleksu **Ru** w postaci stałej i pokryłem go PAO6 (2,5 ml). Następnie dodałem odpowiedni substrat (0,5 mmol, bez mieszania), kolbę zamknąłem szczelnie, przeniosłem poza komorę rękawicową a następnie podłączyłem do zestawu destylacyjnego (adapter Hickmana schładzany mieszaniną suchego lodu/azotu ciekłego, podłączony do pompy dyfuzyjnej). Kolbę natychmiastowo podłączyłem do pompy olejowej (nominalne ciśnienie pompy 10⁻³ mbar), a następnie pompą dyfuzyjną (nominalne ciśnienie pompy 10⁻⁶

mbar) do osiągnięcia równowagi ciśnienia. Następnie kolbę umieściłem w uprzednio rozgrzanej łaźni olejowej. Reakcję prowadziłem w zadanej temperaturze (110-150 °C) przez 8 godzin, a następnie destylat zebrałem i oczyściłem na kolumnie z żelem krzemionkowym (od n-heksanu do 5% EtOAc w n-heksanie).

4.17.1. Synteza (Z)-oksacykloheksadek-10-en-2-onu (82)



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z ogólną procedurą w temperaturze 110°C, z załadunkiem katalizatora opisanego w tabeli. Stosunek Z/E został określony za pomocą chromatografii gazowej. Wyniki zebrano tabeli poniżej

Załadunek	Wydajność	Z/E	
10 mol%	52%	58/42	
10 mol%	84%	93/7	
1,0 mol%	76%	94/6	
0,5 mol%	78%	98/2	
	Załadunek 10 mol% 10 mol% 1,0 mol% 0,5 mol%	Załadunek Wydajność 10 mol% 52% 10 mol% 84% 1,0 mol% 76% 0,5 mol% 78%	

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 5,60 – 4,99 (m, 2H), 4,33 – 3,53 (m, 2H), 2,54 – 2,25 (m, 2H), 2,21 – 1,91 (m, 4H), 1,73 – 1,52 (m, 4H), 1,39 – 1,33 (m, 4H), 1,33 – 1,20 (m, 8H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 173,9, 130,2, 129,9, 64,4, 35,3, 28,9, 28,5, 28,2, 28,2, 28,1, 27,7, 27,4, 26,3, 26,2, 24,9.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[134]

4.17.2. Synteza (Z)-oksacyklotridec-10-en-2-onu (23, Lakton Yuzu)



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z ogólną procedurą z użyciem 1,0 mol% **SR-27** w temperaturze 110°C. Produkt został otrzymany z wydajnością 66% i stosunkiem Z/E = 99/1 określonym za pomocą chromatografii gazowej.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 5,60 – 5,11 (m, 2H), 4,68 – 4,01 (m, 2H), 2,45 – 2,33 (m, 2H), 2,30 – 2,20 (m, 2H), 2,15 – 1,99 (m, 2H), 1,76 – 1,54 (m, 2H), 1,54 – 1,41 (m, 2H), 1,41 – 1,31 (m, 2H), 1,31 – 1,22 (m, 2H), 1,22 – 1,13 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru *Ζ*: δ 174,6, 132,2, 127,1, 64,1, 35,3, 29,7, 27,5, 27,2, 26,0, 25,8, 24,5, 23,5.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[169]

Ru (x %mol) PAO6 (0,2M), Temp. próżnia 8 h 130 27

4.17.3. Synteza (Z)-cycloheptadec-9-en-1-onu (27)

Katalizator	Załadunek	Temperatura	Wydajność	Z/E
SR-27	1,0 mol%	110 °C	54%	96/4
SR-27	0,5 mol%	110 °C	54%	98/2
SR-4	0,5 mol%	110 °C	13%	83/17
SR-27	0,5 mol%	130 °C	45%	96/4
SR-27	0,5 mol%	150 °C	27%	96/4

Reakcję przeprowadziłem zgodnie z ogólną procedurą, przy temperaturze i załadunku katalizatora opisanym w poniższej tabeli. Stosunek Z/E został określony za pomocą chromatografii gazowej.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 5,46 – 5,18 (m, 2H), 2,52 – 2,18 (m, 4H), 2,08 – 1,91 (m, 4H), 1,66 – 1,51 (m, 4H), 1,49 – 1,00 (m, 16H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 212,6, 130,1, 42,4, 29,0, 28,6, 28,2, 28,1, 26,7, 23,8.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[169]

4.17.4. Synteza (Z)-oksaacyklononadec-10-enu

Synteza metanosulfonianu oleilu



Do kolby o pojemności 250 ml wprowadziłem (*Z*)-oktadec-9-en-1-ol (10 g, 37,2 mmol, 1,0 equiv.), trietyloaminę (7,8 ml, 55,9 mmol, 1,5 equiv.) oraz 160 ml DCM. Uzyskaną mieszaninę schłodziłem za pomocą łaźni woda/lód, a następnie dodawałem kroplami roztwór chlorku metanosulfonylu (3,2 ml, 41 mmol, 1,1 equiv.) w 40 ml DCM. Reakcję mieszałem w temperaturze pokojowej przez 1 h, a następnie przeniosłem roztwór do rozdzielacza. Warstwę DCM przemyłem wodą (50 ml), 10% HCl (50 ml), nasyconym roztworem węglanu potasu (50 ml), ponownie wodą (50 ml) i na koniec solanką (50 ml). Warstwy organiczne zebrałem, wysuszyłem nad siarczanem sodu i odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem do suchości, aby uzyskać 12,8 g żółtego oleju (36,9 mmol, wydajność 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,67 – 4,88 (m, 2H), 4,21 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,00 (q, J = 6,4 Hz, 4H), 1,74 (dq, J = 8,2, 6,6 Hz, 2H), 1,46 – 1,13 (m, 22H), 1,04 – 0,81 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 130,0, 129,7, 70,2, 37,3, 31,9, 29,5, 29,3, 29,1, 29,1, 29,0, 27,2, 27,1, 25,4, 22,7, 14,1.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[170]

Synteza eteru dioleilowego ((Z)-1-(((Z)-oktadec-9-en-1-ylo)oksy)oktadec-9-enu)



Do kolby o pojemności 250 ml wprowadziłem NaH (0,28 g, 11,3 mmol, 1,3 equiv.) oraz bezwodny DMF (150 ml). Do uzyskanej zawiesiny dodawałem kroplami (*Z*)-oktadec-9-en-1-ol (2,56 g, 3,0 ml, 9,52 mmol, 1,1 equiv.) w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu dodawania mieszaninę mieszałem przez 30 minut w temperaturze pokojowej, a następnie kroplami dodawałem metylosulfonian (*Z*)-oktadec-9-en-1-ylu (3 g, 8,66 mmol, 1,0 equiv.). Reakcję prowadziłem przez 16 h w temperaturze pokojowej. Następnie dodałem wodę (50 ml), przenosiłem mieszaninę do rozdzielacza, a produkt ekstrahowałem heksanem (3 × 50 ml). Połączone warstwy organiczne przemywałem wodą (50 ml), solanką (50 ml), wysuszyłem nad siarczanem sodu, a następnie przesączyłem przez żel krzemionkowy (SiO₂, heksan jako eluent). Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskałem produkt jako bezbarwny olej (3,0 g, 5,78 mmol, wydajność 67%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,77 – 4,89 (m, 4H), 3,38 (t, J = 6,7 Hz, 4H), 2,08 – 1,95 (m, 8H), 1,67 – 1,50 (m, 4H), 1,46 – 1,14 (m, 44H), 0,97 – 0,78 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 129,9, 129,8, 71,0, 31,9, 29,8, 29,8, 29,8, 29,5, 29,5, 29,5, 29,5, 29,5, 29,3, 29,3, 27,2, 27,2, 26,2, 22,7, 14,1.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[171]

Metatetyczne zamkniecie pierścienia (Z)-oksaacyklononadec-10-enu



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z ogólną procedurą z użyciem 1,0 mol% katalizatora **SR-27** w temperaturze 110 °C. Produkt uzyskano z wydajnością 68% i stosunkiem Z/E = 98:2 określonym za pomocą GC.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 5,29 (ddd, J = 5,6, 4,4, 1,1 Hz, 2H), 3,40 (dd, J = 5,9, 5,0 Hz, 4H), 2,80 – 1,73 (m, 4H), 1,64 – 1,47 (m, 4H), 1,47 – 1,13 (m, 20H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru *Ζ*: δ 130,3, 70,1, 29,7, 29,5, 29,3, 29,1, 28,1, 26,8, 26,3.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₁₉H₃₄O [M+H]⁺: 267,2682 , Znaleziono: 267,2680.

EA: obliczone dla C18H34O: C, 81,13; H, 12,86; Znaleziono C, 81,13; H, 12,84. **IR (cm-1):** 2922, 2851, 1117.

4.18. Synteza (Z)-heks-3-en-1,6-diolu (120)

Do naczynia Schlenka wprowadziłem **SR-4** (20 mg, 24 µmol, 0,7 HO OH mol%) lub **SR-27** (20 mg, 23 µmol, 0,7 mol%) oraz (*Z*)-heks-3-en-1ol (345 mg, 3,44 mmol, 1,0 equiv.) i mieszałem mieszaninę w temperaturze 40 °C przez 30 minut przy 50 mbar (w celu usunięcia powstającego produktu ubocznego heks-3enu) oraz kolejne 30 minut w temperaturze 60 °C. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem EtOAc (5 ml) i dodałem SnatchCat® (23 mg, 106 µmol, 4,4 ekwiwalentu). Produkt oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej (EtOAc) i otrzymałem bezbarwny olej.

Wydajność z reakcji katalizowanej przez **SR-4** wyniosła 92% (Z/E = 97:4). Wydajność z reakcji katalizowanej przez **SR-27** wyniosła 82% (Z/E = 96:4). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 5,52 (m, 2H), 3,63 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 3,28 (bs, 2H), 2,33 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 129,2, 61,9, 30,63.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[172]

4.19. Synteza (Z)-5-hydroksypent-2-en-1-ylooctanu (121) – reakcja self-CM i kolejna reakcja CM

Do naczynia Schlenka wprowadziłem **SR-4** (12 mg, 14 µmol, 0,01 equiv./1 mol%) lub **SR-27** (12 mg, 14 µmol, 0,01 equiv./1 mol%) oraz (*Z*)-heks-3-en-1-ol (134 mg, 1,39 mmol, 1,0 equiv.). Mieszaninę mieszałem w temperaturze 40°C przez 30 minut przy 50 mbar (w celu usunięcia powstającego produktu ubocznego heks-3-en) oraz kolejne 30 minut w temperaturze 60°C (w celu usunięcia pozostałego substratu). Następnie dodałem (*Z*)-1,4-acetoksybut-2-en (119 mg, 0,69 mmol, 0,5 ekwiwalentu) i mieszałem mieszaninę w temperaturze 60°C przez 1 godzinę. Pozostałość rozcieńczyłem w EtOAc (2 ml) i dodałem SnatchCat[®] (14 mg, 62 µmol, 0,04 equiv.). Produkt wyizolowałem za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂, *n*-heksan do 50% EtOAc/*n*-heksan) jako bezbarwną ciecz.

Wydajność z reakcji katalizowanej przez **SR-4** wyniosła 54% (Z/E = 99:1).

Wydajność z reakcji katalizowanej przez SR-27 wyniosła 52% (Z/E = 98:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 5,68 (m, 2H), 4,64 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,67 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,79 (bs, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 171,3, 131,4, 126,5, 61,9, 60,5, 31,1, 21,1.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[173]

4.19.1. Synteza (Z)-dodek-6-en-1,6-diolu (123)

Do naczynia Schlenka wprowadziłem (Z)-6-nonenol (5,0 g, 35,2 HO OH mmol) oraz katalizator (100 ppm, 3,5 µmol, 3 mg **SR-4** lub 2,9 mg **SR-27**). Powstałą mieszaninę reakcyjną mieszałem pod próżnią (2×10^{-3} mbar) przez 1 godzinę. Następnie dodałem suchy DCM (20 ml) oraz aktywowany węgiel (0,5 g) i mieszałem mieszaninę w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Kolejno przefiltrowałem mieszaninę przez Celite[®], odparowałem na próżni i oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej (MeOH w DCM od 0 do 10%) uzyskując bezbarwny stały produkt.

Wydajność z reakcji katalizowanej przez **SR-4** wyniosła 92% (Z/E = 97:3).

Wydajność z reakcji katalizowanej przez SR-27 wyniosła 95% (Z/E = 96:4).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 5,26 (ddd, J = 5,6, 4,3, 1,1 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,27 – 1,77 (m, 2H), 1,64 – 1,37 (m, 2H), 1,36 – 1,15 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 129,7, 62,3, 32,4, 29,4, 27,0, 25,3. Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[174]

4.20. Synteza (Z)-dodek-6-enodialu (125)

Do naczynia Schlenka wprowadziłem (*Z*)-6-nonenal (3,59 g, 4,26 ml, 24 mmol) oraz katalizator **SR-27** (0,1 mol%, 24 µmol, 20 mg). Powstałą mieszaninę reakcyjną mieszałem pod próżnią (10 mbar) przez 2 godziny. Po tym czasie naczynie reakcyjne podłączyłem do wysokiej próżni (2×10^{-3} mbar) i ogrzewałem w celu usunięcia resztkowego substratu. Surowy produkt przefiltrowałem przez kolumnę z żelem krzemionkowym (SiO₂, 10% EtOAc/*n*-heksan), uzyskując 1,60 g bezbarwnego, lepkiego oleju (8,15 mmol, 68% wydajności, *Z/E* = 99:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 9,72 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 5,96 – 5,08 (m, 2H), 2,40 (td, J = 7,3, 1,8 Hz, 4H), 2,01 (td, J = 7,4, 5,4 Hz, 4H), 1,60 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,34 (dq, J = 10,1, 7,5 Hz, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Ζ: δ 202,7, 129,6, 43,7, 29,1, 26,9, 21,6.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₁₉H₃₄O [M+H]⁺: 197,1536, zmierzone: 197,1536.

IR (cm-1): 3005, 2930, 2858, 2720, 1721, 1459, 1409, 1390.

