

PRACA
DOKTORSKA

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK



Rozprawa doktorska

21-A-6
13 k
K-C-126
K-g-172
K-C-130

***Kwas mrówkowy jako źródło wodoru
w sekwencji reakcji metatezy olefin
i przeniesienia wodoru***

mgr inż. Grzegorz K. Zieliński

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

Promotor:

prof. dr hab. inż. Karol Grela

Warszawa 2018

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.403/18



8000000332688



B.org. 403/18

Serdecznie dziękuję prof. Karolowi Greli,
za przekonanie mnie do realizacji studiów doktoranckich w IChO PAN,
za opiekę merytoryczną i bycie wymagającym nauczycielem.
Szczególne podziękowania kieruję do dr. Cezarego Samojułowicza,
za nieocenioną pomoc, wiele cennych rad i sugestii.
Dodatkowo dziękuję mgr Jarosławowi Majtczak, mgr Maciejowi Gutowskiemu oraz mgr
Pawłowi Szczepanikowi za ogromne zaangażowanie,
a także wszystkim koleżankom i kolegom z grupy prof. Greli,
za wspaniałą atmosferę pracy i uśmiech na co dzień.
Dziękuję Arturowi, Kacprowi, Łukaszowi, Arkowi
oraz Madzi za miło spędzone chwile w sali pingpongowej.
Dziękuję również rodzicom.

Informacje ogólne

Część doświadczalna niniejszej pracy doktorskiej powstała w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w latach 2012-2016. Od lutego 2014 roku badania były finansowane ze środków projektu „Selektywna metoda katalitycznej redukcji wiązania podwójnego węgiel-węgiel i jej zastosowanie w sekwencji z metatezą olefin” realizowanego w ramach grantu OPUS Narodowego Centrum Nauki (UMO-2013/09/B/ST5/03535).



NARODOWE CENTRUM NAUKI

Znaczna część wyników badań przedstawiona w niniejszej rozprawie doktorskiej została opublikowana w następujących artykułach naukowych:

1. G. K. Zieliński, C. Samońłowicz, T. Wdowik, K. Grela, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, 13, 2684-2688.
2. G. K. Zieliński, K. Grela, *Chem. Eur. J.*, 2016, 22, 9440-9454.
3. G. K. Zieliński, J. Majtczak, M. Gutowski, K. Grela, *J. Org. Chem.*, 2018, DOI: 10.1021/acs.joc.7b02239.

Dodatkowo jestem autorem rozdziału w książce:

Ł. Woźniak, G. Zieliński i K. Grela, (2014) Section 6: Olefin Metathesis Catalysts—A Tabular Review, in *Olefin Metathesis: Theory and Practice* (ed K. Grela), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.

CHEMISTRY

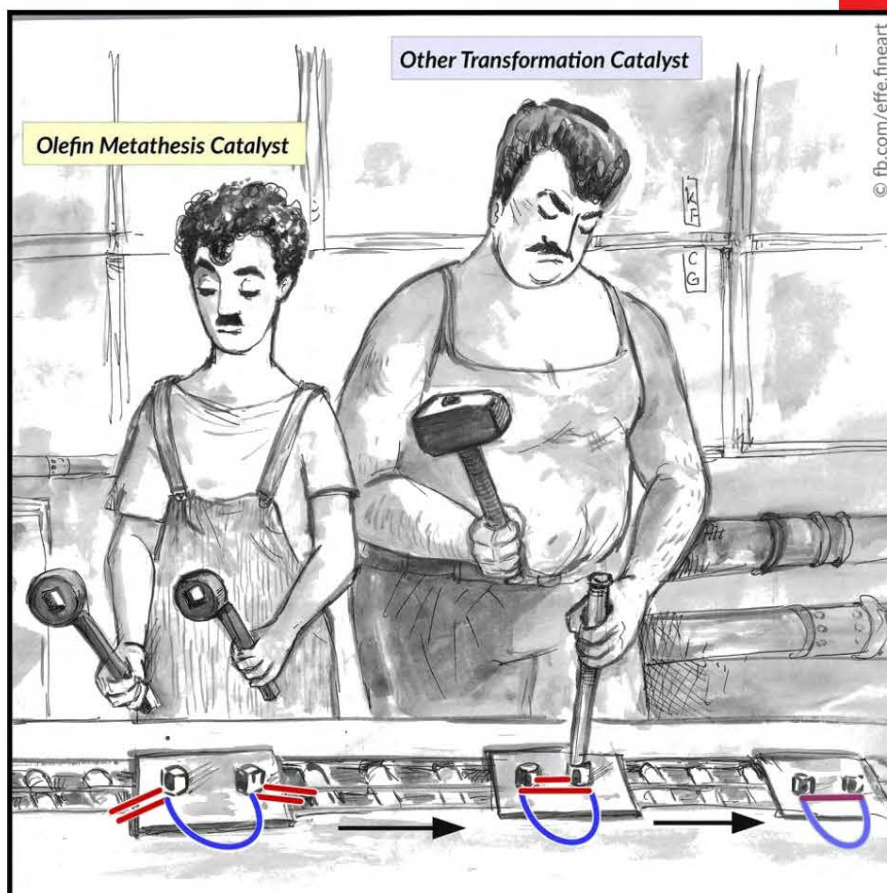
A European Journal

www.chemeurj.org

A Journal of



2016-22/28



Front Cover Picture:

K. Grela and G. K. Zieliński

Tandem Catalysis Utilizing Olefin Metathesis Reactions

CEUJED 22 (28) 9413–9844 (2016) · ISSN 0947-6539 · Vol. 22 · No. 28 · 2016

Supported by



WILEY-VCH

Rysunek 1. Okładka czasopisma Chemistry - A European Journal (wydanie numer 28, tom 22, 2016).

Wyniki niniejszej pracy doktorskiej zostały ponadto zaprezentowane na konferencjach:

1. Challenges in Organic Chemistry (ISACS14), Szanghaj, 07-10.08.2014 (plakat).
2. 12th International Congress of Young Chemists "YoungChem2014", Szczecin, 08-12.10.2015 (prezentacja ustna).
3. 17th Frühjahrssymposium – spring symposium, Münster, 25.03-28.03.2015 (plakat).
4. X Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Łódź, 16.04-18.04.2015 (plakat).
5. 18th International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, Sitges, 28.06-02.07.2015 (plakat).
6. 21st International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry, Graz, 12.07-16.07.2015 (prezentacja ustna).
7. 10th International School of Organometallic Chemistry, Camerino, 05.09-09.09.2015 (plakat oraz prezentacja ustna).
8. 27th International Conference on Organometallic Chemistry, Melbourne, 17-22 lipca 2016 (prezentacja ustna).

Wykaz skrótów stosowanych w pracy

%mol	-	procent molowy
A	-	akceptor wodoru
Ac	-	grupa acetylowa
ACN	-	acetonitryl
AIBN	-	azobis(izobutyronitryl)
Ar	-	grupa arylowa
Bn	-	grupa benzylowa
Bu	-	grupa butylowa
<i>t</i> -Bu	-	grupa <i>tert</i> -butylowa
Bz	-	grupa benzoilowa
Cbz	-	grupa benzyloksykarbonylowa
c-hex	-	cykloheksan
CM	-	reakcja metatezy krzyżowej olefin
Cp	-	anion cyklopentadienylowy
Cp*	-	anion 1,2,3,4,5-pentametylocyklopentadienylowy
Cy	-	grupa cykloheksylowa
d	-	dublet
DBPO	-	nadtlenek dibenzoilu
DCC	-	1,3-dicykloheksylokarbadiimid
DCE	-	1,2-dichloroetan
DCM	-	dichlorometan
DEIPS	-	grupa dietyloizopropylosililowa
DFT	-	teoria funkcjonału gęstości
DH ₂	-	donor wodoru
DIC	-	1,3-diizopropylokarbadiimid
diglim	-	eter bis(2-metoksyetylowy)
DIPEA	-	diizopropylloetyloamina
DMC	-	węglan dimetylu
DMAP	-	4-dimetyloaminopirydyna
DME	-	1,2-dimetoksyetan
DMF	-	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	-	dimetylosulfotlenek
DPET	-	<i>cis</i> -bis(1,2-difenylofosfino)etylen
<i>dr</i>	-	stosunek diastereoizomerów
E1cB	-	typ reakcji eliminacji (ang. <i>Elimination Unimolecular conjugate Base</i>)
EA	-	analiza elementarna (ang. <i>elemental analysis</i>)
EDC	-	1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyllo)karbadiimid
ee	-	nadmiar enancjomeryczny
ekwiw.	-	równoważnik chemiczny
ESI	-	jonizacja typu elektrospay
Et ₂ O	-	eter dietylowy
EtOAc	-	octan etylu

GC-FID	-	chromatografia gazowa z detektorem płomieniowo-jonizacyjnym
h	-	godzina
Hex	-	grupa heksylowa
HRMS	-	spektrometria mas wysokiej rozdzielczości
<i>i</i> -PrOH	-	2-propanol
IR	-	spektroskopia w podczerwieni
<i>J</i>	-	stała sprzężenia
LDA	-	diizopropylamidek litu
m	-	multiplet
Me	-	grupa metylowa
MPV	-	redukcja Meerweina-Panndorfa-Verley'a
MW	-	promieniowanie mikrofalowe
NBD	-	2,5-norboradien
NBS	-	<i>N</i> -bromosukcynoimid
NHC	-	<i>N</i> -heterocykliczny karben
NMR	-	spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
Oxone [®]	-	wodoronadsiarczan potasu
Ph	-	grupa fenylova
PMB	-	grupa 4-metoksybenzylowa
Py	-	pirydyna
<i>i</i> -Pr	-	grupa <i>izo</i> -propylowa
q	-	kwartet
RCM	-	reakcja metatezy olefin z zamknięciem pierścienia
RCEYM	-	reakcja metatezy z zamknięciem pierścienia z udziałem dienynów
ROM	-	reakcja metatezy olefin z otwarciem pierścienia
RT	-	temperatura pokojowa
δ	-	przesunięcie chemiczne
s	-	singlet
t	-	tryplet
TBHP	-	wodoronadtlenek <i>tert</i> -butylu
TBS	-	grupa <i>tert</i> -butylodimetylosililowa
TEA	-	trietyloamina
TEAF	-	mieszanina azeotropowa kwasu mrówkowego i trietyloaminy
Tf	-	grupa trifluorometanosulfonowa
TH	-	reakcja przeniesienia wodoru (ang. <i>transfer hydrogenation</i>)
THF	-	tetrahydrofuran
TLC	-	chromatografia cienkowarstwowa
TMS	-	grupa trimetylosililowa
TOF	-	częstotliwość cykli katalizatora (ang. <i>turn over frequency</i>)
TON	-	liczba cykli katalitycznych katalizatora (ang. <i>turn over number</i>)
Ts	-	grupa <i>p</i> -toluenosulfonowa
UDP	-	urydyno-5'-difosforan
v/v	-	stosunek objętości użytych rozpuszczalników

Spis treści

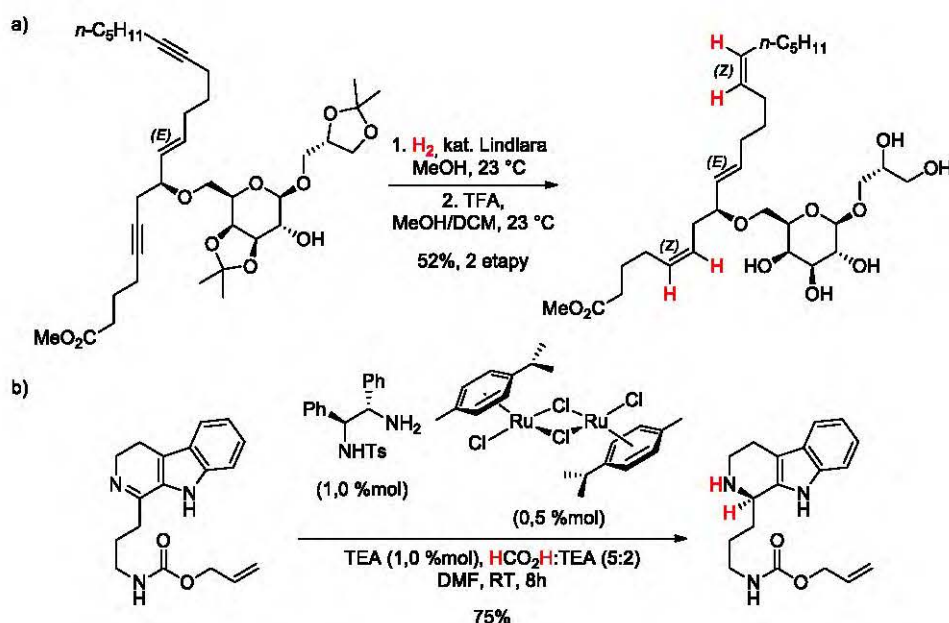
	Wstęp i cel pracy.....	1
	Część literaturowa.....	3
1.	Podstawy reakcji przeniesienia wodoru.....	3
1.1.	Informacje ogólne.....	3
1.2.	Donory wodoru.....	4
1.3.	Akceptory wodoru.....	7
1.4.	Mechanizm.....	11
1.4.1.	Mechanizm bezpośredni reakcji TH z udziałem związków karbonylowych.....	12
1.4.2.	Mechanizm pośredni (wodorkowy) reakcji TH z udziałem związków karbonylowych.....	13
1.4.3.	Kompleksy metali przejściowych jako katalizatory reakcji TH z udziałem olefin.....	21
2.	Pionierskie prace nad reakcją TH.....	25
2.1.	Redukcja Meerweina-Panndorfa-Verley'a (MPV).....	26
2.2.	Kompleksy metali przejściowych jako katalizatory reakcji przeniesienia wodoru z udziałem związków karbonylowych.....	27
2.3.	Kompleksy metali przejściowych jako katalizatory reakcji przeniesienia wodoru z udziałem alkenów.....	28
2.4.	Organokatalityczna reakcja TH.....	32
2.5.	Układy niekatalityczne.....	35
3.	Reakcje redukcji w warunkach przeniesienia wodoru.....	38
3.1.	Reakcja przeniesienia wodoru z udziałem olefin.....	38
3.2.	Zastosowanie kwasu mrówkowego w reakcji przeniesienia wodoru.....	44
3.3.	Kompleksy rutenu jako katalizatory reakcji TH.....	47
3.4.	Reakcje hydrogenolizy w warunkach reakcji przeniesienia wodoru.....	54
4.	Kataliza tandemowa.....	58
4.1.	Procesy multikatalityczne.....	60
4.2.	Procesy kaskadowe (reakcje domino).....	61
4.3.	Kataliza tandemowa.....	63
4.3.1.	Ortogonalna kataliza tandemowa.....	64
4.3.2.	Auto-tandemowa kataliza.....	65
4.3.3.	Wspomagana kataliza tandemowa.....	68
	Wyniki własne	70
5.	Wprowadzenie.....	70
6.	Optymalizacja warunków reakcji przeniesienia wodoru.....	73
6.1.	Katalizator.....	74
6.2.	Zasada.....	75
6.3.	Czas.....	76
6.4.	Ilość kwasu mrówkowego.....	78
6.5.	Rozpuszczalnik.....	79
6.6.	Temperatura.....	80
6.7.	Inne czynniki.....	81
7.	Reakcja przeniesienia wodoru z udziałem cykloalkenów.....	83
7.1.	Niespodziewana selektywność reakcji przeniesienia wodoru.....	83
7.2.	Reakcja przeniesienia wodoru z udziałem karbocyklicznych olefin.....	89
8.	Redukcja związków heterocyklicznych.....	92
9.	Reakcja TH z udziałem łańcuchowych alkenów.....	96
10.	Procesy tandemowe z udziałem reakcji przeniesienia wodoru.....	99

10.1.	Reakcja tandemowa metatezy olefin z zamknięciem pierścienia i przeniesienia wodoru (tandem RCM/TH).....	99
10.2.	Synteza bencyklanu i pentoksyweryny	102
10.3.	Reakcja metatezy krzyżowej i przeniesienia wodoru (tandem CM/TH).....	104
11.	Badanie tolerancji grup funkcyjnych.....	106
11.1.	Badanie chemoselektywności reakcji TH.....	107
11.2.	Reaktywność związków karbonylowych w badanej reakcji TH.....	109
12.	Badania mechanistyczne reakcji TH.....	112
12.1.	Homogeniczna kataliza w reakcji TH.....	112
12.2.	Obecność wodoru rutenu.....	113
12.3.	Rozkład kwasu mrówkowego.....	116
12.4.	Addycja wodoru z rozkładu HCO ₂ H czy addycja wodoru.....	118
12.5.	Reakcja TH z użyciem znakowanego izotopowo kwasu mrówkowego.....	120
12.6.	Propozycja mechanizmu reakcji TH.....	122
13.	Podsumowanie.....	124
	Część eksperymentalna	125
14.	Aparatura i metody analityczne	125
15.	Procedury ogólne.....	126
16.	Procedury syntetyczne uzyskanych produktów z danymi analitycznymi.....	129
16.1.	Synteza dienów.....	129
16.2.	Otrzymywanie alkoholi benzyloowych 72d-g.....	134
16.3.	Otrzymywanie dienów 73a-i	136
16.4.	Synteza karbocyklicznych cyklicznych olefin.....	145
16.5.	Synteza tetraenu 19 oraz estrów 27, 28 i 29	149
16.6.	Synteza heterocyklicznych olefin.....	155
16.7.	Reakcja TH z udziałem karbocyklicznych olefin.....	157
16.8.	Reakcja TH z udziałem heterocyklicznych olefin.....	162
16.9.	Reakcja TH z udziałem liniowych olefin.....	165
16.10.	Reakcja tandemowa RCM/TH.....	168
16.11.	Reakcja tandemowa CM/TH.....	176
	Referencje	179

Wstęp i cel pracy

Reakcje redukcji stanowią jedną z najobszerniejszych i najważniejszych grup przemian chemicznych w syntezie organicznej,¹ a najbardziej popularną metodą bez wątplenia jest reakcja katalitycznego uwodornienia. Katalityczne uwodornienie, dzięki wysokiej selektywności oraz ekonomii atomowej, znalazło szerokie zastosowanie w syntezie związków organicznych.^{2,3}

Reakcja uwodornienia polega na addycji wodoru, do wiązania wielokrotnego węgiel-węgiel lub węgiel-heteroatom, w wyniku której przy zastosowaniu odpowiednich katalizatorów można w sposób wysoce selektywny otrzymać odpowiednie produkty redukcji (Schemat 1, a).^{4,5}



Schemat 1. Przykłady reakcji katalitycznego uwodornienia (a) oraz przeniesienia wodoru (b).

Z drugiej strony reakcję przeniesienia wodoru (TH) definiuje się jako reakcję utleniania-redukcji, pomiędzy związkiem nienasyconym (akceptorem wodoru), a związkiem organicznym o relatywnie niskim potencjale *redoks* (donorem wodoru), który w warunkach reakcji eliminuje cząsteczkę wodoru (Schemat 1, b).⁶ Proces ten stanowi atrakcyjną alternatywę konwencjonalnej reakcji uwodornienia, umożliwiając prowadzenie tego samego przekształcenia bez konieczności używania niebezpiecznego wodoru, a stosując szeroko dostępne, niedrogie oraz łatwe w przechowywaniu i stosowaniu donory wodoru.

Prace naukowe w grupie prof. Greli od wielu lat skupiają się na badaniu i rozwoju reakcji katalizowanych przez kompleksy metali przejściowych, a także zastosowaniu tych przemian w syntezie związków naturalnych oraz leków. Do szerokiej

gamy studiowanych transformacji należą między innymi: reakcje metatezy olefin, reakcje izomeryzacji wiązania podwójnego C=C w obecności katalizatora Grotjahna, reakcje hydroaminowania katalizowan kompleksami NHC złota oraz reakcje krzyżowego sprzęgania.

Podczas prowadzenia badań nad nowo zsyntetyzowanym alkilidenowym kompleksem rutenu **Ru-1**, odkryto wiele jego niespodziewanych niemetalicznych aktywności katalitycznych, w tym, w reakcji TH z udziałem alkenów. Wynik ten, wydał się mnie bardzo interesujący, gdyż stanowi nieklasyczny wariant reakcji redukcji oraz jest mało spotykanym przykładem redukcji neutralnych olefin z zastosowaniem kwasu mrówkowego jako donora wodoru. Dodatkowo, potencjalne zastosowanie w sekwencji z reakcją metatezy olefin w warunkach katalizy tandemowej sprawia, że metoda wydaje się bardzo użytecznym narzędziem syntetycznym. Wszystkie te argumenty oraz moja niepohamowana ciekawość zdecydowały o rozpoczęciu wnikliwych badań reakcji TH katalizowanej przez handlowo dostępne alkilidenowe kompleksy rutenu.

Głównym celem jaki sobie postawiłem było poznanie zakresu stosowania oraz ograniczeń wspomnianej reakcji TH, co umożliwiło mi określenie użyteczności metodologii w chemoselektywnej redukcji olefin, a także w tandemowej reakcji metatezy olefin/przeniesienia wodoru. Wyniki badań jakie uzyskałem w czasie trwania studiów doktoranckich w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie w latach 2012-2016 zostały w przeważającej większości opublikowane w trzech artykułach naukowych, a także zaprezentowane na ośmiu konferencjach naukowych.

W niniejszej rozprawie swoje badania przedstawiłem w siedmiu rozdziałach, w których szczegółowo omówiłem: proces optymalizacji warunków reakcyjnych; reakcję TH z udziałem liniowych, karbo- oraz heterocyklicznych olefin; proces tandemowy polegający na reakcji metatezy olefin/przeniesienia wodoru; kompatybilność grup funkcyjnych w reakcji TH; eksperymenty mechanistyczne. Dodatkowo, zastosowałem opracowane warunki tandemowej reakcji RCM/TH w formalnej syntezie znanych leków: bencyklanu i pentoksyweryny.

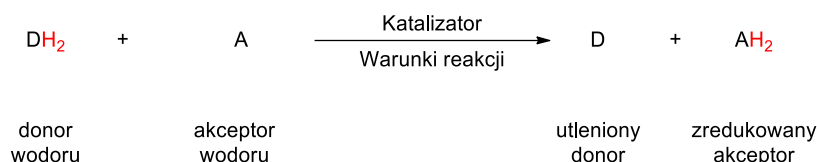
Chcąc zachować klasyczny układ rozprawy doktorskiej, a jednocześnie umożliwić Czytelnikowi łatwe zrozumienie przeprowadzonych przeze mnie badań, dyskusja wyników poprzedzona jest wstępem literaturowym, w którym przedstawiłem podstawowe informacje na temat reakcji przeniesienia wodoru oraz procesów tandemowych. Na końcu umieściłem część eksperymentalną zawierającą szczegółowe procedury syntetyczne oraz dane analityczne otrzymanych związków.

Część literaturowa

1. Podstawy reakcji przeniesienia wodoru

1.1. Informacje ogólne

Reakcja przeniesienia wodoru (z ang. „*transfer hydrogenation*”) polega na formalnej migracji pary składającej się z anionu wodorkowego (H^-) oraz kationu wodorowego (H^+) od cząsteczki donora wodoru DH_2 do cząsteczki akceptora wodoru A . Równanie reakcji przeniesienia wodoru (TH) można przedstawić w sposób schematyczny, jako reakcję utleniania-redukcji, w której donor wodoru DH_2 ulega utlenianiu, a akceptor A redukcji. Cały proces przebiega w obecności katalizatora, który umożliwia przeprowadzenie tego przekształcenia w relatywnie łagodnych warunkach (Schemat 2).



Schemat 2. Schematyczny zapis równania reakcji przeniesienia wodoru.

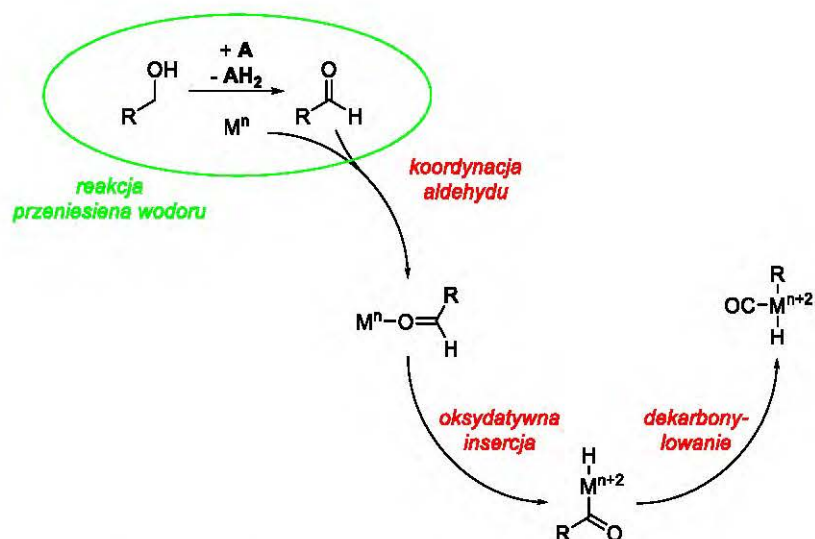
Reakcja TH, w porównaniu z standardową reakcją katalitycznego uwodornienia z użyciem gazowego wodoru, oferuje wiele korzyści wynikających głównie z podniesionego bezpieczeństwa podczas przygotowania i prowadzenia procesu redukcji, a także przechowywania, i dozowania reduktora. Ryzyko wybuchu oraz wymaganie stosowania specjalistycznej aparatury wynikające z konieczności prowadzenia reakcji uwodornienia pod wysokim ciśnieniem stanowią główne wady reakcji uwodornienia. Rzeczą oczywistą jest, że w porównaniu z klasycznym uwodornieniem, reakcja przeniesienia wodoru cechuje się niższą ekonomią atomową, gdyż formalnie tylko cząsteczka wodoru pochodząca z DH_2 ulega addycji do związku nienasyconego. Warto jednak podkreślić, że produktami utleniania donora są zazwyczaj niskocząsteczkowe i łatwe do oddzielenia związki węglą takie jak CO_2 czy aceton. Poniekąd jest to zaleta reakcji przeniesienia wodoru, szczególnie biorąc pod uwagę inne, konwencjonalne metody redukcji z zastosowaniem glinowodoru litu, wodorosilanów czy boranów. Ma to szczególne znaczenie przy prowadzeniu procesów na dużą skalę, gdy ze względu na środowisko naturalne, należy ograniczyć ilość i rodzaj generowanych zanieczyszczeń do minimum.

1.2. Donory wodoru.

Teoretycznie, donorem wodoru może być każdy związek chemiczny, którego potencjał *redoks* jest relatywnie niski i pozwala na eliminację wodoru pod wpływem odpowiedniego katalizatora w łagodnych warunkach. Z praktycznych względów, stosowane są niskocząsteczkowe związki organiczne, należące najczęściej do pierwszo lub drugorzędowych alkoholi oraz amin, węglowodorów lub eterów. Szczególnie interesującym donorem wodoru jest kwas mrówkowy oraz jego sole.⁷

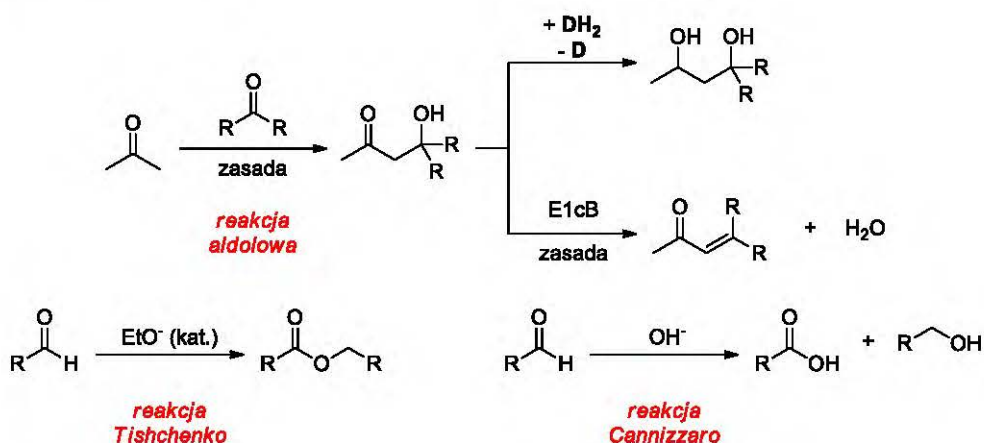
Zastosowanie alkoholi jako donorów bezsprzecznie dominuje w literaturze opisującej reakcje przeniesienia wodoru katalizowanej metalami przejściowymi. W przypadku redukcji MPV (redukcji Meerweina–Ponndorfa–Verley'a, patrz Rozdział 2.1, strona 26) użycie alkoholi pozostaje jedyną możliwością. Niemniej jednak, najczęściej badanym donorem wodoru we wszystkich przypadkach był 2-propanol. Popularność 2-propanolu wynika z jego łatwej dostępności, niskiej ceny, a także z prostego przechowywania i użycia. Ponadto, produkt utleniania 2-propanolu, aceton, wykazuje relatywnie niską toksyczność oraz jest łatwy do oddzielenia od mieszaniny reakcyjnej.

Chociaż alkohole pierwszorzędowe są stosowane jako donory w reakcji przeniesienia wodoru,⁸ to posiadają dwie zasadnicze wady. Po pierwsze, są dużo gorszymi donorami wodoru niż alkohole drugorzędowe, co wynika z elektronowego efektu indukcyjnego wiązań sigma łączących atom węgla α alkoholu z podstawnikami alkilowymi oraz atomami wodoru. W przypadku alkoholi drugorzędowych, dwa podstawniki alkilowe związane z węglem α alkoholu dostarczają większej ilości elektronów, stabilizując bardziej odejście anionu wodorkowego niż ma to się w przypadku alkoholi pierwszorzędowych. Drugi powód jest związany z produktami ich odwodornienia, aldehydami, które nawet w temperaturze pokojowej mogą koordynować do centrum metalicznego, a następnie ulegać dekarbonylowaniu, tworząc nieodwracalnie bierne katalitycznie karbonylki metali (Schemat 3).^{9,10}



Schemat 3. Schemat dezaktywacji katalizatora reakcji przeniesienia wodoru przez aldehydy.

Inną wspólną wadą alkoholi jako donorów wodoru w reakcji przeniesienia wodoru jest możliwość wstąpienia produktów ich utleniania w niepożądane reakcje, prowadzące do otrzymania trudnych do oddzielenia produktów ubocznych. Wspomniane związki karbonylowe, w obecności zasady, mogą prowadzić do powstawania produktów reakcji aldolowej. Co więcej, diol powstały w reakcji uwodornienia aldolu może działać jako ligand silnie wiążący katalizator, powodujący tym samym jego dezaktywację. Dodatkowo, woda eliminowana z cząsteczki aldolu może doprowadzić do hydrolizy katalizatora. Innymi ubocznymi i niepożądanymi reakcjami aldehydów są reakcje Tishchenko oraz Cannizzaro (Schemat 4).⁷



Schemat 4. Możliwe drogi powstawania niepożądanych produktów ubocznych w reakcji przeniesienia wodoru z zastosowaniem alkoholi jako donorów wodoru.

Ciekawą grupą donorów wodoru w reakcji przeniesienia wodoru do wiązań wielokrotnych węgiel-węgiel stanowią związki heterocykliczne posiadające atomy tlenu lub azotu. Dość popularne w literaturze są cykliczne etery (1,4-dioksan¹¹), które dodatkowo

można użyć jako rozpuszczalnika. Związki heterocykliczne zawierające atom azotu są również opisane w literaturze jako donory wodoru. Interesującym przykładem jest piperyna, która jest donorem tylko jednej pary atomów wodoru. Niestety w reakcji przeniesienia wodoru tworzy się bardzo reaktywna 2,3,4,5-tetrahydropirydyna, która spontanicznie trimeryzuje.¹²

Innym rozwiązaniem jest zastosowanie węglowodorów jako donorów wodoru. W wyniku reakcji węglowódz jest przekształcany do związków aromatycznych lub do pochodnych styrenu (Tabela 1).

Tabela 1. Wybrane węglowodory jako donory wodoru w reakcji przeniesienia wodoru z udziałem *n*-heksanalu.

L.p.	DH ₂	Wyd. 1-heksanolu [%]		D
		Metoda A ^a	Metoda B ^b	
1		9	18	
2		13	22	
3		10	20	
4		9	16	

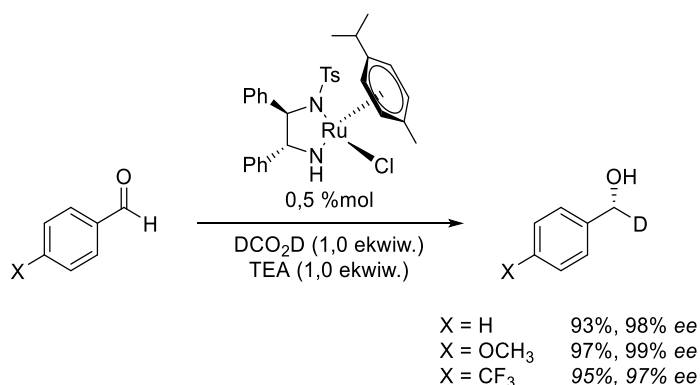
^a Użyto dwa równoważniki donora wodoru; ^b Donora wodoru użyto jako rozpuszczalnika, a reakcja była prowadzona w temperaturze 120 °C.

Należy zwrócić uwagę, że na ogół reakcja przeniesienia wodoru jest odwracalna, a stan równowagi nie zawsze jest przesunięty na korzyść pożądanego produktu. Do uzyskania zadowalających konwersji często używa się dużych nadmiarów donora wodoru (czasami jako jedynego rozpuszczalnika) lub usuwa się produkt jego utleniania ze środowiska reakcji w celu przesunięcia stanu równowagi reakcji. W przypadku kwasu mrówkowego, powstający w reakcji dwutlenek węgla opuszcza środowisko reakcji i pomaga przesunąć stan równowagi reakcji na korzyść pożądanego produktu redukcji akceptora wodoru (więcej informacji o zastosowaniu kwasu mrówkowego w reakcji TH w Rozdziale 3.2, strona 44).

1.3. Akceptory wodoru

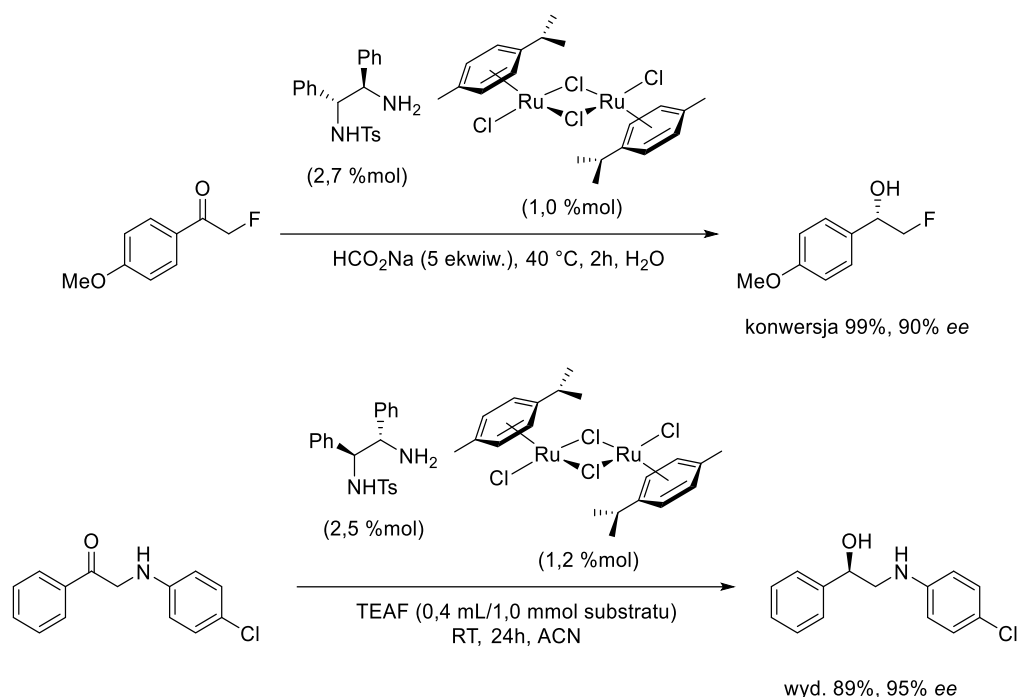
Akceptorami wodoru biorącymi udział w reakcji TH są nienasycone związki organiczne. Reakcja przeniesienia wodoru stanowi łagodną metodę otrzymywania alkoholi oraz amin wykorzystując odpowiednie pochodne związków karbonylowych. Reakcja TH z udziałem alkenów i alkinów, choć stosunkowo mniej eksplorowana, stanowi równie atrakcyjną alternatywę reakcji katalitycznego uwodornienia tych związków. Na szczególną uwagę zasługują jednak reakcje przeniesienia wodoru prowadzone w wariacie enancjoselektywnym, gdyż prowadzą one do uzyskania chiralnych produktów o wysokiej wartości.¹³

Reakcja TH z udziałem aldehydów prowadzi do otrzymania pierwszorzędowych alkoholi i jest ciekawą alternatywą dla procesów, w których niemożliwe jest zastosowanie borowodorku sodu. Zasadniczo, reakcja ta nie prowadzi do chiralnych alkoholi, jednak przy zastosowaniu deuterowanego kwasu mrówkowego możliwe jest otrzymanie chiralnych alkoholi pierwszorzędowych (Schemat 5).¹⁴



Schemat 5. Otrzymywanie chiralnych alkoholi pierwszorzędowych w reakcji TH z użyciem DCO₂D.

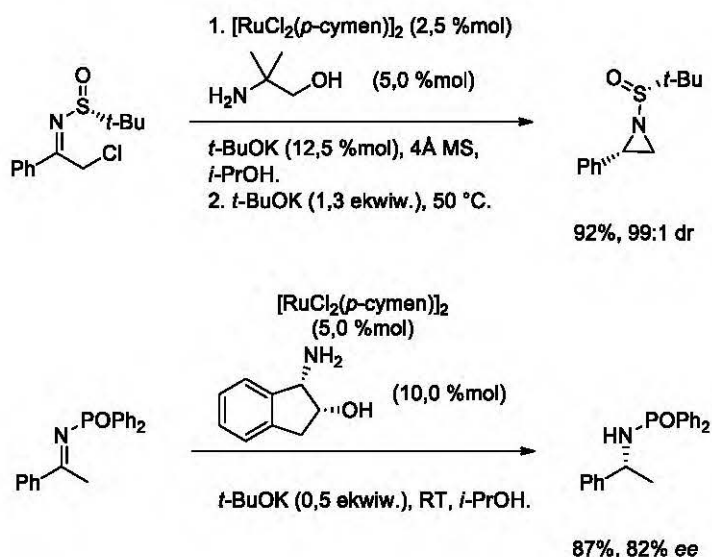
Prochiralne ketony są tanimi i łatwo dostępnymi prekursorami cennych alkoholi posiadających centrum asymetrii na atomie węgla sąsiadującym z grupą hydroksylową. Zastosowanie katalizatorów na bazie rutenu z chiralnymi ligandami (najczęściej pochodnymi wicynalnych diamin) umożliwiło opracowanie kilku ciekawych układów, pozwalających na redukcję różnego typu ketonów, w tym α -sfunkcjonalizowanych pochodnych acetofenonu (Schemat 6).^{15,16}



Schemat 6. Asymetryczna reakcja przeniesienia wodoru z udziałem ketonów.