4.21. Przegląd rozpuszczalników



W komorze rękawicowej, do fiolek 4 ml wprowadziłem roztwór allilobenzenu (11,8 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.), (*Z*)-1,4-diacetoksy-2-butenu (34,4 mg, 0,2 mmol, 2,0 equiv.) oraz tetradekanu (1,9 mg, 0,01 mmol, 0,10 equiv., jako wzorzec) w suchym rozpuszczalniku (0,3 ml), a następnie dodałem roztwór katalizatora (1,0 mol% w 0,2 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 4 godziny w odpowiedniej temperaturze. Gdy katalizator był nierozpuszczalny w danym rozpuszczalniku, umieściłem go jako ciało stałe, a następnie dodałem 0,2 ml odpowiedniego rozpuszczalnika (toluen, DMC). Następnie, zanalizowałem próbkę (200 μ l) mieszaniny reakcyjnej za pomocą GC. Wyniki znajdują się w tabeli poniżej

		40°C			60C			90°C	
Rozpuszczalnik	Konw.	Wyd.	Z/E	Konw.	Wyd.	Z/E	Konw.	Wyd.	Z/E
THF	51%	51%	>99/1	39%	36%	>99/1	58%	42%	>99/1
DCE	43%	36%	90/10	69%	54%	31/49	62%	46%	69/31
EtOAc	37%	30%	92/8	45%	36%	87/13	44%	35%	88/12
Toluen	19%	13%	97	33%	21%	96/4	25%	16%	94/6
DMC	49%	40%	>99/1	55%	41%	92/8	52%	40%	94/6
Me-THP	44%	36%	99/1	56%	42%	89/11	55%	40%	93/4
Perfluorotoluen	11%	11%	89/11	22%	16%	91/9	14%	13%	82/18
Me-THF	11%	11%	89/11	22%	16%	91/9	14%	13%	82/18

4.22. Procedura ogólna do reakcji metatezy krzyżowej

Reakcję przeprowadziłem w komorze rękawicowej. Do fiolki o pojemności 4 ml wprowadziłem roztwór odpowiedniego partnera do metatezy (0,2 mmol, 1,0 equiv.), oraz (*Z*)-2-buten-1,4-diolu (0,4 mmol, 2,0 equiv.) lub (*Z*)-1,4-diacetoxy-2-buten (0,4 mmol, 2,0 equiv.), oraz tetradekanu (0,04 mmol, 0,1 equiv.; używanego jako standard

wewnętrzny) w suchym THF. Do uzyskanego roztworu dodałem roztwór **SR-4** lub **SR-27**, aby uzyskać końcowe stężenie 0,2 M odpowiedniego partnera do metatezy. Po 4 godzinach mieszania w danej temperaturze reakcję zakończyłem dodając SnatchCat[®] (4 ekwiwalenty w stosunku do Ru), a produkty izolowałem poprzez chromatografię kolumnową.

4.22.1. Synteza octanu (Z)-7-hydroksyhept-2-en-1-ylu (126)

HO (1/4 OAc Reakcję przeprowadziłem zgodnie z ogólną procedurą, używając (Z)-diacetoxy-2-butenu (400 mg, 2,32 mmol, 2,0 equiv.), (Z)-5-okten-

1-olu jako partnera metatezy (149 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.) oraz 0,2 mol% **SR-4** lub **SR-27** w temperaturze 60°C. Produkt oczyściłem przez chromatografię kolumnową (SiO₂, 20% EtOAc/*n*-heksan do EtOAc) jako bezbarwny olej.

Wydajność z reakcji katalizowanej przez SR-27 wyniosła 75% (Z/E = 96:4).

Wydajność z reakcji katalizowanej przez SR-4 wyniosła 70% (Z/E = 99:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 5,59 (m, 2H), 4,61 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,15 (dt, J = 8,0 Hz, 8,0 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,51 (m, 5H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 171,2, 135,1, 123,8, 62,8, 60,5, 32,3, 27,3, 25,7, 21,2.

Widma odpowiadają opisanym w literaturze.^[175]

4.22.2. Octan (Z)-4-(4-metoksyfenylo)but-2-en-1-ylu (127)

MeO OAc Reakcje przeprowadziłem zgodnie z ogólną procedurą, wykorzystując (*Z*)-1,4-diacetoksy-2-buten (313 mg, 1,82 mmol, 2,0 equiv.) oraz 1-allilo-4-metoksybenzen jako partnera metatezy (135 mg, 0,91 mmol, 1,0 equiv.) przy użyciu 4 mol% **SR-27** lub **SR-4** w temperaturze 60°C. Otrzymany produkt został oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂, 20% do 40%

EtOAc/*n*-heksan) i uzyskany jako bezbarwny olej.

Wydajność reakcji katalizowanej przez **SR-4** wyniosła 52% (Z/E = 99:1).

Wydajność reakcji katalizowanej przez SR-27 wyniosła 53% (Z/E = 99:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,86 – 5,75 (m, 1H), 5,71 – 5,59 (m, 1H), 4,74 (dd, J = 6,9, 1,3 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,41 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 171,0, 158,1, 133,9, 131,9, 129,3, 129,3, 123,9, 114,0, 114,0, 60,3, 55,3, 32,9, 21,0.

Widma odpowiadają opisanym w literaturze.^[176]

4.22.3. Synteza (Z)-9-hydroksynon-7-enalu (128)

OHC -()4Reakcję przeprowadziłem zgodnie z ogólną procedurą, używając(Z)-2-buten-1,4-diolu (248 mg, 2,81 mmol, 2,0 equiv.), (Z)-6-none-nalu jako partnera do metatezy (197 mg, 1,41 mmol, 1,0 equiv.) oraz 2 mol% SR-4 lub

SR-27 w 60°C. Produkt został oczyszczony poprzez chromatografię kolumnową (SiO₂, 20% EtOAc/*n*-heksan do EtOAc) jako bezbarwny olej.

Wydajność z reakcji katalizowanej przez SR-4 to 57% (Z/E = 96/4).

Wydajność z reakcji katalizowanej przez SR-27 to 52% (Z/E = 97/3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 9,76 (s, 1H), 5,70 – 5,53 (m, 2H), 4,19 (dd, J = 6,8, 1,2 Hz, 2H), 2,44 (td, J = 7,3, 1,7 Hz, 2H), 2,10 (qd, J = 7,4, 1,4 Hz, 2H), 1,75 – 1,56 (m, 2H), 1,50 – 1,32 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 202,8, 132,2, 129,1, 58,6, 43,8, 29,1, 27,2, 21,6.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₈H₁₄O₂ [M+H]⁺: 143,1067, Znaleziono: 143,1065.

IR (cm⁻¹): 3378, 2924, 2857, 1720, 1460, 1435, 1352, 1105, 996, 967.

4.22.4. Synteza octanu (Z)-4-fenylobut-2-en-1-ylu (22)

Reakcję przeprowadziłem zgodnie z ogólną procedurą, używając (Z)-1,4-diacetoksybuten-1-diolu (93,4 mg, 0,52 mmol, 2,0 equiv.), allilobenzenu jako partnera do metatezy (31 mg, 0,26 mmol, 1,0 equiv.) oraz 5 mol% **SR-4** lub **SR-27** w 40°C. Produkt został oczyszczony poprzez chromatografię kolumnową (SiO₂, 20% EtOAc/*n*-heksan) jako bezbarwny olej.

Wydajność z reakcji katalizowanej przez SR-4 to 49% (Z/E = 99/1).

Wydajność z reakcji katalizowanej przez SR-27 to 45% (Z/E = 98/2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 7,39 – 7,27 (m, 1H), 7,23 – 7,08 (m, 2H), 5,83 (dtt, J = 11,0, 7,5, 1,3 Hz, 1H), 5,68 (dtt, J = 10,9, 6,9, 1,6 Hz, 1H), 4,74 (ddd, J = 6,9, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 7,5 Hz, 0H), 2,08 (s, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 171,0, 139,8, 133,4, 128,6, 128,4, 126,2, 124,2, 60,2, 33,8, 21,0.

Widma odpowiadają opisanym w literaturze.^[177]

4.22.5. Synteza (Z)-tridec-2-en-1-olu (115)

-(^у₉-Он 2-buten-1,4-diolu (35 mg, 0,4 mmol, 2,0 equiv.), dodecenu jako partnera

do metatezy (33 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) oraz 5 mol% **SR-4** lub **SR-27** w 40°C. Produkt został oczyszczony poprzez chromatografię kolumnową (SiO₂, 20% EtOAc/*n*-heksan) jako bezbarwny olej.

Wydajność z reakcji katalizowanej przez SR-4 to 49% (Z/E = 99/1).

Wydajność z reakcji katalizowanej przez SR-27 to 45% (Z/E = 98/2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 5,72 – 5,44 (m, 2H), 4,19 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,13 – 2,00 (td, J = 8,0 Hz, 8,0 Hz, 2H), 1,33 – 1,20 (m, 18H), 0,88 (t, J = 6,0 Hz 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 133,5, 128,4, 58,8, 32,1, 29,8 (3C), 29,6, 29,5, 29,4, 27,6, 22,8, 14,3.

Widma odpowiadają opisanym w literaturze. [166]

4.22.6. Synteza kwasu (Z)-11-hydroksy-9-undecenowego (129)

 $\begin{array}{c} \mbox{Reakcję przeprowadziłem zgodnie z ogólną procedurą, używając} \\ (Z)-1,4-diacetoksy-2-butenu (284 mg, 1,65 mmol, 2,0 equiv.), \\ \mbox{kwasu 9-dodecenowego kwasu jako partnera metatezy krzyżowej alkenów (141 mg, 0,83 mmol, 1,0 equiv.) oraz 2 mol%$ **SR-4**lub**SR-27** $w 60°C. Produkt reakcji metatezy \\ \mbox{krzyżowej został oczyszczony poprzez chromatografię kolumnową (SiO₂,$ *n*-heksan do 40% EtOAc/*n* $-heksan) jako bezbarwny olej. \end{array}$

Wydajność z reakcji katalizowanej przez SR-4 to 60% (Z/E = 98/2).

Wydajność z reakcji katalizowanej przez SR-27 to 61% (Z/E = 99/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 10,71 (s, 1H), 5,63 (m, 1H), 5,51 (m, 1H), 4,60 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,42 - 1,22 (m, 8H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z : δ 180,1, 171,3, 135,5, 123,4, 60,6, 34,1, 29,4, 29,2, 29,1, 29,0, 27,6, 24,7, 21,1.

Widma odpowiadają opisanym w literaturze.^[114]

4.22.7. Synteza benzoesanu (Z)-4-fenylobut-2-en-1-ylu (130)

Reakcję przeprowadziłem zgodnie z ogólną procedurą, używając (Z)-fenoksy-2-butenu (19 mg, 0,4 mmol, 2,0 equiv.), allilobenzenu jako partnera metatezy krzyżowej alkenów (24,1 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) oraz 5 mol% **SR-4** lub **SR-27** w temperaturze pokojowej. Produkt został oczyszczony poprzez chromatografię kolumnową (SiO₂, 0% do 40% EtOAc/*n*-heksan) jako bezbarwny olej.

Wydajność z reakcji katalizowanej przez **SR-4** wynosi 53% (Z/E = 95/5).

Wydajność z reakcji katalizowanej przez SR-27 wynosi 53% (Z/E = 97/3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 8,07 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 2H), 7,61 – 7,54 (m, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,24 – 7,22 (m, 3H), 5,96 – 5,77 (m, 2H), 5,04 – 4,96 (m, 2H), 3,56 (d, J = 7,4 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 166,5, 139,8, 133,7, 133,0, 129,7, 128,6, 128,5, 128,4, 126,2, 124,3, 60,7, 33,9.

Widma odpowiadają opisanym w literaturze.^[178]

4.23. Ogólna procedura dla reakcji metatezy krzyżowej pochodnych API

Reakcje przeprowadziłem w komorze rękawicowej. W fiolce 4 ml do mieszaniny pochodnej API (1,0 equiv.) i odpowiedniego partnera metatezy krzyżowej alkenów (3 equiv.) rozpuszczonych w suchym THF (0,8 ml) dodałem odpowiednią ilość kompleksu SR-4 lub SR-27 w suchym THF (0,2 ml). Otrzymaną mieszaninę reakcyjną mieszałem w temperaturze pokojowej przez 4 godziny. 4.23.1. Synteza pochodnej Baricitinibu ((Z)-9-hydroksynon-3-en-1-ylo 2-(3-(4-(7H-pi-rolo[2,3-d]pirymidyn-4-ylo)-1H-pirazol-1-ilo)- 1-(etylosulfonylo)azetydyn-3-ylo)octanu) (**131**)

Synteza (Z)-heks-3-en-1-ylo 2-(3-(4-(7H-pirolo[2,3-d]pirymidyn-4-ylo)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(etylosulfonylo)azetydyn-3-ylo)octanu



Kolbę w kolbie umieściłem kwas 2-(3-(4-(7*H*-pirolo[2,3-d]pirymidyn-4-ylo)-1*H*-pirazol-1-ilo)-1-(etylosulfonylo)azetydyn-3-ylo)octowy (750 mg, 1,9 mmol, 1,0 equiv.), p-TsOH (404 mg, 2,1 mmol, 1,1 equiv.) oraz (*Z*)-3-heksenol (3,87 g, 4,6 ml, 38,6 mmol, 20 equiv.). Reakcje podgrzałem do 120°C i prowadziłem przez 2 godziny. Następnie z mieszaniny reakcyjnej odparowałem nadmiar alkoholu (0,1 mbar, 45°C). Pozostałość rozpuściłem w DCM (20 ml) i ekstrahowałem nasyconym roztworem węglanu potasu (20 ml). Warstwę wodną ekstrahowałem DCM (2 × 20 ml). Połączone warstwy organiczne osuszyłem nad siarczanem sodu, rozpuszczalnik odparowałem, a pozostałość wykrystalizowałem z EtOH/Et₂O, aby uzyskać produkt jako bezbarwną substancję stałą (460 mg, 0,97 mmol, 49% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,49 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 3,7, 2,1 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 3,7, 1,7 Hz, 1H), 5,42 (dtt, J = 10,7, 7,3, 1,6 Hz, 1H), 5,18 (dtt, J = 10,7, 7,3, 1,7 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,05 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,28 (qd, J = 7,1, 1,6 Hz, 2H), 1,95 (pd, J = 7,5, 1,6 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169,1, 152,4, 151,1, 150,8, 140,0, 134,8, 128,9, 125,8, 123,1, 122,3, 114,2, 100,4, 64,7, 60,0, 56,9, 46,3, 41,8, 26,4, 20,5, 14,1, 7,9.

HRMS (ESI TOF m/z): obliczone dla C₂₂H₂₉N₆O₄S [M+H]⁺ : 473,1966, znaleziono: 473,1964.

EA: obliczone dla C₂₂H₂₈N₆O₄S : C, 55,92; H, 5,97; N, 17,78, znaleziono C, 55,85; H, 5,72; N, 17,67.

IR (cm⁻¹): 3199, 3135, 2998, 2962, 2933, 2860, 1724, 1579, 1506, 1459, 1449, 1387, 1358, 1346, 1320, 1189, 1141, 1077, 1022, 1006, 976, 930, 900, 877, 829, 775, 746, 737, 606, 597.

Metateza (*Z*)-heks-3-en-1-ylo 2-(3-(4-(7*H*-pirolo[2,3-d]pirymidyn-4-ylo)-1*H*-pirazol-1-ilo)-1-(etylosulfonylo)azetydyn-3-ylo)octanu z (*Z*)-6-dodecen-1,12-diolem



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z ogólną procedurą z (Z)-6-dodecen-1,12-diolem (52,4 mg, 0,26 mmol, 3,0 equiv.), (Z)-heks-3-en-1-ylo 2-(3-(4-(7H-pirolo[2,3-d]pirymidyn-4-ylo)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(etylosulfonylo)azetydyn-3-ylo)octanu (40 mg, 0,0872 mmol, 1,0 equiv.) i 0,5 mol% **SR-4** lub **SR-27**. Produkt wyizolowałem za pomocą kolumny (SiO, DCM do 7% MeOH/DCM) jako białą substancję stałą.

Wydajność z reakcji katalizowanej przez SR-4 wynosi 82% (Z/E = 88/12).

Wydajność z reakcji katalizowanej przez **SR-27** wynosi 85% (Z/E = 99/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 10,46 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 1H), 6,79 (dd, J = 3,7, 1,6 Hz, 1H), 5,46 – 5,33 (m, 1H), 5,26 – 5,15 (m, 1H), 4,40 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,06 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,32 – 2,21 (m, 2H), 1,93 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 1,57 – 1,47 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,33 – 1,23 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru *Z*: δ 169,1, 152,3, 151,3, 150,8, 140,0, 133,0, 128,9, 125,7, 124,0, 122,2, 114,1, 100,5, 64,7, 62,7, 60,0, 57,0, 46,3, 41,9, 32,6, 29,7, 29,2, 27,1, 26,6, 25,3, 7,9.

HRMS (ESI TOF m/z): obliczone dla C₂₅H₃₅N₆O₅S [M+H]⁺: 531,2384, znaleziono: 531,2383.

IR (cm⁻¹): 3106, 2925, 2855, 1623, 1523, 1464, 1390, 1206, 741.

4.23.2. Synteza (Z)-(1-(14-hydroksytetradec-8-en-1-ylo)-1*H*-indol-3-ilo)(2,2,3,3-tetrametylocyklopropylo)metanonu (**132**, pochodna analogu UR-144)



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z ogólną procedurą z (*Z*)-dodek-6-en-1,12-diolem (120 mg, 0,6 mmol, 3,0 equiv.), (1-(okta-7-en-1-ylo)-1*H*-indol-3-ylo)(2,2,3,3-tetramety-locyklo-propyl)metanonem (70,3 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) i 10 mol% **SR-4** lub **SR-27**. Produkt wyizolowałem za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂, *n*-heksan do 50% EtOAc/ *n*-heksan) jako białą substancję stałą.

Wydajność z reakcji katalizowanej przez SR-4 wynosi 62% (Z/E = 99/1).

Wydajność z reakcji katalizowanej przez SR-27 wynosi 68% (Z/E = 99/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 8,45 – 8,30 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 5,47 – 5,20 (m, 2H), 4,15 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,06 – 1,83 (m, 7H), 1,56 (s, 3H), 1,44 – 1,25 (m, 23H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 194,7, 136,6, 133,5, 129,9, 129,7, 126,4, 122,9, 122,7, 122,1, 119,6, 109,6, 77,2, 63,0, 47,0, 41,7, 32,7, 31,6, 29,9, 29,5 (d, J = 1,7 Hz), 28,8, 27,1, 27,0, 26,8, 25,4, 24,1, 17,0.

HRMS (ESI TOF m/z): obliczone dla H₂₉H₄₄NO₂ [M+H]⁺: 438,3372, znaleziono: 438,3376.

IR (cm⁻¹): 3121, 3037, 2928, 2854, 1729, 1580, 1137, 728.

4.23.3. Synteza pochodnej Sildenafilu (133)

Synteza (Z)-N-benzylonon-6-en-1-aminy



Do kolby wprowadziłem benzyloaminę (2,0 g, 2,0 ml, 1,0 equiv.), suchy MeOH (20 ml) i (*Z*)-6-nonenal (3,0 g, 3,6 ml, 20,1 mmol, 1,1 equiv.). Mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 3 godziny w temperaturze pokojowej (do całkowitego przereagowania benzyloaminy, określonego za pomocą GC), a następnie dodawałem porcjami borowodorek sodu (1,4 g, 36,6 mmol, 2,0 equiv.) do mieszaniny reakcyjnej schłodzonej w łaźni woda/lód. Po dodaniu borowodorku sodu, reakcję mieszałem w temperaturze pokojowej przez 16 godzin. Następnie, do mieszaniny dodałem roztwór NaOH (10% w/v, 20 ml) i przeniosłem do rozdzielacza. Mieszaninę ekstrahowałem DCM (5 × 25 ml), połączone warstwy organiczne osuszyłem nad siarczanem sodu, odparowałem na wyparce obrotowej i oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej (alumina zasadowa, Brockmann III, 1% Et₃N w *n*-heksanie do 5% EtOAc + 1% Et₃N w *n*-heksanie), otrzymując produkt jako bezbarwną ciecz (3,8 g, 16,4 mmol, 90% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,4 – 7,3 (m, 4H), 7,3 – 7,2 (m, 1H), 5,6 – 5,1 (m, 2H), 3,8 (s, 2H), 2,6 – 2,6 (m, 2H), 2,3 – 1,8 (m, 4H), 1,8 – 1,5 (m, 2H), 1,5 – 1,2 (m, 4H), 1,0 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140,6, 131,7, 129,1, 128,4, 128,1, 126,8, 54,1, 49,5, 30,0, 29,7, 27,0, 27,0, 20,5, 14,4.

HRMS (APCI TOF m/z) obliczone dla C₁₆H₂₆NO [M+H]⁺: 232,2065, znaleziono: 232,2068.

EA: obliczone dla C₁₆H₂₅N: C, 83,06; H, 10,89; znaleziono C, 83,07; H, 11,02.

IR (cm⁻¹): 3085, 3063, 3026, 3004, 2961, 2927, 2854, 2811, 1495, 1453, 1362, 1119, 1070, 1028, 730, 696, 593.

Synteza (Z)-N-benzylo-4-etoksy-3-(1-metylo-7-okso-3-propylo-6,7-dihydro-1*H*-pirazolo[4,3-d]pirymidyn-5-ylo)-N-(non-6-en-1-ylo)benzenosulfonamidu



Do kolby wprowadziłem chlorek 4-etoksy-3-(1-metylo-7-okso-3-propylo-6,7-dihydro-1H-pirazolo[4,3-d]pirymidyn-5-ylo)benzenosulfonylu (1,53 g, 3,6 mmol, 1,0 equiv.) i DCM (10 ml). Następnie do tej mieszaniny, dodałem kroplami roztwór (*Z*)-*N*-benzylododec-9-en-1-aminy (1,0 g, 4,3 mmol, 1,2 equiv.) oraz trietyloaminy (5,23 g, 1,0 ml, 7,2 mmol, 2,0 equiv.) w DCM (10 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 16 godzin, odparowałem na wyparce obrotowej i oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂, MeOH/DCM od 0 do 10%), otrzymując produkt jako bezbarwny proszek (1,7 g, 2,8 mmol, 78% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,87 (s, 1H), 8,91 (dd, J = 2,5, 1,1 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,7, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 7,35 – 7,21 (m, 5H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,42 – 5,10 (m, 2H), 4,45 – 4,31 (m, 4H), 4,27 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,25 – 3,07 (m, 2H), 3,02 – 2,83 (m, 2H), 1,99 – 1,76 (m, 6H), 1,64 (td, J = 7,0, 0,9 Hz, 3H), 1,38 (dq, J = 14,8, 7,1 Hz, 2H), 1,22 – 1,07 (m, 4H), 1,00 (td, J = 7,4, 0,7 Hz, 3H), 0,95 – 0,85 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158,9, 153,6, 146,9, 146,5, 138,4, 136,3, 133,6, 131,8, 131,1, 130,4, 128,7, 128,6, 128,2, 127,8, 124,5, 121,0, 113,0, 66,0, 51,9, 48,2, 38,2, 29,1, 27,9, 27,7, 26,8, 26,2, 22,3, 20,4, 14,6, 14,3, 14,0.

HRMS (APCI TOF m/z): obliczone dla C₃₃H₄₄N₅O₄S [M+H]⁺: 606,3114, znaleziono: 606,3116.

EA: obliczone dla C₃₃H₄₃N₅O₄S: C, 65,21; H, 7,46; N, 11,56; znaleziono C, 65,46; H, 7,13; N, 11,42.

IR (cm⁻¹): 3284, 2960, 2931, 2871, 1698, 1601, 1580, 1561, 1536, 1486, 1466, 1455, 1393, 1345, 1271, 1245, 1159, 1125, 1102, 1077, 1026, 930, 886, 810, 778, 767, 747, 729, 695, 653, 606, 587, 577, 562, 517.

Metateza krzyżowa pomiędzy (Z)-N-benzylonon-6-en-1-aminą i (Z)-N-benzylo-4etoksy-3-(1-metylo-7-okso-3-propylo-6,7- dihydro-1H-pirazolo[4,3-d]pirymidyn-5-ylo)-N-(non-6-en-1-ylo)benzenosulfonamidem



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z ogólną procedurą używając (Z)-1,4-diacetoksy-2-butenu (109 mg, 0,6 mmol, 2,0 equiv.), (Z)-N-benzylo-4-etoksy-3-(1-metylo-7-okso-3-propylo-6,7-dihydro-1*H*-pirazolo[4,3-d]pirymidyn-5-ylo)-*N*-(non-6-en-1-ylo)benzenosulfonamidu (121 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) oraz 0,5 mol% **SR-4** lub **SR-27**. Produkt oczyściłem poprzez chromatografię kolumnową (SiO₂, *n*-heksan do 40% EtOAc/*n*-heksan) uzyskując bezbarwne ciało stałe.

Wydajność z reakcji katalizowanej przez SR-4 wyniosło 76% (Z/E = 99/1).

Wydajność z reakcji katalizowanej przez **SR-27** wyniosło 74% (Z/E = 99/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru *Z*: δ 10,87 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 4H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,59 – 5,37 (m, 2H), 4,55 – 4,51 (m, 2H), 4,40 – 4,34 (m, 4H), 4,27 (s, 3H), 3,16 – 3,12 (m, 2H), 2,97 – 2,87 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,94 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,89 – 1,81 (m, 2H), 1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,43 – 1,31 (m, 2H), 1,23 – 1,08 (m, 4H), 0,99 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 171,0, 158,9, 153,6, 146,9, 146,5, 138,4, 136,3, 134,8, 133,5, 131,1, 130,4, 128,6, 128,3, 127,8, 123,5, 121,0, 113,0, 66,0, 60,3, 52,1, 48,2, 38,2, 28,8, 27,9, 27,7, 27,2, 26,2, 22,3, 21,0, 14,6, 14,0.

HRMS (ESI TOF m/z): obliczone dla C₃₄H₄₄N₅O₆S [M+H]⁺: 650,3012; Znaleziono: 650,3022.

EA: obliczone dla C₃₄H₄₃N₅O₆S: C, 62,85; H, 6,67; N, 10,78; Znaleziono: C, 62,74; H, 6,65; N, 10,77.

IR (cm⁻¹): 3304, 2931, 2870, 1738, 1695, 1600, 1582, 1488, 1454, 1339, 1229, 1152, 1023, 929, 816, 651, 587.

4.23.4. Synteza (Z)-6-acetoksyhekso-4-enianu (8R,9S,13S,14S)-13-metylo-17-okso-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6*H*-cyklopenta[*a*]fenantren-3-ylu (**134**, pochodnej Estronu)



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z ogólną procedurą, stosując (*Z*)-1,4-diacetoksy-2-buten (109 mg, 0,6 mmol, 3,0 equiv.), pent-4-enonian (8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-13-metylo-17okso-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6*H*-cyklopenta[*a*]fenantren-3-ylu (71 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) i 10 mol% **SR-4** lub **SR-27**. Produkt oczyściłem przez chromatografię kolumnową (SiO₂, DCM do 5% MeOH/DCM) uzyskując bezbarwne ciało stałe.

Wydajność reakcji katalizowanej SR-4 wyniosła 61% (Z/E = 99/1)

Wydajność reakcji katalizowanej SR-27 wyniosła 56% (Z/E = 99/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 7,30 – 7,29 (m, 1H), 6,85 – 6,79 (m, 2H), 5,69 – 5,60 (m, 2H), 4,69 – 4,67 (m, 2H), 2,91 – 2,89 (m, 2H), 2,66 – 2,62 (m, 2H), 2,58 – 2,47 (m, 3H), 2,40 (dd, J = 11,3, 4,6 Hz, 1H), 2,32 – 2,25 (m, 1H), 2,19 – 1,94 (m, 6H), 1,68 – 1,39 (m, 6H), 0,91 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 220,8, 171,5, 148,5, 138,0, 137,4, 132,4, 126,4, 125,3, 121,5, 118,7, 60,2, 50,4, 47,9, 44,1, 38,0, 35,9, 33,9, 31,5, 29,4, 26,3, 25,7, 23,0, 21,6, 21,0, 13,8.

Widma odpowiadają opisanym w literaturze.^[175]

4.23.5. Synteza octanu (Z)-4-((2R,3S)-3-((S)-1-((tert-butylodimetylosililo)oksy)etylo)-4oksoazetydyn-2-ylo)but-2-en-1-ylu (**135**)



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z ogólną procedurą, stosując (Z)-1,4-diacetoksy-2-buten (109 mg, 0,6 mmol, 3,0 equiv.), oraz (3*S*,4*R*)-3-[(1*R*)-1-(*tert*-butyldimetylosiloksyo)etylo]-4-(prop-2-enylo)-2-azetidinon (54 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) oraz 10 mol% **SR-4** lub **SR-27**. Otrzymany produkt oczyszczono poprzez chromatografię kolumnową (SiO₂, DCM do 3% MeOH/DCM), uzyskując bezbarwne ciało stałe.

Wydajność reakcji katalizowanej SR-4 wyniosła 59% (Z/E = 99:1),

Wydajność reakcji katalizowanej **SR-27** wyniosła 62% (Z/E = 99:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 6,14 (s, 1H), 5,72 – 5,59 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,21 – 4,09 (m, 1H), 3,68 (ddd, J = 7,2, 5,8, 2,2 Hz, 1H), 2,80 – 2,78 (m, 1H), 2,45 (qt, J = 13,8, 6,4 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (d, J = 3,0 Hz, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru *Ζ*: δ 170,8, 168,4, 129,6, 126,7, 65,5, 63,8, 60,0, 50,2, 32,9, 25,7, 22,7, 20,9, 17,91, -4,3, -5,0.

HRMS (ESI TOF m/z): obliczone dla C₁₇H₃₁NO₄NaSi [M+Na]⁺: 364,1920; Znaleziono: 364,1934.

EA: obliczone dla C₁₇H₃₁NO₄Si: C, 59,79; H, 9,15; N, 4,10. Znaleziono: C, 59,75; H, 9,20; N, 4,11.

IR (cm⁻¹): 3272, 2954, 2929, 2856, 1739, 1379, 1372, 1227, 1142, 1097, 1027, 831, 775.
4.24. Synteza kwasu (9Z)-oktadec-9-enodiowego (137)



W komorze rękawicowej, do fiolki o pojemności 20 ml wprowadziłem kwas oleinowy (2,0 g, 6,37 mmol, 1,0 equiv.), *n*-heksan (10 ml, za wyjątkiem reakcji w których brak rozpuszczalnika) oraz katalizator **SR-27** (13,3 mg, 0,016 mmol, 0,25 mol%). Następnie fiolkę wyjąłem z komory rękawicowej i prowadziłem reakcję przez 4 godziny w zadanych warunkach (patrz tabela poniżej). Po tym czasie fiolkę z mieszaniną reakcyjną przeniosłem do lodówki (4 °C, w przypadku reakcji bez rozpuszczalnika dodałem 10 ml *n*heksanu). Następnego dnia odsączałem wytrącony produkt, przemywałem małą porcją zimnego *n*-heksanu (2 × 10 ml) a następnie suszyłem na wysokiej próżni otrzymując bezbarwny proszek. Wyniki zebrane w tabeli poniżej

Rozpuszczalnik	Temperatura	Wydajność ^{a)}
n-heksan	45°C	50%
n-heksan	RT	50%
n-heksan	RT	50% ^{b)}
n-heksan	RT	51% ^{c)}
n-heksan	0°C	25%
brak	45°C	25%
brak	RT	30%

a) wydajność liczona względem kwasu (Z)-9-oktadecenodiowego; b) reakcja prowadzona z sonikacją; c) do reakcji dodano po godzinie 2% (względem substratu) masowych stałego produktu w nadziei na inicjację krystalizacji

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.53 − 5.23 (m, 2H), 2.35 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.13 − 1.83 (m, 4H), 1.77 − 1.53 (m, 4H), 1.45 − 1.06 (m, 18H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 180.3, 129.9, 34.1, 29.6, 29.3, 29.1, 29.0, 29.0, 27.1, 24.6.