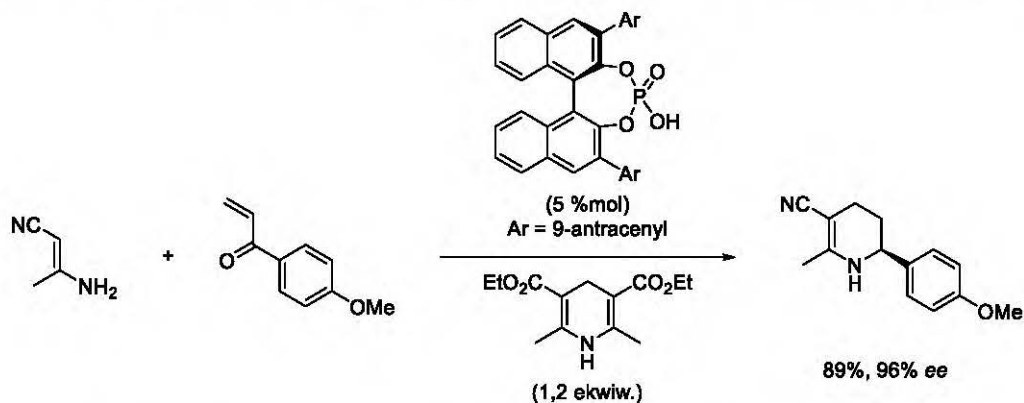
Ostatnie postępy i rozwój w zakresie asymetrycznej reakcji przeniesienia wodoru z udziałem ketonów obejmujące zastosowanie katalizatorów na bazie rodu, irydu, żelaza, a także osadzonych na złożu stałym zostały zestawione w interesującym przeglądzie literaturowym.¹⁷

Reakcja przeniesienia wodoru z udziałem imin jest bardzo ważną metodą otrzymywania amin, a jej wariant asymetryczny z zastosowaniem różnego typu substratów był wielokrotnie badany.¹⁸ Podobnie jak w przypadku reakcji z udziałem ketonów, mieszanina kompleksu rutenu z wicynalną diamina jest najpopularniejszym układem katalitycznym. Szczególne miejsce w literaturze zajmują badania reakcji przeniesienia wodoru z udziałem *N*-sulfinylo-¹⁹ oraz *N*-fosfinyloimin (Schemat 7).²⁰



Schemat 7. Przykłady reakcji TH z udziałem N-sulfinylo oraz N-fosforyloiminami.

Interesujące przykłady literaturowe obejmują również wykorzystanie organokatalizy z zastosowaniem chiralnych pochodnych fosforanów BINOL-u oraz estrów Hantzscha. Szczególnie ciekawe są przypadki, w których imina ulegająca redukcji jest generowana *in situ*, na przykład w wyniku kondensacji enaminy z enonem (Schemat 8).²¹

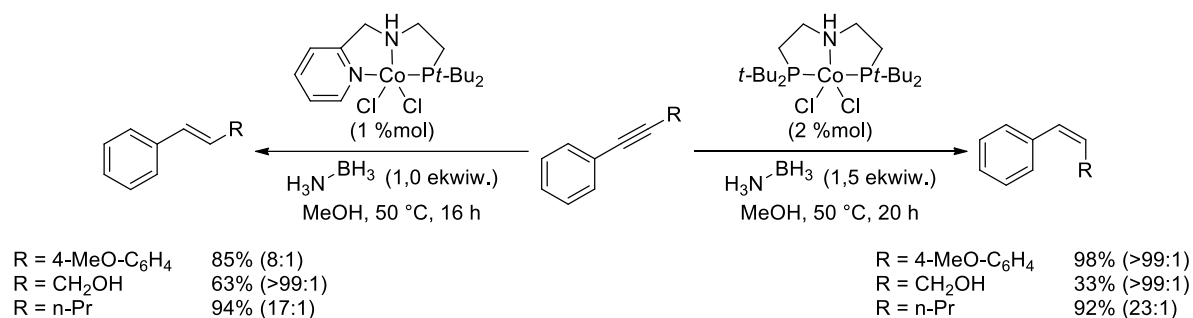


Schemat 8. Asymetryczna reakcja TH z udziałem estru Hantzscha.

Zastosowanie olefin jako akceptorów wodoru jest bardzo skromnie opisane w literaturze, a wybrane przykłady zostały przedstawione w niniejszej dysertacji w Rozdziale 3.1 (strona 38).

W przypadku redukcji alkinów z wykorzystaniem reakcji przeniesienia wodoru, która w większości przypadków jest niespecyficzna, możliwymi produktami są *cis*- i *trans*-olefiny lub alkany. Doniesienia literaturowe wskazują, że kontrola zarówno stereochemii, jak i udział niepożądanego produktu pełnej redukcji alkinu jest dużym wyzwaniem. Zastosowanie odpowiednio dobranych warunków pozwala na przeprowadzenie tej transformacji z wysoką selektywnością. Dobrym przykładem jest praca Liu i

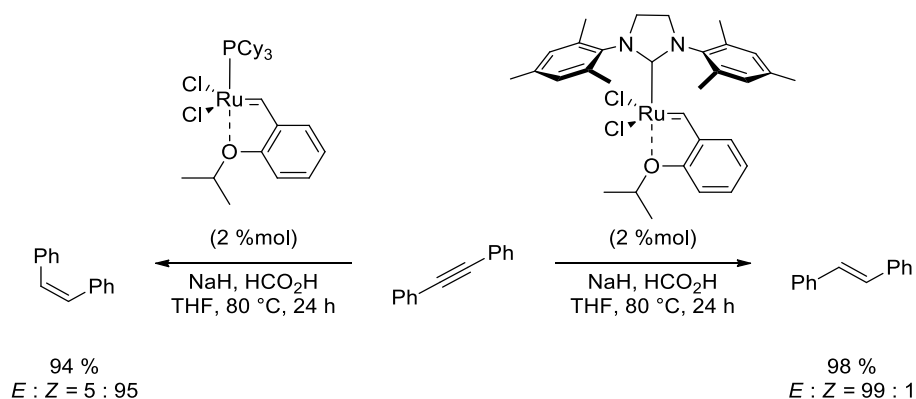
współpracowników,²² w której w zależności od użytego katalizatora na bazie kobaltu możliwe jest otrzymanie izomerów *Z*- lub *E*-olefin (Schemat 9). W reakcji użyto adduktu aminoboranu jako donora wodoru, a metodologia w sposób akceptowalny działa dla alkinów diarylowych, alkilowoarylowych, a także pochodnych alkoholi i amin propargilowych.



Schemat 9. Cis- i trans-selektywna reakcja przeniesienia wodoru katalizowana kompleksami kobaltu.

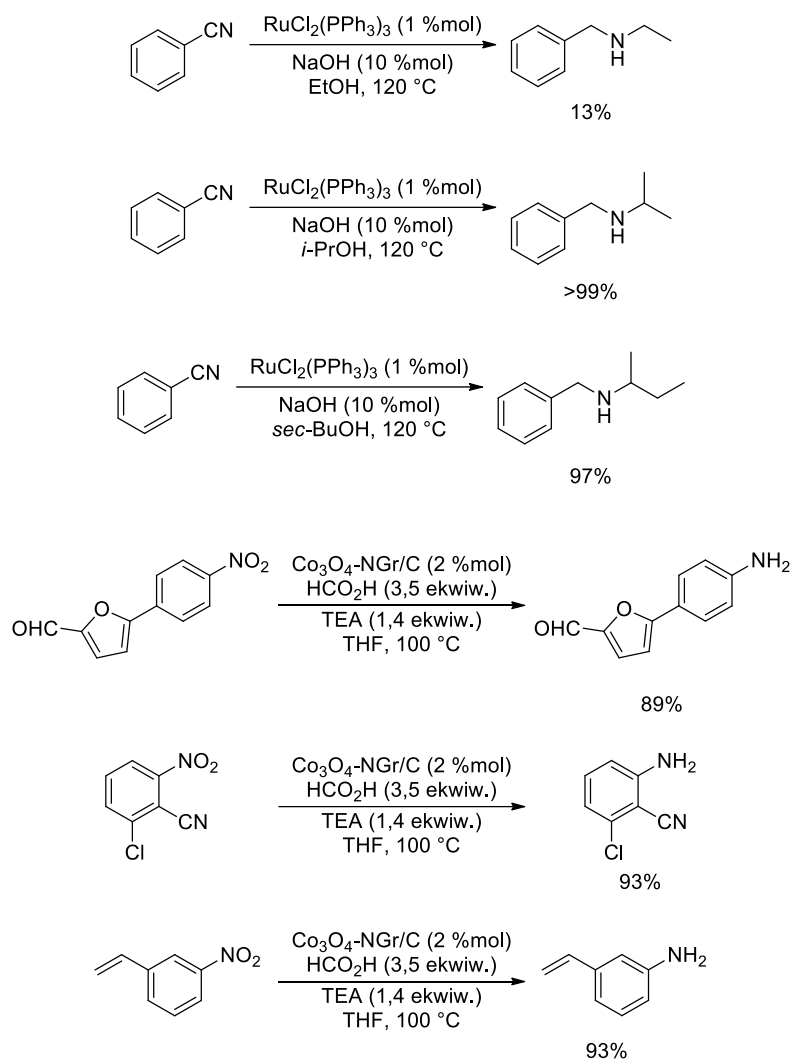
Autorzy przeprowadzając eksperymenty z deuterowanymi rozpuszczalnikami doszli do wniosku, że w przypadku wszystkich przebadanych kompleksów pierwotnym produktem częściowego uwodornienia jest *Z*-olefina. Jednak jedynie kompleks posiadający ligand pirydynowy wykazują dodatkowo aktywność izomeryzacji *Z*-olefiny do jej termodynamicznie trwalszego izomeru geometrycznego.

Podobne wyniki zostały uzyskane w laboratorium Greli z zastosowaniem komercyjnie dostępnych katalizatorów metatezy olefin oraz kwasu mrówkowego jako donora wodoru (Schemat 10).²³



Schemat 10. Stereoselektywna reakcja przeniesienia wodoru katalizowana z udziałem alkinów.

Innymi również interesującymi akceptorami wodoru mogą być nitryle,^{24–27} a także związki nitrowe,^{28–31} które w wyniku reakcji przeniesienia wodoru są przekształcane do odpowiednich amin (Schemat 11).

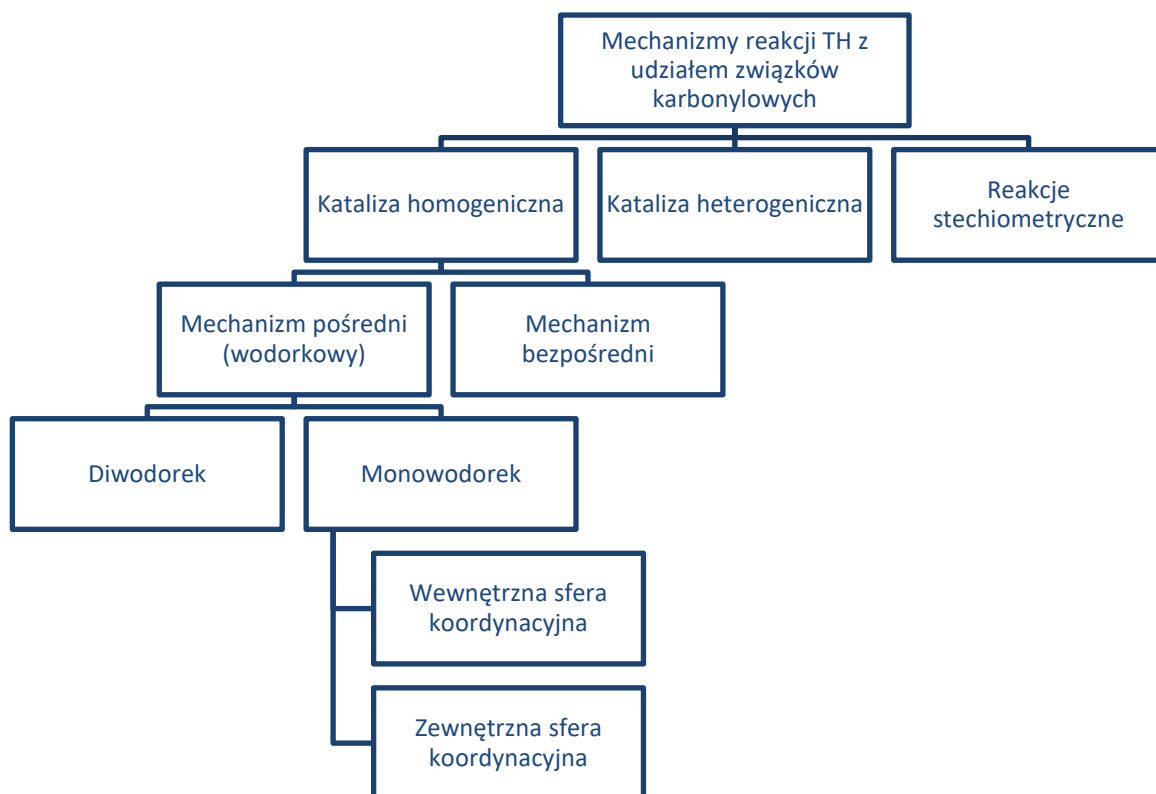


Schemat 11. Reakcja przeniesienia wodoru z udziałem nityryli oraz związków nitrowych. $\text{Co}_3\text{O}_4\text{-NGr/C}$ – nanocząstki Co_3O_4 otoczone warstwami grafenu domieszkowanego atomami azotu naniesione na węglu.

1.4. Mechanizm

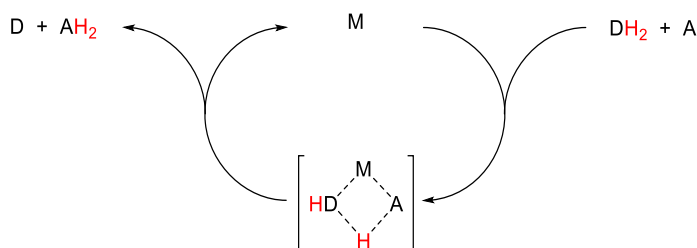
Mechanizm reakcji przeniesienia wodoru jest tematem dyskusyjnym, a jego warianty przedstawiane w publikacjach naukowych często nie są poparte wynikami poszczególnych eksperymentów, a jedynie przeświadczeniami. Należy podkreślić, że ustalenie jego przebiegu dla poszczególnych przypadków nie zawsze jest trywialne. Bezspornie mechanizm tej reakcji jest ściśle uwarunkowany przez rodzaj użytych substratów oraz katalizatora. Poniżej opisane zostały najlepiej poznane mechanizmy katalizowanej kompleksami metali przejściowych reakcji przeniesienia wodoru z udziałem związków karbonylowych i olefin (Diagram 1).

Diagram 1. Podział mechanizmów reakcji przeniesienia wodoru z udziałem związków karbonylowych.



1.4.1. Mechanizm bezpośredni reakcji TH z udziałem związków karbonylowych

W przypadku reakcji TH związków karbonylowych w warunkach katalizy homogenicznej z udziałem kompleksów metali można wyróżnić dwa rodzaje mechanizmów: bezpośredni oraz pośredni (*wodorkowy*). W pierwszym przypadku anion wodorkowy jest przenoszony bezpośrednio od donora do akceptora, a rolą katalizatora jest stabilizacja stanu przejściowego – substraty koordynują do centrum metalicznego katalizatora, dzięki czemu obie cząsteczki ulegają dodatkowo polaryzacji (Schemat 12). Logiczne jest zatem, że idealnymi katalizatorami przemiany biegnącej poprzez ten mechanizm są mocne kwasy Lewisa.

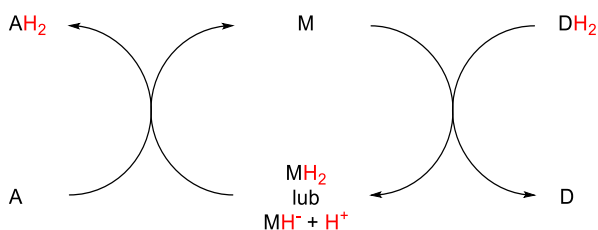


Schemat 12. Ogólny schemat mechanizmu bezpośredniego reakcji przeniesienia wodoru.

Dobrym przykładem reakcji przeniesienia wodoru biegnącego zgodnie z mechanizmem bezpośrednim jest redukcja MPV (Rozdział 2.1, strona 26).

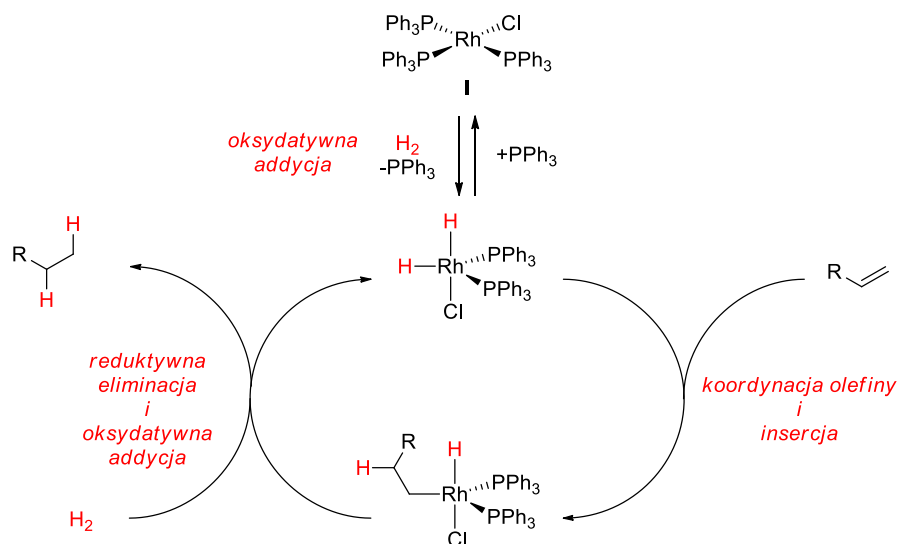
1.4.2. Mechanizm pośredni (wodorkowy) reakcji TH z udziałem związków karbonylowych

W mechanizmie pośrednim, kompleks metalu uczestniczy w wymianie wodorku pomiędzy donorem i akceptorem, a proces przebiega poprzez wodorek metalu. Zatem, w pierwszym etapie anion wodorkowy jest przenoszony z donora na atom metalu, następnie utworzony wodorek metalu jako bezpośredni reduktor, wstępuje w reakcję z akceptorem (Schemat 13). Konsekwentnie, efektywnymi katalizatorami są kompleksy metali posiadających tendencję do tworzenia wodorków (Ru, Ir oraz Rh). Ponadto, w przypadku tak zwanego mechanizmu *wodorkowego* możliwe są dwa warianty, w których transferowi na centrum metaliczne ulega jeden lub dwa aniony wodorkowe. Poniżej, oba warianty omówiono na poszczególnych przykładach.



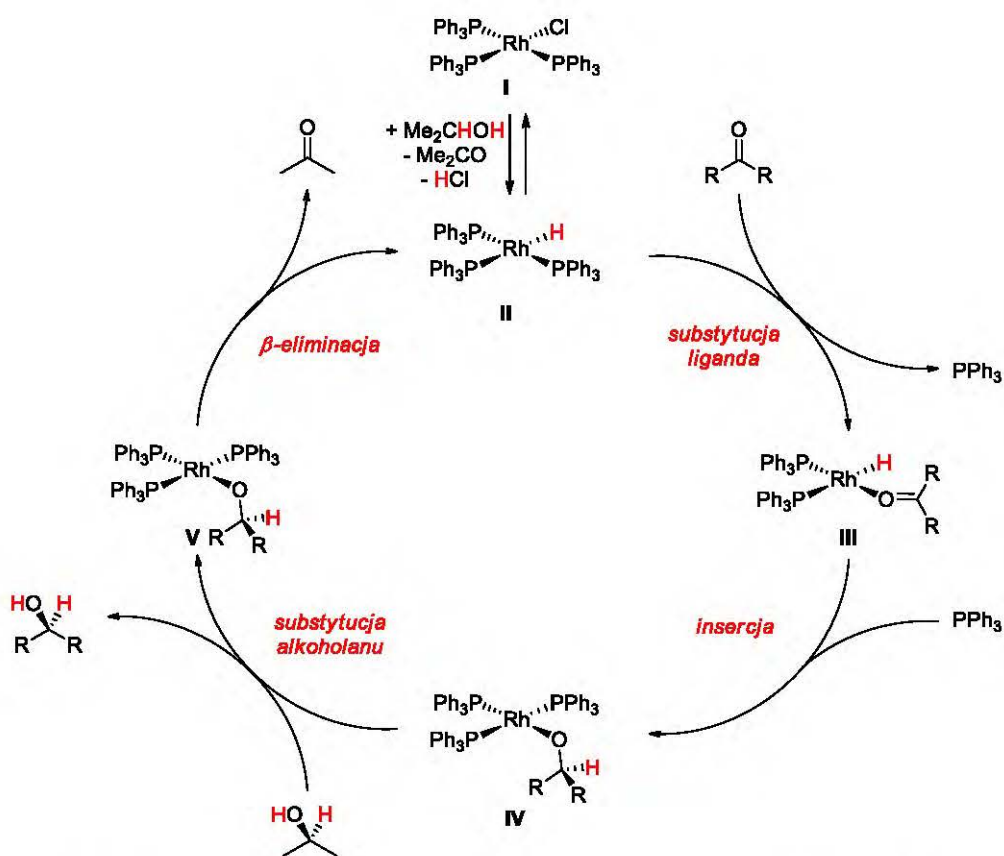
Schemat 13. Ogólny schemat mechanizmu pośredniego (wodorkowego) reakcji przeniesienia wodoru.

Katalizator Wilkinsona I jest efektywnym promotorem zarówno reakcji katalitycznego uwodornienia olefin (Schemat 14), jak i reakcji TH ketonów (Schemat 15). Mechanizm obu przemian różni się formalnym stopniem utlenienia aktywnego kompleksu. Dodatkowo, w przypadku użycia wodoru cząsteczkowego aktywna forma kompleksu rodu(III) posiada geometrię bipiramidy trygonalnej, natomiast w przypadku zastosowania donora wodoru geometria wodorku rodu(I) pozostaje płaska.



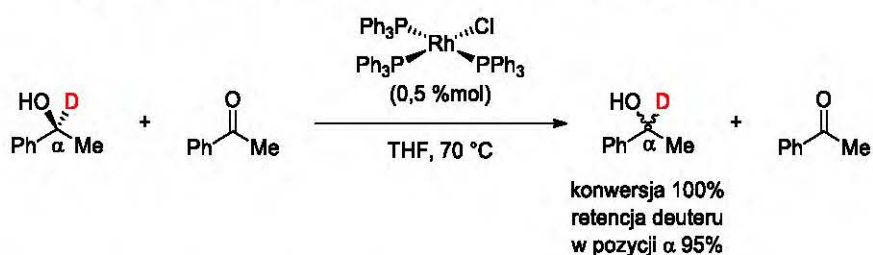
Schemat 14. Mechanizm reakcji uwodornienia katalizowanej katalizatorem Wilkinsona.

W wyniku działania 2-propanolu na katalizator Wilkinsona anion chlorkowy może ulec podstawieniu na alkoholan. β -Eliminacja wodorku rodu **II** uwalniana jest cząsteczkę acetonu, a następnie w miejsce jednego z ligandów fosfinowych może dokoordynować cząsteczka akceptora, innego ketonu prowadząc do utworzenia kompleksu **III**. W kolejnym etapie zachodzi insercja wodorku do grupy karbonylowej ketonu, w wyniku której powstaje alkoholan rodu **IV**. Wymiana grupy alkoksylowej z 2-propanolem prowadzi do utworzenia pożądanego produktu reakcji oraz kompleksu **V**, a następczy proces β -eliminacji prowadzi do monowodorku rodu **II** i zamknięcia cyklu katalizacyjnego.



Schemat 15. Mechanizm reakcji przeniesienia wodoru katalizowanej przez katalizator Wilkinsona I.

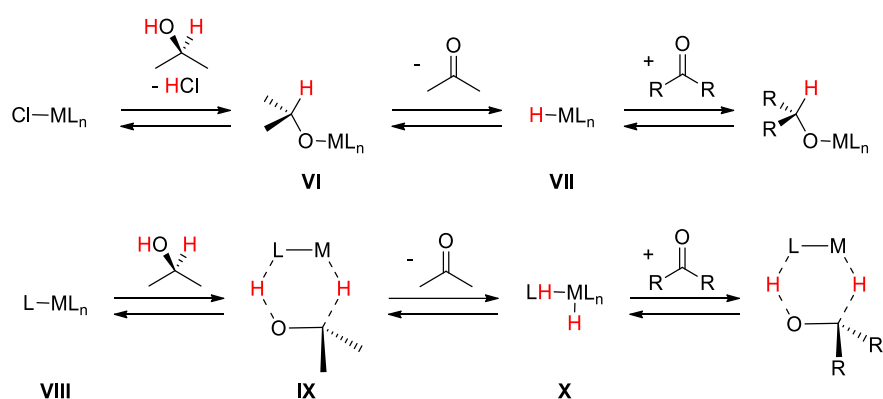
Badania mechanistyczne wykazały, że atom wodoru w pozycji α alkoholu będącego donorem wodoru jest zawsze prekursorem wodorku biorącego udział w insercji do akceptora. Jest to cecha charakterystyczna dla reakcji przeniesienia wodoru z udziałem ketonów biegnącej zgodnie z mechanizmem wodorkowym z transferem jednego atomu wodoru do centrum metalicznego. Dowodem na właśnie taki przebieg reakcji przeniesienia wodoru z udziałem katalizatora Wilkinsona jest eksperyment polegający na reakcji racemizacji (*S*)-1-deutero-1-fenyletanolu w wyniku ogrzewania z acetofenonem. W reakcji tej jedynie atom deuteru ulega transferowi na centrum metaliczne, dlatego retencja tego izotopu wodoru w pozycji α jest niemal ilościowa (Schemat 16).



Schemat 16. Badania mechanistyczne reakcji przeniesienia wodoru z udziałem znakowanego alkoholu.

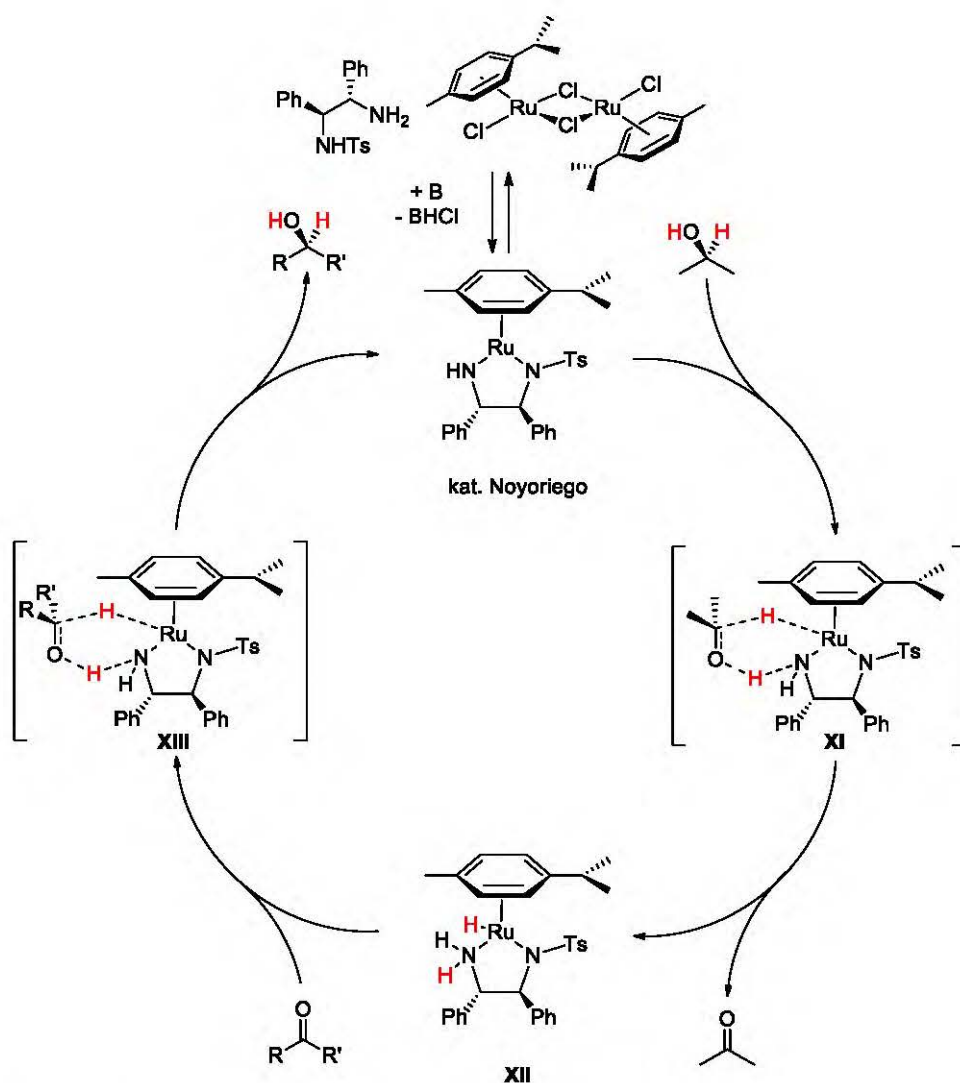
Dodatkowo, w przypadku, gdy reakcja przebiega zgodnie z mechanizmem pośrednim z udziałem monowodorku możliwy jest jej przebieg w wewnętrznej lub zewnętrznej

sferze koordynacyjnej katalizatora (Schemat 17). W obu przypadkach wodorek migruje z centrum metalicznego do zredukowanego związku karbonylowego, natomiast różnica polega na sposobie generowania wodorku metalu. W przypadku katalizy odbywającej się w wewnętrznej sferze koordynacyjnej, w pierwszej kolejności dochodzi do koordynacji alkoholu do centrum metalicznego; powstający alkoholan metalu **VI** ulega następnie β -eliminacji tworząc wodorek metalu **VII**. Natomiast, kataliza zachodząca w zewnętrznej sferze koordynacyjnej ma miejsce w przypadku kompleksów metali **VIII**, posiadających dodatkowo w swojej strukturze ligand z centrum zasadowym. Dzięki temu, możliwe jest utworzenie wodorku metalu **X** jedynie poprzez sześciocząłowy stan przejściowy **IX**, z pominięciem utworzenia bezpośredniego wiązania tlen-metal.



Schemat 17. Kataliza przebiegająca w wewnętrznej lub zewnętrznej sferze koordynacyjnej kompleksu metalu.

Podręcznikowym przykładem reakcji zachodzącej wedle mechanizmu biegnącego w zewnętrznej sferze koordynacyjnej jest przemiana promowana przez katalizator Noyoriego (Schemat 18). Katalizator ten posiada w swojej strukturze zasadowy atom azotu pełniący rolę akceptora protonu pochodzącego od donora wodoru, natomiast wodorek jest przyłączany do centrum metalicznego. Zaproponowany mechanizm zakłada jednoczesny transfer protonu i wodorku biegnący poprzez sześciocząłowy stan przejściowy **XI** z uwolnieniem acetonu. Powstały wodorek rutenu **XII** może kolejno wstąpić w reakcje z ketonem i ponownie, poprzez sześciocząłowy stan przejściowy **XIII**, proton i wodorek może zostać przeniesiony do cząsteczki akceptora. Należy podkreślić, że na żadnym etapie cyklu katalitycznego ani substrat, ani produkt nie koordynują do centrum metalicznego za pośrednictwem atomu tlenu.



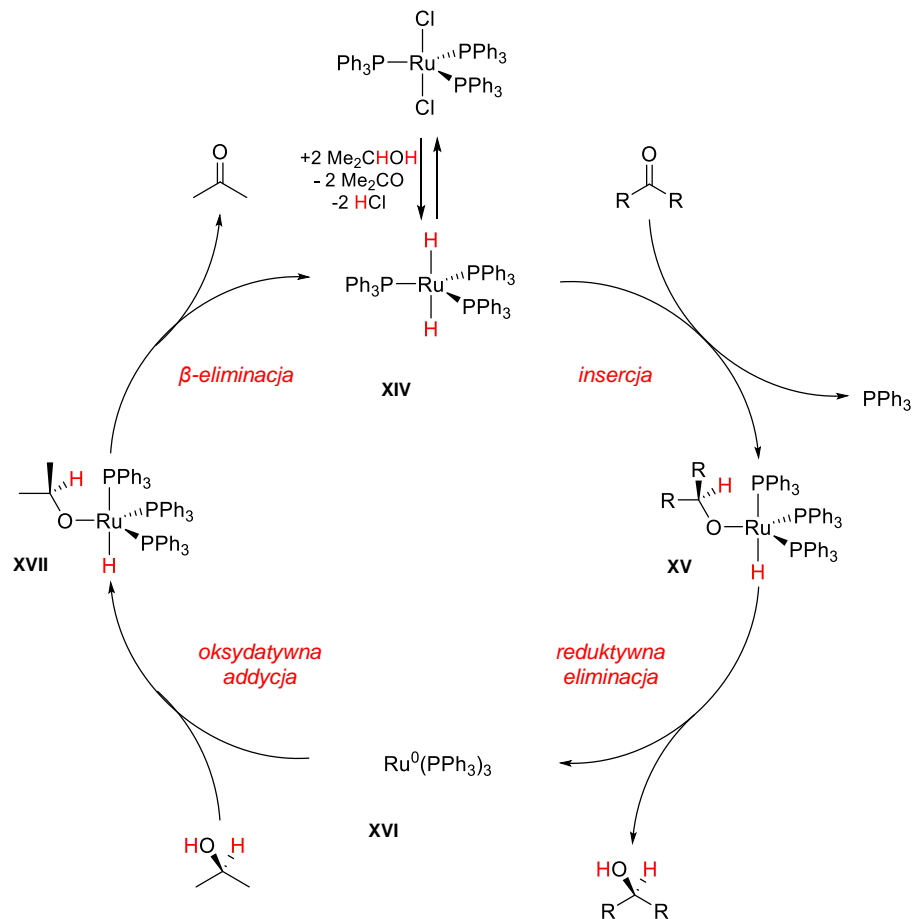
Schemat 18. Mechanizm reakcji przeniesienia wodoru promowanej katalizatorem Noyori.

Przykładem reakcji TH biegnącej zgodnie z mechanizmem wodorkowym z transferem dwóch atomów wodoru do centrum metalicznego jest reakcja przeniesienia wodoru katalizowana przez $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (Schemat 19). W pierwszym etapie katalizy ma miejsce wymiana obu atomów chloru na dwa atomy wodoru i tym samym utworzenie diwodorku XIV. Proces substytucji przebiega w sposób analogiczny, jak w przypadku mechanizmu opisanego z udziałem monowodorku. Warto zauważyć, że na tym etapie prekursorem obu ligandów wodorkowych jest atom wodoru w pozycji α -2-propanolu.

Kolejnym etapem jest koordynacja substratu (ketonu) do centrum metalicznego i addycja wodorku do grupy karbonylowej prowadząca do otrzymania hydrido alkoholanu rutenu XV. Następnie redukcyjna eliminacja prowadzi do uwolnienia produktu redukcji, a także powstania kompleksu rutenu na zerowym stopniu utlenienia XVI. Oksydacyjna addycja cząsteczki 2-propanolu prowadzi do uzyskania hydrido alkoholanu rutenu XVII,

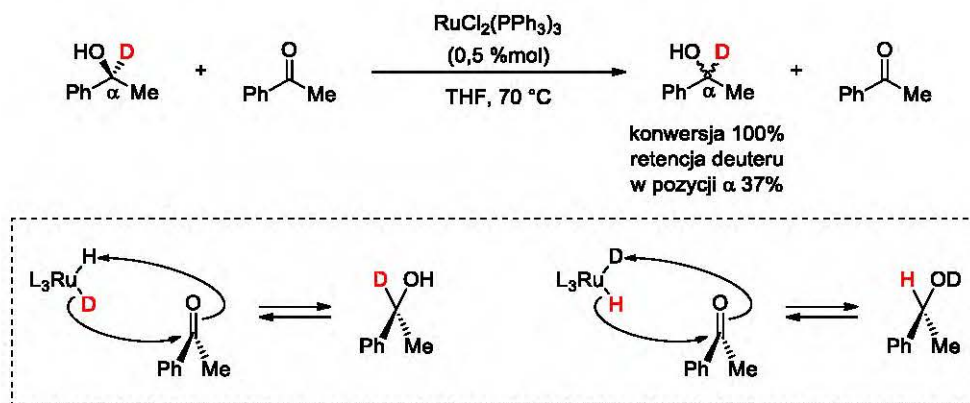


który następnie jest przekształcony w wyniku β -eliminacji w diwodorek rutenu **XIV**. Należy podkreślić, że tym razem i przy każdym następnym cyklu źródłem dwóch ligandów wodorkowych są atomy wodoru pochodzące zarówno od grupy hydroksylowej jak i z pozycji α -2-propanolu.



Schemat 19. Mechanizm wodorkowy biegnący przez diwodorek.

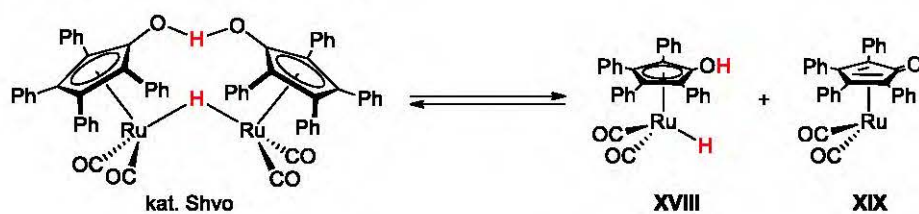
Mechanizm reakcji przeniesienia wodoru z udziałem $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ biegnący przez diwodorek udowodniono w eksperymencie polegającym na racemizacji (*S*)-1-deutero-1-fenyletanolu. W tym przypadku, retencja atomu deuteru w pozycji α racemicznego produktu wyniosła tylko 37%. Wynika to z faktu, że w trakcie addycji możliwe są dwie orientacje katalizatora względem substratu (Schemat 20).



Schemat 20. Badania mechanistyczne reakcji przeniesienia wodoru biegnącej przez diwodorek metalu z udziałem znaczącego alkoholu.

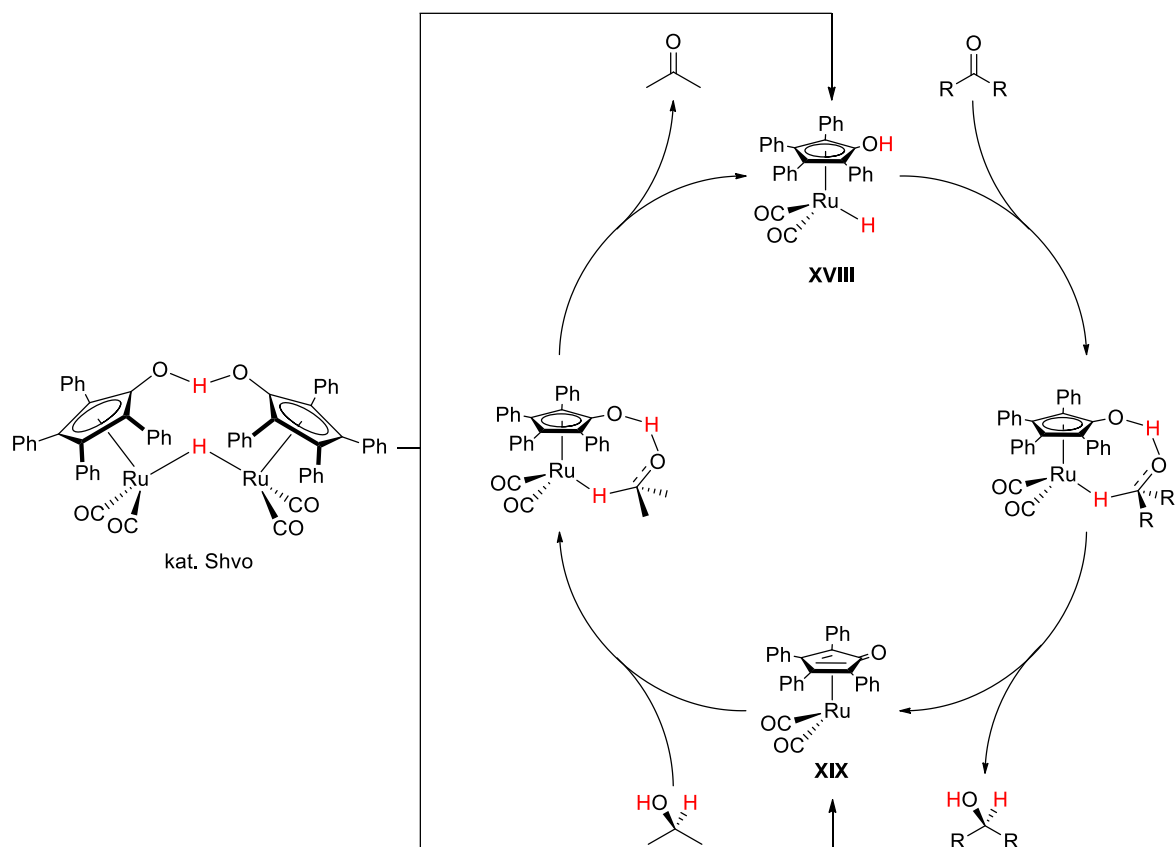
Ponadto, w opisanych powyżej reakcjach przeniesienia wodoru obserwuje się znaczny wzrost szybkości przemiany w obecności katalitycznej ilości zasady. Wynika to z neutralizacji powstającego chlorowodoru podczas konwersji chlorku metalu do odpowiedniego alkoholanu, a później wodorku metalu.^{32–36}

Innym interesującym przykładem mechanizmu pośredniego biegnącego przez monowodorek w zewnętrznej sferze koordynacyjnej jest reakcja przeniesienia wodoru katalizowana przez bimetaliczny kompleks rutenu, znany jako katalizator Shvo.³⁷ W warunkach reakcji kompleks ten dysocjuje na dwa fragmenty XVIII oraz XIX, z którymi pozostaje w równowadze (Schemat 21).



Schemat 21. Reakcja dysocjacji katalizatora Shvo.

Monomer XVIII może bezpośrednio wstąpić w reakcję z akceptorem wodoru powodując jego uwodornienie. Z kolei monomer XIX może wstąpić w reakcję z donorem wodoru, powodując jego odwodornienie. Ponadto, każdy z monomerów po takim procesie zostaje przekształcony w drugi monomer, co powoduje, że oba związki odgrywają kluczową rolę w cyklu katalitycznym reakcji TH (Schemat 22).



Schemat 22. Mechanizm reakcji przeniesienia wodoru z udziałem katalizatora Shvo.

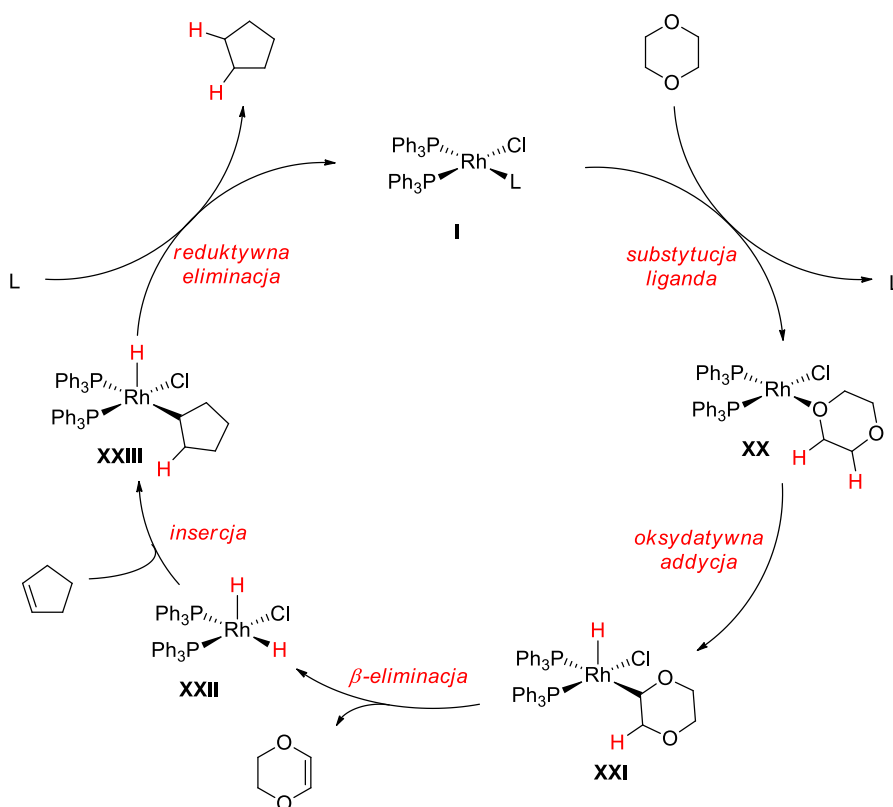
W powyżej przedstawionych przypadkach reakcja przeniesienia wodoru z udziałem związków karbonylowych jest reakcją odwracalną i z teoretycznego punktu widzenia można sobie wyobrazić jej przebieg w przeciwnym kierunku. Naturalnie, ustalanie pewnego stanu równowagi redoks pomiędzy substratami, a produktami wynika z ich stabilności termodynamicznej. Niemniej jednak, sterując w odpowiedni sposób stężeniem substratów można osiągnąć wynik reakcji przesunięty na korzyść pożądaných produktów. W przypadku reakcji przeniesienia wodoru z udziałem olefin trudno mówić o odwracalności tego procesu.

Z kolei w przypadku katalizy heterogennej kwestia mechanizmu jest bardziej skomplikowana, gdyż jest on specyficzny dla konkretnego układu katalitycznego i nie będzie omawiany w niniejszej rozprawie.

1.4.3. Kompleksy metali przejściowych jako katalizatory reakcji TH z udziałem olefin

W związku z tym, że reakcja przeniesienia wodoru z udziałem olefin jest skromnie opisana w literaturze, to natura tego procesu nie została poznana tak wnikliwie jak w przypadku reakcji z udziałem związków karbonylowych. Jednakże niektóre układy katalityczne zostały poznane na tyle dobrze, że możliwe jest przedstawienie ich najbardziej prawdopodobnego mechanizmu.

Dobrym przykładem jest wspomniany już katalizator Wilkinsona I, który został zbadany pod kątem reakcji TH olefin, w której zastosowano 1,4-dioksan jako donor wodoru. Te pionierskie eksperymenty z połowy lat siedemdziesiątych ubiegłego wieku polegały na badaniu wpływu efektu izotopowego na przebieg poszczególnych etapów całego procesu. Wyniki tych badań umożliwiły zaproponowanie mechanizmu reakcji (Schemat 23).

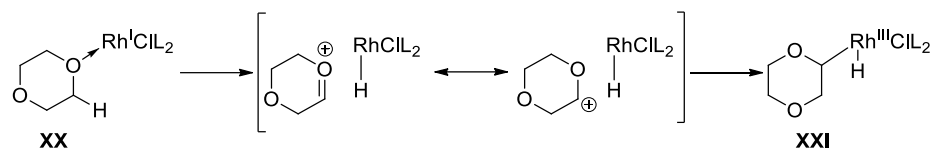


Schemat 23. Mechanizm reakcji przeniesienia wodoru z udziałem cyklopentenu.

Cykl katalityczny rozpoczyna się od wymiany jednego z ligandów kompleksu I na cząsteczkę 1,4-dioksanu w wyniku czego powstaje kompleks XX. Następnie w wyniku oksydatywnej addycji dochodzi do powstania kompleksu XXI posiadającego ligand wodorowy oraz alkilowy. β -Eliminacja wodoru prowadzi do utworzenia diwodorku

XXII oraz uwolnienia cząsteczki 1,4-dioksenu. Kolejno dochodzi do koordynacji i hydrometalowania olefiny. Powstały kompleks XXIII ulega reduktywnej eliminacji z uwolnieniem cząsteczki produktu i wyjściowego kompleksu I, prowadząc do zamknięcia cyklu katalitycznego.

Dodatkowo, badania kinetyczne reakcji obejmujące eksperymenty ze znakowanym izotopowo 1,4-dioksanem wykazały, że oksydacyjna addycja jest procesem najwolniejszym w całej przemianie. Proces dehydrogenacji 1,4-dioksanu rozpoczyna się od jego koordynacji. Utworzenie wiązania koordynacyjnego Rh-O aktywuje cząsteczkę 1,4-dioksanu, co umożliwia transfer anionu wodorkowego do centrum metalicznego. Proces ten jest bardzo podobny do mechanizmu przebiegającego przez monowodorek w wewnętrznej strefie koordynacyjnej z udziałem alkoholi jako donorów wodoru (Schemat 24). Utworzony wodorek rodzaju następnie ulega przegrupowaniu, w wyniku czego powstaje kompleks XXI.

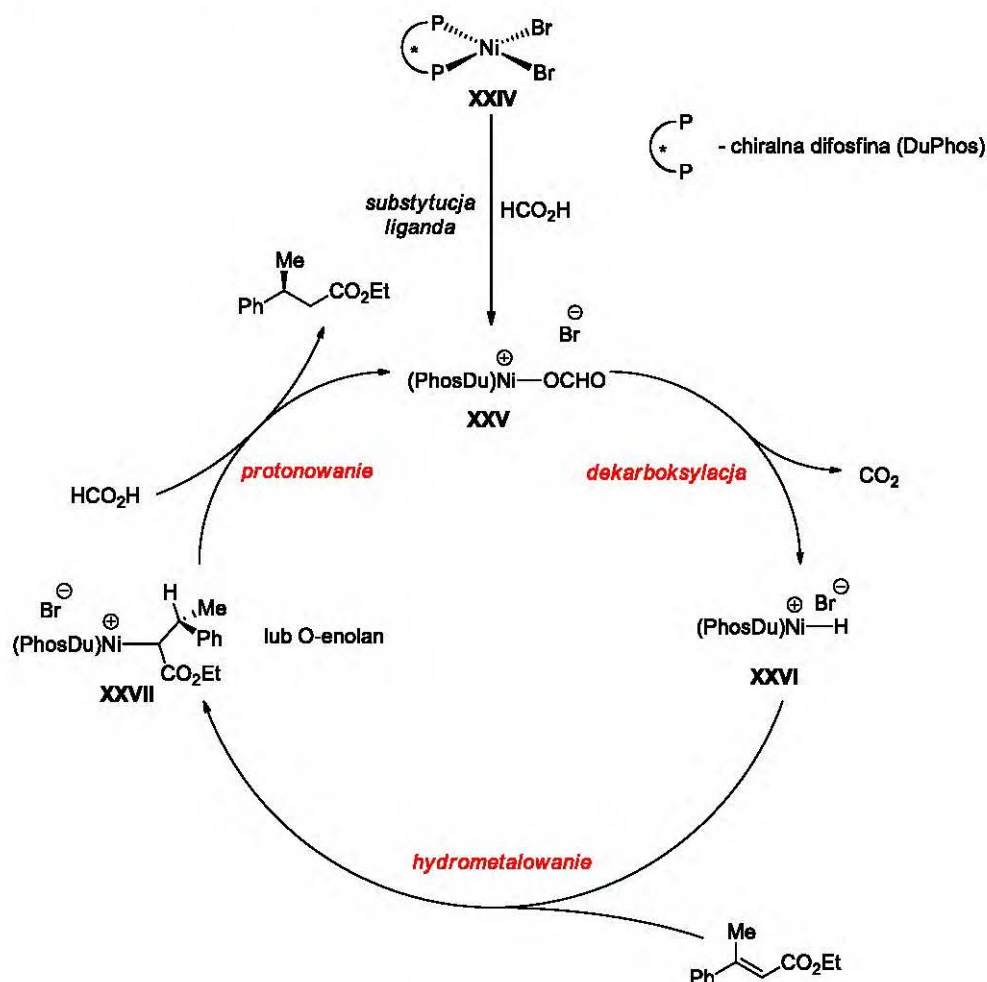


Schemat 24. Koordynacja i oksydacyjna addycja 1,4-dioksanu z udziałem kompleksu rodzaju XX.

Tak jak już wspomniano wcześniej reakcja przeniesienia wodoru jest reakcją równowagową (odwracalną) i w celu przesunięcia stanu równowagi na korzyść pożądanego produktu często używany jest nadmiar donora wodoru. Z tego względu zastosowanie kwasu mrówkowego jako donora wodoru jest bardzo atrakcyjne, gdyż w reakcji z jego udziałem powstaje dwutlenek węgla, który opuszcza środowisko reakcji przesuując stan równowagi reakcji.

Zhou i współpracownicy³⁸ badali reakcję asymetrycznego TH z udziałem α,β -nie-nasyconych związków karbonylowych. Reakcja ta jest katalizowana przez proste kompleksy Ni(II), a jako donora wodoru użyto kwasu mrówkowego. Analiza wyników reakcji ze znakowanym izotopowo kwasem mrówkowym oraz kilka eksperymentów kontrolnych pozwoliło na zaproponowanie mechanizmu (Schemat 25). Cykl katalityczny rozpoczyna się wraz z wymianą jednego z ligandów bromkowych w kompleksie XXIV na anion mrówczanowy. Jednocześnie dochodzi do oddysocjowania drugiego anionu bromkowego, co prowadzi do utworzenia kationowego kompleksu mrówczanu niklu(II) XXV. Następnym etapem jest dekarboksylacja i powstanie kationowego wodorku niklu (II) XXVI. Ten z kolei wstępuje w reakcje hydrometalowania z olefiną tworząc związek przejściowy, którego struktura w dalszym ciągu nie została potwierdzona. Autorzy postulują jednak powstanie kompleksu alkiloniklu XXVII lub O-enolan niklu, który następnie

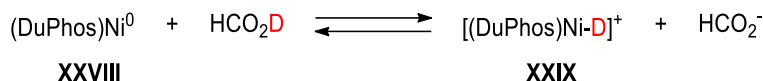
w wyniku działania kwasu mrówkowego ulega protonowaniu uwalniając cząsteczkę produktu i wyjściowy mrówczan niklu XXV.



Schemat 25. Mechanizm reakcji TH katalizowanej przez kompleks Ni(II) z zastosowaniem kwasu mrówkowego jako donora wodoru.

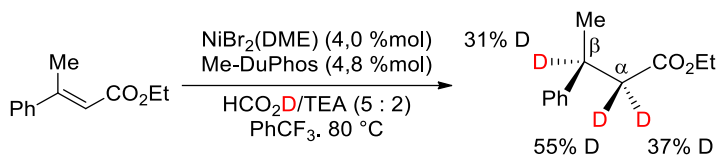
Dodatkowo, autorzy w eksperymencie kontrolnym stwierdzili, że badany przez nich układ katalizacyjny jest nieaktywny w reakcji uwodornienia przy użyciu gazowego wodoru (10 atm.). Wynik ten wyklucza ponad wszelką wątpliwość mechanizm, w którym w pierwszej kolejności kwas mrówkowy ulega degradacji do CO₂ i H₂, po czym ma miejsce katalityczne uwodornienie.

W osobnym eksperymencie polegającym na reakcji TH z udziałem *p*-chloro-β-metylocynamonianu etylu uzyskano produkt niezawierający atomu halogenu w pierścieniu aromatycznym. Autorzy tłumaczą tę niepożądaną reakcję hydrodehalogenowania obecnością w środowisku reakcji kompleksu Ni(0) **XXVIII**, mogącego w warunkach oksydatywnej addycji zerwać wiązanie C-Cl. Obecność kompleksu niklu **XXVIII** na zerowym stopniu utlenienia wytłumaczono istnieniem równowagi, którą udowodniono w kolejnym eksperymencie z HCO₂D (Schemat 26).



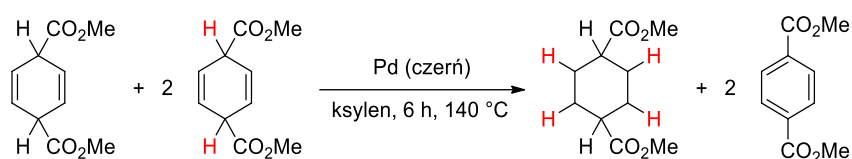
Schemat 26. Równowaga pomiędzy kompleksami XXVIII i XXIX.

Zaproponowany mechanizm reakcji wyraźnie wskazuje, że oba atomy wodoru obecne w cząsteczce donora wodoru posiadają odmienne role. Atom wodoru pochodzący z mrówczanu jest źródłem wodoru i ulega addycji do pozycji β pochodnej cynamonianu. Natomiast oddysocjowany z cząsteczki kwasu mrówkowego H^+ bierze udział jedynie w procesie protonowania, czyli może zostać wprowadzony jedynie do pozycji α cynamonianu. Niemniej jednak, uwzględniając równanie równowagi (Schemat 26), rola H^+ może ulec zmianie, gdyż protonowanie kompleksu niklu(0) XXVIII prowadzi do utworzenia wodoroku niklu(II) XXIX. Hipoteza ta została potwierdzona eksperymentalnie i w wyniku reakcji β -metylocynamonianu etylu z HCO_2D uzyskano produkt posiadający atom deuteru, zarówno w pozycji α jak i β (Schemat 27).

Schemat 27. Eksperyment kontrolny z zastosowaniem HCO_2D w reakcji TH katalizowanej kompleksem niklu.

2. Pionierskie prace nad reakcją TH

Pierwszą opublikowaną reakcję przeniesienia wodoru datuje się na rok 1903, w którym Knoevenagel zaobserwował, że 1,4-dihydrotereftalan dimetylu w obecności czerni palladowej wstępuje w reakcję dysproporcjonowania z utworzeniem tereftalanu dimetylu oraz *cis*-cykloheksylo-1,4-dikarboksylanu dimetylu (Schemat 28).³⁹ W tej przemianie dwie cząsteczki 1,4-dihydrotereftalanu stanowią źródło dwóch cząsteczek wodoru, które następnie ulegają addycji do dwóch wiązań podwójnych obecnych w trzeciej cząsteczce substratu.



Schemat 28. Pierwsza opisana reakcja przeniesienia wodoru.

Braude oraz Linstead⁴⁰ w 1954 roku stworzyli klasyfikację, w której proces transferu cząsteczki wodoru (z ang. *hydrogen transfer*) można podzielić na trzy typy:

- migrację cząsteczki wodoru w obrębie jednej cząsteczki;
- reakcje dysproporcjonowania;
- międzycząsteczkową reakcję odwodornienia/uwodornienia.

Wprawdzie klasyfikacja liczy sobie ponad 60 lat, a od jej opracowania cała dziedzina została znacząco rozwinięta, to wydaje się ona w dalszym ciągu być aktualna. Najczęściej spotykany w literaturze jest trzeci typ, co spowodowało, że z czasem pojawiła się propozycja podziału reakcji przeniesienia wodoru ze względu na rodzaj użytego katalizatora (Diagram 2).⁴¹

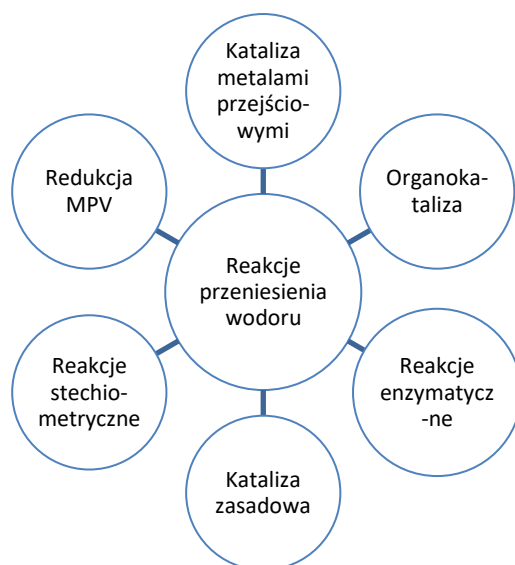


Diagram 2. Podział reakcji przeniesienia wodoru pod względem zastosowanego katalizatora.

2.1. Redukcja Meerweina-Panndorfa-Verley'a (MPV)

Redukcja Meerweina-Panndorfa-Verley'a (MPV) polega na przekształceniu ketonów i aldehydów do odpowiednich alkoholi, a po raz pierwszy została opublikowana niezależnie przez Meerweina⁴² (Tabela 2) oraz Verley'a⁴³ w 1925 roku.

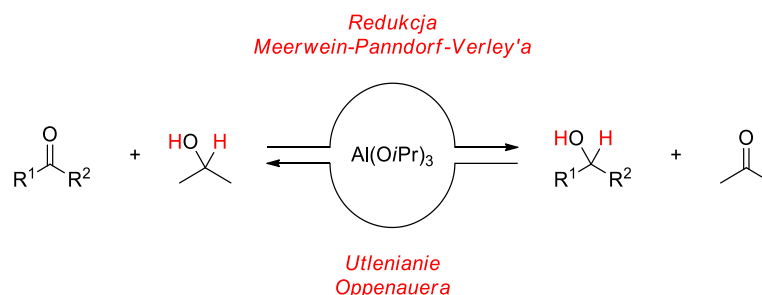
Tabela 2. Wyniki pionierskich prac Meerweina nad reakcją przeniesienia wodoru.

$$\text{R}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2 \xrightarrow[\text{EtOH, } \Delta]{\text{Al(OEt)}_3} \text{R}^1\text{CH}(\text{OH})\text{R}^2$$

L.p.	R ¹	R ²	Wyd. [%]
1	CH ₃ CCl ₂	H	92
2	Cl ₃ C	H	85
3	Br ₃ C	H	69
4 ^a	2-furyl	H	88
5	Cl ₃ C	Ph	68
6	Cl ₃ C	CH ₃	67

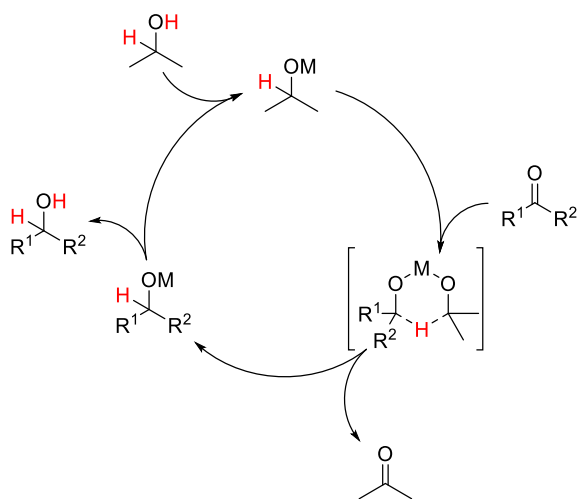
^a reakcja była prowadzona w temperaturze pokojowej przez 5 dni.

W reakcji tej kluczową rolę odgrywa alkohol glinu, pełniący funkcje katalizatora. W reakcji MPV jako donory wodoru stosuje się alkohole pierwszo- lub drugorzędowe, jednak w literaturze najczęściej opisywany jest 2-propanol. Prace badawcze były kontynuowane przez Panndorfa,⁴⁴ natomiast Oppenauer⁴⁵ zaobserwował możliwość odwrócenia przebiegu reakcji, co umożliwiło przeprowadzenie reakcji utleniania alkoholi do związków karbonylowych, używając tanich, niskocząsteczkowych ketonów, np.: acetonu (Schemat 29).



Schemat 29. Utlenianie alkoholi i redukcja ketonów możliwa poprzez reakcję przeniesienia wodoru katalizowana alkoholami glinu.

W reakcji redukcji MPV prowadzonej w warunkach homogenicznej katalizy postuluje się sześcioczłonowy stan przejściowy,⁴⁶ w którym związek karbonylowy oraz alkohol drugorzędowy koordynują do centrum metalicznego (Schemat 30), co w dużym stopniu tłumaczy odwracalność reakcji. Mocne kwasy Lewisa okazały się bardzo dobrymi katalizatorami tego przekształcenia i oprócz katalizatorów homogenicznych opartych na związkach cyrkonu, lantanu, iterbu, skandu i samaru,^{47–49} znane są przykłady zastosowań heterogenicznych katalizatorów.⁵⁰

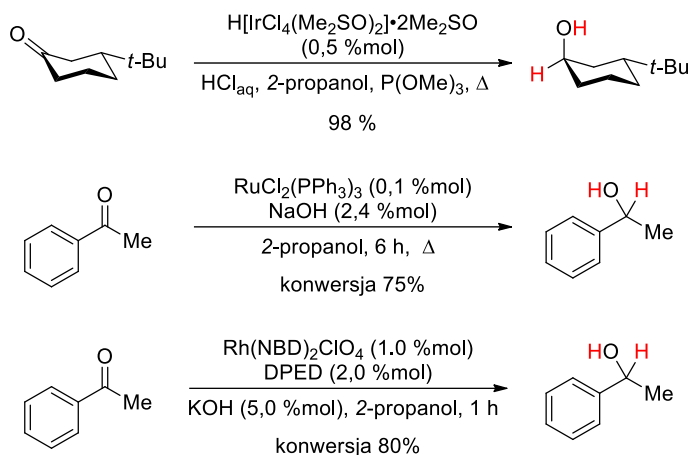


Schemat 30. Postulowany mechanizm transferu wodoru w reakcji MPV, biegnący przez sześcioczłonowy stan przejściowy.

Ogromny sukces redukcji MPV skutkowałam szerokim zastosowaniem w syntezie organicznej. Dostępność reagentów, możliwość regenerowania katalizatora oraz relatywnie wysoka chemoselektywność z pewnością wpłynęły na dużą atrakcyjność tej metody redukcji związków karbonylowych. Niemniej jednak, metoda ta bardzo często wymaga użycia dużego nadmiaru reagentów (reakcja równowagowa), a także stosowania niemalże stechiometrycznych ilości wrażliwego na wilgoć katalizatora.

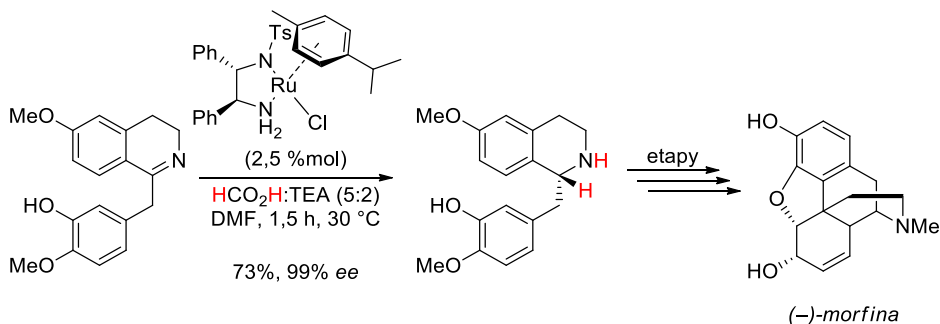
2.2. Kompleksy metali przejściowych jako katalizatory reakcji przeniesienia wodoru z udziałem związków karbonylowych

Od połowy lat sześćdziesiątych ubiegłego wieku dokonano wielu istotnych odkryć przyczyniających się do znacznego rozwoju reakcji przeniesienia wodoru z udziałem związków karbonylowych. Te pionierskie prace opisujące syntezę, określenie struktur chemicznych oraz aktywności w reakcji TH kompleksów irydu,⁵¹ rutenu^{36,52} oraz rodu^{32–35} (Schemat 31) zainspirowały wielu chemików, a wyniki ich badań zostały zestawione w licznych przeglądach literaturowych.^{41,53–56}



Schemat 31. Przykłady aktywności katalitycznej kompleksów Ir, Ru oraz Rh w reakcji przeniesienia wodoru z udziałem ketonów.^{32,36,51}

Pierwsze prace nad asymetryczną reakcją przeniesienia wodoru przypadają na wczesne lata osiemdziesiąte, natomiast najbardziej istotne okazały się badania Noyoriego,^{57–61} który wraz z Knowlsem i Sharplessem, za badania nad syntezą asymetryczną, zostali wyróżnieni Nagrodą Nobla w dziedzinie chemii w 2001 roku. Przez dekady prace nad asymetryczną reakcją przeniesienia wodoru były kontynuowane przez wiele zespołów badawczych, co skutkowało szeregiem zastosowań w syntezie związków chiralnych (Schemat 32).⁴¹



Schemat 32. Przykładowe zastosowanie katalizatora Noyoriego w totalnej syntezie (-)-morfiny.⁶²

2.3. Kompleksy metali przejściowych jako katalizatory reakcji przeniesienia wodoru z udziałem alkenów

O ile reakcja przeniesienia wodoru z udziałem związków posiadających spolaryzowane wiązanie $\text{C}=\text{X}$, umożliwiającą syntezę cennych alkoholi oraz amin, została bardzo wnikliwie zbadana, to redukcja alkenów i alkinów z zastosowaniem tej metodologii jest stosunkowo skromnie opisana w literaturze. Widać to dobrze w proporcji miejsca poświęconego na opisanie obu metod we przytoczonych przeglądach literaturowych.

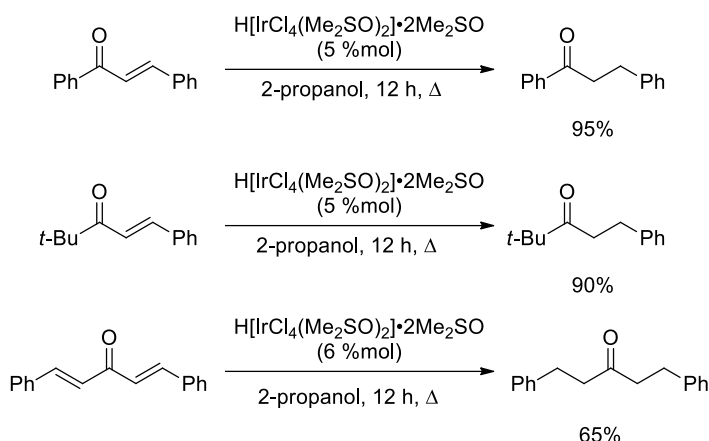
Pierwsze prace związane z reakcją przeniesienia wodoru z udziałem olefin w warunkach katalizy heterogennej, powstały w latach trzydziestych XX wieku. Wspomniane i późniejsze prace dotyczyły głównie redukcji prostych olefin w obecności katalizatorów palladowych z udziałem węglowodorów i alkoholi jako donorów wodoru (Tabela 3). Przedstawione w tabeli badania posiadają ogromną wartość historyczną oraz zwróciły uwagę wielu późniejszych chemików na reakcję przeniesienia wodoru, jednak opracowane w nich procedury nie znajdują już większego zastosowania w syntezie organicznej.

Tabela 3. Pionierskie prace nad heterogenną reakcją przeniesienia wodoru z udziałem olefin.

L.p.	Akceptor	Donor	Katalizator	Produkt redukcji	Wyd. [%]
1		tetralina	Pd/C		100
2		α -felandren	Pd/C		100
3 ^[a]			Pd (czerń)		51
4		tetralina	Pd/C		61
5		3-pentanol	Ni Raney'a		60
6		cykloheksen	Pd (czerń)		70
7		1-p-metnen	Pd/C		81 ^[b]

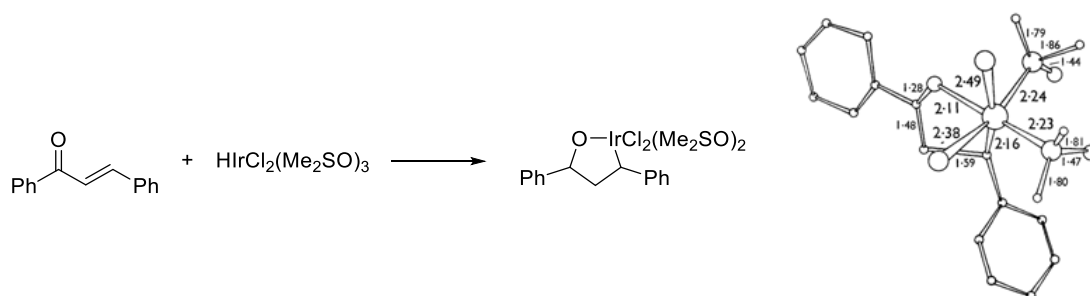
[a] Użyty w reakcji pulegon odgrywał rolę zarówno akceptora i donora wodoru.

Pierwsze istotne badania nad zastosowaniem kompleksów metali przejściowych w reakcji przeniesienia wodoru do olefin w wariacie katalizy homogenicznej zostały opublikowane przez Henbesta i współpracowników.⁶³ Autorzy zaobserwowali, że kompleks irydowy o wzorze $H[IrCl_4(Me_2SO)_2] \cdot 2Me_2SO$, umożliwia efektywne przeprowadzenie redukcji wiązania podwójnego C=C obecnego w wybranych α, β -nienasyconych związkach karbonylowych w obecności 2-propanolu jako donora wodoru (Schemat 33).



Schemat 33. Reakcja przeniesienia wodoru α,β -nienasyconych ketonów z udziałem 2-propanolu w warunkach katalizy homogenicznej.

Ponadto w przypadku prowadzenia reakcji chalconu w obecności stechiometrycznej ilości kompleksu o wzorze sumarycznym $\text{HIrCl}_2(\text{Me}_2\text{SO})_3$ otrzymany został związek metaloorganiczny, którego strukturę autorzy zaproponowali na podstawie analizy widma IR oraz NMR. Kilka lat później Mason⁶⁴ potwierdził budowę chemiczną otrzymanego związku dzięki rentgenograficznej analizie strukturalnej (Schemat 34).



Schemat 34. Reakcja stechiometryczna z udziałem chalconu i kompleksu irydowego.⁶⁴

Rok później w zespole Ugo prowadzono badania mechanistyczne reakcji przeniesienia wodoru do olefin katalizowanej kompleksami rodu. Zbadany został wpływ ligandów fosfinowych na zdolność kompleksów rodu do tworzenia wodorków rodu, a także ich reaktywność w reakcji przeniesienia wodoru z udziałem alkenów.⁶⁵

Pierwsze zastosowanie kwasu mrówkowego do redukcji wiązań podwójnych $\text{C}=\text{C}$ zostało opracowane w grupie Vol'pina.⁶⁶ Autorzy potwierdzili, że wiele kompleksów ruteniu, osmu, rodu, irydu i platyny katalizuje selektywnie uwodornienie terminalnych olefin w obecności kwasu mrówkowego. Zauważyli również, że dodatek mrówczanów metali ziem alkalicznych podwyższa konwersję substratu. Ponadto, sam mrówczanu litu (bez dodatku kwasu mrówkowego) wraz ze śladowymi ilościami wody umożliwia redukcję terminalnych olefin, jednak z umiarkowanymi rezultatami (Tabela 4).

Tabela 4. Wybrane przykłady reakcji przeniesienia wodoru katalizowanej przez kompleksy metali przejściowych z zastosowaniem kwasu mrówkowego i jego soli.⁶⁶

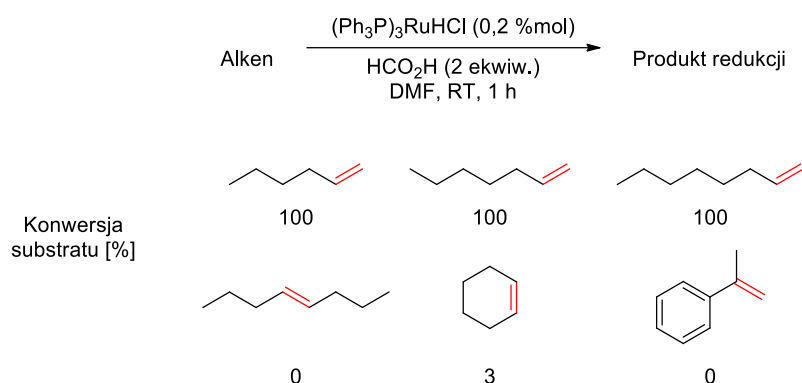
L.p.	Substrat	Produkt	Katalizator ^a	Układ redukujący	Konwersja ^b [%]
1	1-okten	oktan	RuCl ₃ •H ₂ O	HCO ₂ H ^c	14
2	1-okten	oktan	RuCl ₃ •H ₂ O	HCO ₂ H + HCO ₂ Li ^d	60
3	1-okten	oktan	RuCl ₃ •H ₂ O	HCO ₂ Li ^e	55
4	1-okten	oktan	(Ph ₃ P) ₂ Ir(CO)Br	HCO ₂ H ^c	100
5	1-okten	oktan	(Ph ₃ P) ₃ RhCl	HCO ₂ H ^c	2
6	1-okten	oktan	(Ph ₃ P) ₃ RhCl	HCO ₂ H + HCO ₂ Li ^d	100
7	1-okten	oktan	(Ph ₃ P) ₃ RhCl	HCO ₂ Li ^c	n.d.
8	cykloheksen	cykloheksan	(Ph ₃ P) ₃ RhCl	HCO ₂ H ^c	8
9	cykloheksen	cykloheksan	(Ph ₃ P) ₃ RhCl	HCO ₂ H + HCO ₂ Li ^d	58

Reakcje prowadzono w temperaturze 100 °C w DMF przez 3 h; ^a Użyto 3,3 %mol katalizatora; ^b Określono na podstawie GC; ^c Stosunek olefiny : HCO₂H wynosi 30:100; ^d Stosunek olefiny : HCO₂Li : HCO₂Li wynosi 30:100:30; ^e Stosunek olefiny : HCO₂Li wynosi 1:2.

Dwa lata później zespół Vol'pina⁶⁷ zauważył, że (Ph₃P)₃RuHCl jest efektywnym promotorem reakcji rozkładu kwasu mrówkowego do wodoru i dwutlenku węgla. Dodatkowo, w obecności 1-alkenów szybkość reakcji rozkładu HCO₂H jest znacząco zmniejszona, natomiast obecność dwu- lub trójpodstawionych olefin nie ma wpływu na jej szybkość. Wykluczono możliwość, w której powstający z rozkładu HCO₂H wodór wstępuje w reakcję olefiną na zasadzie klasycznego uwodornienia. Osobny eksperyment wykazał, że badany kompleks nie wykazuje takiej aktywności katalitycznej. Eksperyment z zastosowaniem DCO₂H i 1-oktenu pozwolił na otrzymanie deuterooktanu (co udowodniono za pomocą spektrometrii mas) oraz potwierdził rolę kwasu mrówkowego w omawianej przemianie. Dodatkowo, autorzy zauważyli, że przy niedomiarze kwasu

mrówkowego kompleks $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuHCl}$ katalizuje reakcję izomeryzacji terminalnych alkenów.