Widma odpowiadają opisanym w literaturze.^[179]

4.25. Synteza feromonów

4.25.1. Synteza (Z)-tetradec-9-enianu metylu (138)



Do naczynia Schlenka wprowadziłem tetradekan (2,36 g, 11,8 mmol, 0,5 equiv.), oleinian metylu (6,98 g, 23,6 mmol, 1,0 equiv.) oraz (*Z*)-5-decen (9,91 g, 70,7 mmol, 3,0 equiv.). Następnie dodałem odpowiedni katalizator (100 ppm, 2,0 mg **SR-4** lub 1,96 mg **SR-27**) jako ciało stałe i prowadziłem reakcję w temperaturze pokojowej przez 12 godzin. Estry wyizolowałem za pomocą chromatografii kolumnowej na krzemionce (SiO₂, *n*-heksan z dodatkiem do 1,5% EtOAc w *n*-heksanie). Połączone frakcje estrowe zebrałem i przedestylowałem przy użyciu adaptera Hickmanna (10⁻³ mbar, 90°C), aby uzyskać czysty produkt jako bezbarwną ciecz.

Wydajność reakcji katalizowanej SR-4 wynosi 66% (Z/E = 99/1).

Wydajność reakcji katalizowanej **SR-27** wynosi 62% (Z/E = 99/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 5,89 – 5,12 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,27 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,14 – 1,80 (m, 4H), 1,76 – 1,48 (m, 2H), 1,44 – 1,14 (m, 12H), 1,01 – 0,70 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 174,2, 129,9, 129,7, 51,3, 34,0, 31,9, 29,6, 29,1, 29,1, 29,0, 27,1, 26,9, 24,9, 22,3, 13,9.

Widma odpowiadają opisanym w literaturze.^[180]

4.25.2. Synteza octanu (Z)-oktadec-9-en-1-ylu

Synteza octanu oleilu (141)



Do kolby okrągłodennej o pojemności 250 ml wprowadziłem alkohol oleinowy (9,8 g, 36,5 mmol, 1,0 equiv.), trietyloaminę (5,52 g, 7,6 ml, 54,8 mmol, 1,5 equiv.) i DCM (150 ml). Następnie do mieszaniny, wkropliłem roztwór chlorku acetylu (3,19 g, 2,9 ml, 40,2 mmol, 1,1 equiv.) w DCM (15 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszałem do całkowitego przereagowania alkoholu (około 4 godziny), przelałem do rozdzielacza, gdzie warstwę organiczną przemyłem wodą (50 ml) oraz roztworem węglanu potasu (20% w/v, 50 ml). Warstwę organiczną osuszyłem nad siarczanem sodu, odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość poddałem destylacji przy użyciu aparatu Kugelrohr (10⁻³ mbar, 180°C). Destylat przesączyłem przez warstwę aktywowanego tlenku glinu (neutralny, Brockmann I) w celu uzyskania bezbarwnej cieczy (10,2 g, 32,8 mmol, 90% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,53 – 4,89 (m, 2H), 4,04 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,03 – 1,97 (m, 4H), 1,74 – 1,49 (m, 2H), 1,38 – 1,11 (m, 22H), 0,89 – 0,85 (m, 3H).
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169,3, 128,0, 127,8, 62,7, 30,0, 27,8, 27,8, 27,6, 27,5, 27,4, 27,3, 27,3, 26,7, 25,3, 25,2, 24,0, 20,8, 19,1, 12,2.

Widma odpowiadają opisanym w literaturze.^[181]

Metateza krzyżowa między octanem oleilu a (Z)-3-heksenem



W komorze rękawicowej, do fiolki o pojemności 4 ml wprowadziłem octan oleilu (500 mg, 1,45 mmol, 1,0 equiv.), (*Z*)-3-heksen (393 mg, 0,578 ml, 4,35 mmol, 3,0 equiv.) oraz suchy THF (7,2 ml). Następnie dodałem odpowiednią ilość (1 mol%) katalizatora

(SR-4 lub SR-27). Mieszaninę reakcyjną mieszałem w temperaturze pokojowej przez 12 godzin, zatężyłem pod próżnią i oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO₂, *n*-heksan do 5% EtOAc/*n*-heksan). Zebrane frakcje zatężyłem pod zmniejszonym ciśnieniem i poddałem destylacji przy użyciu adaptera Hickmanna (10^{-3} mbar, 85° C), aby uzyskać pożądany produkt jako bezbarwny olej.

Wydajność reakcji katalizowanej SR-4 wynosi 49% (Z/E = 92/8).

Wydajność reakcji katalizowanej SR-27 wynosi 52% (Z/E = 96/4).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 5,43 – 5,25 (m, 2H), 4,04 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,09 – 1,91 (m, 7H), 1,61 (dt, J = 13,9, 6,8 Hz, 2H), 1,39 – 1,26 (m, 10H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) dla izomeru Z: δ 171,3, 131,6, 129,2, 64,6, 32,5, 29,7, 29,6, 29,4, 29,2, 29,2, 29,0, 28,6, 27,0, 25,9, 21,0, 20,5, 14,4.

Widma odpowiadają opisanym w literaturze.^[154]

4.25.3. Synteza octanu oct-7-en-1-ylu (145)



Do kolby o pojemności 250 ml wprowadziłem suchy DCM (150 ml), a następnie schłodziłem rozpuszczalnik do 0°C w łaźni woda/lód. Dodałem 7-okten-1-ol (10 g, 11,8 ml, 75,7 mmol, 1,0 equiv.) oraz trietyloaminę (11,5 g, 15,8 ml, 113 mmol, 1,5 equiv.), po czym kroplowo dodawałem chlorek acetylu (7,2 g, 6,52 ml, 90,8 mmol, 1,2 equiv.). Mieszaninę reakcyjną ogrzałem do temperatury pokojowej, mieszałem przez 3 godziny, a następnie przelałem do rozdzielacza. Mieszaninę przemyłem wodą (50 ml), 5% roztworem NaOH (50 ml) i osuszyłem nad Na₂SO₄. Po usunięciu środka osuszającego, odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość poddałem destylacji przy użyciu aparatu Kugelrohr (80°C, 0,01 mbar), aby uzyskać produkt jako bezbarwny olej (11,62 g, 68,2 mmol, 90%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,79 (ddt, J = 16,9, 10,2, 6,6 Hz, 1H), 5,22 - 4,78 (m, 2H), 4,04 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,29 - 1,83 (m, 5H), 1,49 - 1,21 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171,1, 138,9, 114,3, 64,5, 33,6, 28,7, 28,7, 28,5, 25,7, 21,0.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[182]

4.25.4. Synteza octanu (E)-9-oksonon-7-en-1-ylu (146)



Do kolby o pojemności 200 ml wprowadziłem octan oct-7-en-1-ylu (0,83 g, 47,2 mmol, 1,0 equiv.), aldehyd krotonowy (11,6 ml, 9,92 g,141 mmol, 3,0 equiv.) oraz 250 ml bezwodnego DCM. Mieszaninę reakcyjną podgrzałem do 40°C, a następnie dodawałem katalizator **Ru-16** (NitroGrela[™], 158 mg, 0,24 mmol, 0,5 mol%), porcjami co 30 min przez 3,5 godziny. Po 4 godzinach od dodania pierwszej porcji katalizatora, mieszaninę reakcyjną odparowałem na wyparce obrotowej, a pozostałość oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (SiO₂, *n*-heksan do 20% EtOAc/*n*-heksan), co pozwoliło mi otrzymać produkt jako lekko żółty olej (7,83 g, 39,5 mmol, 84% wydajności)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (dt, J = 15,7, 6,8 Hz, 1H), 6,09 (ddd, J = 15,6, 8,0, 1,7 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,32 (qd, J = 7,0, 1,5 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,67 – 1,55 (m, 2H), 1,50 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 2H), 1,35 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194,1, 171,2, 158,6, 133,0, 77,4, 77,1, 76,7, 64,4, 32,6, 28,7, 28,4, 27,7, 25,6, 21,0.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[183]

Synteza octanu (7E)-7,9-dekadien-1-ylu (147)



Do kolby o pojemności 250 ml wprowadziłem 150 ml suchego THF, bromek metylotrifenylofosfinowy (16,50 g, 45,2 mmol, 1,15 equiv.). Następnie do mieszaniny dodawałem roztwór t-BuOK (4,96 g, 43,3 mmol, 1,1 equiv.) w 20 ml suchego THF. Po zakończeniu dodawania roztworu, prowadziłem reakcję jeszcze przez 30 min, a następnie dodałem roztwór octanu (*E*)-9-oksonon-7-en-1-ylu (7,80 g, 39,3 mmol, 1,0 equiv.) w 20 ml THF. Reakcja była prowadzona przez kolejne 1,5 godziny, następnie odparowałem rozpuszczalnik na wyparce obrotowej i dodałem 150 ml heksanu. Mieszaninę następnie sonikowałem przez 30 min i pozostawiłem w lodówce (4°C) na noc. Następnego dnia stałe związki usunąłem poprzez filtrację, a pozostałość oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (SiO₂, *n*-heksan do 10% EtOAc/*n*-heksan) co pozwoliło otrzymać bezbarwną ciecz (5,25 g, 26,8 mmol, 68%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,28 (dtd, J = 16,9, 10,2, 0,7 Hz, 1H), 6,02 (dddt, J = 15,1, 10,4, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 5,75 – 5,49 (m, 1H), 5,22 – 4,98 (m, 1H), 4,93 (ddt, J = 10,1, 1,8, 0,7 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,10 – 2,03 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,66 – 1,52 (m, 2H), 1,49 – 1,26 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171,1, 137,2, 135,2, 131,0, 114,7, 64,5, 32,4, 29,0, 28,7, 28,5, 25,7, 20,9.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[184]

4.25.5. Synteza octanu (7E,9Z)-dodeka-7,9-dien-1-ylu poprzez reakcję Wittiga (148)



Do kolby o pojemności 250 ml wprowadziłem sól fosfonową (8,43 g, 21,9 mmol, 1,4 equiv.), *t*-BuOK (2,33 g, 20,3 mmol, 1,3 equiv.) oraz suchy THF (150 ml). Zawiesinę

mieszałem przez 30 minut, a następnie wkropliłem roztwór octanu (E)-9-oksonon-7en-1-ylu (3,10 g, 15,6 mmol, 1,0 equiv.) w THF (20 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszałem w temperaturze pokojowej przez 8 godzin, następnie stałe substancje zostały odfiltrowane, roztwór został przeniesiony do rozdzielacza, po czym dodano wodę (50 ml). Warstwy organiczne zostały zebrane, a faza wodna została ekstrahowana DCM (2 × 50 ml). Połączone warstwy organiczne zostały osuszone nad siarczanem sodu, a rozpuszczalnik został odparowany. Osad został zawieszony w *n*-heksanie (200 ml) i sonikowany przez 30 minut. Osad stały został odfiltrowany, a roztwór skoncentrowano i oczyszczono przez chromatografię kolumnową (SiO₂, *n*-heksan do 10% EtOAc/*n*-heksan), aby otrzymać pożądany produkt jako bezbarwną ciecz (2,8 g, 12,5 mmol, wydajność 80%). Produkt został uzyskany jako mieszanina 7*E*,9*Z*/7*E*,9*E* w stosunku *Z*/*E* = 85/15 dla nowo utworzonego wiązania podwójnego (według ¹H NMR).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,29 (ddq, J = 15,2, 11,0, 1,4 Hz, 1H), 6,10 – 5,94 (m, 0,15H), 5,95 – 5,86 (m, 0,85H), 5,64 (dt, J = 14,6, 7,0 Hz, 0,85H), 5,59 – 5,45 (m, 0,15H), 5,30 (dt, J = 10,8, 7,5 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,17 (pd, J = 7,6, 1,6 Hz, 2H), 2,09 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,61 (p, J = 6,8 Hz, 2H), 1,49 – 1,28 (m, 6H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171,2, 134,4 (główny), 134,0 (uboczny), 132,1 (uboczny), 131,8 (główny), 130,5 (uboczny), 129,3 (uboczny), 127,9 (główny), 125,6 (główny), 64,6, 32,7 (główny), 32,5 (uboczny), 29,3 (uboczny), 29,2 (główny), 28,8 (główny), 28,8 (uboczny), 28,5, 25,8 (główny), 25,6 (uboczny), 21,0, 21,0, 14,3 (główny), 13,6 (uboczny).

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[183]

4.25.6. Synteza octanu (7E,9Z)-dodeka-7,9-dien-1-ylu (**148**) poprzez metatezę krzyżową



Do fiolki o pojemności 4 ml wprowadziłem octan (*E*)-dek-7,9-dien-1-ylu (39,3 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.), (*Z*)-3-heksen (52,1 mg, 0,578 ml, 0,6 mmol, 3,0 equiv.), tetradekan (20 mg, 0,1 mmol, 0,5 equiv.) oraz suchy THF (0,5 ml). Następnie dodałem katalizator

(1 mol%, 1,70 mg **SR-4** i 1,66 mg **SR-27** w 0,5 ml THF). Reakcję mieszałem przez 4 godziny w temperaturze pokojowej, a następnie próbki analizowałem za pomocą chromatografii gazowej.

Wydajność z reakcji katalizowanej przez **SR-4** wynosi 52% (*Z*/*E* = 99/1) wg chromatografii gazowej.

Wydajność z reakcji katalizowanej przez **SR-27** wynosi 68% (Z/E = 99/1) wg chromatografii gazowej.

4.26. Procedura ogólna do syntezy 1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dionów

Do fiolki wyposażonej w element mieszający wprowadziłem odpowiednią pochodną 1,2-aminobenznenu (1,0 equiv.), dwuwodny kwas szczawiowy (1,2 equiv.) oraz 10% (w/v) HCl uzyskując stężenie 1,5 M odpowiedniej pochodnej 1,2-diaminobenzenu. Reakcje ogrzałem do 100°C i prowadziłem przez 16 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodziłem, wytrącony produkt odsączyłem, przemyłem wodą, etanolem i eterem dietylowym a następnie wysuszyłem pod próżnią.