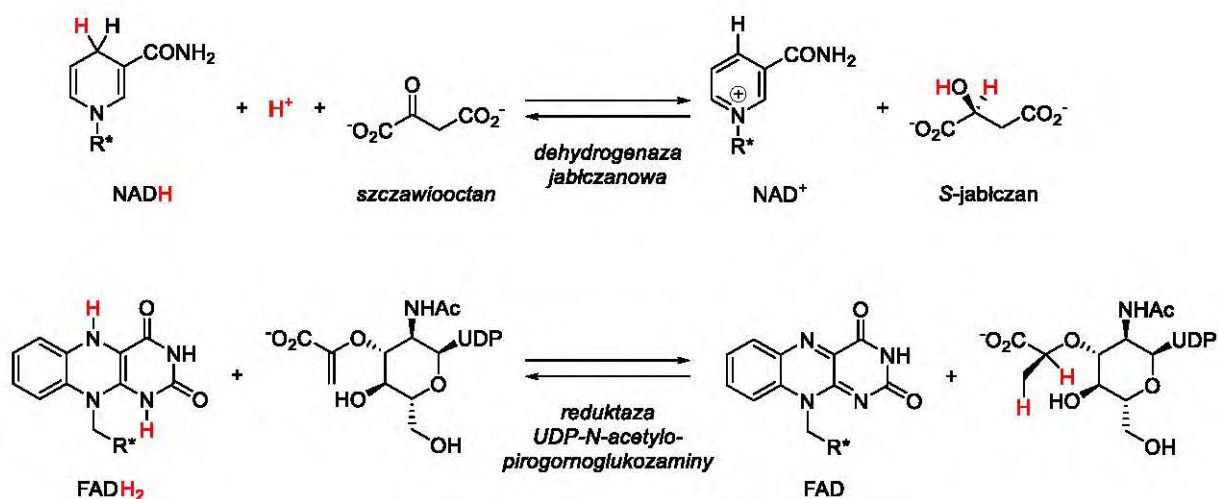
Chociaż otrzymane przez rosyjskich chemików rezultaty pozwalają na wyciągnięcie kilku ciekawych wniosków, to wskazują na ograniczoną stosowalność tej metodologii jedynie do terminalnych alkenów (Schemat 35).^{36,37}



Schemat 35. Zastosowanie kwasu mrówkowego jako donora wodoru w reakcji przeniesienia wodoru z udziałem prostych olefin.

2.4. Organokatalityczna reakcja TH

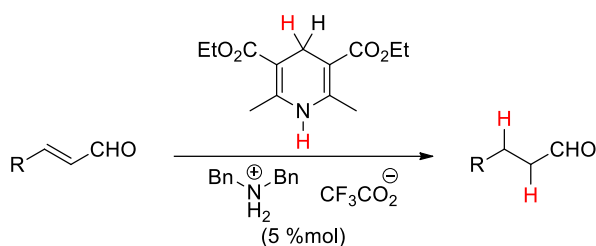
Wysoka cena, duża toksyczność oraz trudności związane z efektywnym usunięciem związków metali przejściowych z finalnego produktu często wykluczają zastosowanie ich kompleksów jako katalizatorów w syntezie produktów leczniczych, stosowanych zarówno u ludzi i w celach weterynaryjnych. Restrykcyjne limity stężeń poszczególnych metali w produktach leczniczych ogłoszone przez Europejską Agencję Leków (z ang. *European Medical Agency*, EMA) i Agencję Żywności i Leków (z ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zachęciły wielu badaczy do poszukiwania alternatywnych metod katalitycznej reakcji przeniesienia wodoru. Inspiracją, jak to często bywa, okazała się natura, która za pomocą organicznych kofaktorów takich jak dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (NADH) lub dinukleotyd flawinoadeninowy (FADH_2) przeprowadza reakcje utleniania i redukcji w wielu procesach enzymatycznych (Schemat 36).



Schemat 36. Przykłady reakcji enzymatycznej redukcji z użyciem kofaktorów NADH oraz FADH₂.

Łatwo dostępne syntetycznie 1,4-dihydropirydyny, znane jako estry Hantzsch, dzięki analogicznej strukturze chemicznej do NADH stały się bardzo popularnymi donorami wodoru i znalazły szerokie zastosowanie w reakcji redukcji wiązań wielokrotnych C=C, C=O oraz C=N.⁶⁸ Reakcje przeniesienia wodoru z udziałem estrów Hantzsch najczęściej przebiegają znacznie szybciej w obecności organokatalizatorów. Na szczególną uwagę zasługują prace związane z asymetrycznym wariantem tej metodologii. Pomimo wielu zalet, procesy angażujące estry Hantzsch jako donory wodoru charakteryzuje się bardzo niską ekonomią atomową, a także koniecznością oddzielania produktu ubocznego (odpowiedniej pirydyny) powstającego w ilościach stechiometrycznych.

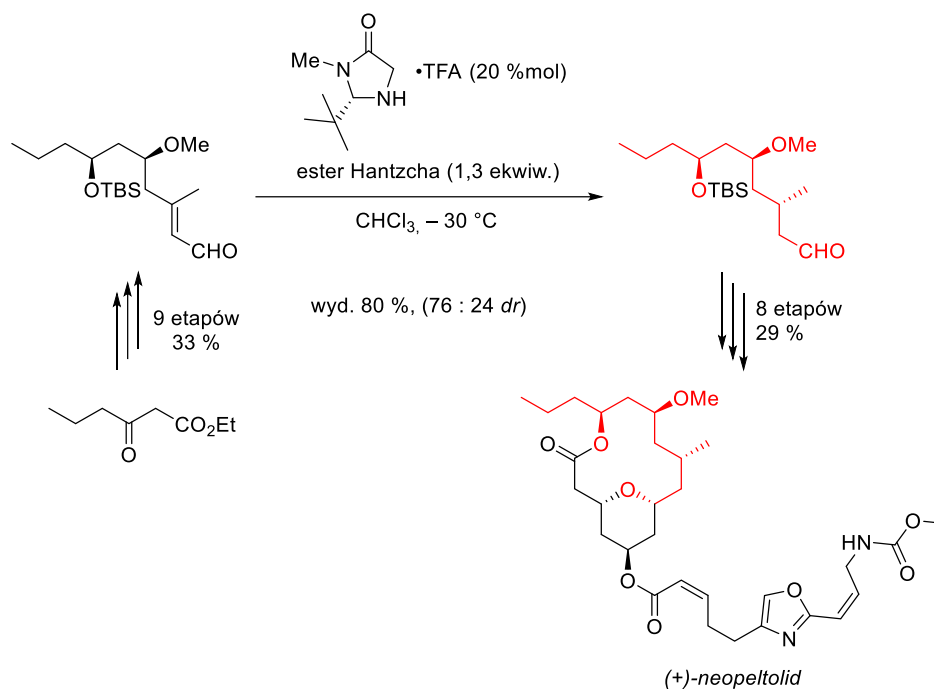
List i współpracownicy⁶⁹ opracowali pierwszą organokatalityczną metodę redukcji olefin bez użycia związków metali z zastosowaniem estrów Hantzsch jako źródła wodoru. Proste sole amoniowe drugorzędowych amin okazały się bardzo efektywnymi promotorami reakcji 1,4-redukcji β-podstawionych oraz β,β-dwupodstawionych enali umożliwiając otrzymanie odpowiednich alifatycznych aldehydów z wysokimi wydajnościami. Autorzy postulują, że cykl katalityczny przebiega przez odwracalne utworzenie kationu iminiowego, co umożliwia obniżenie energii orbitalu LUMO substratu i efektywny przebieg reakcji przeniesienia wodoru z cząsteczki dihydropirydyny. Ponadto, metoda ta jest wysoce chemoselektywna na co wskazują wybrane przykłady przedstawione poniżej (Tabela 5).

Tabela 5. Reakcja TH α,β -nienasyconych aldehydów z zastosowaniem esteru Hantzscha jako donora wodoru

L.p. ^a	Substrat	Produkt	Wydajność ^b [%]
1			96
2			93
3			92
4			90
5			86 ^{c, d}
6			92

^a Reakcję prowadzono 5-6 h w temperaturze pokojowej w THF; ^b Podano wydajność wyizolowanego produktu; ^c Reakcję prowadzono 15 h; ^d Podano wydajność GC.

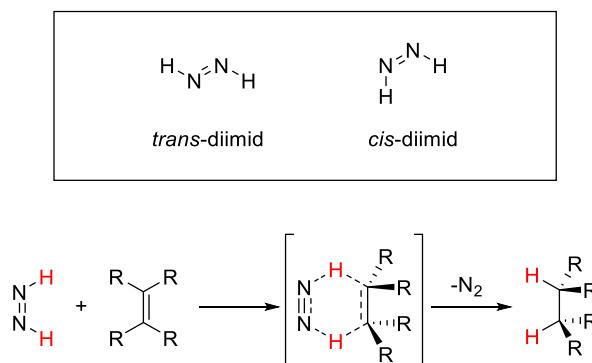
Co ciekawe, zastosowanie soli chiralnej aminy drugorzędowej umożliwiło przeprowadzenie tej reakcji w wariacie asymetrycznym z wysoką stereoselektywnością. W tym samym czasie MacMillan i współpracownicy⁷⁰ opublikowali podobną strategię asymetrycznej redukcji α,β -nienasyconych aldehydów z zastosowaniem estrów Hantzscha. Następnie opracowana metoda została zastosowana w syntezie totalnej makrocyclicznego (+)-neopeltolidu (Schemat 37).⁷¹



Schemat 37. Zastosowanie organokatalitycznej reakcji TH w syntezie totalnej (+)-neopeltolidu.

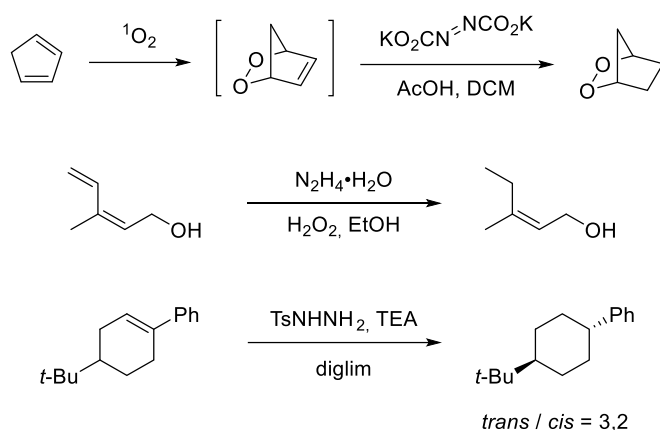
2.5. Układy niekatalityczne

W 1929 roku Voríšek⁷² przeprowadził reakcję redukcji kwasu oleinowego w obecności hydrazyny w warunkach aerobowych bez udziału jakiegokolwiek katalizatora. Dopiero wiele lat później zrozumiano, że bezpośrednim reduktorem olefiny był diimid powstający w niewielkich ilościach wyniku reakcji hydrazyny z tlenem z powietrza. Diimid jest prostym i stosunkowo nietrwałym związkiem azotu i wodoru występujący w postaci dwóch izomerów geometrycznych (*cis*- i *trans*-). Warto zaznaczyć, że w obecności olefin jedynie izomer *cis* wstępuje w reakcję przeniesienia wodoru, w wyniku której powstaje cząsteczkowy azot (Schemat 38).⁷³



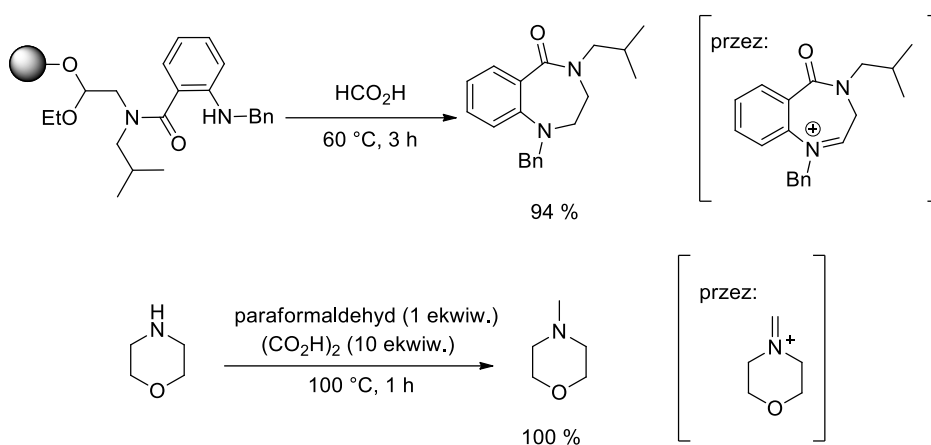
Schemat 38. Izomeria diimidu oraz reakcja TH olefin z jego udziałem.

Ponadto, reakcje redukcji olefin z udziałem diimidu można przeprowadzać w obecności takich wrażliwych ugrupowań jak nadtlennokowe O–O,⁷⁴ disulfidowe S–S,⁷⁵ a także układów posiadających wiązanie N–O. Pomimo to, duża niestabilność i trudności w przechowywaniu diimidu wykluczyły jego zastosowanie w syntezie organicznej z wyjątkiem kilku przykładów w literaturze, gdzie jest on generowany *in situ* w wyniku acydolizy azadimrówczanu potasu,⁷⁴ utleniania hydrazyny tlenem lub wodą utlenioną,⁷⁶ czy reakcji rozkładu hydrazynu kwasu *p*-toluenosulfonowego za pomocą zasady⁷⁷ (Schemat 39). Interesującym wariantem jest prowadzenie reakcji generowania diimidu oraz samej redukcji olefiny w reaktorze przepływowym.⁷⁸



Schemat 39. Metody generowania *in situ* diimidu w reakcji TH.

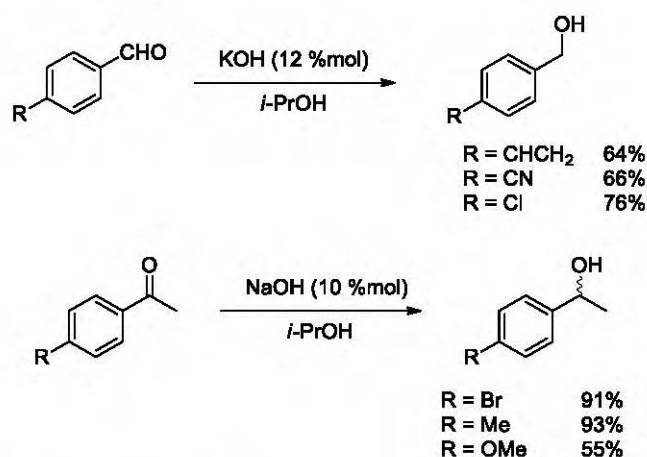
Warto także wspomnieć o stechiometrycznych reakcjach Leuckarta-Wallacha oraz Eschweilera-Clarkea. Polegają one odpowiednio na redukcyjnym aminowaniu związków karbonylowych z użyciem mrówczanu amonu oraz metylowaniu pierwszo- lub drugorzędowych amin za pomocą formaldehydu i kwasu mrówkowego. Obie reakcje są już dobrze poznane, ale w dalszym ciągu powstają prace poszerzające zakres ich stosowania (Schemat 40).^{79,80}



Schemat 40. Reakcja Leuckarta-Wallacha na złożu stałym jako nowa metoda syntezy tetrahydro-1,4-benzodiazepin-5-onów oraz metylowanie Eschweilera-Clark'a bez użycia rozpuszczalników.

Co ciekawe, reakcja przeniesienia wodoru typu MVP przebiega również bez żadnego katalizatora jednak w bardzo wysokich temperaturach.^{81,82} Znana jest również niekatalityczna metoda redukcji ketonów i aldehydów prowadzona w 2-propanolu w stanie nadkrytycznym.⁸³

Prace Varma⁸⁴ i Ouali⁸⁵ wskazują jednoznacznie, że dodatek KOH lub NaOH w sposób znaczący obniża temperaturę wymaganą do przeprowadzenia reakcji MPV. W porównaniu z zastosowaniem kompleksów metali przejściowych, metoda ta jest tania i mało toksyczną alternatywą redukcji związków karbonylowych, niestety posiadająca wąski zakres zastosowania. Autorzy obu prac uzyskali produkty reakcji redukcji prostych związków karbonylowych posiadających protony w pozycji α z akceptowalnymi wydajnościami (Schemat 41). Tylko w niektórych przypadkach obserwowano powstawanie niepożądanych produktów reakcji aldolowej.



Schemat 41. Reakcja redukcji MPV katalizowana przez wodorotlenki potasu i sodu.

3. Reakcje redukcji w warunkach przeniesienia wodoru

Wzrastająca z roku na rok liczba publikacji, poruszająca tematykę reakcji przeniesienia wodoru sugeruje rosnące zainteresowanie zastosowaniem tej przemiany w syntezie organicznej. Co więcej, materiał badawczy jest na tyle obszerny, że trudno byłoby zebrać wszystkie najistotniejsze prace w jednym rozdziale niniejszej rozprawy. Poniżej przedstawiono i opisano wybrane prace z ostatniego dwudziestolecia z szczególnym uwzględnieniem:

- reakcji TH z udziałem olefin,
- reakcji TH z zastosowaniem kwasu mrówkowego,
- reakcji TH katalizowanych kompleksami na bazie rutenu,
- reakcje hydrogenolizy w warunkach reakcji TH.

3.1. Reakcja przeniesienia wodoru z udziałem olefin

Reakcja przeniesienia wodoru stanowi atrakcyjną alternatywą metodę redukcji związków nienasyconych do reakcji katalitycznego uwodornienia z użyciem wodoru lub redukcji wrażliwymi na wilgoć wodorkami metali. Jednak literatura związana z reakcją TH w większości ogranicza się do redukcji związków posiadających spolaryzowane wiązanie węgiel-heteroatom $C=X$. Liczba przykładów związanych z redukcją wiązań wielokrotnych węgiel-węgiel stanowi jedynie skromną część prac opisujących badania reakcji TH, a bardzo często zakres stosowania ograniczony jest do substratów posiadających zaktywowane grupami elektronoakceptorowymi wiązanie podwójne $C=C$. Pomimo tego, w ciągu ostatnich dwóch dekad powstało kilka ciekawych prac i wydaje się, że eksploracja tej gałęzi metod redukcji pozostaje kwestią otwartą. Oprócz metod przedstawionych poniżej, na szczególną uwagę zasługują również prace Nolana,⁸⁶ Brunela^{87,87} oraz Peesa.⁸⁸

Berke i Dong⁸⁹ opublikowali metodę redukcji prostych olefin w warunkach alkoholizy adduktów aminoboranów z udziałem katalizatora $[ReBr_2(NO)(MeCN)(PTA)_2]$. Dodatkowo, autorzy zauważyli, że dodatek *tert*-butanolanu potasu w znacznym stopniu przyspiesza reakcję przeniesienia wodoru pozwalając na osiągnięcie parametru TOF o wartości 396 h^{-1} . W pierwszej części badań zoptymalizowany został układ redukujący i przetestowano addukty boranu z różnymi aminami. Celem było znalezienie kompleksu aminoboranu o optymalnej trwałości, na tyle wysokiej, aby uniknąć bezproduktywnej

alkoholizy oraz wystarczająco wysokiej reaktywności niezbędnej do efektywnego przebiegu reakcji TH. Chociaż opracowana metodologia ogranicza się do wydajnej redukcji terminalnych olefin, użyty kompleks renu charakteryzuje się wysoką aktywnością katalityczną i umożliwia przeprowadzenie tej reakcji w bardzo łagodnych warunkach (Tabela 6).

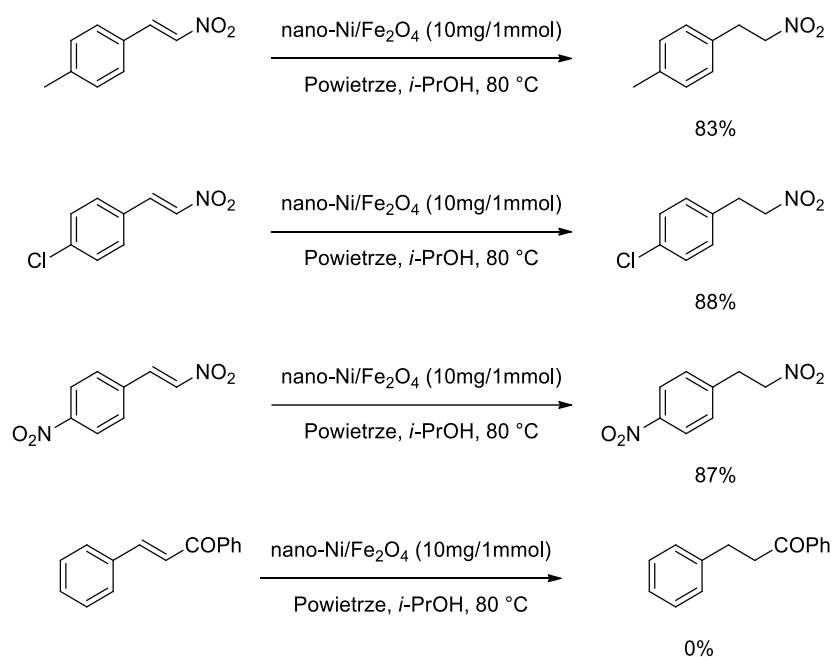
Tablica 6. Reakcja TH wybranych olefin katalizowana $[ReBr_2(NO)(MeCN)(PTA)_2]$.

L.p.	Substrat	Czas [h]	Wyd. [%]
1	1-okten	3	99
2	2-chlorostyren	32	98
3	4-nitrostyren	19	99
4	2-winylopirydyna	27	98

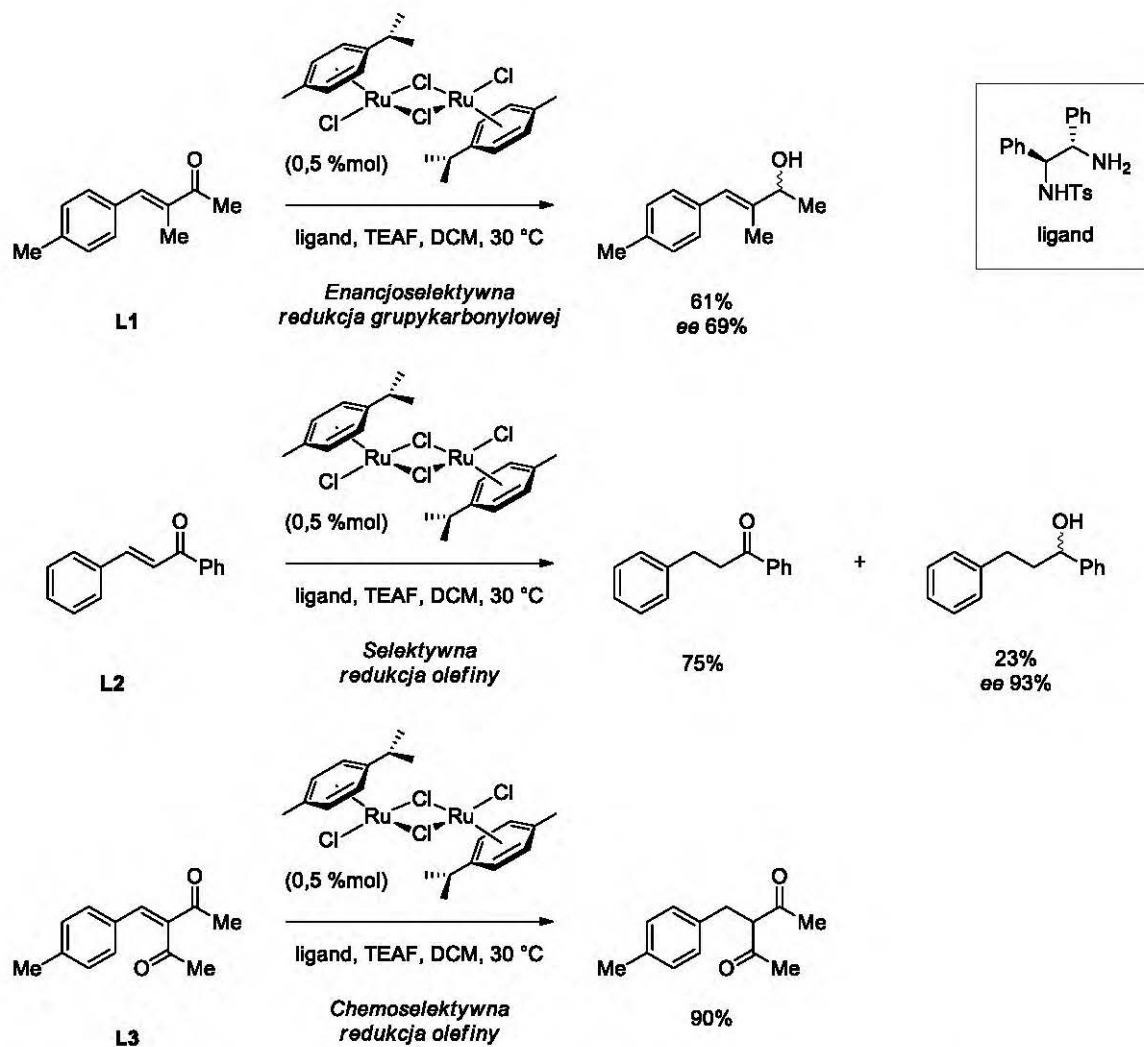
Warunki reakcji: Olefina (1,0 ekwiw.), Me_2NH-BH_3 (0,5 ekwiw.), [Re] (1 %mol); EtOH, 70 °C. PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantan.

Zastosowanie katalizatorów heterogennych umożliwia proste oddzielenie katalizatora od mieszaniny poreakcyjnej, a także ewentualne użycie go w kolejnych cyklach. Obniża to koszty oprowadzenia procesu, a także minimalizuje lub całkowicie eliminuje problem utylizacji niebezpiecznych mediów reakcji zawierających pozostałości po toksycznym dla środowiska katalizatorze.

Ciekawym przykładem zastosowania heterogennej katalizy jest praca Banerjee,⁹⁰ w której zastosowano nanocząstki Ni/Fe_2O_4 oraz 2-propanol do redukcji alkenów i alkinów. Warto zaznaczyć, że przedstawiony przez autorów protokół nie wymaga stosowania ligandów, dodatku zasady, a tym bardziej cenniejszych związków metali takich jak ruten czy pallad. Dodatkowo reakcja przebiega bez tworzenia produktów ubocznych, w łagodnych warunkach, bez konieczności stosowania atmosfery gazu obojętnej. Co więcej, katalizator posiada właściwości magnetyczne, przez co może być oddzielony od mieszaniny reakcyjnej przy użyciu magnesu i użyty ponownie nawet do ośmiu razy (po ósmym cyklu zaobserwowano jedynie dziesięcioprocentowy spadek wydajności produktu). Pomimo, że metoda ta toleruje obecność takich grup funkcyjnych jak Cl^- czy NO_2^- , to przedstawione w pracy przykłady ograniczone są głównie do redukcji pochodnych β -nitrostyrenu. Wskazuje to na wąskie spektrum zastosowania, a sami autorzy podkreślają, że analogiczne związki takie jak cynamonian metylu i chalkon nie ulegają redukcji w opisanych warunkach (Schemat 42).

Schemat 42. Heterogeniczna reakcja TH pochodnych β -nitrostyrenu.

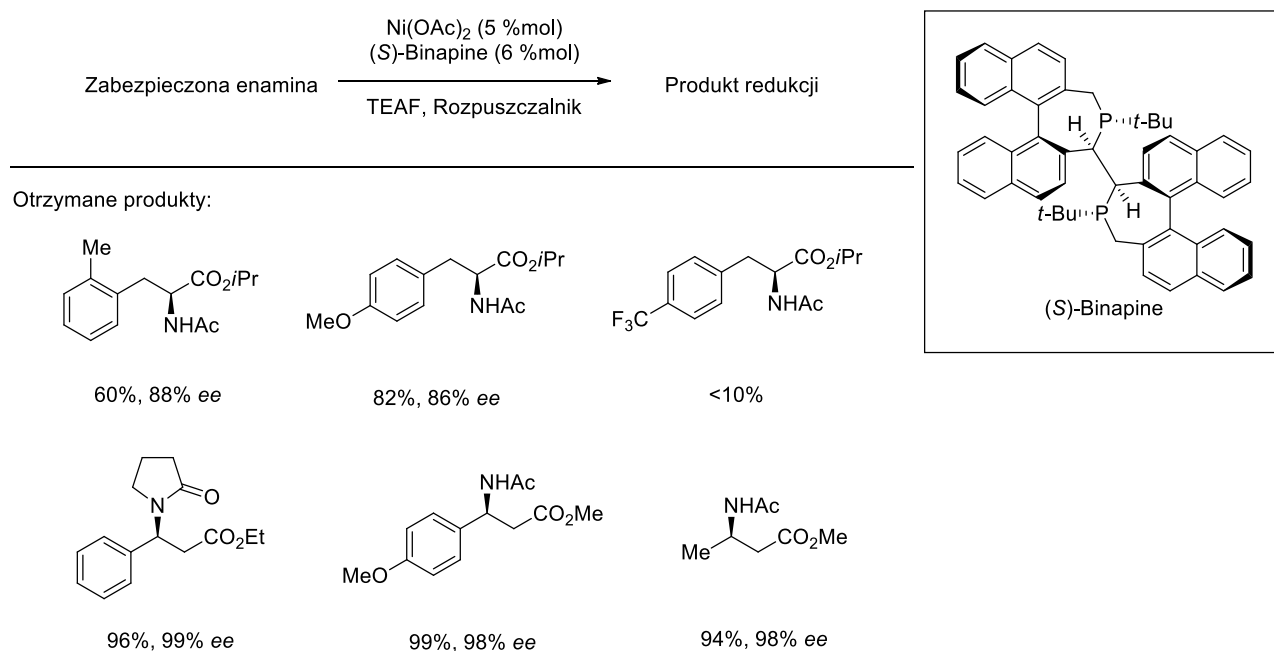
Deng i współpracownicy⁹¹ zauważali zmianę chemoselektywności reakcji przeniesienia wodoru w zależności od charakteru elektronowego wiązania podwójnego C=C substratu. W przypadku enonu L1 autorzy obserwowali jedynie redukcję grupy karbonylowej. Ponadto, zastosowania chiralnego liganda umożliwiło otrzymanie chiralnego alkoholu typu allilowego z przeciętnym nadmiarem enancjomerycznym. Gdy jako substratu użyto chalkonu (L2), głównym produktem był odpowiedni keton wraz z nieznaczną ilością nasyconego alkoholu. Autorzy postulują, że zmiana chemoselektywności z C=O na C=C, wynika z aktywacji wiązania podwójnego węgiel-węgiel. Podstawienie wiązania podwójnego kolejną grupą elektronoakceptorową umożliwiło przeprowadzenie chmoselektywnej redukcji związku L3, co wpasowało się w hipotezę autorów publikacji (Schemat 43).



Schemat 43. Wpływ charakteru elektronowego wiązania podwójnego C=C na chemoselektywność reakcji TH.

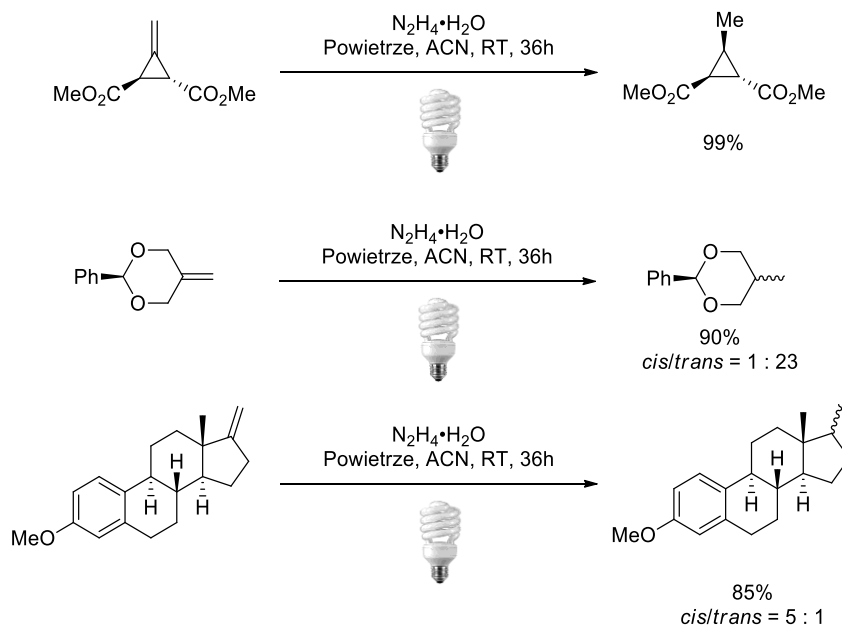
W wyniku badań prowadzonych nad optymalizacją warunków reakcji znaleziony został układ katalityczny pozwalający na asymetryczną redukcję α,α -dicyjanoalkenów z wysoką enancjoselektywnością (do 89% ee).

Alternatywę dla użycia drogich i toksycznych związków metali przejściowych zaproponowali Zhou *et al.*,⁹² przedstawiając skuteczną metodę otrzymywania pochodnych chiralnych α - lub β -aminokwasów. Zastosowanie katalitycznej ilości octanu niklu, chiralnych ligandów bifosfinowych i mieszaniny azeotropowej TEAF umożliwiło efektywną redukcję odpowiednich enamin (Schemat 44).



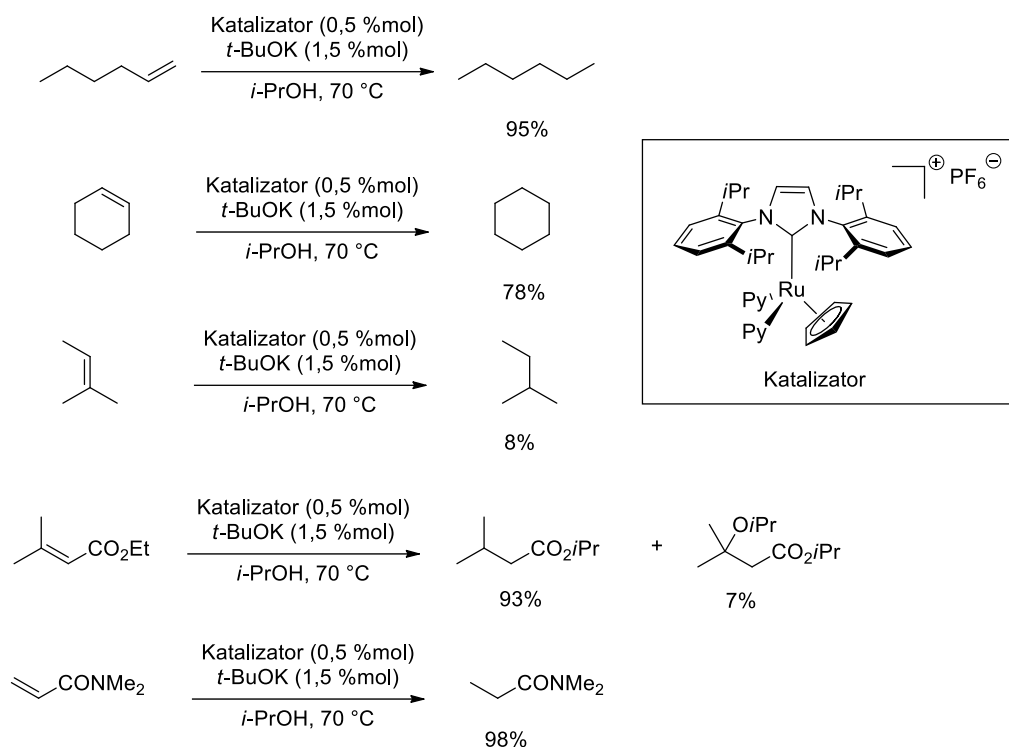
Schemat 44. Asymetryczna reakcja TH z udziałem enamin z zastosowaniem TEAF jako donora wodoru. W reakcji otrzymywania pochodnych α -aminokwasów użyto 1,4-dioksanu, a β -aminokwasów PhCF_3 jako rozpuszczalnika.

Bardzo interesującym przykładem redukcji olefin jest fotokatalityczna reakcja przeniesienia wodoru z udziałem wodzianu hydrazyny.⁹³ Bezpośrednim reduktorem jest *cis*-diimid, który wraz ze swoim izomerem geometrycznym występuje w niskich stężeniach w zawierających tlen roztworach hydrazyny (Schemat 45). Efektywne przeprowadzenie reakcji przeniesienia wodoru umożliwia fotoindukowana światłem UVA domowej świetlówki CFL izomeryzacja termodynamicznego produktu utleniania hydrazyny, *trans*-diimidu, do reaktywnej formy *cis*.



Schemat 45. Reakcja TH olefin z udziałem generowanego *in situ* na świetle *cis*-diimidu.

Nikonov i Hung Mai²⁵ zbadali reakcję przeniesienia wodoru z udziałem olefin katalizowaną przez kationowy kompleks rutenu posiadający ligand NHC. Wykazano, że ten układ katalityczny, w obecności zasady z użyciem 2-propanolu jako donora wodoru, pozwala na wydajne otrzymanie produktów redukcji alkenów posiadających mono- i dwupodstawione wiązanie podwójne. Również w przypadku olefin ubogich w elektrony (α,β -nienasyconych estrów, amidów i kwasów) opracowana metodologia okazała się efektywna. Dodatkowo, możliwa była również redukcja α,β -nienasyconego estru posiadającego trójpodstawione wiązanie podwójne C=C (Schemat 46).



Schemat 46. Reakcja TH wybranych olefin katalizowana kompleksem rutenu posiadającym ligand NHC.

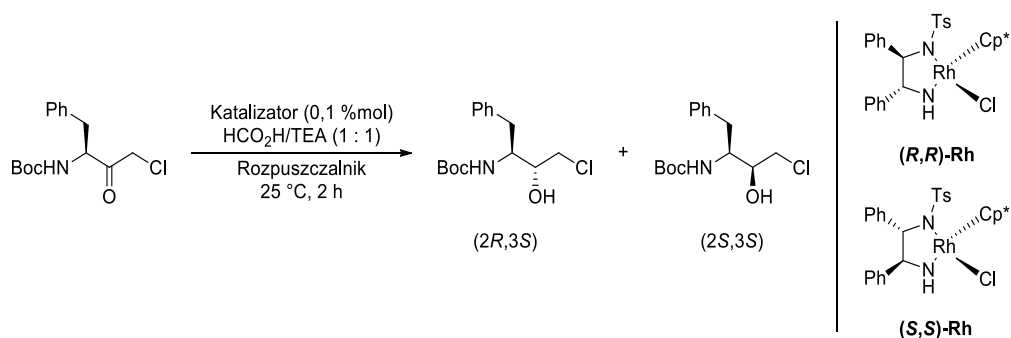
Niestety, w niektórych przypadkach autorzy obserwowali powstawanie eteru izopropylowego – produktu addycji Michaela. Dodatkowo, w reakcjach z udziałem estrów i kwasów zauważono odpowiednio przebieg niepożądaną reakcji transestryfikacji i estryfikacji. Opracowana metoda charakteryzuje się jednak szerokim spektrum stosowalności, dlatego została zastosowana również do redukcji nitryli, związków heterocyklicznych oraz imin.