4.26.1. Synteza 5-bromo-1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dionu (149)



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną wykorzystując
 jąc 3-bromo-1,2-diaminobenzen (2,00 g, 10,5 mmol), otrzymując
 2,23 g brązowych kryształów (9,1 mmol, 87% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,05 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155,8, 155,1, 127,4, 127,1, 124,6, 124,5, 115,3, 108,3.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[185]

4.26.2. Synteza 6-fluoro-1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dionu (150)



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną wykorzystując 4-fluoro-1,2-diaminobenzen (2,00 g, 15,4 mmol), otrzymując 1,84 g brązowych kryształów (10 mmol, 65% wydajności). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,0 (s, 1H), 11,9 (s, 1H), 7,1 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 6,9 (td, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 6,9 (dd, J = 9,5, 2,8 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158,2 (d, J = 238,4 Hz), 155,6, 155,0, 127,1 (d, J = 11,5 Hz), 122,8 (d, J = 2,1 Hz), 116,8 (d, J = 9,5 Hz), 110,2 (d, J = 23,4 Hz), 102,2 (d, J = 27,2 Hz).

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.[186]

4.26.3. Synteza 6-chloro-1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dionu (151)

Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną wykorzystując 4-chloro-1,2-diaminobenzen (3,00 g, 20,4 mmol), otrzymując 3,80 g błękitnych kryształów (12,9 mmol, 95% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,04 (s, 1H), 12,03 (s, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 3H).
 ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155,7, 155,5, 127,5, 127,2, 125,4, 123,3, 117,2, 115,1.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[186]

4.26.4. Synteza 6-(trifluorometylo)-1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dionu (152)

Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną wykorzystując 4-(trifluorometylo)-1,2-diaminobenzen (2,00 g, 10,8 mmol), otrzymując 2,42 g brązowych kryształów (10,4 mmol,

97% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,17 (s, 1H), 12,06 (s, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155,7, 155,4, 129,5 (d, J = 1,5 Hz), 128,6, 126,5, 125,9, 124,6 (q, J = 271,5 Hz), 123,5 (q, J = 32,4 Hz), 120,1 (q, J = 3,8 Hz), 116,2, 112,2 (q, J = 4,1 Hz).

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[186]

4.26.5. Synteza 6-metoksy-1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dionu (153)



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną wykorzystując 4-metoksy-1,2-diaminobenzen (2,00 g, 14,0 mmol), otrzymując 2,23 g błękitnych kryształów (11,3 mmol, 81% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,81 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 155,8, 155,7, 154,9, 126,9, 119,8, 116,5, 109,9, 100,4, 55,8.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[187]

4.26.6. Synteza kwasu 2,3-diokso-1,2,3,4-tetrahydrochinoksalino-6-karboksylowego (154)



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną wykorzystując kwas 2,3-diaminobenzoesowy (2,10 g, 13,1 mmol), otrzymując 2,64 g szarych kryształów (12,4 mmol, 95% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (s, 1H), 12,14 (s, 1H),

12,02 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167,1, 155,8, 155,4, 129,8, 126,0, 125,6, 124,7, 116,8, 115,5.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze. ^[187]

4.26.7. Synteza chlorku 2,3-diokso-1,2,3,4-tetrahydrochinoksalino-6-sulfonylu (161)



Do kolby o pojemności 50 ml wprowadziłem 1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dion (4,33 g, 26,7 mmol, 1.0 equiv.) oraz kwas chlorosulfonowy (17,8 ml, 31,12 g, 267 mmol, 10.0 equiv.). Reakcję prowadziłem przez 16 godzin w temperaturze 110°C, następnie

mieszaninę ochłodziłem, wylałem ostrożnie na wodę z lodem, powstały osad odsączyłem, przemyłem wodą i wysuszyłem otrzymując 6,62 g szarego proszku (25,5 mmol, 95% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,94 (m, 2H), 7,42 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155,7, 155,6, 143,6, 126,1, 125,2, 121,0, 114,8, 113,2.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[188]

4.27. Procedura ogólna do syntezy 2,3-dichlorochinoksalin

Do fiolki wyposażonej w element mieszający wprowadziłem odpowiedni dion (1,0 equiv.), DMF uzyskując 0.9 M stężenie odpowiedniego dionu. Do otrzymanej mieszaniny dodałem kroplami POCl₃ (3,0 equiv.) a następnie ogrzałem mieszaninę do 80°C. Reakcję prowadziłem przez 16 godzin. Po tym czasie reakcję ochłodziłem i wylałem ostrożnie do wody z lodem. Powstały osad odsączyłem, przemyłem wodą, etanolem oraz eterem dietylowym a następnie wysuszyłem na próżni.

4.27.1. Synteza 5-bromo-2,3-dichlorochinoksaliny (155)

Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną wykorzystując 5-bromo-1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dion (2,00 g, 8,3 mmol), otrzymując 2,02 g brązowego proszku (7,2 mmol, 87% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,26 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 146,4, 146,3, 141,4, 138,4, 135,3, 132,7, 128,4, 121,9.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze. [189]

4.27.2. Synteza 6-fluoro-2,3-dichlorochinoksaliny (156)

F CI Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną wykorzystując 6-fluoro-1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dion (1,50 g, 3,81 mmol), otrzymując 1,73 g brązowego proszku (7,8 mmol, 94% wydajności). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,2 (dd, J = 9,2, 5,7 Hz, 1H), 7,9 (dd, J = 9,3, 2,8 Hz, 1H), 7,9 (td, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,3 (d, J = 251,5 Hz), 146,3, 144,6 (d, J = 3,6 Hz), 141,4 (d, J = 13,8 Hz), 137,9 (d, J = 1,4 Hz), 130,9 (d, J = 10,6 Hz), 122,2 (d, J = 26,0 Hz), 112,5 (d, J = 22,9 Hz).

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[190]

4.27.3. Synteza 2,3,6-trichlorochinoksaliny (157)

Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną wyko-CI NCI rzystując 6-chloro-1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dion (3,10 g, 15,8 mmol), otrzymując 2,41 g brązowego proszku (10,3 mmol, 65% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (dd, J = 2,5, 0,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,9, 0,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 146,4, 145,6, 140,8, 139,2, 136,5, 130,1, 127,3.
 Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[191]

4.27.4. Synteza 6-(trifluorometylo)-2,3-dichlorochinoksaliny (158)



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną wykorzystując 6-(trifluorometylo)-1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dion (2,00 g, 3,81 mmol), otrzymując 1,75 g brązowego proszku (6,4

mmol, 73% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,3 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,2 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 147,9, 147,1, 141,8, 139,6, 131,5 (q, J = 32,8 Hz), 130,2, 127,4 (q, J = 3,1 Hz), 126,3 (q, J = 4,3 Hz), 123,8 (q, J = 273,0 Hz).

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[192]

4.27.5. Synteza 6-chloro-2,3-dichlorochinoksaliny (159)

MeO N CI Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną wykorzystując 6-metoksy-1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dion (2,17 g, 11,3 mmol), otrzymując 2,24 g brązowego proszku (9,4 mmol, 83% wydajności).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,0, 145,1, 142,5, 141,9, 136,4, 129,4, 124,7, 106,7, 56,7.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[191]

4.27.6. Synteza chlorku 2,3-dichlorochinoksalino-6-karbonylu (160)



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną wykorzystując kwas 2,3-diokso-1,2,3,4-tetrahydrochinoksalino-6karboksylowy (1,67 g, 8,15 mmol), otrzymując 1,76 g zielonego proszku (6,7 mmol, 83% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 − 8,47 (m, 1H), 8,46 − 8,33 (m, 1H), 8,24 − 8,09 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166,6, 147,3, 146,5 142,5, 140,0, 133,8, 131,4, 130,0, 129.0.

Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze.^[193]

4.27.7. Synteza chlorku 2,3-dichlorochinoksalino-6-sulfonylu (162)



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną wykorzystując chlorek 2,3-diokso-1,2,3,4-tetrahydrochinoksalino-6sulfonylu (2,53 g, 9,7 mmol), otrzymując 1,42 g brązowego

proszku (7,8 mmol, 49% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (dt, J = 2,1, 0,5 Hz, 1H), 8,34 (ddd, J = 8,9, 2,1, 0,5 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 9,0, 0,6 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149,8, 148,6, 145,4, 142,8, 139,2, 130,7, 128,7, 127,1.
 Widma odpowiadają tym opisanym w literaturze. ^[188]

4.27.8. Synteza 2,3-dichloro-N,N-dimetylochinoksalino-6-sulfonamidu (163)



Do naczynia Schlenka, w atmosferze ochronnej argonu, wprowadziłem chlorowodorek dimetyloaminy (206 mg, 2,5 mmol, 1,0 equiv.), chlorek 2,3-dichlorochinoksalino-6sulfonylu (750 mg, 2,5 mmol, 1,0 equiv.) oraz 25 ml suchego DCM. Mieszaninę schłodziłem w łaźni suchy lód/aceton, a następnie dodałem kroplami suchą trietyloaminę (0,7 ml, 5,0 mmol, 2,0 equiv.). Reakcję prowadziłem przez 16 godzin i powoli ogrzałem do temperatury pokojowej wykorzystując bezwładność termiczną łaźni chłodzącej. Po tym czasie przeniosłem mieszaninę reakcyjną do rozdzielacza, dodałem 50 ml H₂O i rozdzieliłem fazy. Fazę wodną ekstrahowałem DCM (2×20 ml). Połączone fazy organiczne wysuszyłem nad siarczanem sodu, zatężyłem na wyparce obrotowej (do ok 10 ml), produkt wytrąciłem poprzez dodanie *n*-heksanu (20 ml). Produkt odsączyłem, przemyłem eterem dietylowym i wysuszyłem na próżni otrzymując 0,5 g żółtego proszku (1,63 mmol, 65% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,08 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148,4, 147,7, 141,9, 139,6, 138,1, 129,7, 128,8, 128,6, 66,0, 46,0.

IR (cm⁻¹): 3080, 3069, 2966, 2930, 1682, 1613, 1479, 1456, 1420, 1386, 1341, 1284, 1267, 1254, 1234, 1170, 1144, 1122, 1066, 1051, 997, 952, 903, 836, 724, 699, 679, 615, 603, 580, 541, 493, 426.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₁₀H₁₀Cl₂N₃O₂SB [M+H]⁺: 305,9865 znaleziono: 305,9865.

4.28. Procedura ogólna do syntezy kompleksów cynkowych pochodnych Zn-3



a) Tiomocznik (2,2 equiv), EtOH, 78°C, 4 h; b) Zn(OAc)₂×2H₂O, (2,0 equiv.), Etylenodiamina, (3,5 equiv.), H₂O, RT, 16 h

Do fiolki wyposażonej w element mieszający wprowadziłem odpowiednią 2,3-dichlorochinoksalinę (1,0 equiv.), tiomocznik (2,2 equiv.) oraz etanol uzyskując 1,3 M stężenie odpowiedniego dichlorku. Mieszaninę ogrzałem do 78°C i reakcję prowadziłem przez 4 godziny. Po tym czasie wytrąconą sól diizotiouroniowa odsączyłem, wysuszyłem i przeniosłem do kolejnej fiolki wyposażonej w element mieszający, dodałem wodę (2,5 razy więcej niż użytego wcześniej etanolu) oraz etylenodiaminę (3,5 equiv.). Reakcję prowadziłem przez 30 min a następnie dodałem dwuwodny octan cynku (2,0 equiv.). Reakcję prowadziłem przez noc, a następnie powstały osad odfiltrowałem, przemyłem wodą, etanolem, eterem dietylowym i wysuszyłem na próżni.

Komentarz dotyczący widm NMR

Z powodu skrajnie niskiej rozpuszczalności we wszystkich komercyjnie dostępnych rozpuszczalnikach organicznych i nieorganicznych, we wszystkich przypadkach niemożliwe było uzyskanie widma ¹³C NMR, dodatkowo widma były rejestrowane w DMSO d_6 , który jest silnie koordynującym rozpuszczalnikiem a jednocześnie jedynym pozwalającym rozpuścić produkt reakcji w stopniu umożliwiającym wykonanie pomiaru NMR. Uniemożliwiało to w wielu przypadkach uzyskanie odpowiedniej integracji części etylenodiaminowej, prawdopodobnie ze względu na konkurencję w koordynacji do cynku, dlatego też ich przesunięcia nie będą podawane. Dodatkowo do tej klasy związków w literaturze nie są podawane analizy NMR.^[114]

4.28.1. Synteza kompleksu Zn-4



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną wykorzystując 5-bromo-2,3-dichlorochinoksalinę (1,52 g, 5,48 mmol), otrzymując 1,43 g zielonego proszku (3,61 mmol, 66% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 – 7,45 (m, 2H), 7,30 – 7,13 (m, 1H). HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₁₀H₁₂N₄S₂BrZn [M+H]⁺: 394,8978, znaleziono: 394,8975. IR (cm⁻¹): 3324, 2945, 1661, 1593, 1557, 1486, 1465, 1404, 1362, 1315, 1273, 1259, 1239,1152, 1139, 1110, 1017, 923, 865, 810, 756, 707, 688, 657, 655, 617, 583, 546, 511, 466, 440, 413.

4.28.2. Synteza kompleksu Zn-5

Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną wykorzystując 6-fluoro-2,3-dichlorochinoksalinę (0,82 g, 3,78 mmol), otrzymując 0,97 g żółtego proszku (2,87 mmol, 76 %

wydajności).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (t, J = 8,44, 1H).

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₁₀H₁₂N₄S₂FZn [M+H]⁺: 334,9779, znaleziono: 334,9778.

IR (cm⁻¹): 3331, 3200, 3112, 3035, 2946, 2887, 1614, 1569, 1489, 1417, 1371, 1320, 1279, 1237, 1177, 1107, 1034, 974, 857, 813, 772, 762, 701, 664, 644, 634, 604, 567, 533, 447, 433.

4.28.3. Synteza kompleksu Zn-6



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną wykorzystując 2,3,6-trichlorochinoksalinę (0,50 g, 2,14 mmol), otrzymując 0,51 g żółtego proszku (1,45 mmol, 68 %

wydajności).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,53 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,68 (s, 2H).

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₁₀H₁₂N₄S₂ClZn [M+H]⁺: 350,9483, znaleziono: 350,9486.

IR (cm⁻¹): 3303, 3243, 2925, 2886, 2854, 1662, 1647, 1628, 1593, 1555, 1485, 1467, 1404, 1368, 1314, 1274, 1239, 1140, 1106, 1016, 924, 866, 815, 769, 691, 635, 620, 619, 583, 546, 511, 467, 440, 421.

(1,74 mmol, 55 % wydajności).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (t, J = 8,44, 1H).

Z powodu skrajnie niskiej rozpuszczalności we wszystkich komercyjnych rozpuszczalnikach niemożliwe jest zmierzenie widma ¹³C.

LRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla $C_{14}H_{15}N_4S_2Zn$ [M+H]⁺: 384,97, znaleziono: 384,97

IR (cm⁻¹): 2983, 2953, 1673, 1625, 1582, 1544, 1507, 1470, 1436, 1405, 1372, 1311, 1280, 1213, 1166, 1118, 1078, 1060, 1022, 957, 945, 935, 895, 830, 782, 736, 660, 619, 561, 521, 507, 446, 410.

4.28.5. Synteza kompleksu Zn-8



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną $x = S_{x}$ wykorzystując 6-metoksy-2,3-dichlorochinoksalinę (2,15 g, 9,39 mmol), otrzymując 2,00 g zielonego proszku (5,75

mmol, 61 % wydajności).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (t, J = 8,44, 1H).