3.2. Zastosowanie kwasu mrówkowego w reakcji przeniesienia wodoru

Kwas mrówkowy i jego sole są bardzo atrakcyjnymi donorami wodoru. Kwas mrówkowy posiada niską masę molową, dzięki czemu procesy redukcji z jego użyciem charakteryzują się wysoką ekonomią atomową. W formie wolnej lub azeotropu z trietyloaminą (TEAF) występuje w postaci ciekłej, a jego proste sole (amonu lub z metalami ziem alkalicznych) są krystalicznymi ciałami stałymi, dzięki czemu użycie jego pochodnych w reakcji jest proste, bezpieczne i nie wymaga specjalistycznego wyposażenia laboratoryjnego. Dodatkowo, należy podkreślić, że produkt jego utleniania (CO₂) jest gazem, który opuszcza środowisko reakcji.

Ikariya *et al.*⁹⁴ przedstawił diastereoselektywną reakcję przeniesienia wodoru z udziałem alifatycznych ketonów używając mieszaniny kwasu mrówkowego i trietyloaminy (1:1) jako źródła wodoru (Tabela 7).

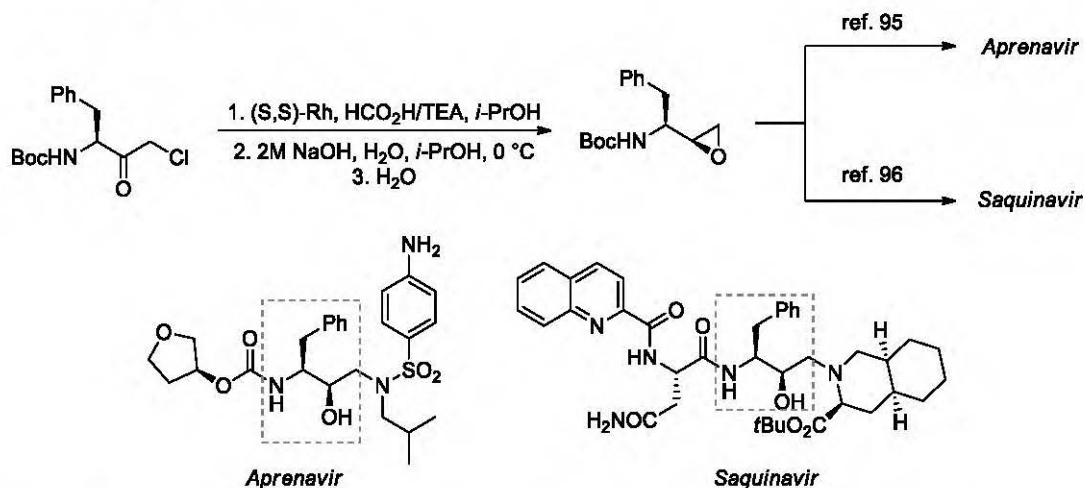
Tabela 7. Asymetryczna reakcja TH z zastosowaniem mieszaniny HCO₂H/TEA jako źródła wodoru.



Rozpuszczalnik	(<i>R,R</i>)-Rh	(<i>S,S</i>)-Rh
	(<i>2R,3S</i>) : (<i>2S,3S</i>)	(<i>2R,3S</i>) : (<i>2S,3S</i>)
EtOAc	90:10	10:90
Toluen	89:11	11:89
DCM	87:13	10:90
<i>i</i> -PrOH	90:10	11:89

Badania potwierdziły, że budowa podstawników obecnych w substratach, a także rodzaj użytego rozpuszczalnika w niewielkim stopniu wpływają na stereoselektywność reakcji. Reakcję prowadzono w obecności chiralnych kompleksów rodu, będących enancjomerami, a wynik reakcji TH z ich użyciem wskazały, że kontrola chiralności powstającego centrum stereogenicznego zależy głównie od konfiguracji liganda.

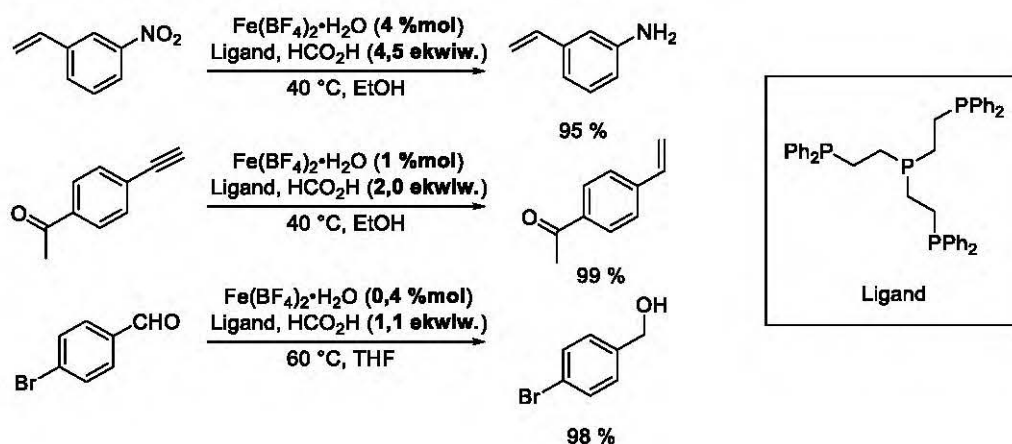
Dodatkowo, uzyskany produkt redukcji posłużył jako kluczowy prekursor w syntezie inhibitorów proteazy HIV-1.^{95,96}



Schemat 47. Zastosowanie reakcji TH w syntezie prekursora dwóch ważnych inhibitorów proteazy HIV-1.

Beller⁹⁷ zaproponował warunki reakcji TH nitroarenów do odpowiednich anilin katalizowanej przez proste związki żelaza w obecności liganda fosfinowego oraz kwasu mrówkowego jako donora wodoru. Metoda ta jest wyjątkowo interesująca, gdyż stanowi bardzo rzadki przykład reakcji TH bez użycia zasady. Wyniki dalszych badań nad zakresem i ograniczeniami opracowanej metodologii potwierdziły jej wysoką chemoselektywność i tolerancję takich ugrupowań jak halogenki arylowe, ketony, estry oraz olefiny.

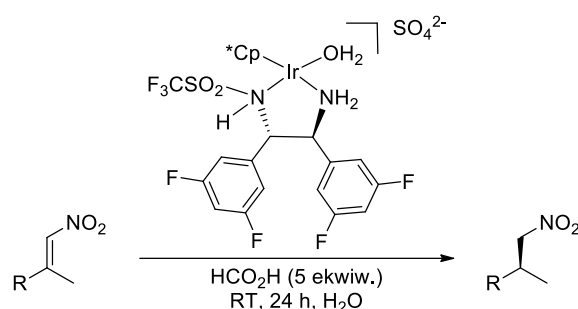
W grupie Bellera kontynuowano badania nad wspomnianą metodologią i udowodniono, że terminalne alkinyl⁹⁸ oraz aldehydy⁹⁹ również mogą być wykorzystane jako substraty reakcji TH. Należy podkreślić, że do redukcji tych trzech grup związków zastosowano ten sam układ katalityczny, który we wszystkich przypadkach był równie efektywny (Schemat 48).



Schemat 48. Zastosowanie kwasu mrówkowego w katalizowanej kompleksami żelaza reakcji TH nitroarenów, terminalnych alkinów oraz aldehydów.

Kolejnym interesującym przykładem zastosowania kwasu mrówkowego w reakcji TH jest opracowana w grupie Carreiry¹⁰⁰ enancjoselektywna redukcja nitro alkenów katalizowana kompleksem irydowym. Badaną reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej w wodzie z dostępem powietrza, co jest istotną zaletą tej metody, gdyż znacznie upraszcza procedurę reakcji. Z drugiej strony rozpuszczalność niektórych substratów w przedstawionym układzie jest ograniczona. Niemniej jednak, autorzy po uprzednim znalezieniu najaktywniejszego katalizatora i optymalizacji warunków reakcji zastosowali swoją metodę do redukcji szeregu β,β -dipodstawionych nitroalkenów (Tabela 8).

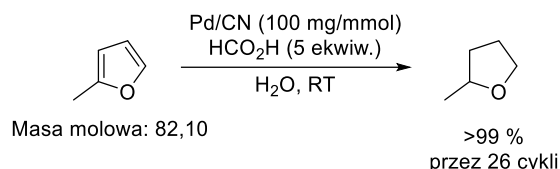
Tabela 8. Enancjoselektywna reakcja TH z udziałem nitroalkenów.



Lp.	R	Kat. [% mol]	Wyd. [%]	ee [%]
1	C ₆ H ₅ -	1,0	90	90
2	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ -	1,0	92	92
3	<i>p</i> -CN-C ₆ H ₄ -	1,0	87	92
4 ^a	2-naftyl	1,5	56	92

^a Reakcję prowadzono w temperaturze 40 °C.

Li oraz Chen¹⁰¹ zbadali możliwość zastosowania heterogenicznego katalizatora na bazie palladu w reakcji TH olefin w roztworze wodnym kwasu mrówkowego. Użyty katalizator w postaci nanocząstek palladu naniesionych na azotek węgla (Pd/CN, katalizator Mott-Schottky'ego) można w prosty sposób usunąć ze środowiska reakcji poprzez odsączenie, a następnie użyć ponownie bez zauważalnego spadku aktywności aż do 26 cykli (Schemat 49). Pełna regeneracja katalizatora wymaga jedynie prostego przemycia 0,1 M roztworem NaOH po cyklu, w którym zaobserwowano spadek aktywności. Dodatkowo, wynik badania przesącza z zastosowaniem atomowej spektrometrii emisyjnej ze wzbudzeniem (ICP-AES) wykluczyły wmywanie palladu ze złoża katalizatora – stężenie Pd w przesącza pozostawało poniżej poziomu detekcji aparatu (0,1 ppm).

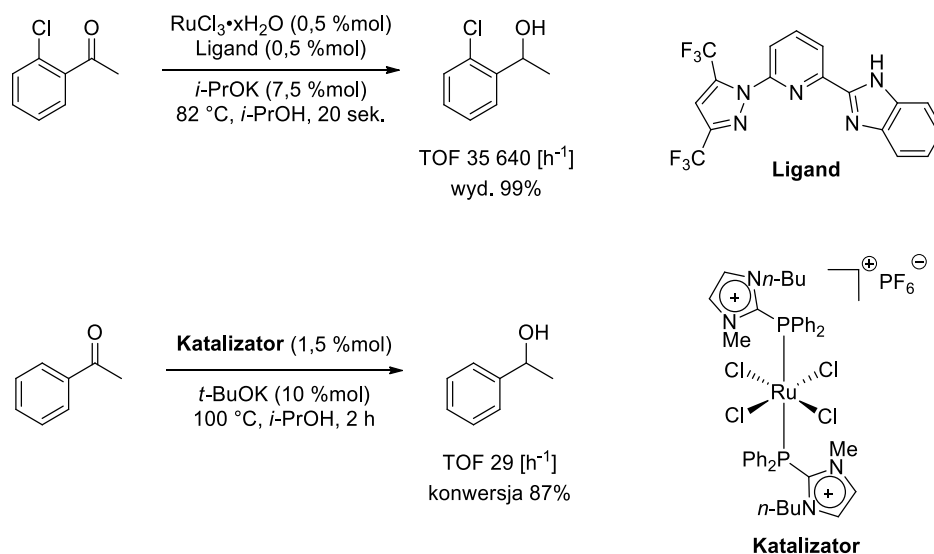


Schemat 49. Heterogeniczna reakcja TH 2-metylofuranu.

Pomimo, że w omówionej publikacji zbadane zostały jedynie proste olefiny (styreny, cykloalkeny oraz α,β -nienasycone związki karbonylowe), a także pochodne furanu, to sama metodologia ma olbrzymi potencjał aplikacyjny w przemyśle chemicznym. Na szczególną uwagę zasługuje bardzo prosta procedura izolacji produktu reakcji, która polegała na odsączeniu katalizatora i oddzieleniu roztworu wodnego. Dodatkowo, katalizator może zostać wykorzystany wielokrotnie, obniżając koszt jednostkowy procesu.

3.3. Kompleksy rutenu jako katalizatory reakcji TH

Kompleksy rutenu zajmują szczególną pozycję w katalizie homogenicznej reakcji TH. Mimo, że ruten jest znany z tworzenia związków o bardzo szerokim zakresie stopni utlenienia (od 0 do +8, a także -2), to w literaturze dominują głównie przykłady reakcji TH z zastosowaniem kompleksów tego metalu na drugim stopniu utlenienia. Istnieje również kilka doniesień literaturowych na temat aktywności katalitycznej paramagnetycznych kompleksów Ru(III) (Schemat 50).^{102–107}

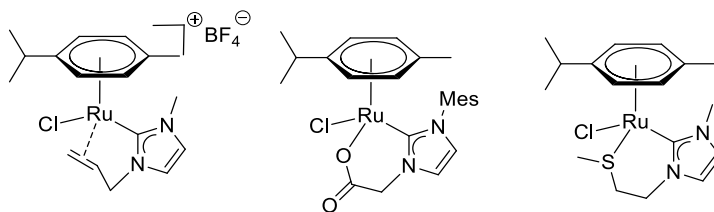


Schemat 50. Wybrane przykłady zastosowania paramagnetycznych kompleksów Ru(III) w reakcji TH.

Popularność kompleksów rutenu wśród katalizatorów reakcji TH wynika przede wszystkim z ich wysokiej aktywności, selektywności oraz tendencji do tworzenia wodorów. Intensywne badania nad ich zastosowaniem w omawianej przemianie skutkowały

poprawą efektywności katalizatorów,¹⁰⁸ podwyższeniem tolerancji grup funkcyjnych,¹⁰⁹ a także dogłębnym zrozumieniu natury tej przemiany w wyniku badań mechanistycznych¹¹⁰ oraz obliczeń DFT.¹¹¹

Podstawowe znaczenie dla aktywności katalitycznej kompleksów ma natura liganda i jego właściwości elektronowe oraz steryczne. Interesującą alternatywą dla popularnych ligandów fosfinowych są *N*-heterocykliczne karbeny (ligandy NHC).¹¹² Kompleksy rutenu posiadające ligand NHC w swojej strukturze stanowią liczny zbiór katalizatorów aktywnych w reakcji TH. Wyjątkowo aktywne okazały się kompleksy posiadające ligand NHC połączony z grupą będącą dodatkowym donorem wolnej pary elektronowej, tym samym nadając kompleksowi zdolność do tworzenia odwracalnego wiązania koordynacyjnego (Rysunek 2).



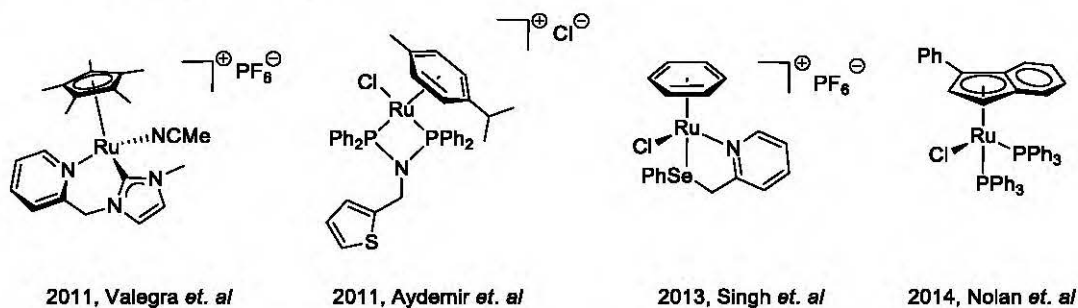
Rysunek 2. Wybrane przykłady kompleksów Ru posiadających sfunkcjonalizowany ligand NHC.

Połączenie dwóch ligandów NHC łącznikiem o odpowiedniej długości prowadzi do kompleksów kleszczowych (chelatów). Poprzez odpowiednią modyfikację podstawników, długości wspomnianych łączników oraz stechiometrii ligand-metal możliwe jest kontrolowanie właściwości topologicznych kompleksu, a tym samym sterowanie aktywnością katalizatora. Doskonałym przykładem jest oktaedryczny kompleks zsyntetyzowany i w pełni scharakteryzowany przez Hwanga i współpracowników zawierający dwa chelatujące di-*N*-heterocykliczne karbeny.¹¹³ Zastosowanie jego umożliwiło przeprowadzenie reakcji TH prostych ketonów w obecności minimalnej ilości katalizatora katalizatora (Tabela 9).

Tabela 9. Aktywność katalityczna oktaedrycznego kompleksu rutenu, zawierającego dwa bis-karbenowe ligandy.

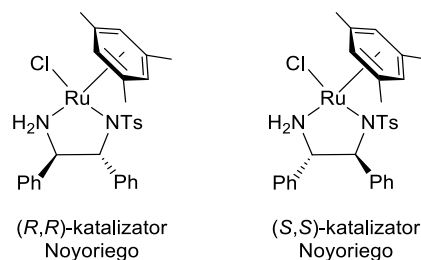
Lp	Kat. [%mol]	Czas [min]	Wydajność [%]	TOF [h ⁻¹]
1	1,000	5	100	1200
2	0,100	30	99	1980
3	0,010	60	99	9900
4	0,001	60	56	56000
5	0,001	240	98	24500

Innymi kompleksami rutenu, bardzo dobrze zbadanymi pod kątem aktywności w reakcji TH są tak zwane kompleksy półkanapkowe (z ang. *half-sandwich complexes*), które zawierają ligand będący donorem π -elektronów układu aromatycznego. Do tej pory zostało opisanych wiele kompleksów rutenu tego typu; w większości przypadków jako ligand arenowy stosuje się benzen, *p*-cymen, heksametylobenzen lub anion typu cyklopentadienowego (Rysunek 3).^{114–117}



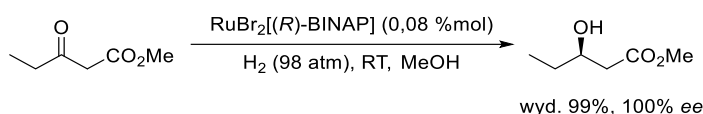
Rysunek 3. Wybranc przykłady półkanapkowych katalizatorów rutenowych aktywnych w reakcji TH.

Najbardziej znany kompleks typu *half-sandwich* na bazie rutenu stosowany w reakcji TH to katalizator zsyntetyzowany po raz pierwszy przez Noyoriego.^{57,61} Kompleks posiada dodatkowo w swojej strukturze ligand będący pochodną wicynalnej diaminy (Rysunek 4).



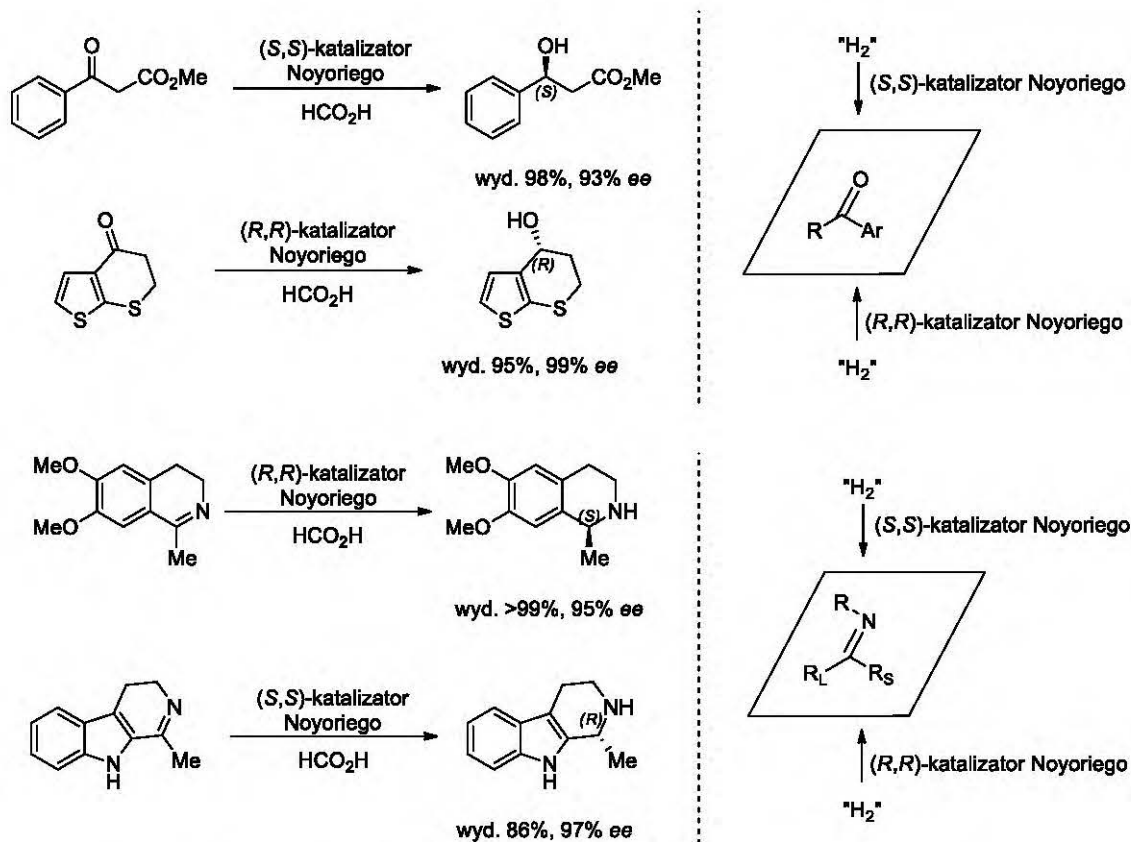
Rysunek 4. Struktury chemiczne katalizatorów opracowanych w zespole Noyoriego.

Pionierskie prace Noyoriego¹¹⁸ nad reakcją asymetrycznego uwodornienia ketonów z zastosowaniem kompleksów rutenu (przykładowa reakcja Schemat 51), stanowią kamień milowy w asymetrycznej katalizie homogenicznej metalami przejściowymi. Jednak w niniejszej rozprawie będą wspomniane jedynie wybrane aspekty tej reakcji.



Schemat 51. Pionierskie prace nad asymetryczną reakcją uwodornienia.

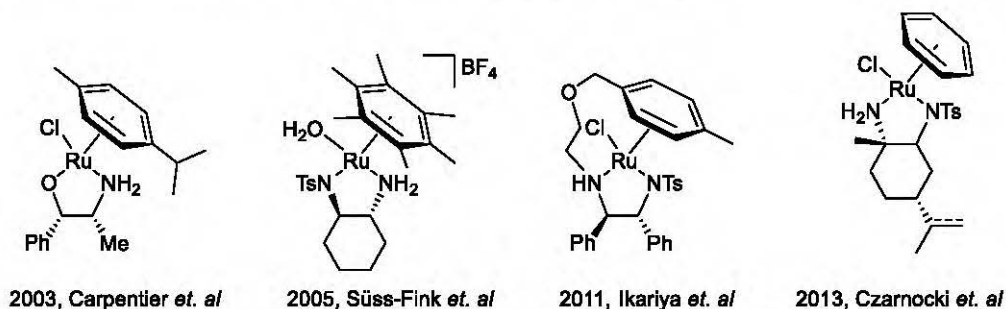
Niemniej jednak katalizator Noyoriego, w przeciwieństwie do poprzednio używanych w asymetrycznej reakcji TH,¹¹⁹⁻¹²¹ odznacza się wyjątkowo wysoką aktywnością katalityczną, zarówno w reakcjach z udziałem ketonów i imin. Dodatkowo, warto zaznaczyć, że jest równie efektywny z dwoma najbardziej popularnymi donorami wodoru: z 2-propanolem i kwasem mrówkowym. Zastosowanie chiralnych diamin umożliwiło w prosty sposób sterowanie stereoselektywnością procesu (Schemat 52).



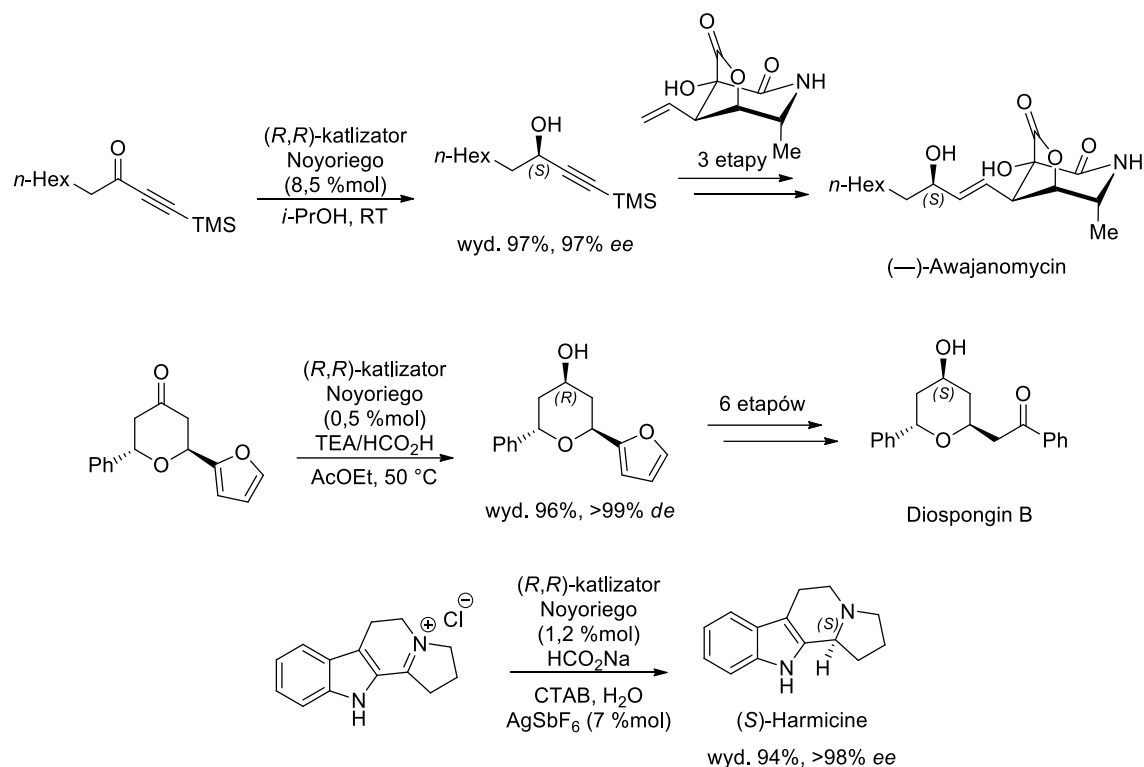
Schemat 52. Pierwsze przykłady zastosowania katalizatora opracowane w zespole Noyori.

To przełomowe odkrycie wyznaczyło nowy kierunek w rozwoju reakcji przeniesienia wodoru i stało się inspiracją dla wielu badaczy. Umożliwiło również poszerzenie wiedzy na temat reakcji TH oraz zaowocowało licznymi zastosowaniami w syntezie związków naturalnych (Schemat 53).^{122–124}

Dodatkowo wielu chemików skupiło swoje badania nad poznaniem zależności pomiędzy strukturą katalizatora, a jego aktywnością katalityczną, syntetyzując modyfikacje katalizatora Noyoriego. Oprócz kompleksów posiadających ligand monotosylowanej diaminę w literaturze zostały opisane również analogiczne kompleksy, zawierające strukturalnie zróżnicowane chiralne diaminy (Rysunek 5).^{125–128}



Rysunek 5. Przykłady katalizatorów rutenowych posiadających bidentny ligand.



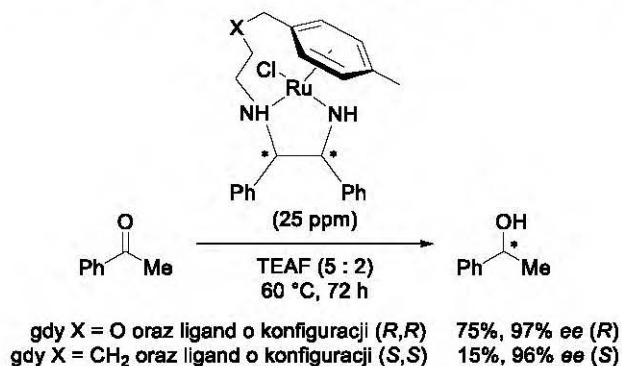
Schemat 53. Wybrane przykłady literaturowe zastosowania katalizatora rutenowego opracowanego przez Noyoriego w syntezie związków naturalnych. CTAB–chlorek cetylotrimetyloamoniowy.

W grupie Carpentiera¹²⁵ zsyntetyzowane zostały kompleksy rutenu, w których chiralną wicynalną diaminę zastąpiono prostymi optycznie aktywnymi β -aminoalkoholami. Zbadany został wpływ budowy ligandów na aktywność katalityczną kompleksów generowanych *in situ* z dimeru $[\text{Ru}(\text{aren})\text{Cl}_2]_2$ i β -aminoalkoholu w reakcji TH. Już we wczesnych pracach Noyoriego⁵⁹ wykazano, że obecność ugrupowania N-H jest kluczowa do zachowania aktywności katalitycznej kompleksu, dlatego też francuscy autorzy zbadali wnikliwie jedynie ligandy posiadające pierwszo- i drugorzędową grupę aminową. Wyniki wskazały jednoznaczną tendencję, w której największy wpływ na aktywność miał podstawnik na atomie azotu. Sterycznie rozbudowane podstawniki *N*-alkilowe pozwalały na uzyskanie lepszych nadmiarów enancjomerycznych w reakcji z udziałem acetylooctanu *tert*-butylu. Tymczasem, podstawienie atomu azotu grupami wyciągającymi elektrony ($-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{Ac}$, $-\text{Ts}$) skutkowało dramatycznym spadkiem efektywności i stereoselektywności procesu. Najbardziej aktywny okazał się prosty kompleks efedryny, jednak stereospecyficzność procesu z jego udziałem jest mało satysfakcjonująca (44% ee).

Süss-Fink *et al.*¹²⁶ zsyntetyzowali serię kationowych chiralnych kompleksów rutenu posiadających *trans*-1,2-diaminocykloheksan jako ligand. Reakcję TH pochodnych acetonu w obecności otrzymanych kompleksów przeprowadzono w wodnym roztworze mrówczanu sodu. W trakcie badań nad optymalizacją warunków procesu zauważono, że stereoselektywność procesu, w przeciwieństwie do jego wydajności, nie zależy (lub zależy

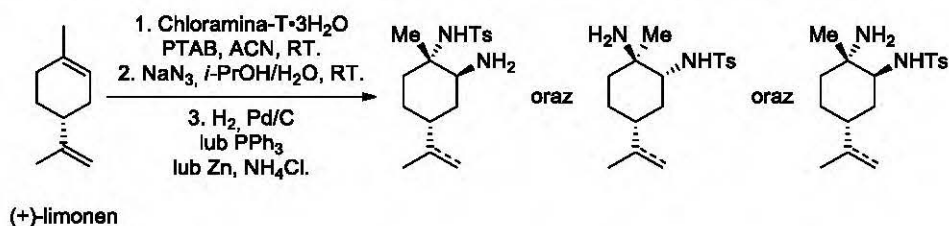
w bardzo niskim stopniu) od takich parametrów jak odczyn pH medium reakcyjnego czy temperatura reakcji.

Ikariya i współpracownicy¹²⁷ przedstawili nową generację bifunkcyjnych katalizatorów typu Noyoriego, posiadających ligandy arenowy i diaminowy połączone łącznikiem, pętlą (z ang. „*tetherd catalysts*”). Katalizatory posiadające wspomniany łącznik zasługują na szczególną uwagę, gdyż wykazują dużo większą aktywność katalityczną i stabilność. Praca Ikariya stanowi rozwinięcie znaczących badań Willsa¹²⁹ w tej dziedzinie i polega na zastąpieniu jednego z atomów węgla „pętli” atomem tlenu, co skutkowało znaczącym wzrostem aktywności, w porównaniu z jego węglowym analogiem (Schemat 54).



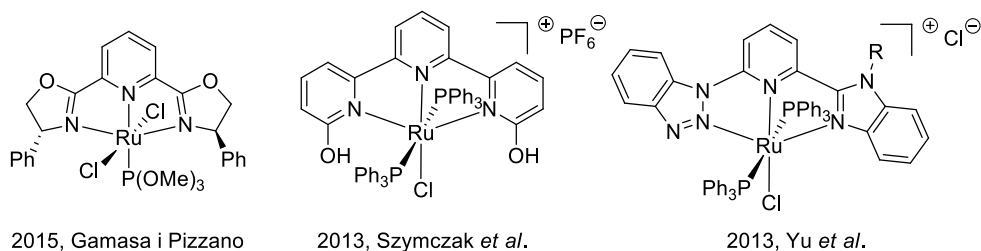
Schemat 54. Porównanie aktywności katalitycznej dwóch kompleksów rutenu posiadających „pętlę” (z ang. “*tethered catalyst*”).

Z kolei Czarnocki i współpracownicy¹²⁸ otrzymali nową grupę chiralnych monotosylowanych diamin używając taniego monoterpenu (+)-limonenu jako substratu (Schemat 55). Zsyntetyzowane związki zostały w pełni scharakteryzowane strukturalnie, a następnie posłużyły jako ligandy do syntezy kompleksów rutenu. Zbadano również aktywność katalityczną uzyskanych adduktów w reakcji przeniesienia wodoru z udziałem prostych pochodnych acetofenonu oraz endocyklicznych imin uzyskując przy tym dobre wyniki.



Schemat 55. Schemat syntezy nowej grupy chiralnych monotosylowanych diamin. PTAB = trójbromek tetrylotrimetyloamonowy.

Ważną grupą związków rutenu aktywnych w reakcji TH są kompleksy posiadające pochodne pirydyny jako jeden z ligandów. Najpopularniejsze są związki posiadające pierścień pirydyny podstawiony w pozycji 2 i 6 innymi układami heterocyklicznymi (Rysunek 6).¹³⁰⁻¹³²



Rysunek 6. Wybrane kompleksy rutenu posiadające ligand pirydynowy.

Choć w literaturze opisanych jest wiele wariantów tego typu kompleksów, najwyższą aktywność katalityczną wykazują związki posiadają ugrupowanie N-H stwarzające możliwość tworzenia wiązania wodorowego z substratem podczas aktu katalitycznego. Efekt ten, nazywany również w literaturze efektem „N-H”, został zaobserwowany przez wielu badaczy i potwierdza założenie mechanizmu wodorkowego przebiegającego w zewnętrznej sferze koordynacyjnej kompleksu (Tabela 10 oraz Rozdział 1.4.2, strona 13).^{132,133}

Tabela 10. Porównanie aktywności katalitycznej kompleksów rutenu o podobnej budowie.

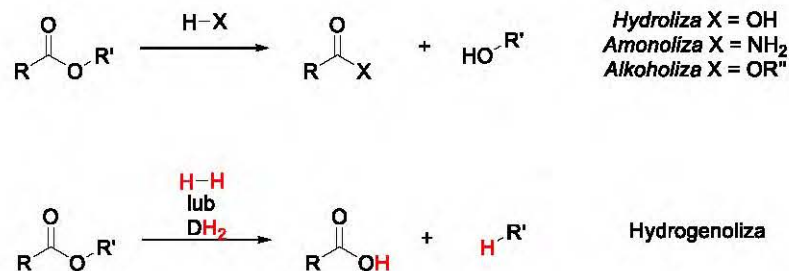
Lp	R	Czas [min]	Wyd. [%]
1	H	5	97
2	Me	120	96

Katalizator

3.4. Reakcje hydrogenolizy w warunkach reakcji przeniesienia wodoru

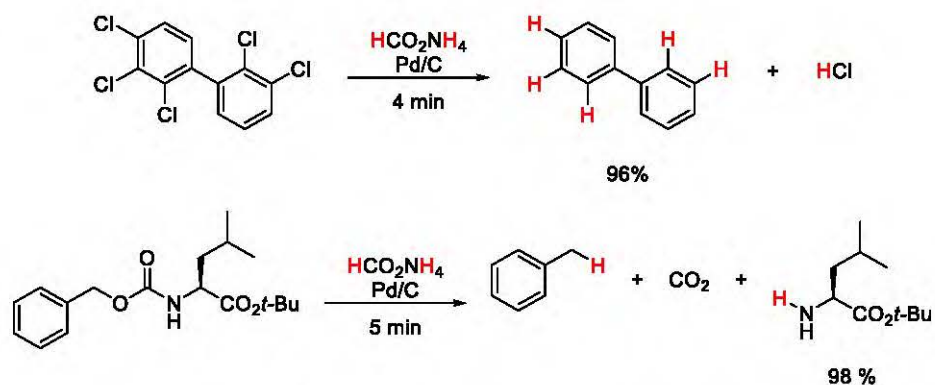
Reakcja hydrogenolizy jest procesem analizy związków posiadających w swojej budowie wiązanie pojedyncze węgiel-heteroatom i polega na zerwaniu tego wiązania. Reakcja ta często towarzyszy redukcji wiązań wielokrotnych. Pojęcie „hydrogenoliza” (z ang. *hydrogenolysis*) zostało zaproponowane przez Connora,¹³⁴ który porównał swoje obserwacje do analogicznej reakcji hydrolizy, amonolizy czy alkoholizy estrów. Naturalnie, analogia we wspomnianych przypadkach jest jedynie symboliczna, gdyż wspomniane reakcje przebiegają w odmienny sposób w porównaniu z hydrogenolizą. Formalnie, w przypadku hydrogenolizy wiązanie węgiel-heteroatom zostaje zerwane, a do utworzonych

dwóch fragmentów przyłączane są atomy wodoru pochodzące z cząsteczki wodoru lub donora wodoru (Schemat 56).



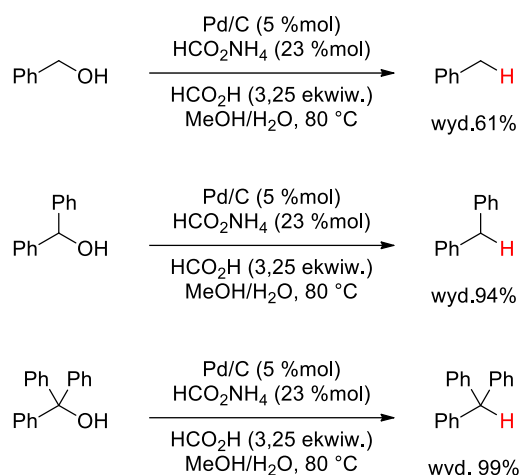
Schemat 56. Analogia reakcji lizy estru z udziałem wody, amoniaku, alkoholu oraz wodoru lub donora wodoru.

Reakcja hydrogenolizy może być procesem ubocznym towarzyszącym redukcji związków nienasyconych, jednak może również stanowić bardzo użyteczne narzędzie syntetyczne do usuwania pewnych ugrupowań (np.: atomów halogenu lub grup zabezpieczających) ze związków organicznych w bardzo łagodnych warunkach (Schemat 57).^{135,136} W zależności od dobranych warunków reakcji, zakres stosowalności obejmuje halogenki arylowe, a także związki posiadające wiązanie C-O w pozycji allilowej bądź benzylowej.¹³⁷⁻¹⁴¹



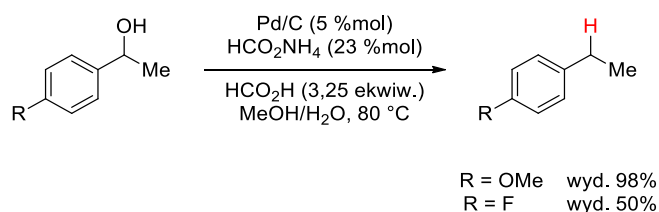
Schemat 57. Wybrane przykłady reakcji hydrogenolizy z zastosowaniem mrówczan amonu jako donora wodoru.