Z powodu skrajnie niskiej rozpuszczalności we wszystkich komercyjnych rozpuszczalnikach niemożliwe jest zmierzenie widma ¹³C.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla $C_{11}H_{14}N_4OS_2Zn[M+H]^+$: 346,9973, znaleziono: 346,9972.

4.28.6. Synteza kompleksu Zn-9



Reakcję przeprowadziłem z modyfikacją procedury ogólnej. Po zmieszaniu chlorku 2,3-dichlorochinoksalino-6-karbonylu (0,80 g, 3,06 mmol), zawiesina była mieszana przez 30 min a następnie odgazowana poprzez sonikację w przepływie argonu, następnie dodałem tiomocznik i postępowałem zgodnie z procedurą ogólną, otrzymując 0,65 g żółtego proszku (1,73 mmol, 57 % wydajności).

Produkt uzyskany w formie zielonego proszku (1,25 g, 3,2 mmol, wyd. 74%).

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8,27 (dd, J = 1,9, 0,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,6, 0,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,90 (s, 4H).

Z powodu skrajnie niskiej rozpuszczalności we wszystkich komercyjnych rozpuszczalnikach niemożliwe jest zmierzenie widma ¹³C.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₁₂H₁₅N₄O₂S₂Zn [M+H]⁺: 374,9922, znaleziono: 374,9922.

IR (cm⁻¹): 3261, 2947, 2885, 1699, 1608, 1379, 1294, 1266, 1229, 1137, 1108, 1014, 1434.

4.28.7. Synteza kompleksu Zn-10



Reakcję przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną wykorzystując 2,3-dichloro-*N*,*N*-dimetylochinoksalino-6sulfonamid (0,45 g, 1,47 mmol), otrzymując 500 mg żółtego proszku (1,18 mmol, 80 % wydajności).

Z powodu skrajnie niskiej rozpuszczalności we wszystkich komercyjnych rozpuszczalnikach niemożliwe jest zmierzenie widma ¹H jak i ¹³C.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₁₁H₁₄N₄OS₂Zn [M+H]⁺: 423,9909, znaleziono: 423,9906

IR (cm⁻¹): 3330, 3254, 3167, 2940, 2883, 1591, 1458, 1374, 1316, 1244, 1139, 1107, 1066, 1003, 949, 728.

4.29. Synteza kompleksów pochodnych od SR-27

4.29.1. Synteza kompleksu SR-28



Otrzymałem zgodnie z ogólną procedurą (str. 109), wykorzystując kompleks **Ru-18** (100 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.), kompleks **Zn-4** (62 mg, 0,16 mmol, 1,1 equiv.) oraz THF (15 ml). Pożądany produkt został uzyskany jako brunatne ciało stałe (114 mg, 0,13 mmol, wydajność 89%).

¹H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 14,97 (s, 1H), 7,74 (ddd, J = 13,0, 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 11,3, 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,20 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,66 – 6,60 (m, 1H), 4,99 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 4,48 – 4,26 (m, 1H), 4,19 (hept, J = 10,0 Hz, 1H), 4,10 – 3,97 (m, 2H), 3,89 (hept, J = 10,8 Hz, 2H), 3,17 – 3,04 (m, 1H), 2,38 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 6,5 Hz, 1,5H), 1,89 (d, J = 6,5 Hz, 1,5H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,31 – 1,23 (m, 6H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 1,5H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 1,00 (d, J = 6,3 Hz, 1,5H), 0,97 (d, J = 6,3 Hz, 1,5H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,71 (d, J = 6,7 Hz, 1,5H), 0,65 (d, J = 6,7 Hz, 1,5H), 0,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 218,7, 218,6, 173,0, 172,7, 164,5, 164,2, 155,7, 155,7, 149,3, 149,1, 148,4, 148,2, 146,9, 146,9, 146,3, 145,2, 145,2, 141,1, 139,0, 138,8, 137,8, 135,6, 135,4, 135,2, 131,6, 130,3, 129,6, 129,2, 128,9, 128,7, 127,1, 126,4, 126,3, 125,6, 125,6, 125,5, 125,3, 125,3, 125,2, 125,1, 124,9, 124,9, 124,0, 124,0, 122,6, 122,6, 121,7, 121,1, 114,7, 76,8, 76,7, 34,1, 31,6, 29,2, 29,1, 28,7, 28,7, 28,6, 28,3, 27,0, 26,9, 26,5, 26,5, 26,1, 25,4, 25,1, 24,7, 24,5, 23,7, 23,6, 22,6, 22,3, 22,1, 22,0, 21,7, 21,7, 20,7, 20,6, 19,7, 13,9, 13,8.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₄₅H₅₄BrN₄ORuS₂ [M+H]⁺: 911,1960 oraz 913,1940, Znaleziono: 911,1945 oraz 913,1938.

IR (cm⁻¹): 3339, 3061, 2962, 2925, 2867, 1627, 1586, 1573, 1488, 1456, 1382, 1359, 1324, 1242, 1193, 1160, 1109, 1042, 1018, 954, 903, 801, 753, 655, 638, 607, 553, 540, 486, 464, 437, 410.

4.29.2. Synteza kompleksu SR-29



Otrzymałem zgodnie z ogólną procedurą, wykorzystując kompleks **Ru-18** (100 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.), kompleks **Zn-6** (95 mg, 0,28 mmol, 2,0 equiv.) oraz THF (15 ml). Pożądany produkt został uzyskany jako brunatne ciało stałe (108 mg, 0,13 mmol, wydajność 90%).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 15,00 (s, 0,44H),

14,92 (s, 0,56H), 7,82 – 7,65 (m, 1H), 7,52 – 7,37 (m, 5H), 7,35 (dd, J = 7,9, 5,9 Hz, 1H), 7,27 – 7,07 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 4,98 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 4,42 – 4,27 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 1H), 4,09 – 3,97 (m, 2H), 3,96 – 3,75 (m, 2H), 3,18 – 2,99 (m, 1H), 2,37 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,39 – 1,32 (m, 6H), 1,31 – 1,25 (m, 6H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,2 Hz, 1,32H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 1,68H), 0,92 – 0,87 (m, 3H), 0,65 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 265,0, 218,7, 162,1, 161,4, 159,7, 159,0, 157,4, 155,7, 149,1, 148,2, 146,9, 146,2, 145,2, 141,1, 137,8, 135,2, 134,8, 131,8, 130,3, 129,2, 128,9, 128,9, 128,6, 128,5, 127,9, 125,6, 125,5, 125,2, 125,2, 124,9, 124,0, 122,6, 115,5, 115,3, 114,7, 114,5, 114,2, 110,8, 110,6, 110,1, 109,9, 76,8, 31,6, 29,2, 29,1, 28,6, 28,6, 28,3, 26,9, 26,9, 26,5, 26,1, 25,4, 25,1, 24,7, 23,6, 23,6, 22,6, 22,1, 22,1, 21,6, 21,6, 20,6, 19,7, 13,9.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₄₆H₅₄FN₄ORuS₂ [M+H]⁺: 851,2761, Znaleziono: 851,2759.

IR (cm⁻¹): 3065, 2962, 2925, 2867, 1614, 1567, 1488, 1456, 1410, 1385, 1364, 1325, 1266, 1177, 1107, 1019, 966, 934, 900, 859, 802, 753, 626, 606, 553, 515, 437.

4.29.3. Synteza kompleksu SR-30



Otrzymałem zgodnie z ogólną procedurą, wykorzystując kompleks **Ru-18** (100 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.), kompleks **Zn-7** (74 mg, 0,21 mmol, 1,5 equiv.) oraz THF (15 ml). Pożądany produkt został uzyskany jako brunatne ciało stałe (107 mg, 0,12 mmol, wydajność 88%).

¹H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 14,97 (s, 0,5 H), 14,94 (s, 0,5 H), 7,75 (d, J = 2,3 Hz, 0,5 H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 0,5 H), 7,68 (d, J = 2,3 Hz, 0,5 H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 0,5 H), 7,44 (tt, J = 8,9, 2,0 Hz, 3H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 1H), 6,77 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 4,99 (hep, J = 6,1 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 1H), 4,03 (qd, J = 7,8, 5,4 Hz, 2H), 3,88 (q, J = 10,6 Hz, 2H), 3,09 (hep, J = 6,8 Hz, 1H), 2,37 (hep, J = 6,6 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 5,9 Hz, 6H), 1,30 – 1,27 (m, 6H), 1,08 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,65 (d, J = 3,6 Hz, 1,5H), 0,64 (d, J = 3,6 Hz, 1,5H), 0,03 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 265,3 218,7, 172,8, 171,9, 164,3, 163,5, 149,2, 148,2, 146,9, 145,2, 141,1, 138,3, 138,2, 137,8, 136,5, 136,4, 135,2, 131,1, 130,3, 130,0, 129,2, 129,2, 128,9, 128,3, 127,7, 126,6, 126,0, 125,6, 125,6, 125,5, 125,3, 125,3, 125,2, 124,9, 124,0, 122,6, 114,7, 76,8, 67,7, 29,7, 29,1, 28,6, 28,6, 28,3, 26,9, 26,5, 26,1, 25,5, 25,4, 25,0, 24,7, 23,6, 22,1, 21,6, 20,6, 19,7.

IR (cm⁻¹): 3065, 2961, 2925, 2867, 1714, 1631, 1607, 1555, 1456, 1435, 1411, 1374, 1294, 1258, 1189, 1147, 1109, 1091, 1022, 989, 905, 838, 803, 756, 616, 548, 485, 457.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₄₆H₅₇N₄O₂RuS₂ [M]⁺: 866,2387, Znaleziono: 866,2383.

4.29.4. Synteza kompleksu SR-31



Otrzymałem zgodnie z ogólną procedurą, wykorzystując kompleks **Ru-18** (100 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.), kompleks **Zn-8** (79 mg, 0,21 mmol, 1,5 equiv.) oraz THF (15 ml). Pożądany produkt został uzyskany jako brunatne ciało stałe (106 mg, 0,12 mmol, wydajność 85%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15,05 (s, 0,5 H), 15,00 (s, 0,5H), 8,13 (s, 0,5H), 8,07 (s, 0,5H), 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 0,5H), 7,58 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 0,5H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 0,5H), 7,47 – 7,36 (m, 4H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H),

4,95 (td, J = 6,2, 2,3 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 9,9 Hz, 1H), 4,09 – 3,98 (m, 2H), 3,98 – 3,83 (m, 2H), 3,09 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 2,37 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,42 – 1,35 (m, 3H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 0,97 (d, J = 3,6 Hz, 1,5H), 0,96 (d, J = 3,8 Hz, 1,5H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 4,4 Hz, 0,5H), 0,01 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 218,9, 155,7, 149,5, 148,5, 148,5, 146,6, 146,5, 145,0,
141,1, 137,7, 137,0, 135,1, 130,4, 129,2, 128,9, 128,0, 127,3, 125,9, 125,5, 125,4,
125,1, 123,9, 122,7, 122,0, 114,5, 53,9, 53,8, 31,6, 29,3, 29,0, 28,8, 28,6, 28,3, 27,2,
26,6, 26,3, 25,7, 25,5, 25,0, 23,9, 23,8, 22,6, 22,1, 22,1, 21,9, 21,8, 20,7, 19,9, 14,1.

Z powodu wysokiej stałej sprzężenia fluoru oraz bardzo niskiego współczynnika odpowiedzi węgla karbenowego NHC, niemożliwe było wyznaczanie jego przesunięcia

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₄₆H₅₄F₃N₄ORuS₂ [M+H]⁺: 901,2729, Znaleziono: 901,2720.

IR (cm⁻¹): 2964, 2928, 2869, 1622, 1586, 1464, 1375, 1340, 1313, 1271, 1237, 1165, 1109, 1057, 1023, 933, 893, 826, 803, 754, 652, 616, 445.

4.29.5. Synteza kompleksu SR-32



Otrzymałem zgodnie z ogólną procedurą, wykorzystując kompleks **Ru-18** (100 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.), kompleks **Zn-9** (79 mg, 0,21 mmol, 1,5 equiv.) oraz THF (15 ml). Pożądany produkt został uzyskany jako brunatne ciało stałe (106 mg, 0,12 mmol, wydajność 85%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15,06 (s, 0,45H), 14,96 (s, 0,55H), 7,76 (d, J = 9,1 Hz, 0,55H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 0,45H), 7,44 (d, J = 1,6 Hz, 0,45H), 7,42 (d, J = 1,6 Hz, 0,55H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 0,55H), 7,00 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 0,45H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 - 6,77 (m, 1H), 6,73 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,58 (dt, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 4,93 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 2H), 4,03 - 3,92 (m, 2H), 3,90 - 3,74 (m, 1H), 3,91 (s, 1,35H), 3,83 (s, 1,65H), 3,07 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 2,39 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 1,35H), 1,36 (d, J = 5,9 Hz, 1,65H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 1,35H), 1,36 (d, J = 5,9 Hz, 1,65H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 1,35H), 1,36 (d, J = 5,9 Hz, 1,65H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 5,9 Hz, 1,65H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 5,9 Hz, 1,65H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 1,35H), 1,36 (d, J = 5,9 Hz, 1,65H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 5,9 Hz, 1,65H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 5,9 Hz, 1,65H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 5,9 Hz, 1,65H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 5,9 Hz, 1,65H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 5,9 Hz, 1,65H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 5,9 Hz, 1,65H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 5,9 Hz, 1,65H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,35 (

6,8 Hz, 1,65H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 1,35H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 1,65H), 1,23 (d, J = 7,0 Hz, 1,35H), 1,04 (d, J = 6,8, Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,66 (d, J = 6,6 Hz, 1,65H), 0,65 (d, J = 6,7 Hz, 1,35H), 0,01 (d, J = 6,7 Hz, 1,65H), 0,00 (d, J = 6,8 Hz, 1,35H).

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₄₆H₅₇N₄O₂RuS₂ [M+H]⁺: 863,2961, Znaleziono: 863,2962.

IR (cm⁻¹): 3065, 2963, 2927, 2867, 1611, 1589, 1576, 1455, 1441, 1412, 1385, 1339, 1260, 1207, 1177, 1111, 1094, 1024, 956, 918, 801, 747, 621, 566, 539, 458, 436.

4.29.6. Synteza kompleksu SR-33



Otrzymałem zgodnie z ogólną procedurą, wykorzystując kompleks **Ru-18** (100 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.), kompleks **Zn-10** (79 mg, 0,21 mmol, 1,5 equiv.) oraz THF (15 ml). Pożądany produkt został uzyskany jako brunatne ciało stałe (106 mg, 0,12 mmol, wydajność 85%).

¹H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 15,00 (s, 0,44H), 14,91 (s, 0,56H), 8,45 (d, J = 1,9 Hz, 0,44H), 8,38 (d, J = 1,9 Hz, 0,56H), 8,00 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 0,56H), 7,94 – 7,87 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 0,44H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 0,56H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 0,44H), 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 3,2, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,06 – 6,95 (m, 1H), 6,88 (td, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,70 – 6,55 (m, 1H), 5,08 – 4,93 (m, 1H), 4,38 – 4,26 (m, 1H), 4,27 – 4,09 (m, 1H), 4,13 – 3,98 (m, 2H), 3,94 (s, 1,32H), 3,91 (s, 1,68H), 3,94 – 3,83 (m, 2H), 3,16 – 3,03 (m, 1H), 2,40 – 2,31 (m, 1H), 1,90 (d, J = 6,4 Hz, 1,32H), 1,89 (d, J = 6,6 Hz, 1,68H), 1,40 – 1,35 (m, 6H), 1,34 – 1,27 (m, 6H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 1,32H), 1,07 (d, J = 6,7 Hz, 1,68H), 0,99 (d, J = 5,9 Hz, 1,68H), 0,97 (d, J = 5,7 Hz, 1,32H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,67 (d, J = 6,4 Hz, 1,32H), 0,65 (d, J = 6,6 Hz, 1,32H), 0,03 (d, J = 6,7, 1,68H), 0,02 (d, J = 6,7 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 266,8, 218,6, 174,7, 172,7, 167,0, 167,0, 165,9, 164,3, 157,7, 155,7, 149,2, 149,1, 148,3, 148,2, 146,9, 146,1, 145,2, 141,1, 140,2, 140,2, 137,8, 137,1, 136,9, 135,2, 131,7, 130,3, 129,7, 129,3, 129,0, 128,9, 128,8,

127,5, 127,1, 126,4, 126,4, 126,0, 125,6, 125,5, 125,3, 125,1, 124,9, 124,9, 124,0, 122,7, 114,7, 76,8, 76,8, 67,7, 52,0, 51,9, 29,7, 29,3, 29,2, 28,7, 28,6, 28,3, 26,9, 26,5, 26,2, 25,5, 25,4, 25,0, 24,7, 24,6, 23,6, 22,1, 22,0, 21,9, 21,7, 21,6, 20,6, 20,6, 19,7, 0,7.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₄₇H₅₆N₄O₃RuS₂ [M]⁺: 890,2832, Znaleziono: 890,2832.

IR (cm⁻¹): 3064, 2962, 2925, 2866, 1771, 1627, 1589, 1576, 1548, 1474, 1454, 1441, 1409, 1386, 1363, 1325, 1266, 1235, 1150, 1120, 1109, 1094, 1046, 1022, 922, 872, 819, 802, 747, 729, 687, 617, 584, 566, 547, 469, 430.

4.29.7. Synteza kompleksu SR-34



Otrzymałem zgodnie z ogólną procedurą, wykorzystując kompleks **Ru-18** (100 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.), kompleks **Zn-11** (79 mg, 0,21 mmol, 1,5 equiv.) oraz THF (15 ml). Pożądany produkt został uzyskany jako brunatne ciało stałe (106 mg, 0,12 mmol, wydajność 85%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15,03 (s, 0,45H), 14,97 (s, 0,55H), 8,27 (d, J = 2,1 Hz, 0,45H), 8,21 (d, J = 2,1 Hz, 0,55H), 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 0,55H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 0,45H), 7,73 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 0,55H), 7,65 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 0,45H), 7,49 – 7,34 (m, 4H), 7,29 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (td, J = 7,3, 2,5 Hz, 1H), 6,73 (dt, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 6,58 (td, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 5,03 – 4,83 (m, 1H), 4,29 (qd, J = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 4,19 – 4,09 (m, 1H), 4,07 – 3,95 (m, 2H), 3,95 – 3,81 (m, 2H), 3,07 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 2,75 (s, 2,7H), 2,68 (s, 3,3H), 2,42 – 2,30 (m, 1H), 1,90 (d, J = 6,5 Hz, 1,35H), 1,88 (d, J = 6,5 Hz, 1,65H), 1,38 (d, J = 6,0 Hz, 1,65H), 1,38 (d, J = 6,0 Hz, 1,35H), 1,33 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 1,65H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 1,35H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 1,65H), 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 1,35H), 0,96 (d, J = 6,3 Hz, 1,65H), 0,95 (d, J = 6,3 Hz, 1,35H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,72 (d, J = 6,7 Hz, 01,35H), 0,70 (d, J = 6,7 Hz, 1,65H), 0,01 (d, J = 6,7 Hz, 1,65H), -0,01 (d, J = 6,7 Hz, 1,35H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 267,4, 218,7, 218,7, 175,4, 173,8, 166,9, 165,6, 155,7, 151,5, 149,5, 149,4, 148,5, 148,4, 146,7, 146,7, 145,0, 145,0, 141,7, 141,1, 139,7, 139,6, 139,6, 137,7, 137,6, 137,0, 136,8, 135,1, 135,0, 132,2, 130,9, 130,4, 129,5,

129,4, 129,0, 129,0, 128,6, 128,2, 127,9, 127,9, 127,2, 125,9, 125,6, 125,5, 125,5, 125,1, 125,0, 124,1, 124,0, 123,9, 123,0, 122,7, 122,7, 53,9, 53,8, 38,1, 38,1, 37,9, 29,3, 29,2, 28,8, 28,8, 28,6, 28,4, 28,3, 27,2, 26,6, 26,6, 26,3, 26,3, 25,7, 25,6, 24,9, 24,9, 23,8, 23,8, 22,1, 22,0, 22,0, 20,7, 19,9, 19,8.

HRMS (ESI TOF m/z) obliczone dla C₄₇H₅₉N₅O₃RuS₃ [M]⁺: 939,2818, Znaleziono: 939,2827.

IR (cm⁻¹): 3065, 2962, 2926, 2868, 1590, 1456, 1410, 1385, 1369, 1338, 1262, 1239, 1168, 1142, 1065, 1022, 953, 827, 803, 750, 724, 707, 680, 617, 583, 545, 496, 445

5. Bibliografia

- [1] W. Keim, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 12492–12496.
- [2] L. Delaude, A. F. Noels, in *Kirk-Othmer Encycl. Chem. Technol.* (Ed.: John Wiley & Sons, Inc.), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2005**, p. metanoel.a01.
- [3] J. Spekreijse, J. P. M. Sanders, J. H. Bitter, E. L. Scott, *ChemSusChem* 2017, 10, 470–482.
- [4] H. Wang, S. N. Goodman, Q. Dai, G. W. Stockdale, W. M. Clark, Org. Process Res. Dev. 2008, 12, 226–234.
- [5] A. Michrowska, P. Wawrzyniak, K. Grela, Eur. J. Org. Chem. 2004, 2004, 2053–2056.
- [6] T. S. Ahmed, R. H. Grubbs, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 11213–11216.
- [7] V. Schneider, P. K. Frolich, *Ind. Eng. Chem.* **1931**, *23*, 1405–1410.
- [8] R. L. Banks, G. C. Bailey, IEC Prod. Res. Dev. 1964, 3, 170–173.
- [9] G. Dall'Asta, G. Mazzanti, G. Natta, L. Porri, Makromol. Chem. 1962, 56, 224-227.
- [10] G. Natta, G. Dall'Asta, G. Mazzanti, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1964, 3, 723-729.
- [11] N. Calderon, H. Y. Chen, K. W. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327–3329.
- [12] N. Calderon, E. A. Ofstead, J. P. Ward, W. A. Judy, K. W. Scott, J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 4133–4140.
- [13] N. Calderon, Acc. Chem. Res. 1972, 5, 127–132.
- [14] C. Bradshaw, J. Catal. 1967, 7, 269–276.
- [15] P. W. Jolly, R. Pettit, J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 5044–5045.
- [16] G. S. Lewandos, R. Pettit, J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 7087–7088.
- [17] R. H. Grubbs, T. K. Brunck, J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 2538–2540.
- [18] C. G. Biefeld, H. A. Eick, R. H. Grubbs, Inorg. Chem. 1973, 12, 2166–2170.
- [19] P. Jean-Louis Hérisson, Y. Chauvin, Makromol. Chem. 1971, 141, 161–176.
- [20] C. Elschenbroich, Organometallics, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
- [21] E. O. Fischer, A. Maasböl, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1964, 3, 580-581.
- [22] R. R. Schrock, J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 6796–6797.
- [23] R. Schrock, S. Rocklage, J. Wengrovius, G. Rupprecht, J. Fellmann, J. Mol. Catal. 1980, 8, 73–83.
- [24] J. S. Murdzek, R. R. Schrock, Organometallics 1987, 6, 1373–1374.
- [25] S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 3974–3975.

- [26] J. H. Wengrovius, R. R. Schrock, M. R. Churchill, J. R. Missert, W. J. Youngs, J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 4515–4516.
- [27] F. Quignard, M. Leconte, J.-M. Basset, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1985, 1816.
- [28] R. R. Schrock, R. T. DePue, J. Feldman, C. J. Schaverien, J. C. Dewan, A. H. Liu, J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 1423–1435.
- [29] R. R. Schrock, Chem. Rev. 2009, 109, 3211-3226.
- [30] R. R. Schrock, CHIMIA 2015, 69, 388.
- [31] E. L. Dias, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 3887-3897.
- [32] M. S. Sanford, M. Ulman, R. H. Grubbs, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 749–750.
- [33] D. R. Anderson, D. J. O'Leary, R. H. Grubbs, Chem. Eur. J. 2008, 14, 7536-7544.
- [34] T. Vorfalt, K. Wannowius, H. Plenio, Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 5533–5536.
- [35] T. Vorfalt, K. J. Wannowius, V. Thiel, H. Plenio, Chem. Eur. J. 2010, 16, 12312– 12315.
- [36] I. W. Ashworth, I. H. Hillier, D. J. Nelson, J. M. Percy, M. A. Vincent, *Chem. Commun.* 2011, 47, 5428–5430.
- [37] F. Nuñez-Zarur, X. Solans-Monfort, L. Rodríguez-Santiago, M. Sodupe, Organometallics 2012, 31, 4203–4215.
- [38] V. Thiel, M. Hendann, K.-J. Wannowius, H. Plenio, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 1104– 1114.
- [39] S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 9858-9859.
- [40] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34, 2039–2041.
- [41] P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 100-110.
- [42] K. J. Harlow, A. F. Hill, J. D. E. T. Wilton-Ely, J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1999, 285– 292.
- [43] H.-J. Schanz, L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, Organometallics 1999, 18, 5187– 5190.
- [44] A. Fürstner, J. Grabowski, C. W. Lehmann, J. Org. Chem. 1999, 64, 8275-8280.
- [45] A. Fürstner, O. Guth, A. Düffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 4811–4820.
- [46] B. V. Dragutan, I. Dragutan, F. Verpoort, Platin. Met. Rev. 2005, 49, 33-40.
- [47] E. A. Shaffer, C.-L. Chen, A. M. Beatty, E. J. Valente, H.-J. Schanz, J. Organomet. Chem. 2007, 692, 5221–5233.
- [48] J. P. A. Harrity, M. S. Visser, J. D. Gleason, Amir H. Hoveyda*, J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 1488–1489.
- [49] J. P. A. Harrity, D. S. La, D. R. Cefalo, M. S. Visser, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 2343–2351.
- [50] J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 791–799.
- [51] A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 361-363.
- [52] A. J. Arduengo, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 11027– 11028.
- [53] A. J. Arduengo, F. Davidson, H. V. R. Dias, J. R. Goerlich, D. Khasnis, W. J. Marshall, T. K. Prakasha, J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 12742–12749.
- [54] W. A. Herrmann, C. Köcher, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997, 36, 2162–2187.
- [55] W. A. Herrmann, T. Weskamp, V. P. W. Böhm, in Adv. Organomet. Chem., Elsevier, 2001, pp. 1–69.
- [56] M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, Nature 2014, 510, 485–496.
- [57] T. Weskamp, W. C. Schattenmann, M. Spiegler, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490–2493.

- [58] J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 2674– 2678.
- [59] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, Org. Lett. 1999, 1, 953–956.
- [60] T. Weskamp, F. J. Kohl, W. Hieringer, D. Gleich, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2416–2419.
- [61] L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4787–4790.
- [62] M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2247–2250.
- [63] S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 8168–8179.
- [64] S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, Tetrahedron Lett. 2000, 41, 9973–9976.
- [65] S. BouzBouz, E. De Lemos, J. Cossy, Adv. Synth. Catal. 2002, 344, 627–630.
- [66] S. BouzBouz, J. Cossy, Org. Lett. 2001, 3, 1451–1454.
- [67] T. Ritter, A. Hejl, A. G. Wenzel, T. W. Funk, R. H. Grubbs, Organometallics 2006, 25, 5740–5745.
- [68] K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 4038–4040.
- [69] A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 9318–9325.
- [70] H. Wakamatsu, S. Blechert, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 794–796.
- [71] H. Wakamatsu, S. Blechert, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2403–2405.
- [72] A. M. Dunne, S. Mix, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2733–2736.
- [73] N. Buschmann, H. Wakamatsu, S. Blechert, Synlett 2004, 2004, 667–670.
- [74] R. H. Grubbs, A. G. Wenzel, D. J. O'Leary, E. Khosravi, Eds., Handbook of Metathesis, Wiley, 2015.
- [75] K. Grela, Ed., *Olefin Metathesis: Theory and Practice*, Wiley, Hoboken, New Jersey, **2014**.
- [76] K. M. Dawood, K. Nomura, Adv. Synth. Catal. 2021, 363, 1970–1997.
- [77] I. Ibrahem, M. Yu, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 3844– 3845.
- [78] M. M. Flook, A. J. Jiang, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 7962–7963.
- [79] S. J. Meek, R. V. O'Brien, J. Llaveria, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* 2011, 471, 461–466.
- [80] T. J. Mann, A. W. H. Speed, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, Angew. Chem. 2013, 125, 8553–8558.
- [81] A. W. H. Speed, T. J. Mann, R. V. O'Brien, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 16136–16139.
- [82] M. Yu, I. Ibrahem, M. Hasegawa, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 2788–2799.
- [83] M. Yu, C. Wang, A. F. Kyle, P. Jakubec, D. J. Dixon, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* 2011, 479, 88–93.
- [84] C. Wang, F. Haeffner, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, Angew. Chem. 2013, 125, 1993– 1997.
- [85] C. Wang, M. Yu, A. F. Kyle, P. Jakubec, D. J. Dixon, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Chem. – Eur. J.* 2013, 19, 2726–2740.
- [86] M. Yu, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 215–220.
- [87] M. M. Flook, L. C. H. Gerber, G. T. Debelouchina, R. R. Schrock, *Macromolecules* 2010, 43, 7515–7522.
- [88] M. M. Flook, V. W. L. Ng, R. R. Schrock, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 1784–1786.