Reakcja hydrogenolizy wiązań C-O z udziałem alkoholi benzylowych została zbadała przez Sameca *et al.*¹⁴² Badacze zauważyli, że alkohole pierwszo- i drugorzędowe w obecności katalizatora Pd/C ulegają reakcji dysproporcjonowania z utworzeniem mieszaniny odpowiedniego związku karbonylowego i węglowodoru. W przypadku, gdy w mieszaninie reakcyjnej obecne były kwas mrówkowy i katalityczna ilość zasady, stosunek produktów ulegał przesunięciu na korzyść produktu reakcji dehydroksylacji, a zakres substratowy poszerzył się o trzeciorzędowe alkohole benzylowe. Co więcej, reakcja z udziałem drugo- i trzeciorzędowych alkoholi prowadziła do otrzymania oczekiwanych produktów z wysokimi wydajnościami, natomiast w przypadku alkoholi pierwszorzędowych uzyskano produkty jedynie z umiarkowaną wydajnością (Schemat 58).



Schemat 58. Reakcja hydrogenolizy z udziałem alkoholi benzylo-
wych.

Wyniki te przemawiają za postulowanym przez autorów mechanizmem przebiegającym poprzez karbokation powstały w wyniku odejścia cząsteczki wody ze sprotonowanego alkoholu. Dodatkowo, podstawienie pierścienia aromatycznego w pozycji *para* grupami o odmiennych właściwościach elektronowych skutkowało uzyskaniem zróżnicowanej reaktywności alkoholi tego samego rzędu (Schemat 59).



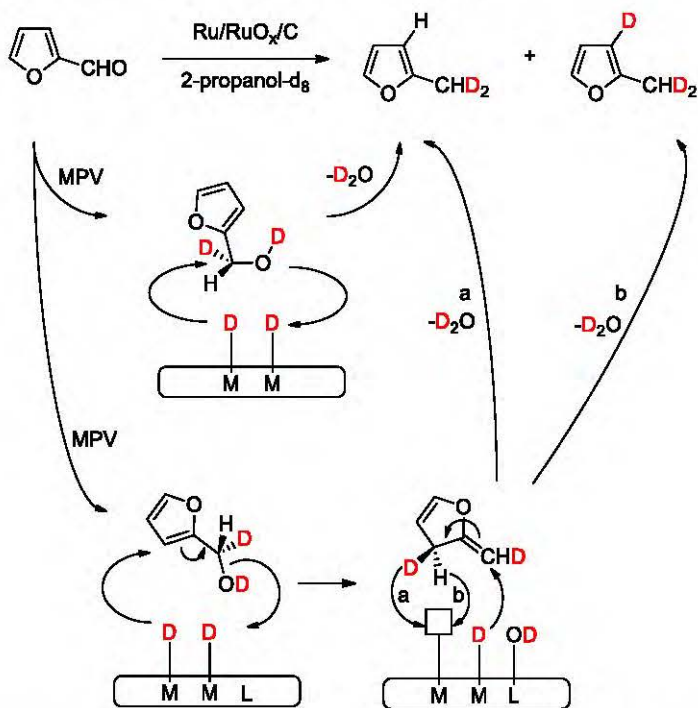
Schemat 59. Wpływ własności elektronowych podstawnika na wydajność reakcji dehydroksylacji alkoholi benzylo-
wych.

Możliwość przebiegu reakcji poprzez produkt eliminacji wody (odpowiedni styren) została wykluczona przez autorów – nie obserwowano powstawania tego alkeny w reakcji bez udziału katalizatora.

Zastosowanie reakcji hydrogenolizy z udziałem szeroko rozumianej biomasy ma szczególne znaczenie, a produkty tej reakcji często stanowią cenne odczynniki. Substraty w takim procesie to związki organiczne o różnym stopniu nasycenia, które w trakcie reakcji ulegają procesom redukcji, w tym reakcjom dehydroksylowania czy uwodornienia. Często w reakcjach tych używa się katalizatorów zawierających Pt oraz wodoru pod wysokim ciśnieniem,^{143,144} jednak zastosowanie odnawialnych donorów wodoru (alkohole, kwasy organiczne)^{145,146} stanowi bardziej atrakcyjne rozwiązanie ze względów infrastrukturalnych oraz ekonomicznych.

W celu przeprowadzenia takiego procesu w sposób kontrolowany należy znaleźć optymalne warunki, w których proces przebiega efektywnie i jednocześnie nie prowadzi

do powstawania niepożądanych produktów krakingu. Dogłębne zrozumienie natury tego procesu i jego aspektów mechanistycznych jest bezpośrednią drogą do opracowania wydajnych i selektywnych katalizatorów. Niestety, duża niejednorodność materiału wyjściowego (biomasy) nie ułatwia tego zadania, dlatego studia mechanistyczne tego typu procesów przeprowadza się na wyizolowanych frakcjach. Dobrym przykładem są badania Vlachos i Xu,¹⁴⁷ w których autorzy objaśnili mechanistyczne aspekty przekształcenia furfuralu do 2-metylofuranu przy użyciu bifunkcyjnego katalizatora Ru/RuO_x/C oraz znakowanego izotopowo 2-propanolu-d₈ (Schemat 60).



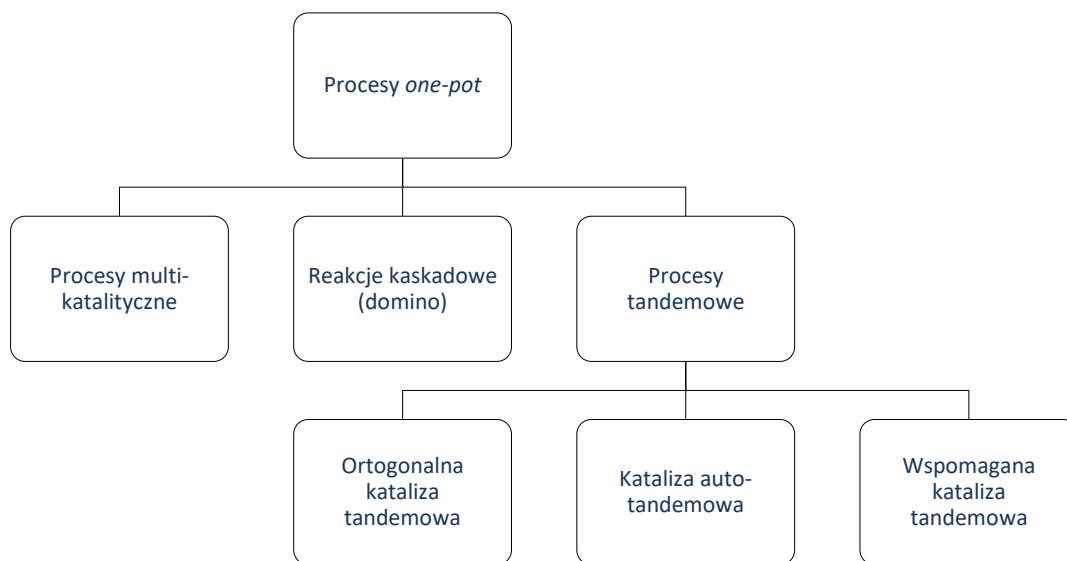
Schemat 60. Aspekty mechanistyczne reakcji TH z udziałem furfuralu.

4. Kataliza tandemowa

Kilkuetapowe procesy prowadzone w jednym naczyniu, bez izolowania produktów pośrednich nazywane są reakcjami *one-pot*. Stanowią one atrakcyjną alternatywę dla przemian jednoetapowych, gdyż umożliwiają efektywniejsze wykorzystanie mediów reakcyjnych (rozpuszczalników, energii elektrycznej). Pozwalają też na szybkie zwiększenie złożoności produktów reakcji używając relatywnie prostych substratów, a prostsza procedura, wykluczająca przerabianie reakcji oraz izolację związków przejściowych, często pozwala zwiększyć całkowitą wydajność procesu. Poza tymi oczywistymi zaletami zmniejszającymi całkowity koszt procesu, należy również podkreślić wyraźne walory ekologiczne, które w dobie globalnego zainteresowania ochroną środowiska naturalnego nie pozostają bez znaczenia.

Z racji swoich niepodważalnych zalet procesy *one-pot* stały się wyjątkowo popularne i znalazły szerokie zastosowanie w syntezie organicznej. Warto jednak wspomnieć, że procesy te stanowią dużą grupę przemian, w której można dodatkowo wyróżnić ich szczególne rodzaje (Diagram 3).

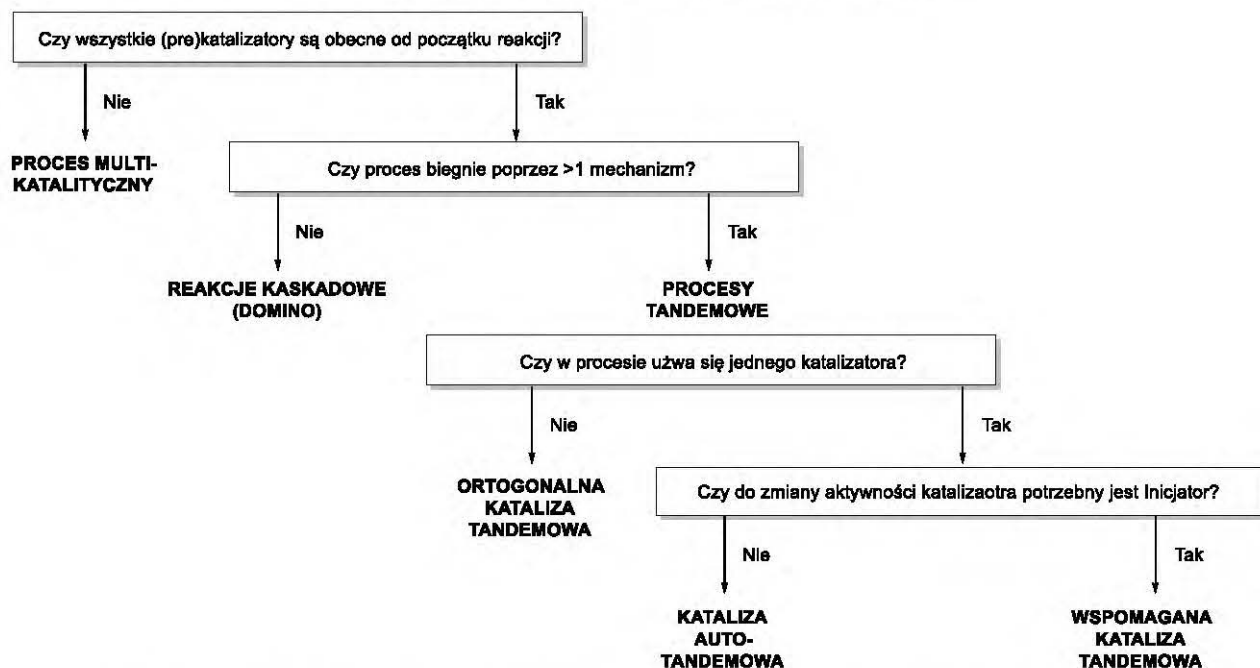
Diagram 3. Podział procesów *one-pot*.



Przedstawiona klasyfikacja, poprzez wskazanie charakterystycznych cech poszczególnych typów reakcji *one-pot*, jest bardzo pomocna w opisie i poprawnej kategoryzacji danej transformacji. Dodatkowo, przemiany te mogą być prowadzone w wariancie katalitycznym lub stechiometrycznym. Z uwagi na tematykę niniejszej dysertacji, poniżej omówione zostały jedynie przykłady wymagające obecności katalizatora.

Fogg¹⁴⁸ przedstawiła prosty algorytm umożliwiający poprawne przyporządkowanie danej reakcji do odpowiedniej grupy procesów *one-pot* (Diagram 4). Co ciekawe, w większości przypadków, do poprawnego zakwalifikowania każdego procesu wymagana jest minimalna wiedza na temat samej natury transformacji. Należy pamiętać, że cechą wspólną wszystkich przemian *one-pot* jest brak izolowania produktów pośrednich, a te wynikające z odpowiedzi na poszczególne pytania w algorytmie stanowią specyficzny atrybut danej grupy.

Diagram 4. Algorytm klasyfikacji procesów *one-pot*.

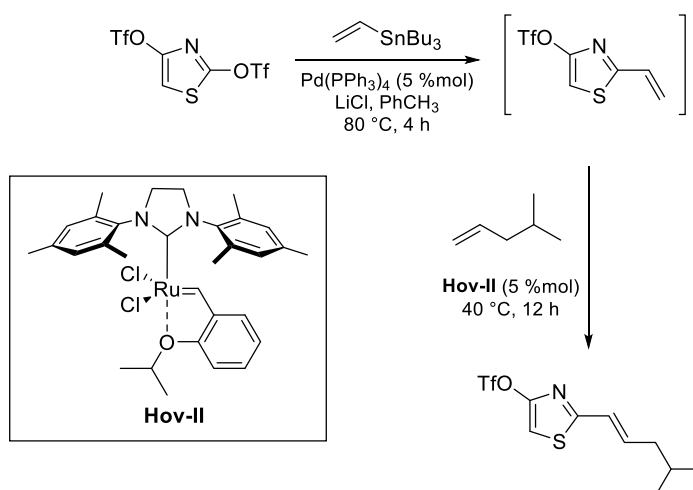


Niestety czasami autorzy używają zamiennie określeń *tandem*, *domino* oraz *one-pot* opisując te same przekształcenia. Pomimo, że ta niekonsekwencja i brak precyzji są niezamierzone, to wprowadzają czytelnika w błąd i mogą skutkować wyciągnięciem niewłaściwych wniosków. Dodatkowo, nieściśle sformułowania utrudniają porównanie konkretnego przykładu z innymi obecnymi w literaturze. Mając na uwadze powyższe twierdzenia Zieliński i Grela¹⁴⁹ podkreślili różnice pomiędzy poszczególnymi typami procesów *one-pot* odwołując się do wybranych przykładów literaturowych z wykorzystaniem reakcji metatezy olefin.

4.1. Procesy multikatalityczne

Procesy multikatalityczne polegają na prowadzeniu kilku przekształceń bez izolowania produktów pośrednich, a rozpoczęcie kolejnego etapu rozpoczyna się zawsze po dodaniu katalizatora następnej przemiany. Warto zaznaczyć, że katalizatory wszystkich przemian nie są obecne od początku pierwszego etapu, co odróżnia procesy multikatalityczne od reakcji kaskadowych i procesów tandemowych. Innymi słowy, katalizator każdej następnej transformacji jest dodawany w momencie zakończenia tej poprzedniej.

Cossy *et al.*¹⁵⁰ zbadała możliwość zastosowania 2,4-ditryfloylotiazolu w sekwencji reakcji sprzęgania Stilla i metatezy krzyżowej olefin (CM) bez izolowania produktu pierwszej transformacji. Biorąc pod uwagę, że znanych jest wiele naturalnych produktów zawierających w swojej strukturze podobnie podstawiony układ heterocykliczny, przedstawiona metoda funkcjonalizacji może być wykorzystana jako atrakcyjne narzędzie syntetyczne do otrzymania niniejszych związków (Schemat 61).

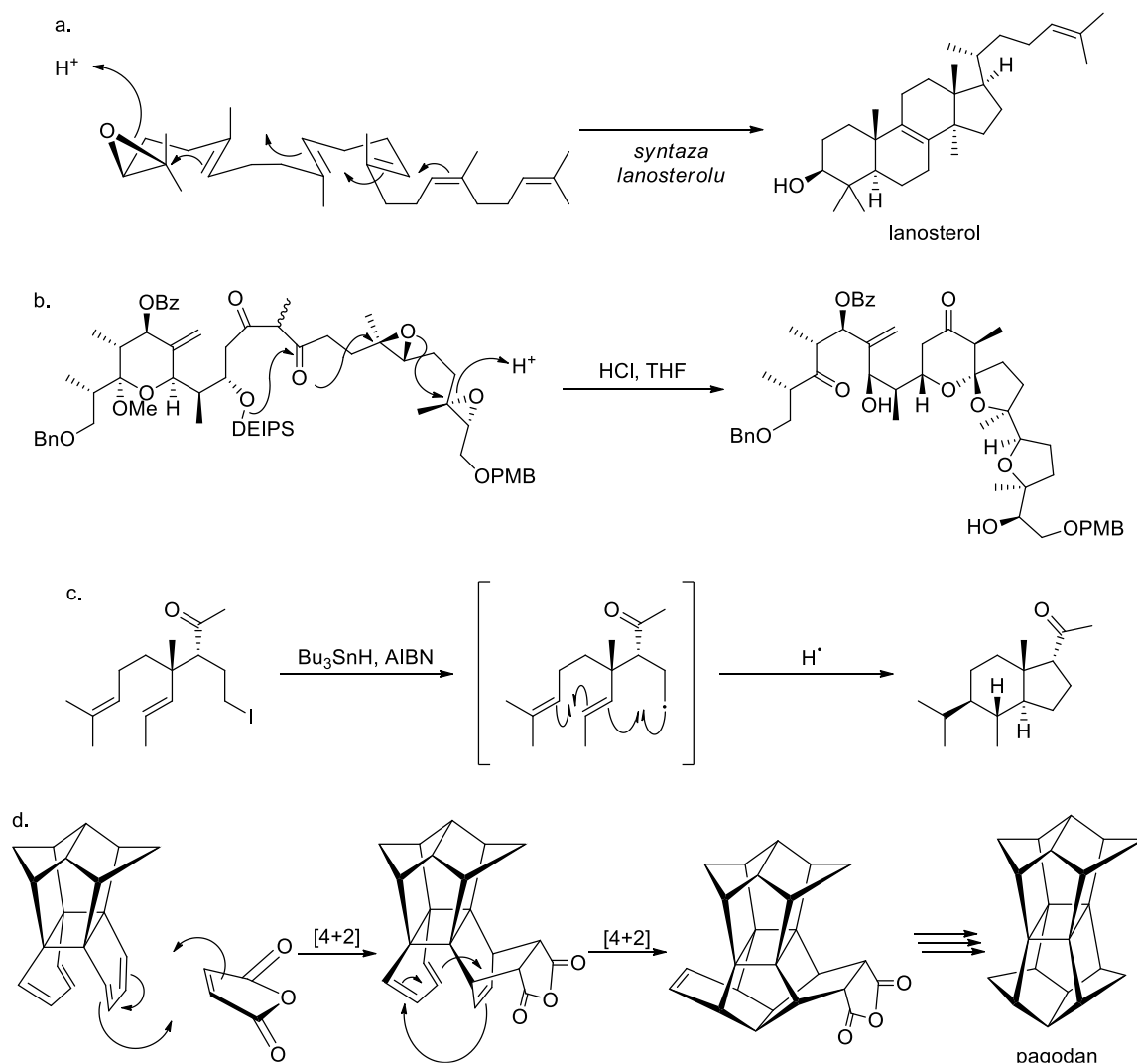


Schemat 61. Reakcja sprzęgania Stilla oraz krzyżowa metateza olefin w wariantcie one-pot.

Oba przekształcenia przeprowadzono bez izolowania produktu pośredniego, jednak należy podkreślić, że katalizator reakcji CM dodano do mieszaniny reakcyjnej wraz z drugim substratem, dopiero po zakończeniu reakcji sprzęgania katalizowanego palladem. Opracowana procedura jednoznacznie kwalifikuje proces do grupy przemian multikatalitycznych, a nie tandemowych jak to zostało określone przez autorów pracy. Wskazanie zastosowania niepoprawnego nazewnictwa nie ma na celu podkreślania błędu, a jedynie zilustrowanie i wyklarowanie różnic pomiędzy różnymi grupami procesów „one-pot”.

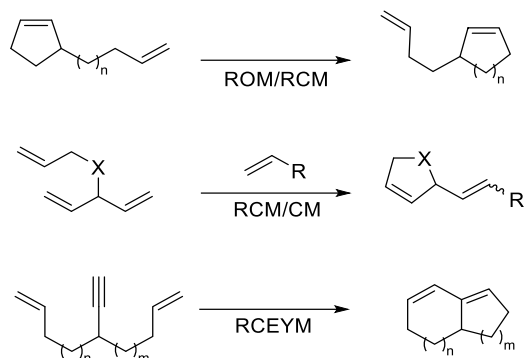
4.2. Procesy kaskadowe (reakcje domino)

Przemiany kaskadowe (domino) to przekształcenia *one-pot* przebiegające według jednego mechanizmu z utworzeniem dwóch lub więcej nowych wiązań chemicznych. Ponadto reakcje domino zachodzą w niezmiennych warunkach oraz przy użyciu jednej porcji katalizatora.¹⁵¹ Transformacje te stanowią bardzo liczną grupę przemian chemicznych i można je dodatkowo podzielić ze względu na charakter użytego katalizatora na kilka typów (Schemat 62).



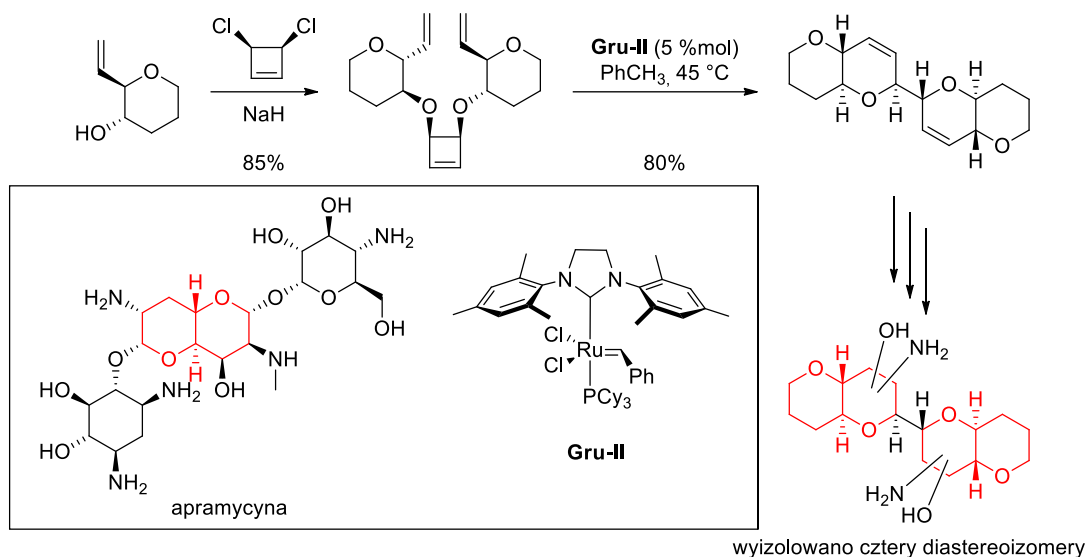
Schemat 62. Wybrane przykłady reakcji domino (a. kataliza enzymatyczna; b. kataliza kwasowa; c. przemiana rodnikowa; d. reakcja perycliczna).

Przemiany kaskadowe z udziałem metatezy olefin często znajdują zastosowanie w syntezie związków naturalnych.^{152–154} Do najczęściej opisywanych przykładów należą: reakcje metatezy z otwarciem pierścienia/reakcje metatezy z zamknięciem pierścienia (ROM/RCM); reakcje metatezy z zamknięciem pierścienia/metatezy krzyżowej (RCM/CM); reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia z udziałem dienynów (RCEYM) (Schemat 63).



Schemat 63. Wybrane przykłady procesów kaskadowych (domino) z udziałem reakcji metatezy olefin.

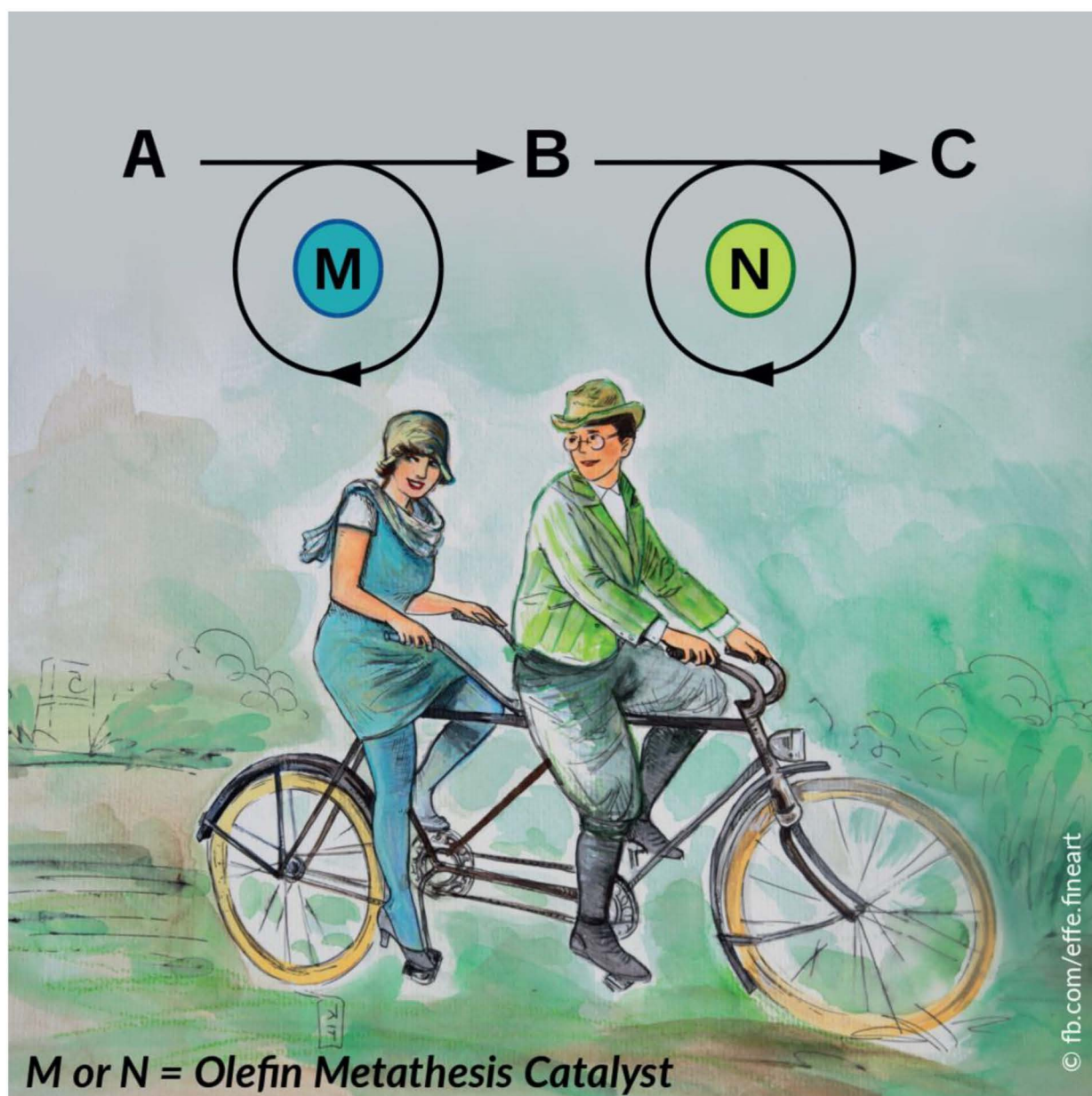
Nicolaou i współpracownicy¹⁵⁵ przedstawili zastosowanie prostego *cis*-3,4-dichlorocyklobutenu w syntezie skondensowanych cyklicznych polieterów – popularnego motywu strukturalnego obecnego w wielu związkach naturalnych. Kluczową transformacją była kaskadowa reakcja RCM/ROM/RCM, w której z relatywnie prostych substratów uzyskano oczekiwany produkt z wysoką wydajnością (Schemat 64).



Schemat 64. Reakcja domino z zastosowaniem metatezy olefin w syntezie cyklicznego polieteru oraz struktura apramycyny.

4.3. Kataliza tandemowa

Procesy tandemowe stanowią szczególną grupę przemian *one-pot*, w których (w odróżnieniu do reakcji kaskadowych) można wyróżnić, co najmniej dwa odmienne mechanistycznie cykle katalityczne (Rysunek 7). Dodatkowo, w reakcjach tandemowych katalizatory wszystkich transformacji muszą zostać dodane do mieszaniny reakcyjnej na samym początku. Wyróżnia się trzy typy katalizy tandemowej: tandemowa kataliza ortogonalna (z ang. *orthogonal tandem catalysis*), auto-tandemowa kataliza (z ang. *auto-tandem catalysis*) oraz tandemowa kataliza wspomagana (z ang. *assisted tandem catalysis*).

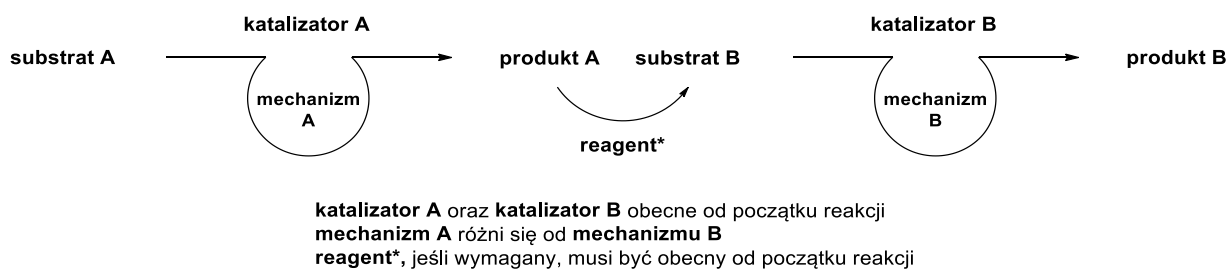


Rysunek 7. Artystyczne przedstawienie idei katalizy tandemowej.

Autor: Katarzyna Czyżyńska-Gołos (fb.com/effe.fineart)

4.3.1. Ortogonalna kataliza tandemowa

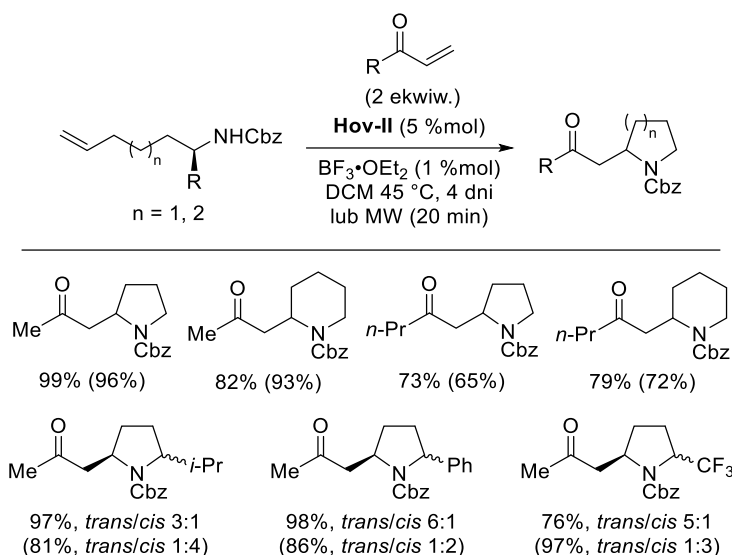
Ortogonalna kataliza tandemowa charakteryzuje się zastosowaniem co najmniej dwóch katalizatorów, które promują różne pod względem mechanistycznym transformacje. W pierwszym cyklu katalitycznym katalizator A umożliwia przekształcenie substratu A w produkt A, który przed wejściem w drugi cykl katalityczny może być przekształcony w substrat B w wyniku reakcji z reagentem (Schemat 65).



Schemat 65. Przebieg procesów biegnących w wariacie ortogonalnej katalizy tandemowej.

W sytuacji idealnej oba katalizatory działają niezależnie i rozpoznają specyficznym jedynie właściwy substrat. W rzeczywistości pełna kontrola przebiegu reakcji może być utrudniona, a wszelkie nioselektywne interakcje katalizator-substrat będą prowadzić do powstania produktów ubocznych. Dodatkowo, dobranie optymalnych warunków dla wszystkich użytych katalizatorów może okazać się niemożliwe, przez co cały proces może przebiegać mniej efektywnie niż tożsamy, prowadzony w kilku etapach.

Fustero i współpracownicy¹⁵⁶ zaproponowali syntezę pochodnych pirolidyny oraz piperydyny, stosując tandemową reakcję metatezy krzyżowej/addycji aza-Michaela. Jako substraty zostały użyte proste ketony winylowe oraz ω -nienasycone *N*-zabezpieczone aminy, które w obecności katalizatorów **Hov-II** oraz $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ prowadziły do powstania oczekiwanych produktów z dobrymi wydajnościami (Schemat 66).

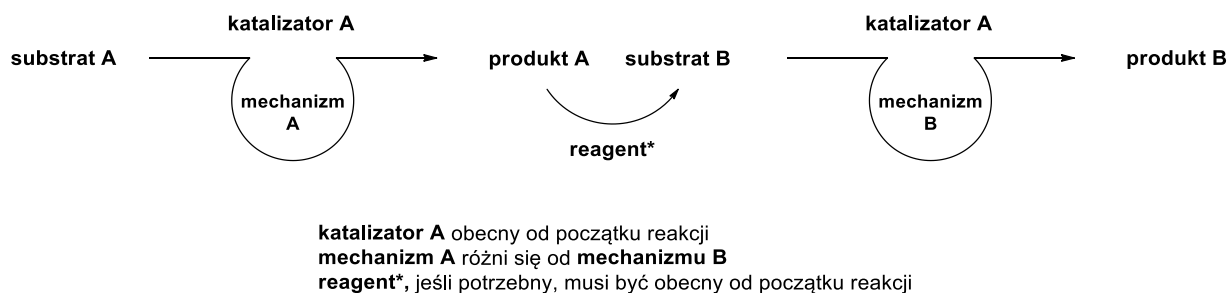


Schemat 66. Tandemowa reakcja CM/addycji aza-Michaela. W nawiasach podano wyniki, gdy zastosowano promieniowanie mikrofalowe.

Dodatkowo, autorom udało się znacząco skrócić czasy reakcji (z 4 dni do 20 min), dzięki zastąpieniu konwencjonalnego ogrzewania mieszaniny reakcyjnej promieniowaniem mikrofalowym. Badania zostały z powodzeniem poszerzone o eksperymenty z udziałem chiralnych pochodnych amin, w wyniku których otrzymane zostały 2,5-dipodstawione pirolidyny oraz 2,6-dipodstawione piperidydy z dobrą stereoselektywnością

4.3.2. Auto-tandemowa kataliza

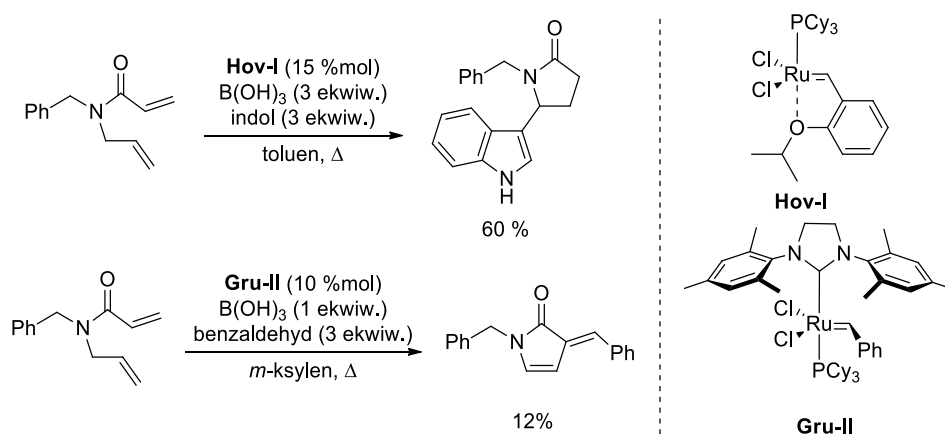
Auto-tandemowa kataliza, w odróżnieniu do ortogonalnej, zakłada użycie jednego katalizatora, zdolnego do promowania kilku mechanistycznie różnych transformacji. Innymi słowy, **substrat A** w wyniku reakcji z **katalizatorem A** biegnącej zgodnie z **mechanizmem A** zostaje przekształcony w **produkt A**, który następnie przed kolejnym cyklem może zostać przekonwertowany do **substratu B** za pomocą reagenta użytego w stechiometrycznej ilości (Schemat 67).



Schemat 67. Przebieg procesów biegnących w wariacie katalizy auto-tandemowej.

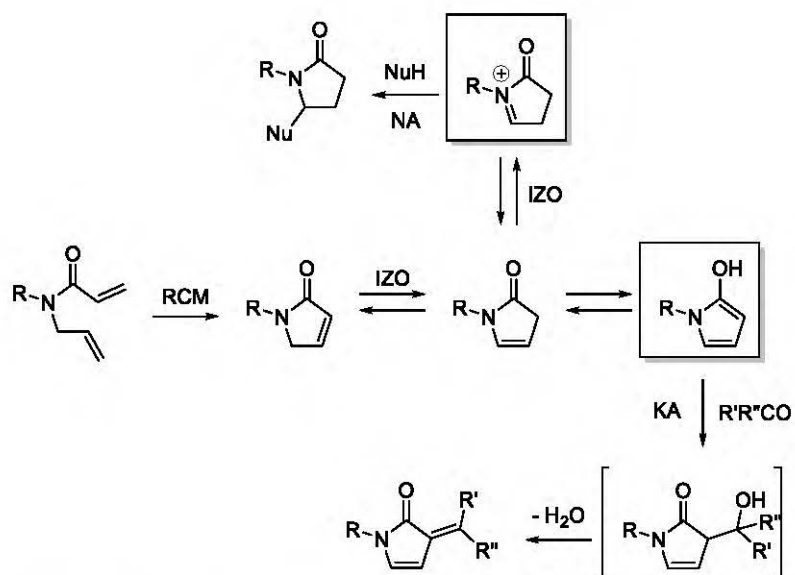
Chociaż użycie jednego katalizatora zmniejsza koszt całego procesu, to nierozwiązany pozostaje problem trudności dobrania warunków optymalnych dla wszystkich przekształceń. Dodatkowo, kontrola przebiegu reakcji może okazać się wyzwaniem. Ma to szczególnie miejsce, gdy jeden z substratów może wziąć udział w obu cyklach katalitycznych, czego rezultatem będzie tworzenie niepożądanych produktów.

Petersen oraz Nielsen¹⁵⁷ zbadali tandemowe reakcje RCM/izomeryzacji/addycji nukleofilowej oraz RCM/izomeryzacji/kondensacji aldolowej, używając tego samego substratu (Schemat 68). Obie sekwencje reakcji były katalizowane przez alkilidnowe kompleksy rutenu, z których najbardziej aktywny okazał się katalizator Grubbsa drugiej generacji (**Gru-II**). O przebiegu ostatniej reakcji w sekwencji decydował rodzaj użytego partnera: addycja nukleofilowa miała miejsce, gdy użyto pochodnych indoli, natomiast kondensacja aldolowa przebiegała w obecności aldehydów.



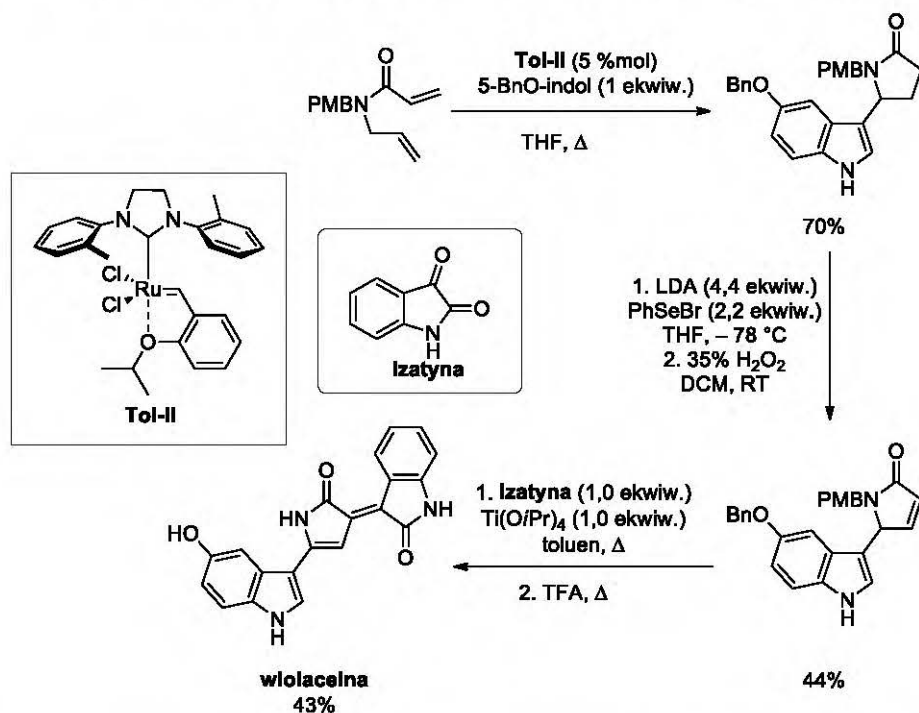
Schemat 68. Tandemowa reakcja RCM/izomeryzacji/addycji nukleofilowej oraz RCM/izomeryzacji/kondensacji aldolowej.

Dodatkowo, autorzy zauważyli, że dodatek kwasu trifluorooctowego po zakończeniu reakcji RCM w znaczący sposób wpływa na zwiększenie wydajności produktu badanej sekwencji. W tym miejscu należy podkreślić, że taka modyfikacja procedury reakcyjnej wyklucza tę przemianę z grupy procesów tandemowych. Niemniej jednak, autorzy postulują, że zarówno dodatkowy kwas jak i sam kompleks rutenu mogą katalizować reakcję izomeryzacji wiązania podwójnego, co może prowadzić do powstania podatnego na atak nukleofila jonu *N*-acyloiminiowego lub chętnie kondensującej z aldehydami pochodnej 2-hydroksypirolu (Schemat 69).



Schemat 69. Przbieg reakcji tandemowej RCM/izomeryzacji/addycji nukleofilowej oraz RCM/izomeryzacji/kondensacji aldolowej. IZO: izomeryzacja; NA: addycja nukleofilowa; KA: kondensacja aldolowa.

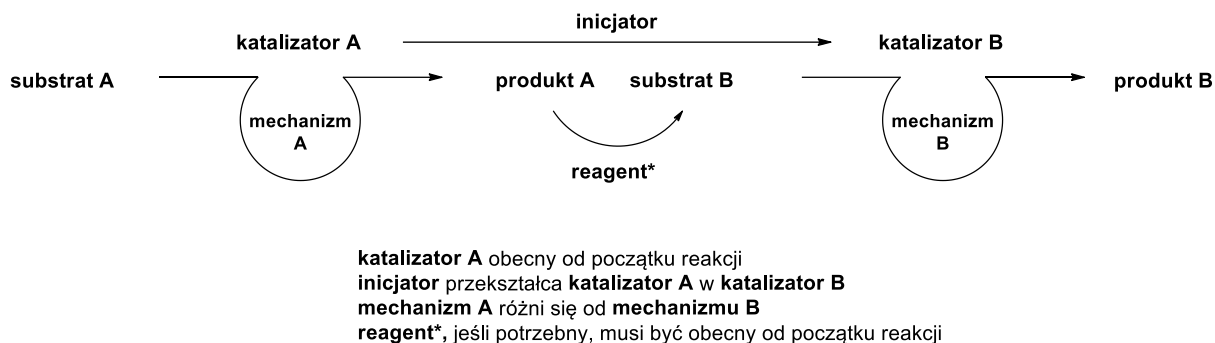
Ponadto, opisana metodologia została wykorzystana przez autorów do syntezy purpurowego pigmentu, wiolacyny (z ang. *violacein*), należącego do naturalnych bisindoli wytwarzanych przez morskie bakterie *Chromobacterium violaceum* (Schemat 70).



Schemat 70. Synteza totalna wiolacyny wykorzystująca tandemową reakcję RCM/izomeryzacji/addycji nukleofilowej.

4.3.3. Wspomagana kataliza tandemowa

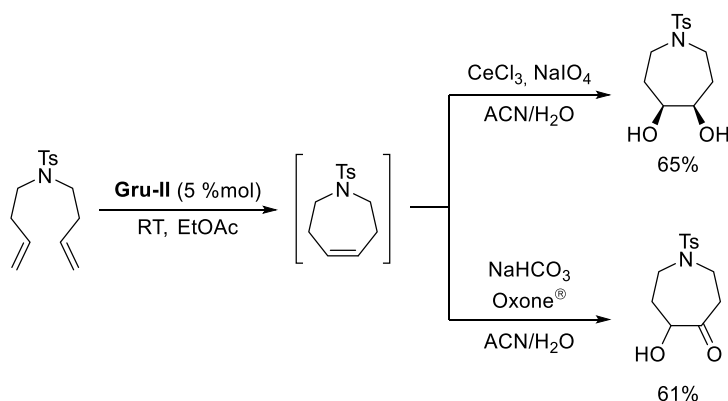
Wspomagana kataliza tandemowa wymaga, podobnie jak w przypadku katalizy auto-tandemowej, zastosowania jednego katalizatora. Jednak w tym przypadku, do rozpoczęcia drugiego cyklu katalitycznego niezbędny jest inicjator (z ang. *trigger*), reagent który przekształca katalizator A w katalizator B (Schemat 71).



Schemat 71. Przebieg procesów biegnących w wariantcie wspomaganego katalizacji tandemowej.

Proponowane rozwiązanie gwarantuje selektywny przebieg wszystkich transformacji z sekwencji i w dużej mierze eliminuje ewentualne powstawanie produktów ubocznych, będących wynikiem niewłaściwej interakcji substrat-katalizator. W związku z tym, że kolejny cykl rozpoczyna się dopiero w momencie dodania inicjatora, każdy z etapów procesu można przeprowadzić w warunkach bliskim optymalnym. Dodatkowo, aby w pełni uniknąć niepełnej konwersji substratu A oraz jego wstąpienia w drugi cykl katalityczny, a tym samym powstania niepożądanych produktów, należy monitorować przebieg całego procesu.

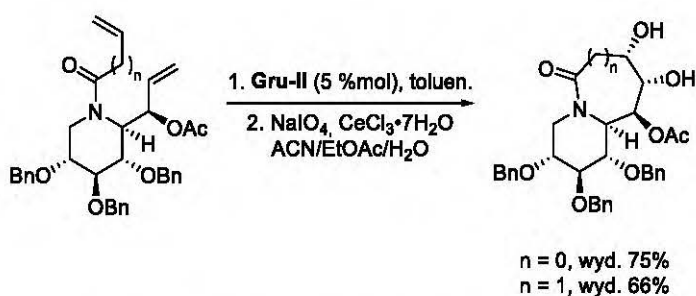
Snapper *et al.*¹⁵⁸ opracował warunki dwóch procesów tandemowych, obejmujących reakcje metatezy olefin oraz utleniania. W zależności od użytego w drugim etapie układu utleniającego autorzy byli w stanie wyizolować odpowiednio α -hydroksyketony lub *cis*-diolę (Schemat 72).



Schemat 72. Reakcja tandemowa RCM/dihydroksylowania oraz RCM/ketohydroksylowania.

Co więcej, autorzy zbadali możliwość sprzężenia zarówno reakcji RCM jak i CM z reakcją utleniania uzyskując oczekiwane produkty tandemowe z dobrymi lub wysokimi wydajnościami.

Jarosz i współpracownicy¹⁵⁹ wykorzystali opisaną przez Snappera procedurę reakcji tandemowej RCM/dihydroksylowania w syntezie bicyklicznych iminocukrów (Schemat 73).

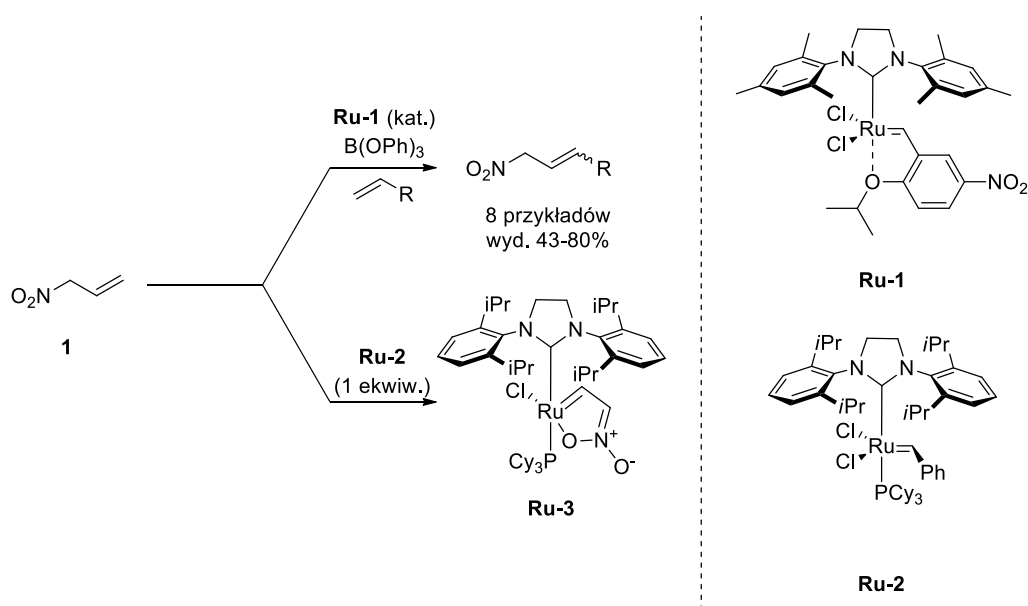


Schemat 73. Zastosowanie tandemu RCM/dihydroksylowanie w syntezie bicyklicznych iminocukrów.

Wyniki własne

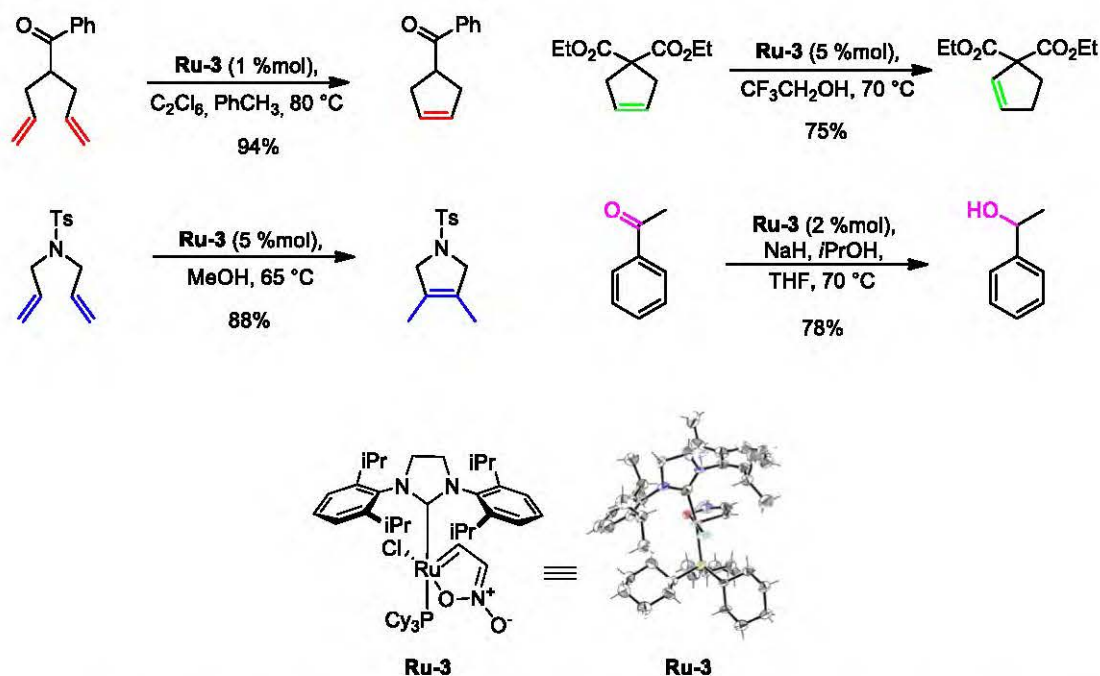
5. Wprowadzenie

Podczas prac badawczych, prowadzonych przez dr. inż. Cezarego Samojułowicza, nad opracowaniem warunków reakcji umożliwiających zastosowanie 3-nitropropenu **1** jako atrakcyjnego partnera metatezy krzyżowej dokonano bardzo ciekawych obserwacji. Warto podkreślić, że krzyżowa metateza olefin z udziałem 3-nitropropenu **1** jest świetnym przykładem trudnego przypadku tej grupy reakcji i przebiega w sposób efektywny jedynie w obecności kwasu Lewisa obok katalizatora **Ru-1**. W przypadku przeprowadzenia tej reakcji z zastosowaniem kompleksu **Ru-2** w ilości stechiometrycznej zaobserwowano pełną konwersję 3-nitropropenu, a także powstanie nowego kompleksu rutenu **Ru-3** (Schemat 74).



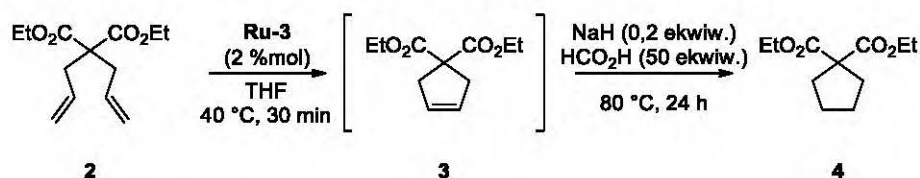
Schemat 74. Reakcja metatezy krzyżowej oraz syntezy nowego kompleksu rutenu z udziałem 3-nitropropenu.

Rentgenowska analiza strukturalna pozwoliła na potwierdzenie struktury nowo zsyntetyzowanego kompleksu **Ru-3**, a dalsze eksperymenty ujawniły jego nieoczekiwane właściwości katalityczne. W zależności od zastosowanych warunków reakcyjnych **Ru-3** może katalizować nie tylko reakcję metatezy olefin, ale również izomeryzacji alkenów, cykloizomeryzacji dienów lub przeniesienia wodoru związków karbonylowych (Schemat 75).



Schemat 75. Nieoczekiwana aktywność katalityczna nowo otrzymanego kompleksu rutenu **Ru-3**.

W tym samym czasie odkryto również, że kompleks **Ru-3** jest katalizatorem sekwencji reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia/przeniesienia wodoru (RCM/TH) z użyciem kwasu mrówkowego jako donora wodoru (Schemat 76). Wyniki te miały charakter poznawczy i nie zostały uwzględnione we wspomnianej publikacji, gdyż uznano, że to zjawisko wymaga bardziej wnikliwego poznania.



Schemat 76. Wstępny eksperyment reakcji tandemowej RCM/TH katalizowanej **Ru-3**.

Te wstępne wyniki badań wydały mi się bardzo interesujące, dlatego zdecydowałem się kontynuować rozpoczętą w tej tematyce pracę w ramach studium doktoranckiego w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie.

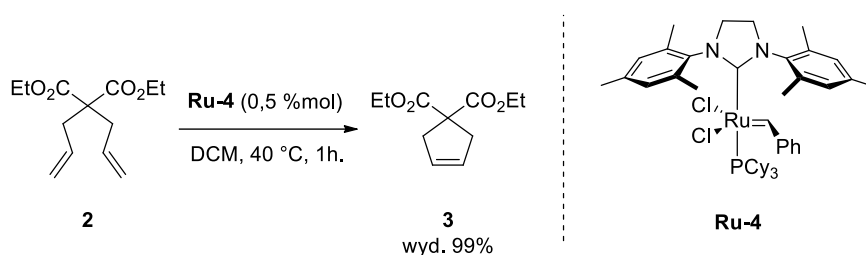
Badania przeprowadzone przeze mnie związane były z dogłębnym poznaniem katalizowanej przez komercyjnie dostępne kompleksy rutenu reakcji przeniesienia wodoru z udziałem olefin, z zastosowaniem kwasu mrówkowego jako donora wodoru. W trakcie swoich badań określiłem zakres stosowania oraz ograniczenia (z ang. „*scope and limitation*”) rozwijanej metodologii poprzez zastosowanie optymalnych warunków w reakcji przeniesienia wodoru z udziałem wybranych liniowych, karbo- oraz heterocyklicznych alkenów. Zbadałem również możliwość sprzężenia tej reakcji z metatezą olefin (RCM oraz

CM), prowadząc reakcję w wariacie katalizy tandemowej, używając jednej porcji katalizatora i nie izolując produktów metatezy. Ponadto, udało mi się potwierdzić wysoką chemoselektywność oraz tolerancję grup funkcyjnych badanej reakcji oraz zaproponowałem jej zastosowanie w syntezie dwóch leków – bencyklanu i pentoksyweryny.

Ostatnie eksperymenty poświęcone były poznaniu mechanizmu tego przekształcenia. Polegały one na badaniu produktów reakcji katalizator Grubbsa II generacji (**Ru-4**) z kwasem mrówkowym za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego oraz spektrometrii mas. Dodatkowo, określiłem stereochemię procesu formalnej addycji wodoru do wiązania podwójnego, stosując deuterowany kwas mrówkowy.

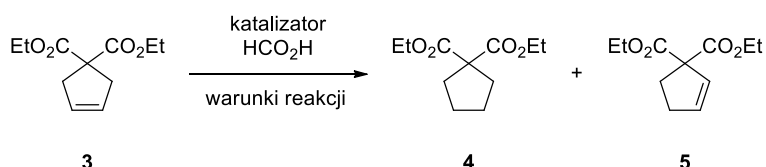
6. Optymalizacja warunków reakcji przeniesienia wodoru.

W celu przebadania wpływu poszczególnych parametrów określających warunki reakcji przeniesienia wodoru (TH) przeprowadziłem szereg eksperymentów optymalizacyjnych. Jako modelowy substrat reakcji przeniesienia wodoru wybrałem cykloalken **3**, którą otrzymałem w wyniku reakcji RCM z udziałem handlowo dostępnego dienu **2** (Schemat 77).



Schemat 77. Synteza modelowego cykloalkenu **3**.

Jako procedurę wyjściową reakcji TH obrałem warunki określone przy przeprowadzonym wstępnym eksperymencie (Schemat 76). W trakcie procesu optymalizacji oprócz podstawowych parametrów reakcji (temperatura, czas, rozpuszczalnik, katalizator) brałem pod uwagę również kolejność dodawanych reagentów, czy możliwość prowadzenia reakcji w warunkach promieniowania mikrofalowego. Mając na uwadze wysoką wydajność reakcji przy zastosowaniu warunków zastosowanych w wstępnym eksperymencie, celem procesu optymalizacji było określenie minimalnych parametrów umożliwiających podobny wynik tego przekształcenia (Schemat 78).

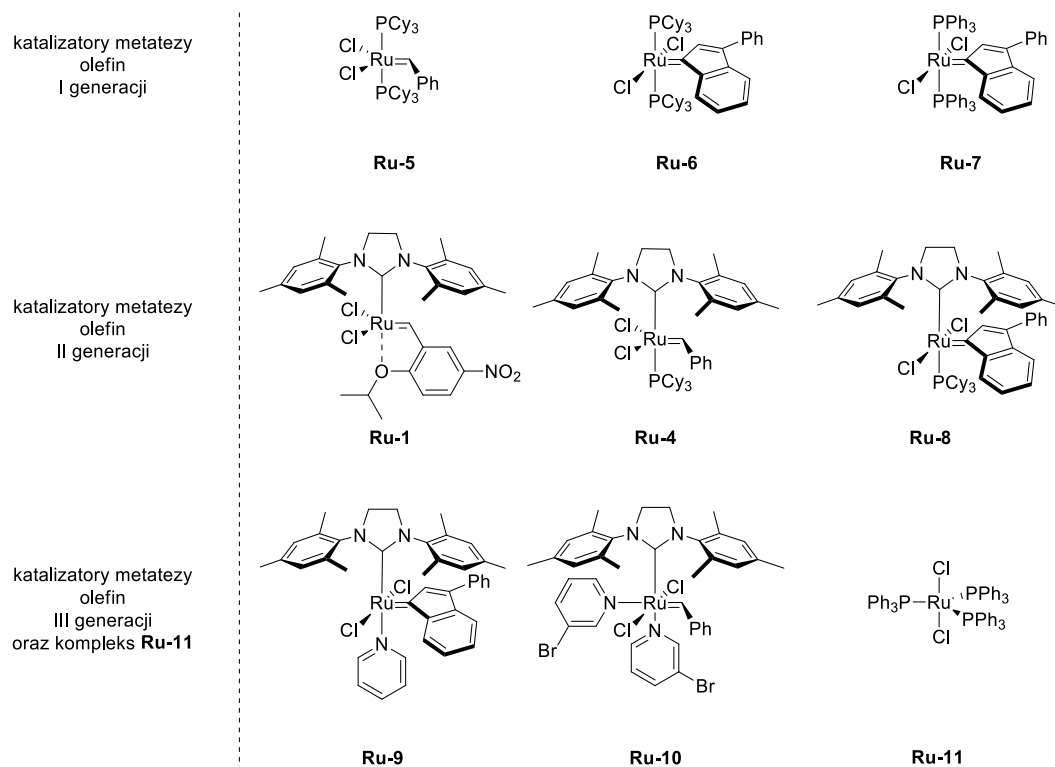


Schemat 78. Równanie modelowej reakcji TH z udziałem cykloalkenu **2**.

Dodatkowo, należy podkreślić, że w każdym przypadku, w którym nie uzyskałem pełnej konwersji substratu, w mieszaninie reakcyjnej obserwowałem również produkt izomeryzacji wiązania podwójnego **5**. Z tego względu, typowa mieszanina reakcyjna składała się z trzech składników: substratu **3**, produktu izomeryzacji **5** oraz produktu redukcji **4**. Wyjaśnienie przyczyny powstawania produktu izomeryzacji **5** podałem w części dyskusji wyników dotyczącej eksperymentów mechanistycznych (Schemat 118, strona 121).

6.1. Katalizator

W pierwszej kolejności zbadałem możliwość zastosowania różnych kompleksów rutenu (Rysunek 8) jako katalizatorów reakcji TH. Zbadane zostały najczęściej używane, komercyjnie dostępne katalizatory metatezy olefin, a także prosty kompleks rutenu **Ru-11**.

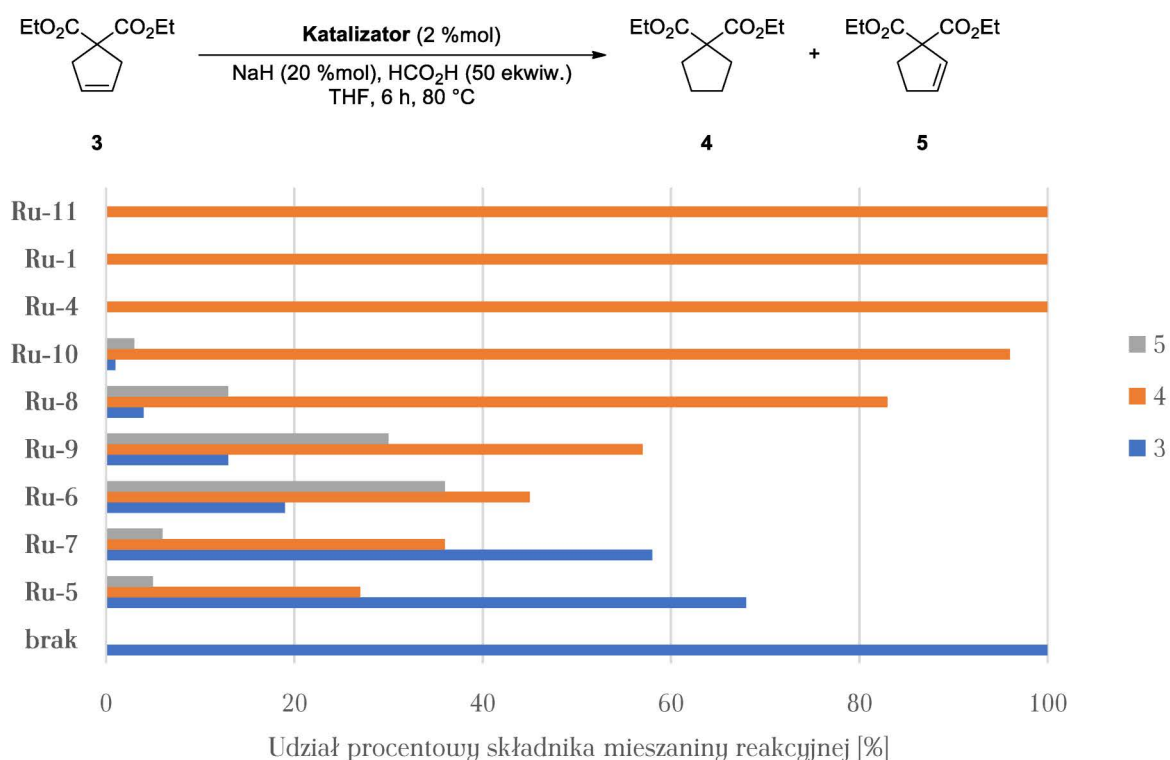


Rysunek 8. Struktury chemiczne kompleksów rutenu użytych w optymalizacji reakcji TH.

Po dodaniu zasady i kwasu mrówkowego do roztworu olefiny, katalizator był zawsze dodawany w tej samej ilości (2 %mol). Wyniki reakcji z udziałem wspomnianych kompleksów rutenu przedstawiono na wykresie umieszczonym poniżej (Wykres 1).

Uzyskane wyniki wskazują, że wszystkie z przebadanych kompleksów wykazują aktywność katalityczną w reakcji TH, a eksperyment kontrolny bez użycia katalizatora potwierdził, że jest on niezbędny do przeprowadzenia tej reakcji. Chociaż uzyskane wyniki są zróżnicowane, to kompleksy posiadające ligand NHC wykazywały znacznie większą aktywność. W przypadku zastosowania **Ru-1** oraz **Ru-4** mieszanina reakcyjna zawierała jedynie oczekiwany produkt reakcji. Ponadto katalizatory **Ru-8** oraz **Ru-10** wykazały wysoką aktywność pozwalającą na uzyskanie mieszaniny reakcyjnej zawierającej ponad 80% oczekiwanego produktu.

Wykres 1. Optymalizacja warunków reakcji TH - katalizator.



Na podstawie przedstawionych wyników można wywnioskować, że katalizatory pierwszej generacji (**Ru-5**, **Ru-6** i **Ru-7**) są dużo mniej aktywne od pozostałych. Co ciekawe, kompleks **Ru-11** nieposiadający liganda NHC, jest bardzo aktywnym promotorem reakcji TH. Niestety na podstawie powyższych wyników badań, nie chcąc wyciągnąć zbyt pochopnych wniosków, nie pokuszę się o znalezienie logicznej zależności pomiędzy strukturą katalizatora, a jego aktywnością.

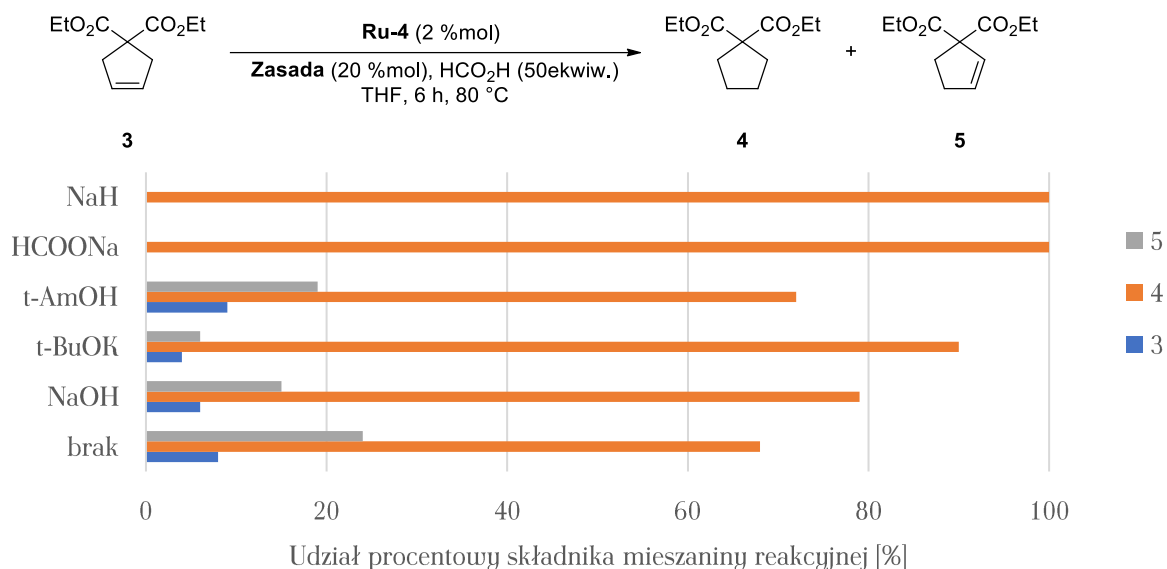
Warto podkreślić, że **Ru-4** okazał się równie aktywnym katalizatorem reakcji TH, co nowo zsyntetyzowany **Ru-3**, dlatego do dalszych prac badawczych zdecydowałem się używać komercyjnie dostępnego **Ru-4**.

6.2. Zasada

Kontrolny eksperyment bez dodatku zasady potwierdził, że jest ona istotnym dodatkiem w badanej reakcji (Wykres 2). Co prawda, reakcja bez zasady przebiegła z akceptowalną konwersją, jednak pozostałe eksperymenty potwierdziły, że jej dodatek podwyższa wydajność pożądanego produktu. Standardowa procedura zakładała użycie wodoru sodu, jednak biorąc pod uwagę swoją wysoką reaktywność i możliwość zapłonu w kontakcie z wodą, jego zastosowanie wydaje się mało praktyczne. Równie dobre wyniki

uzyskałem, stosując mrówczan sodu. Naturalnie ten wynik nie powinien dziwić, ponieważ wodorek sodu jest przeprowadzony *in situ* w mrówczan w wyniku reakcji z kwasem mrówkowym. Ponadto, zbadałem możliwość użycia wodorotlenku sodu i prostych alkoholanów, lecz wyniki reakcji z ich zastosowaniem były gorsze, choć w dalszym ciągu prowadziły do utworzenia produktu **4** z wydajnością powyżej 70%.

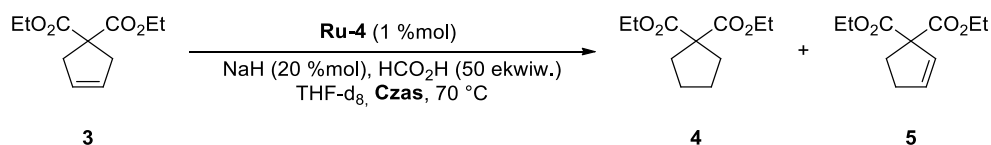
Wykres 2. Optimalizacja warunków reakcji TH - rodzaj zasady.



6.3. Czas

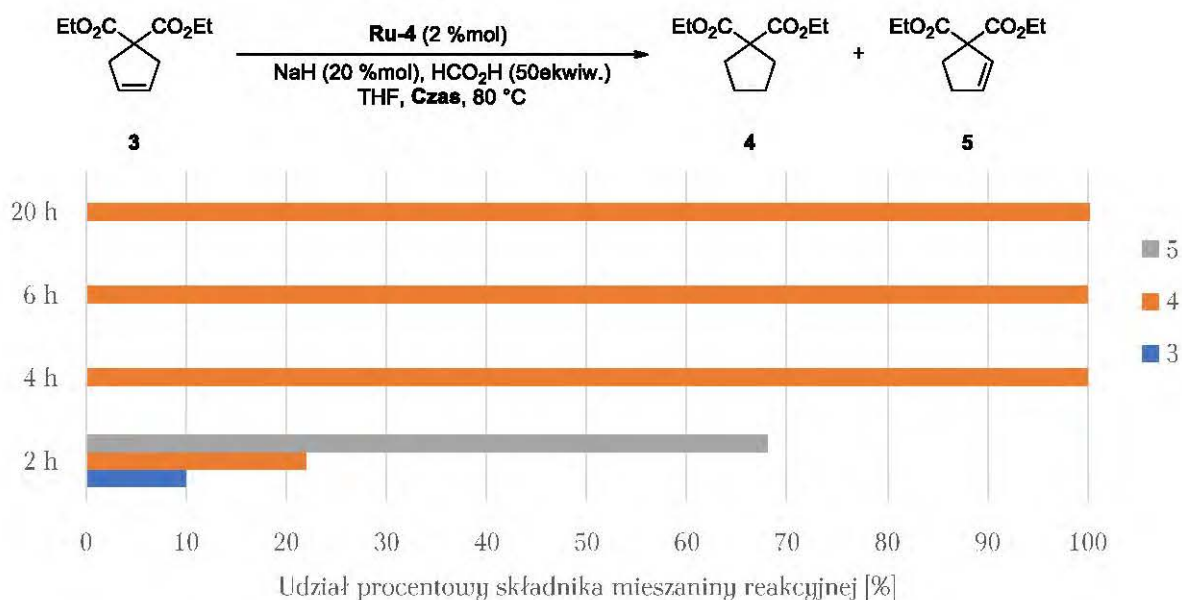
Innym badanym przeze mnie parametrem był czas reakcji (Wykres 3). Wyniki optymalizacji wykazały, że już po 4 h obserwowano pełną konwersję i powstanie wyłącznie produktu redukcji **4**.

W celu dokładniejszego prześledzenia przebiegu reakcji w czasie postanowiłem przeprowadzić ją w próbówce NMR używając deuterowanego rozpuszczalnika THF- d_8 (Schemat 79).



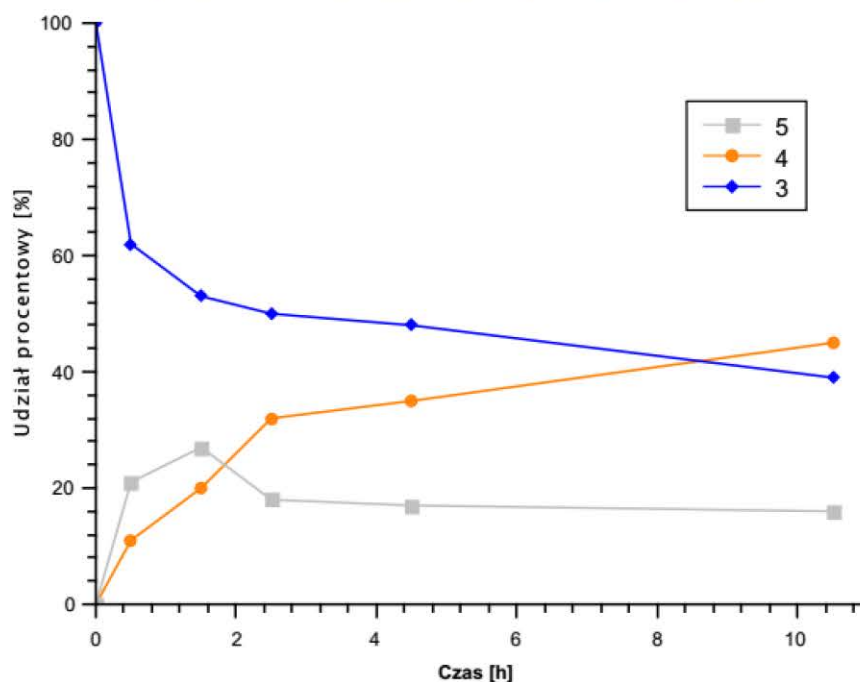
Schemat 79. Schemat reakcji prowadzonej w próbówce NMR.

Wykres 3. Optymalizacja czasu reakcji przeniesienia wodoru.



Zarejestrowanie widm ^1H NMR w odstępach czasu pozwoliło mi na określenie składu mieszaniny reakcyjnej zmieniającej się w czasie. Obniżenie ilości katalizatora użytego w reakcji do 1 %mol wydłużyło czas reakcji potrzebny do osiągnięcia pełnej konwersji i pozwoliło zaniedbać przerwy w ogrzewaniu reakcji w czasie pomiaru widma. Dodatkowo, ze względów bezpieczeństwa obniżyłem temperaturę reakcji do 70 °C. Przebieg krzywych opisujących skład mieszaniny reakcyjnej w czasie potwierdza dotychczasowe wyniki – powstający produkt izomeryzacji 5 osiąga w pewnym momencie maksymalne stężenie, a następnie ulega reakcji TH (Wykres 4).

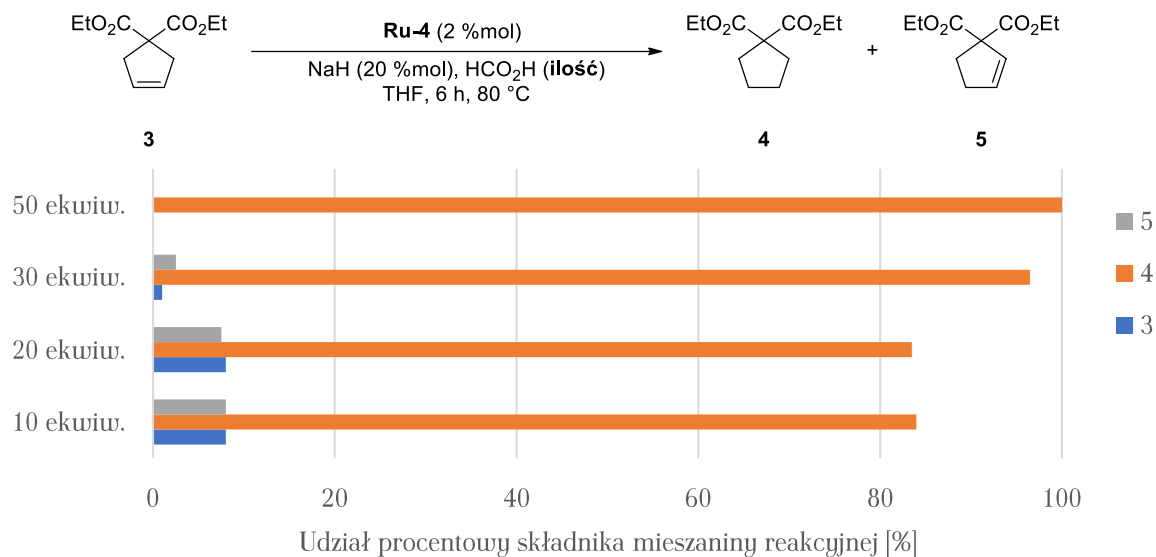
Wykres 4. Zmiana składu mieszaniny reakcji TH w czasie.