- [89] J. Yuan, R. R. Schrock, L. C. H. Gerber, P. Müller, S. Smith, Organometallics 2013, 32, 2983–2992.
- [90] H. Jeong, V. W. L. Ng, J. Börner, R. R. Schrock, Macromolecules 2015, 48, 2006–2012.
- [91] M. L. Macnaughtan, J. B. Gary, D. L. Gerlach, M. J. A. Johnson, J. W. Kampf, Organometallics 2009, 28, 2880–2887.
- [92] P. Teo, R. H. Grubbs, Organometallics 2010, 29, 6045–6050.
- [93] T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T.-L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2546–2558.
- [94] E. M. Leitao, S. R. Dubberley, W. E. Piers, Q. Wu, R. McDonald, *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 11565–11572.
- [95] T. P. Montgomery, A. M. Johns, R. H. Grubbs, *Catalysts* 2017, 7, 87.
- [96] B. K. Keitz, K. Endo, P. R. Patel, M. B. Herbert, R. H. Grubbs, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 693–699.
- [97] L. E. Rosebrugh, M. B. Herbert, V. M. Marx, B. K. Keitz, R. H. Grubbs, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 1276–1279.
- [98] B. K. Keitz, K. Endo, M. B. Herbert, R. H. Grubbs, J. Am. Chem. Soc. **2011**, 133, 9686–9688.
- [99] S. M. Bronner, M. B. Herbert, P. R. Patel, V. M. Marx, R. H. Grubbs, *Chem Sci* 2014, 5, 4091–4098.
- [100] B. L. Quigley, R. H. Grubbs, *Chem Sci* **2014**, *5*, 501–506.
- [101] H. Miyazaki, M. B. Herbert, P. Liu, X. Dong, X. Xu, B. K. Keitz, T. Ung, G. Mkrtumyan, K. N. Houk, R. H. Grubbs, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 5848–5858.
- [102] G. Ohloff, W. Pickenhagen, P. Kraft, F. Grau, *Scent and Chemistry: The Molecular World of Odors*, Wiley-VCH, Weinheim, **2022**.
- [103] V. M. Marx, M. B. Herbert, B. K. Keitz, R. H. Grubbs, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 94–97.
- [104] Y. Xu, J. J. Wong, A. E. Samkian, J. H. Ko, S. Chen, K. N. Houk, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 20987–20993.
- [105] Y. Xu, Q. Gan, A. E. Samkian, J. H. Ko, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202113089.
- [106] A. Lumbroso, M. L. Cooke, B. Breit, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 1890–1932.
- [107] B. F. Cravatt, K.-L. Hsu, E. Weerapana, Eds., *Activity-Based Protein Profiling*, Springer International Publishing, Cham, **2019**.
- [108] R. K. M. Khan, S. Torker, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 10258– 10261.
- [109] T. Ung, A. Hejl, R. H. Grubbs, Y. Schrodi, Organometallics 2004, 23, 5399-5401.
- [110] M. Barbasiewicz, A. Szadkowska, R. Bujok, K. Grela, Organometallics 2006, 25, 3599–3604.
- [111] A. Poater, F. Ragone, A. Correa, A. Szadkowska, M. Barbasiewicz, K. Grela, L. Cavallo, *Chem. – Eur. J.* 2010, *16*, 14354–14364.
- [112] R. K. M. Khan, A. R. Zhugralin, S. Torker, R. V. O'Brien, P. J. Lombardi, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. **2012**, 134, 12438–12441.
- [113] D. Benitez, W. A. Goddard, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 12218–12219.
- [114] M. J. Koh, R. K. M. Khan, S. Torker, M. Yu, M. S. Mikus, A. H. Hoveyda, *Nature* 2015, 517, 181–186.
- [115] A. M. Johns, T. S. Ahmed, B. W. Jackson, R. H. Grubbs, R. L. Pederson, Org. Lett. 2016, 18, 772–775.
- [116] J. M. Grandner, H. Shao, R. H. Grubbs, P. Liu, K. N. Houk, J. Org. Chem. 2017, 82, 10595–10600.
- [117] T. S. Ahmed, R. H. Grubbs, J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 1532–1537.

- [118] D. S. Müller, O. Baslé, M. Mauduit, Beilstein J. Org. Chem. 2018, 14, 2999–3010.
- [119] T. P. Montgomery, J. M. Grandner, K. N. Houk, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2017**, *36*, 3940–3953.
- [120] T. Wang, Q. Xie, W. Guo, S. Wu, H. Zhang, J. Wang, B. Wu, *Dalton Trans.* 2019, 48, 6473–6483.
- [121] T. Wang, Q. Xie, W. Guo, S. Wu, H. Zhang, J. Wang, J. Organomet. Chem. 2019, 880, 62–67.
- [122] H. Zhang, J. Zhang, P. Ma, T. Wang, J. Wang, New J. Chem. 2022, 46, 7669–7674.
- [123] D. S. Müller, I. Curbet, Y. Raoul, J. Le Nôtre, O. Baslé, M. Mauduit, Org. Lett. 2018, 20, 6822–6826.
- [124] C. Xu, X. Shen, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 10919–10928.
- [125] A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, Org. Lett. 1999, 1, 1751–1753.
- [126] C. Xu, Z. Liu, S. Torker, X. Shen, D. Xu, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 15640–15643.
- [127] S. Amslinger, *ChemMedChem* **2010**, *5*, 351–356.
- [128] Z. Liu, C. Xu, J. del Pozo, S. Torker, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 7137–7146.
- [129] V. M. Marx, A. H. Sullivan, M. Melaimi, S. C. Virgil, B. K. Keitz, D. S. Weinberger, G. Bertrand, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 1919–1923.
- [130] D. L. Nascimento, D. E. Fogg, J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 19236–19240.
- [131] A. Sytniczuk, A. Kajetanowicz, K. Grela, Chem Catal. 2023, 3, 100713.
- [132] J. Morvan, F. Vermersch, J. Lorkowski, J. Talcik, T. Vives, T. Roisnel, C. Crévisy, N. Vanthuyne, G. Bertrand, R. Jazzar, M. Mauduit, *Catal. Sci. Technol.* 2023, 13, 381–388.
- [133] Ł. Grzesiński, M. Milewski, M. Nadirova, A. Kajetanowicz, K. Grela, Organometallics 2023, 42, 2453–2459.
- [134] A. Sytniczuk, M. Dąbrowski, Ł. Banach, M. Urban, S. Czarnocka-Śniadała, M. Milewski, A. Kajetanowicz, K. Grela, J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 8895–8901.
- [135] K. Hickman, Nature 1936, 138, 881–882.
- [136] P. Ridgway Watt, Vacuum 1956, 6, 113–160.
- [137] A. Kajetanowicz, M. Milewski, J. Rogińska, R. Gajda, K. Woźniak, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 626–638.
- [138] R. Beldi, K. F. Atta, S. Aboul-Ela, E. S. H. El Ashry, J. Heterocycl. Chem. 2011, 48, 50–56.
- [139] G. Peyronel, A. Pignedoli, W. Malavasi, *Spectrochim. Acta Part Mol. Spectrosc.* 1976, 32, 1015–1020.
- [140] K. Grela, J. Ignatowska, Org. Lett. 2002, 4, 3747–3749.
- [141] H. L. Ngo, T. A. Foglia, J. Am. Oil Chem. Soc. 2007, 84, 777–784.
- [142] J. M. Fraile, J. I. García, C. I. Herrerías, E. Pires, Synthesis 2017, 49, 1444–1460.
- [143] U. Biermann, U. T. Bornscheuer, I. Feussner, M. A. R. Meier, J. O. Metzger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 20144–20165.
- [144] P. Krzesiński, V. César, K. Grela, S. Santos, P. Ortiz, RSC Sustain. 2023, 1, 2033– 2037.
- [145] icon0com, Sunflower Field, (https://pxhere.com/pl/photo/1440749), 2018. licencja domena publiczna
- [146] W. J. Gensler, H. N. Schlein, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 4846–4849.
- [147] P. Witzgall, P. Kirsch, A. Cork, J. Chem. Ecol. 2010, 36, 80–100.
- [148] M. Jacobson, Insect Sex Pheromones, Elsevier, 2012.
- [147] Spodoptera Frugiperda, (https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/44/Spodoptera_frugiperda.jpg), Wikipedia Commons, Canadian Biodiversity Information Facility, http://www.cbif.gc.ca n.d., licencja domena publiczna

- [150] D. M. Light, R. A. Flath, R. G. Buttery, F. G. Zalom, R. E. Rice, J. C. Dickens, E. B. Jang, *CHEMOECOLOGY* 1993, 4, 145–152.
- [151] J. H. Tumlinson, E. R. Mitchell, P. E. A. Teal, R. R. Heath, L. J. Mengelkoch, J. Chem. Ecol. 1986, 12, 1909–1926.
- [152] K. S. Boo, K. C. Park, D. R. Hall, A. Cork, B. G. Berg, H. Mustaparta, J. Comp. Physiol. A 1995, 177, 695–699.
- [153] J. Zelin, P. D. Nieres, A. F. Trasarti, C. R. Apesteguía, Appl. Catal. Gen. 2015, 502, 410–417.
- [154] M. B. Herbert, V. M. Marx, R. L. Pederson, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* 2013, 52, 310–314.
- [155] N. A. El-Rabbat, H. K. Mangold, Z. Für Naturforschung C 1980, 35, 982–985.
- [154] S. Dalal, PADDY STEM BORER, (https://www.flickr.com/photos/dalalsure/3756991434/), 2007, licencja CC BY 2.0.
- [157] K. Muralidharan, I. C. Pasalu, Crop Prot. 2006, 25, 409–417.
- [158] D. Savoia, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, J. Org. Chem. **1980**, 45, 3227–3229.
- [159] E. Körblová, M. Romaňuk, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1985**, *50*, 2284–2288.
- [158] Hectonichus, English: Adult of Lobesia Botrana.(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tortricidae_-_Lobesia_botrana.JPG), Sant'Albano Stura, Cuneo, Italy, 2016. licencja CC BY-SA 4.0
- [161] A. Yamamoto, T. Fukumoto, *1-Substituted Conjugated Alka-(E,Z)-Diene Compounds* and a Method for the Preparation Thereof, **1987**, EP0241335A1.
- [162] R. G. Parr, R. G. Pearson, J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 7512–7516.
- [163] K. Sasagawa, M. Imai, *Metal Complexes of Halogen-Substituted o-Benzenedithiols*, 1985, US4508655A.
- [164] S. Tsukada, M. Kondo, H. Sato, T. Gunji, *Polyhedron* **2016**, *117*, 265–272.
- [165] E.-J. Y. Boisvert, H. C. Max, D. E. Fogg, ACS Catal. 2023, 13, 2885–2891.
- [166] L. Liu, X. Bao, H. Xiao, J. Li, F. Ye, C. Wang, Q. Cai, S. Fan, J. Org. Chem. 2019, 84, 423–434.
- [167] I. García-Álvarez, H. Groult, J. Casas, M. A. Barreda-Manso, N. Yanguas-Casás, M. Nieto-Sampedro, L. Romero-Ramírez, A. Fernández-Mayoralas, J. Med. Chem. 2011, 54, 6949–6955.
- [168] F. da Silva Miranda, A. M. Signori, J. Vicente, B. de Souza, J. P. Priebe, B. Szpoganicz, N. S. Gonçalves, A. Neves, *Tetrahedron* 2008, 64, 5410–5415.
- [169] J. Morvan, T. McBride, I. Curbet, S. Colombel-Rouen, T. Roisnel, C. Crévisy, D. L. Browne, M. Mauduit, Angew. Chem. Int. Ed. 2021, 60, 19685–19690.
- [170] D. A. Jaeger, Y. M. Sayed, J. Org. Chem. 1993, 58, 2619–2627.
- [171] W. Rosenblatt, L. I. Osipow, F. D. Snell, J. Am. Oil Chem. Soc. 1966, 43, 245–248.
- [172] L. Xia, T. Peng, G. Wang, X. Wen, S. Zhang, L. Wang, *ChemistryOpen* 2019, 8, 45–48.
- [173] Z. Al-Shuhaib, H. Böckemeier, L. Coghlan, E. Dörksen, I. V. Jones, P. J. Murphy, R. Nash, J. M. Page, *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 6716–6718.
- [174] D. Obando, Y. Koda, N. Pantarat, S. Lev, X. Zuo, J. Bijosono Oei, F. Widmer, J. T. Djordjevic, T. C. Sorrell, K. A. Jolliffe, *ChemMedChem* 2018, 13, 1421–1436.
- [175] R. Gawin, P. Czarnecka, K. Grela, *Tetrahedron* 2010, 66, 1051–1056.
- [176] J. Dowden, J. Savović, Chem. Commun. 2001, 37–38.
- [177] K. Gajda, A. Sytniczuk, L. Vendier, B. Trzaskowski, N. Lugan, A. Kajetanowicz, S. Bastin, K. Grela, V. César, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2023**, *26*, e202300169.
- [178] M.-S. Liu, H.-W. Du, W. Shu, Chem. Sci. 2022, 13, 1003–1008.

- [179] G. Brunow, R. V. Stick, K. Syrjanen, D. M. G. Tilbrook, S. J. Williams, Aust. J. Chem. 1995, 48, 1893–1897.
- [180] P. Vinczer, L. Novák, C. Szántay, Org. Prep. Proced. Int. 1991, 23, 443-447.
- [181] Y. Zheng, X. Liu, N. M. Samoshina, V. V. Samoshin, A. H. Franz, X. Guo, *Biochim. Biophys. Acta BBA Biomembr.* 2015, 1848, 3113–3125.
- [182] G.-Z. Wang, J. Jiang, X.-S. Bu, J.-J. Dai, J. Xu, Y. Fu, H.-J. Xu, Org. Lett. 2015, 17, 3682–3685.
- [183] Q. Zhu, Y. Luo, Y. Guo, Y. Zhang, Y. Tao, J. Org. Chem. 2021, 86, 5463–5476.
- [184] M. D. A. ISLAM, R. YAMAKAWA, N. D. DO, N. NUMAKURA, T. SUZUKI, T. ANDO, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2009, 73, 1156–1162.
- [185] J. Szychowski, E. Dietrich, F. Vallée, Tricyclic Heteroarenes, Pharmaceutical Compositions Containing the Same, and Methods of Using the Same, 2023, US2023142913A1.
- [186] X. Li, J. Zang, S. Wang, C. Kang, J. Xu, G. Jiang, F. Ji, *Tetrahedron Lett.* 2022, 102, 153916.
- [187] A. Alhayek, A. S. Abdelsamie, E. Schönauer, V. Camberlein, E. Hutterer, G. Posselt, J. Serwanja, C. Blöchl, C. G. Huber, J. Haupenthal, H. Brandstetter, S. Wessler, A. K. H. Hirsch, J. Med. Chem. 2022, 65, 12933–12955.
- [188] C. A. Obafemi, D. A. Akinpelu, Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 2005, 180, 1795–1807.
- [189] J. Szychowski, R. Papp, E. Dietrich, B. Liu, F. Vallée, M.-E. Leclaire, J. Fourtounis, G. Martino, A. L. Perryman, V. Pau, S. Y. Yin, P. Mader, A. Roulston, J.-F. Truchon, C. G. Marshall, M. Diallo, N. M. Duffy, R. Stocco, C. Godbout, A. Bonneau-Fortin, R. Kryczka, V. Bhaskaran, D. Mao, S. Orlicky, P. Beaulieu, P. Turcotte, I. Kurinov, F. Sicheri, Y. Mamane, M. Gallant, W. C. Black, *J. Med. Chem.* **2022**, 65, 10251–10284.
- [190] M. A. McCoy, D. Spicer, N. Wells, K. Hoogewijs, M. Fiedler, M. G. J. Baud, J. Med. Chem. 2022, 65, 7246–7261.
- [191] D. R. Romer, J. Heterocycl. Chem. 2009, 46, 317–319.
- [192] J. Deng, E. Feng, S. Ma, Y. Zhang, X. Liu, H. Li, H. Huang, J. Zhu, W. Zhu, X. Shen, L. Miao, H. Liu, H. Jiang, J. Li, *J. Med. Chem.* 2011, *54*, 4508–4522.
- [193] Y. Li, Z. Lou, H. Li, H. Yang, Y. Zhao, H. Fu, Angew. Chem. Int. Ed. 2020, 59, 3671– 3677.