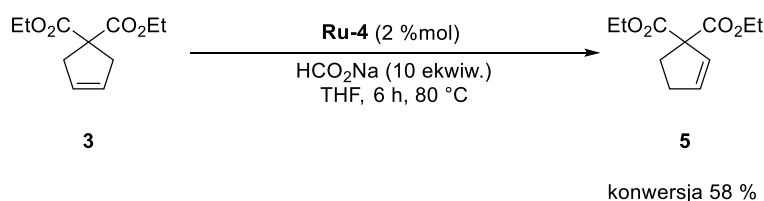
6.4. Ilość kwasu mrówkowego

Wstępne badania dotyczące omawianej reakcji przeniesienia wodoru oparte były na procedurze, w której kwas mrówkowy użyty był w dużym nadmiarze (50 ekwiw.). Naturalnym działaniem w trakcie procesu optymalizacji było znalezienie minimalnej ilości kwasu mrówkowego potrzebnego do efektywnego przebiegu tej reakcji. Niestety wyniki wykazały, że pierwotnie założona ilość HCO_2H jest jednocześnie wymaganym minimum potrzebnym do uzyskania zadawalających rezultatów w danym czasie reakcji (Wykres 5).

Wykres 5. Optymalizacja ilości użytego kwasu mrówkowego w reakcji przeniesienia wodoru.



Ciekawego wyniku dostarczył eksperyment, w którym zamiast kwasu mrówkowego użyłem jedynie mrówczanu sodu jako donora wodoru (Schemat 80).



Schemat 80. Reakcja izomeryzacji olefiny **3** bez udziału kwasu mrówkowego.

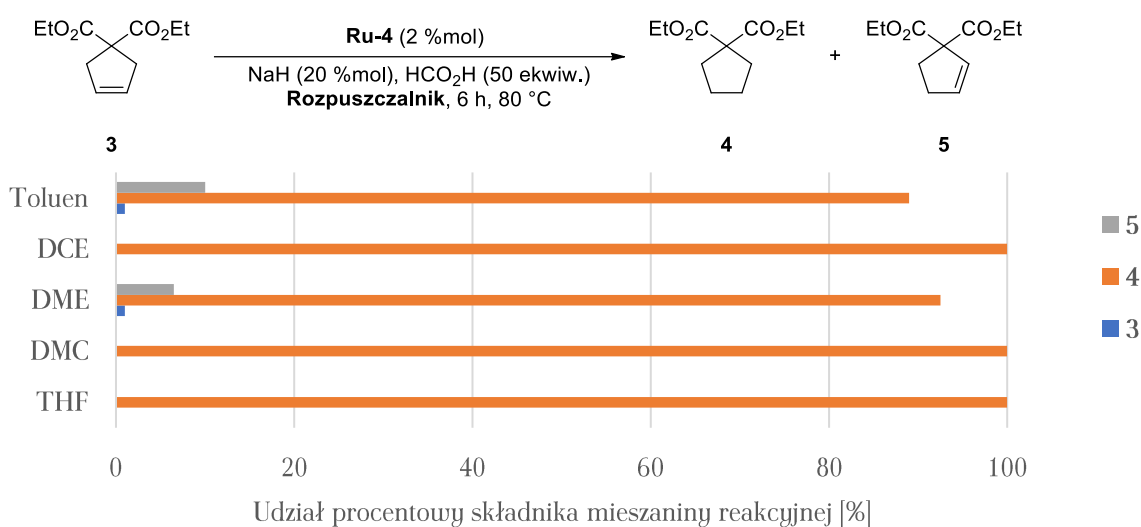
W tym przypadku mieszanina reakcyjna nie zawierała produktu redukcji **4**, a jedynie substrat **3** i produkt izomeryzacji **5**. Obserwacja ta jest bardzo istotna i wskazuje, na to, że kwas mrówkowy jest niezbędny w tym układzie katalitycznym do przeprowadzenia reakcji TH, natomiast obecność zasady choć jest niekonieczna to w znaczący sposób przyspiesza przebieg reakcji TH. Uzyskane informacje stały się bardzo cenną wskazówką umożliwiającą zaproponowanie mechanizmu badanej przemiany (propozycja mechanizmu, strona 122).

6.5. Rozpuszczalnik

Kolejnym zbadanym przeze mnie parametrem był rodzaj użytego rozpuszczalnika (Wykres 6). Wyniki ujawniły, że efektywność opracowywanej metodologii jest w niskim stopniu zależna od rodzaju medium reakcyjnego, ponieważ wydajności produktu redukcji

reakcji przeprowadzonych w wszystkich zbadanych rozpuszczalnikach były wysokie. Jedynie w przypadku zastosowania toluenu i dimetoksyetanu (DME) nie uzyskałem pełnej konwersji (<95 %) i obserwowałem produkt izomeryzacji w mieszaninie reakcyjnej. Niska mieszalność kwasu mrówkowego i toluenu mogła być przyczyną słabszego wyniku jaki uzyskałem przy użyciu tego rozpuszczalnika. Interesującym rozwiązaniem wydaje się użycie węglanu dimetylu (DMC), najbardziej ekologicznego tuż po wodzie rozpuszczalnika kompatybilnego z metatezą olefin. Dodatkowo należy podkreślić, że DMC w przeciwieństwie do reszty zbadanych rozpuszczalników nie był przedestylowany.

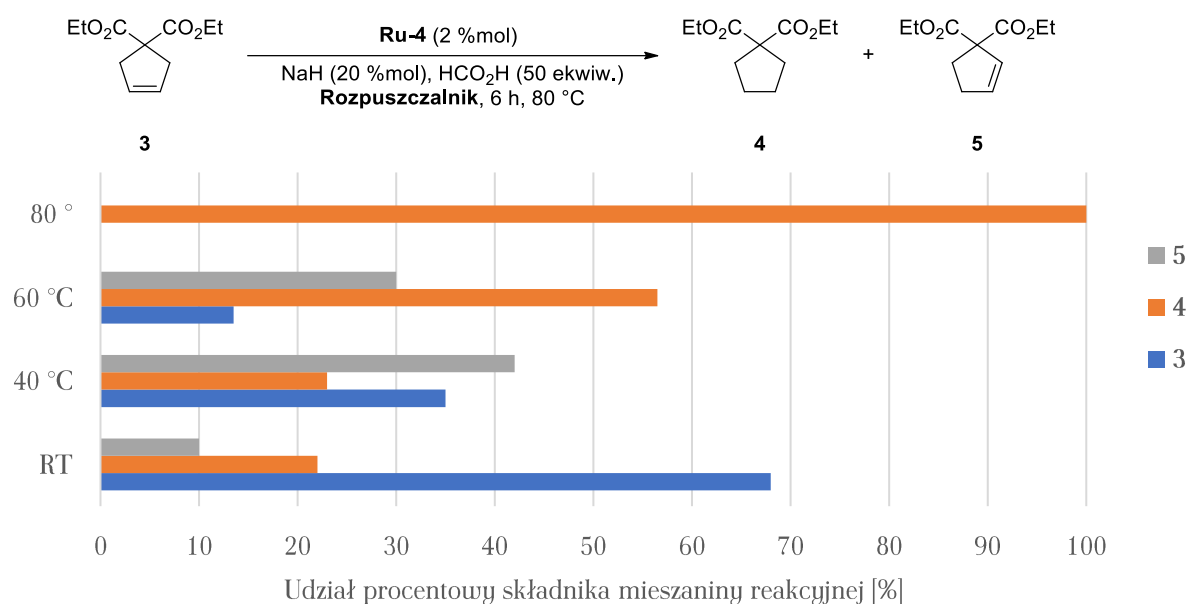
Wykres 6. Optymalizacja rozpuszczalnika użytego w reakcji TH.



6.6. Temperatura

Badanie wpływu temperatury nie dostarczyło nieoczekiwanych wyników, a jedynie potwierdziło, że w danym czasie reakcja biegnie najwydajniej w temperaturze 80 °C (Wykres 7).

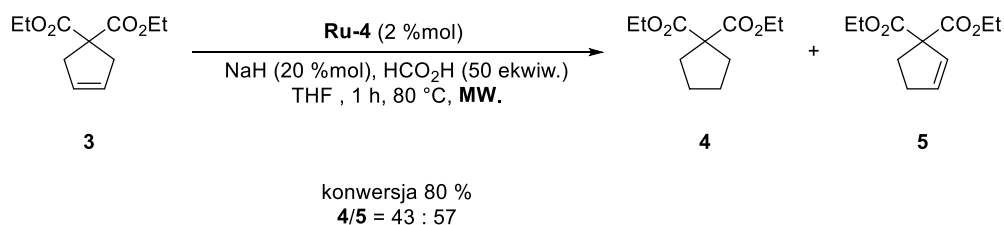
Wykres 7. Optymalizacja temperatury reakcji przeniesienia wodoru.



6.7. Inne czynniki

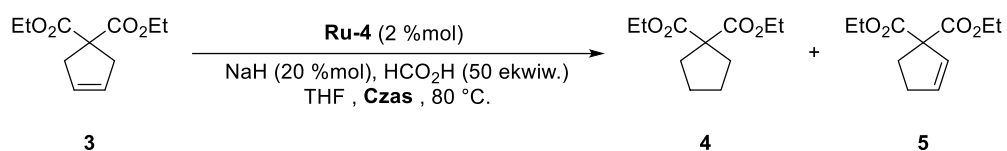
Dodatkowo zbadałem również wpływ kolejności dodawania poszczególnych reagentów (katalizator, zasada i kwas mrówkowy) do roztworu olefiny. Wyniki wykazały jednoznacznie, że kolejność ich dodawania w żadnym stopniu nie wpływa na wynik reakcji i w przypadku wszystkich trzech kombinacji dodawania reagentów uzyskałem mieszaninę zawierającą jedynie produkt redukcji.

Reakcja TH z udziałem olefiny 3 wspomagana promieniowaniem mikrofalowym w ciągu godziny doprowadziła do uzyskania 80% konwersji substratu. Otrzymana mieszanina zawierała produkty 4 i 5 w przybliżeniu w tej samej ilości (Schemat 81).



Schemat 81. Reakcja TH wspomagana promieniowaniem mikrofalowym.

Zaobserwowałem również, że reakcja prowadzona w otwartym naczyniu biegła wolniej niż w przypadku, gdy była przeprowadzona w ampule ciśnieniowej (Schemat 82). Wydłużenie czasu reakcji do 20 h pozwoliło uzyskać produkt 4 z 86% wydajnością NMR.



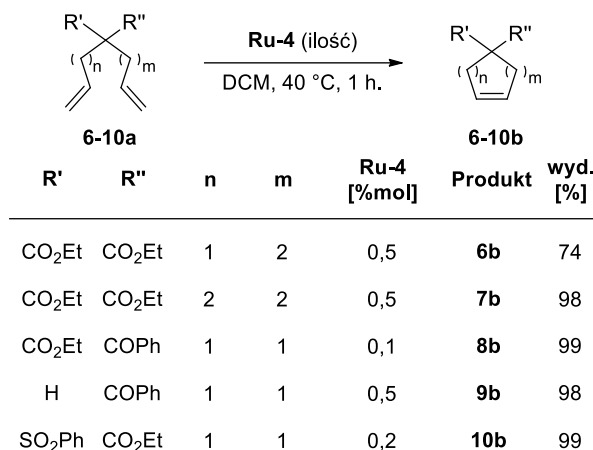
Udział procentowy składnika mieszaniny reakcyjnej [%]

Czas [h]	3	4	5
6	10	25	65
20	1	86	13

Schemat 82. Reakcja TH prowadzona w otwartym naczyniu.

7. Reakcja przeniesienia wodoru z udziałem cykloalkenów

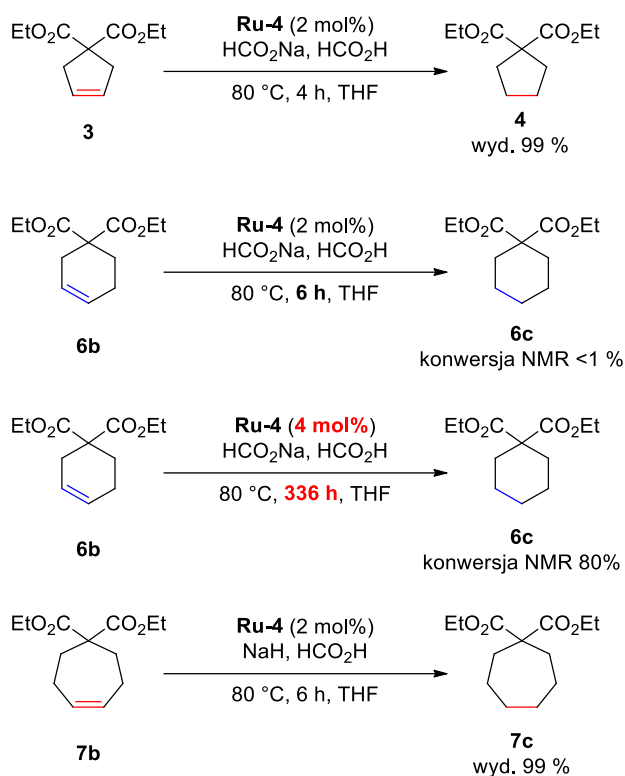
Pierwszym eksperymentem było zbadanie możliwości redukcji prostych cyklicznych olefin otrzymanych w wyniku reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia (RCM) odpowiednich dienów (Schemat 83). Pośród produktów reakcji RCM znalazły się pięcio-, sześć- i siedmioczłonowe pochodne kwasu malonowego posiadające w swojej strukturze dwu- lub trójpodstawione wiązanie podwójne. Zsyntetyzowałem też kilka pięcioczłonowych cykloalkenów, posiadających inne grupy funkcyjne.



Schemat 83. Synteza wybranych karbocyklicznych alkenów wykorzystanych jako substraty w reakcji TH.

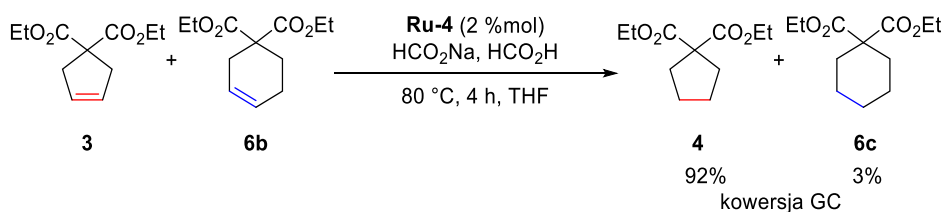
7.1. Niespodziewana selektywność reakcji przeniesienia wodoru

Wyniki redukcji olefin **3**, **6b** i **7b** wskazały na bardzo ciekawą i dotąd niespotykaną zależność pomiędzy szybkością reakcji przeniesienia wodoru, a rozmiarem pierścienia. Okazało się, że opracowane w procesie optymalizacji warunki pozwalają na redukcję pięcio- oraz siedmioczłonowego alkeny i są jednocześnie niewystarczające do uwodornienia wiązania podwójnego obecnego w pierścieniu sześcioczłonowym. Ponadto, pomimo wydłużonego czasu reakcji (do dwóch tygodni) oraz zwiększonej ilości katalizatora do 4 %mol z udziałem olefiny **6b**, nie udało mi się uzyskać pełnej konwersji. Warto zauważyć, że w przypadku reakcji z udziałem sześcioczłonowej olefiny nie obserwowałem produktu izomeryzacji (Schemat 84).



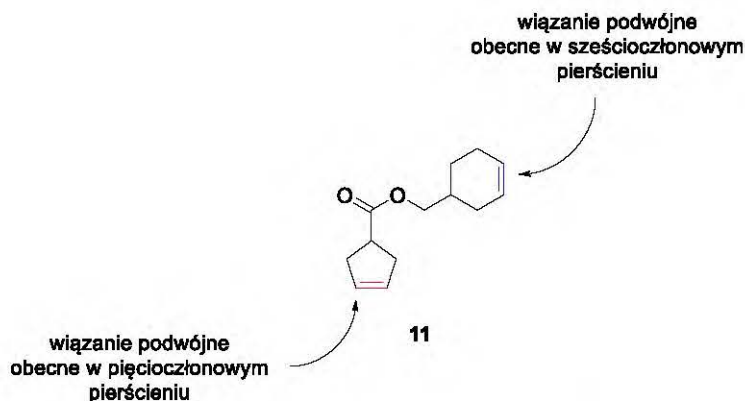
Schemat 84. Reakcja przeniesienia wodoru z udziałem cykloalkenów o różnym rozmiarze pierścienia.

Wynik tych eksperymentów wydał mi się bardzo ciekawy, gdyż wskazuje na dość interesujący przypadek regioselektywnej redukcji wiązania podwójnego C-C. Dodatkowo, przeprowadziłem reakcję z mieszaniną dwóch substratów **3** oraz **6b** uzyskując selektywnie produkt redukcji pięciocząłowej olefiny oraz odzyskując sześciocząłowy alken **6b** (Rysunek 9).



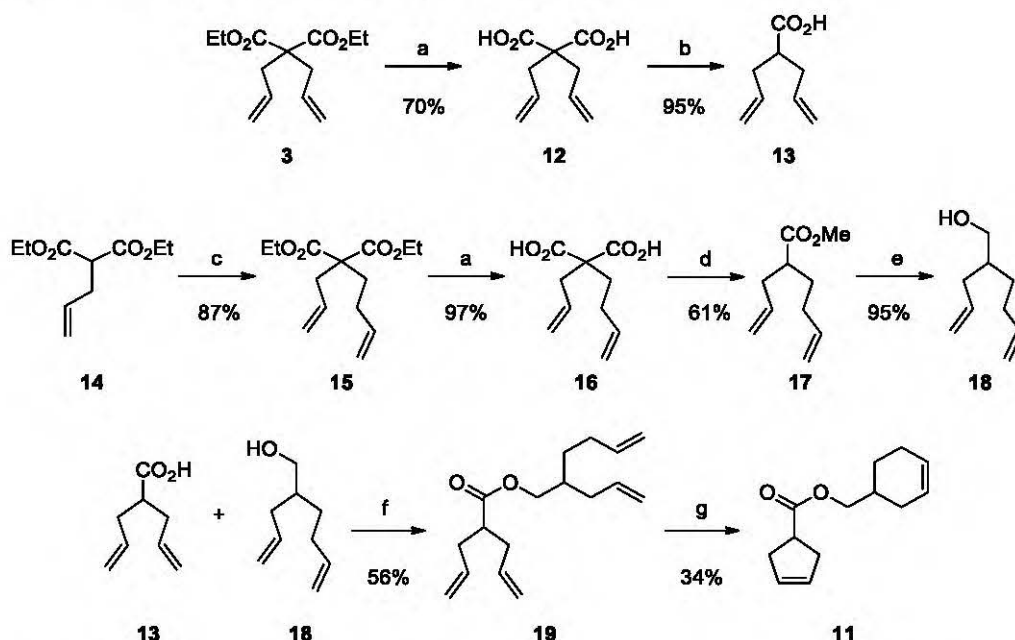
Rysunek 9. Eksperyment z dwoma substratami **3** i **6b**.

Ten niezwykły wynik zachęcił mnie do przeprowadzenia syntezy związku **11**, posiadającego w swojej strukturze dwa wiązania podwójne: jedno obecne w pięcio-, a drugie w sześciocząłowym pierścieniu. Warto zauważyć, że oba wiązania podwójne posiadają ten sam charakter i są jednakowo podstawione, a jedyną różnicą jest rozmiar pierścienia, w którym są one obecne (Rysunek 10).



Rysunek 10. Propozycja struktury modelowego bicyklicznego dienu 11.

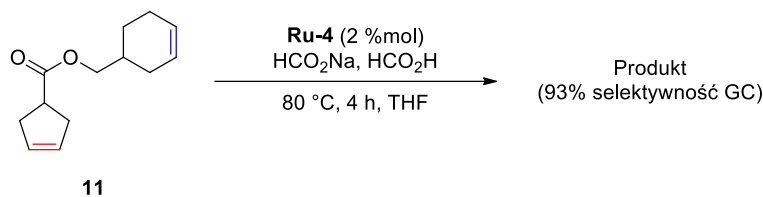
Syntezę dienu 11 przeprowadziłem wykorzystując proste pochodne kwasu malonowego 3 i 14. Zasadowa hydroliza komercyjnie dostępnego diallilomalonianu dietylu 3 oraz następcza reakcja dekarboksylacji pozwoliła otrzymać kwas karboksylowy 13. Z kolei syntezę alkoholu 18 rozpocząłem od reakcji alkilowania allilomalonianu dietylu 14 4-bromobut-1-enem uzyskując diester 15, który następnie poddałem zasadowej hydrolizie uzyskując dikwas 16. W wyniku reakcji estryfikacji produktu dekarboksylacji związku 16 otrzymałem ester 17, który potraktowany glinowodorkiem litu umożliwił otrzymanie alkoholu 18. Następnie fragmenty 13 i 18 połączyłem w reakcji estryfikacji Steglicha, a uzyskany tetraen 19 posłużył mi jako substrat do reakcji RCM, w wyniku której otrzymałem selektywnie bicykliczny dien 11 (Schemat 85).



Schemat 85. Schemat syntezy dienu. Warunki reakcji: a) KOH, EtOH/H₂O; b) 140 °C, MW; c) 4-bromobut-1-en, NaH, DMF; d) 1. 140 °C, MW. 2. MeOH, H⁺; e) LiAlH₄, Et₂O; f) DMAP, EDC, DCM; g) Ru-4 (1 %mol), DCM.

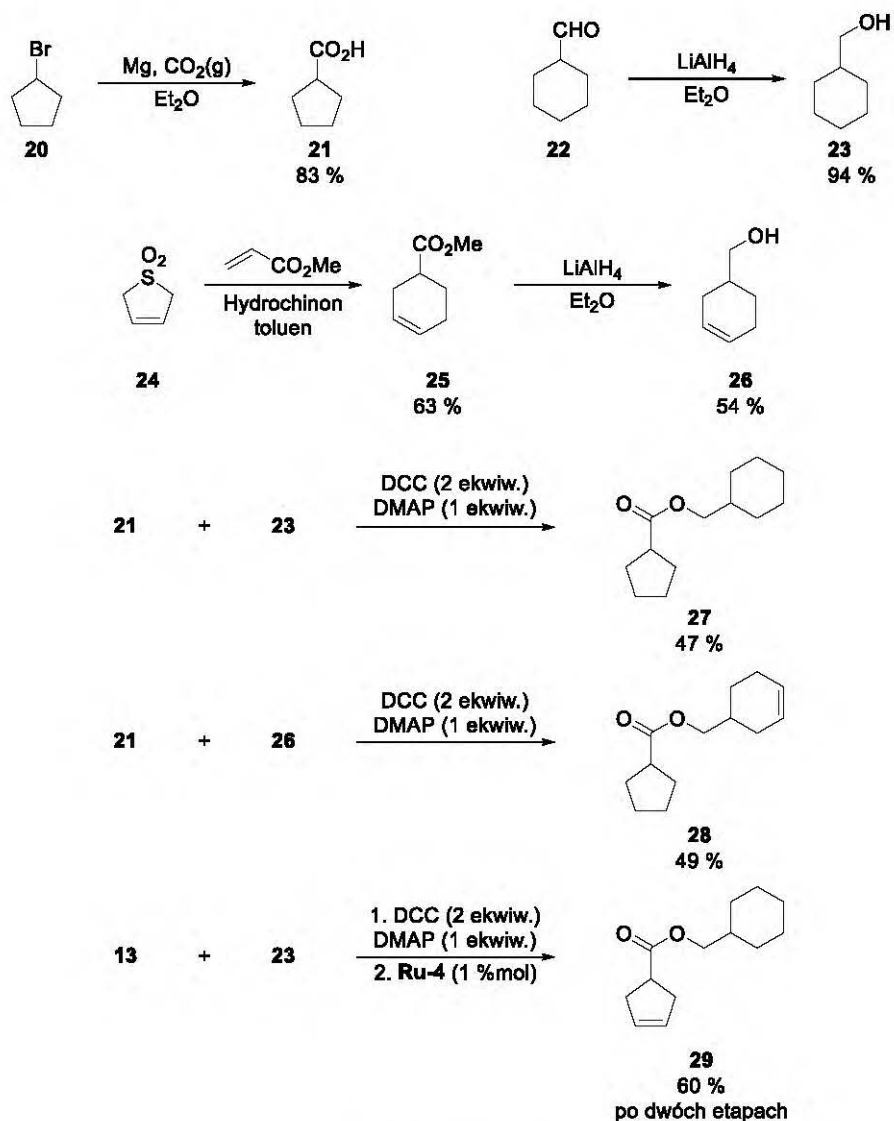
Zsyntetyzowany bicykliczny dien 11 poddałem reakcji przeniesienia wodoru, stosując warunki użyte w eksperymencie z dwoma substratami. Warunki okazały się

wyjątkowo dobrze dobrane i również w przypadku tego substratu pozwoliły na otrzymanie jednego produktu (Schemat 86) z wysoką selektywnością (93% GC).



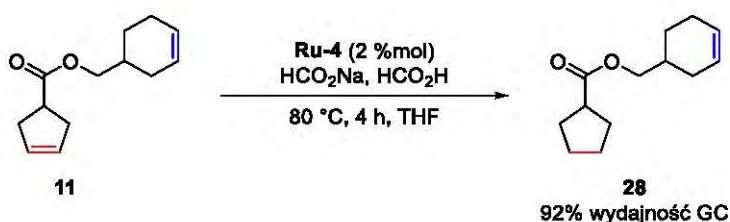
Schemat 86. Reakcja przeniesienia wodoru z udziałem dienu 11.

Analiza surowej mieszaniny poreakcyjnej za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego sugerowała powstanie oczekiwanego produktu selektywnej redukcji wiązania podwójnego obecnego w pięcioczłonowym pierścieniu. Niemniej jednak, analiza mieszaniny reakcyjnej za pomocą GC-FID wskazywała na obecność śladów nieprzereagowanego substratu (<0,5% GC) oraz powstanie trzech innych produktów reakcji, których rozdzielenie za pomocą chromatografii kolumnowej było niemożliwe. Identyfikacji głównego produktu reakcji dokonałem dodatkowo przez porównanie czasów retencji innych możliwych produktów reakcji, które zsyntetyzowałem w kilku prostych przekształceniach (Schemat 87).



Schemat 87. Synteza wzorcowych dienów.

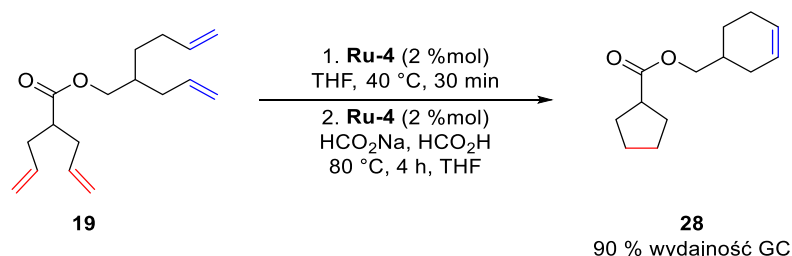
Okazało się, że jedynie alken **28** posiada ten sam czas retencji, co główny produkt reakcji, a widma ^1H oraz ^{13}C NMR obu związków się pokrywają. Dzięki prostym operacjom analitycznym (wyznaczenie równania krzywej kalibracyjnej produktu, użycie wzorca wewnętrznego) udało mi się również wyznaczyć wydajność na podstawie GC (Schemat 88).



Schemat 88. Regioselektywna reakcja przeniesienia wodoru z udziałem bicyklicznego dienu **11**.

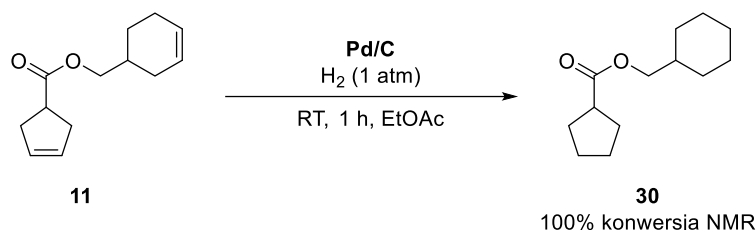
Przekształcenie to chciałem również przeprowadzić w wariacie katalizy tandemowej (RCM/TH), używając tetraenu **19** jako substratu. Niestety, nie udało mi się znaleźć

warunków, umożliwiającą przeprowadzenie reakcji tandemowej z równie wysoką selektywnością. Kilka dodatkowych eksperymentów potwierdziło, że dodatek katalizatora **Ru-4** po reakcji RCM pozwolił na uzyskanie oczekiwanego wyniku (Schemat 89). Ze względu na to, że cała ilość katalizatora nie była obecna od początku reakcji, nie można tego procesu zakwalifikować do katalizy tandemowej, a jedynie jako reakcję „one-pot”.



Schemat 89. Reakcja RCM/TH z udziałem tetraenu **19** w wariacie „one-pot”.

Naturalnie, bicykliczny dien **11** w warunkach katalitycznego uwodornienia prowadzi wyłącznie do powstania produktu pełnej redukcji **30** (Schemat 90).

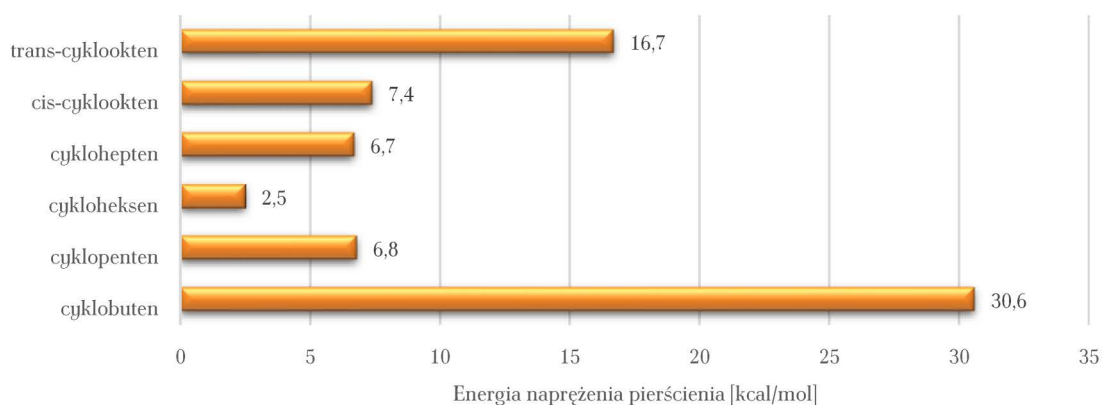


Schemat 90. Reakcja katalitycznego uwodornienia z udziałem bicyklicznego dienu.

Powyższe eksperymenty wskazują na interesującą selektywność opracowanej metodologii, jednak wyjaśnienie tego zjawiska nie jest trywialne. Fakt, że oba wiązania podwójne obecne w dienie **11** mają bardzo podobny charakter i identyczny stopień podstawienia nie ułatwia zadania oraz nie dostarcza żadnego punktu oparcia pomocnego w sformułowaniu odpowiedniej teorii. Tak jak już podkreślałem, jedyną różnicą jest rozmiar pierścienia, w którym obecne jest wiązanie podwójne. W swoich rozważaniach postanowiłem powiązać rozmiar pierścienia z właściwością fizyko-chemiczną, która mogłaby mieć wpływ na reaktywność takiego układu.

Naturalnie, wraz z rozmiarem pierścienia zmienia się jego naprężenie, które można wyrazić w postaci energii naprężenia pierścienia. Przez to pojęcie rozumie się różnicę pomiędzy obliczoną, a zmierzoną wartością ciepła tworzenia związku cyklicznego. Naprężenie pierścienia może wynikać ze zmiany długości wiązań i kątów pomiędzy nimi w stosunku do wartości charakterystycznych dla związków liniowych posiadającej atomy o tej samej hybrydyzacji. Z danych literaturowych wynika, że pierścień cykloheksenu jest najmniej naprężonym pierścieniem w porównaniu z innymi cykloalkenami.

Wykres 8. Zależność energii naprężenia pierścienia cykloalkenu w zależności pod jego rozmiaru.

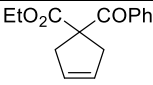
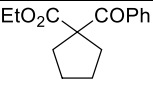


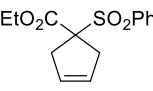
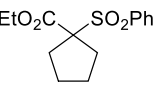
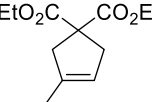
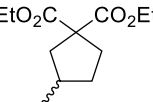
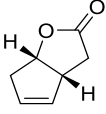
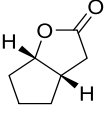
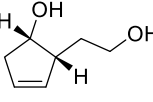
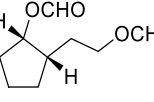
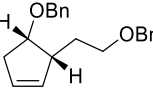
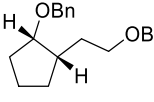
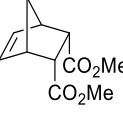
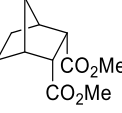


Różnica energii naprężenia pierścienia pomiędzy cyklopentenenem, a cykloheksenem oraz cykloheptenenem, a cykloheksenem jest podobna i wynosi około 4,5 kcal/mol. Przedstawienie danych w takim ujęciu oraz otrzymane przeze mnie wyniki zachęcają do sformułowania twierdzenia, w którym to energia naprężenia pierścienia przekłada się na reaktywność obecnego w nim wiązania podwójnego. Innymi słowy, wraz ze wzrostem naprężenia pierścienia cykloalkenu powinniśmy spodziewać się zwiększonej reaktywności wiązania podwójnego. Stwierdzenie to wydaje się całkiem logiczne i na dzień dzisiejszy jest moją najlepszą propozycją wyjaśnienia selektywności obserwowanej w badanej przeze mnie reakcji przeniesienia wodoru.

7.2. Reakcja przeniesienia wodoru z udziałem karbocyklicznych olefin

Badanie reakcji TH z udziałem cykloolefin wskazało na wysoką kompatybilność badanej metody z wieloma ugrupowaniami (Tabela 11). Redukcję ketonów **8b** i **9b** udało mi się przeprowadzić uzyskując selektywnie produkt redukcji wiązania podwójnego C=C. Należy podkreślić, że surowa mieszanina nie zawierała produktu redukcji grupy karbonylowej, a reakcja w obu przypadkach przebiegła bardzo wydajnie. W przypadku sulfonu **9b** również udało mi się uzyskać pożądany produkt z wysoką wydajnością.

Tabela 11. Reakcja przeniesienia wodoru z udziałem wybranych pięciocząłowych olefin.

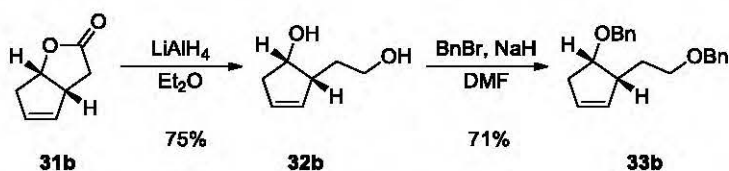
L.p.	Substrat	Produkt	Czas [h]	Wyd. [%] ^a
1	 8b	 8c	20	98 ^{b,e}
2	 9b	 9c	6	98 ^d
3	 10b	 10c	6	99 ^c
4 ^f	 11b	 11c	336	43 ^e
5	 31b	 31c	48	89 ^d
6	 32b	 32c	24	98 ^c
7	 33b	 33c	24	90 ^e
9	 34b	 34c	24	90

Warunki reakcji: Olefina (1 mmol), **Ru-4** (2 %mol), HCO₂Na (20 %mol), HCO₂H (50 ekwiw.), 80 °C, THF. ^a Wydajność wyizolowanego produktu; ^b NaH został użyty zamiast HCO₂Na; ^c Produkt wyizolowany za pomocą ekstrakcji, surowy produkt był spektroskopowo czysty; ^d Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej; ^e Produkt oczyszczono za pomocą destylacji „bulb-to-bulb”; ^f W reakcji użyto 4 %mol **Ru-4**.

Reakcja TH z udziałem olefiny **11b**, która posiada trójpodstawione wiązanie podwójne wymagała dużo dłuższego czasu reakcji, a produkt **11c** został wyizolowany w umiarkowaną wydajnością.

Reakcja przeniesienia wodoru laktonu Grieco **31b** nie przebiegła selektywnie. Analiza surowego produktu za pomocą GC-MS potwierdziła obecność dwóch produktów, których masy są większe od masy substratu odpowiednio o 2 i 4 jednostki. Dzięki chromatografii kolumnowej udało mi się wyizolować główny składnik mieszaniny reakcyjnej – oczekiwany produkt reakcji przeniesienia wodoru **31c**. Niestety wyizolowanie drugiego produktu reakcji nie powiodło się.

Następnie zbadalem reaktywność diolu **32b** w reakcji TH, który otrzymałem z laktonu **31b** (Schemat 91). Redukcja wiązania podwójnego C=C obecnego w diolu **32b** przebiegła efektywnie, jednak użyty nadmiar kwasu mrówkowego spowodował niepożądaną reakcję estryfikacji wolnych grup hydroksylowych prowadząc do utworzenia mrówczanu **32c**. Chociaż wynik ten nie powinien dziwić, wskazuje na ograniczenie badanej metodologii.



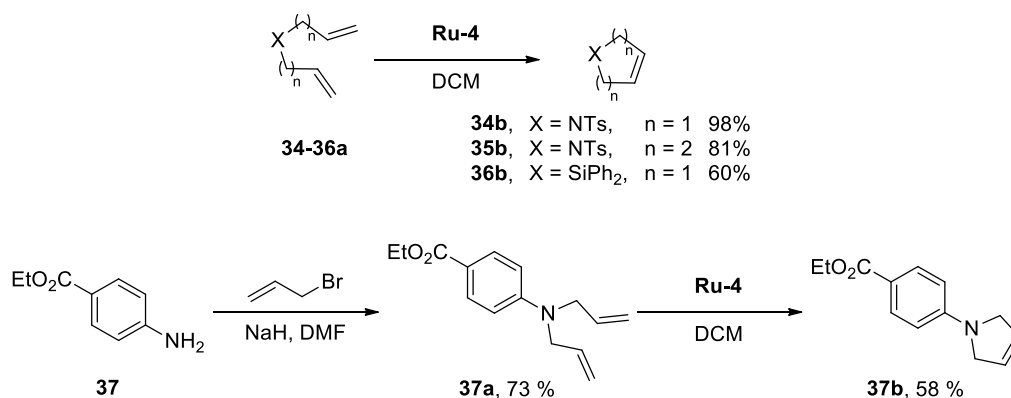
Schemat 91. Synteza eteru benzylowego **33b** wychodząc z laktonu Grieco.

Z drugiej strony redukcja eteru dibenzylowego **33b** prowadziła selektywnie do powstania oczekiwanego produktu **33c**. Okazało się, że grupy *O*-benzylowe obecne w eterze **33b** są tolerowane w warunkach reakcji przeniesienia wodoru z udziałem kwasu mrówkowego. Ten interesujący wynik podkreśla kolejną różnicę pomiędzy katalitycznym uwodornieniem, a opisywaną metodą. Zastosowanie badanej metody pozwala na przeprowadzenie redukcji wiązania podwójnego C=C, bez odbezpieczania grup hydroksylowych, towarzyszącego reakcji uwodornienia katalizowanego palladem. Cecha ta, może wydać się wyjątkowo przydatna w przypadku planowania wieloetapowej syntezy, w której jeden z produktów pośrednich należałoby poddać uwodornieniu.

8. Redukcja związków heterocyklicznych

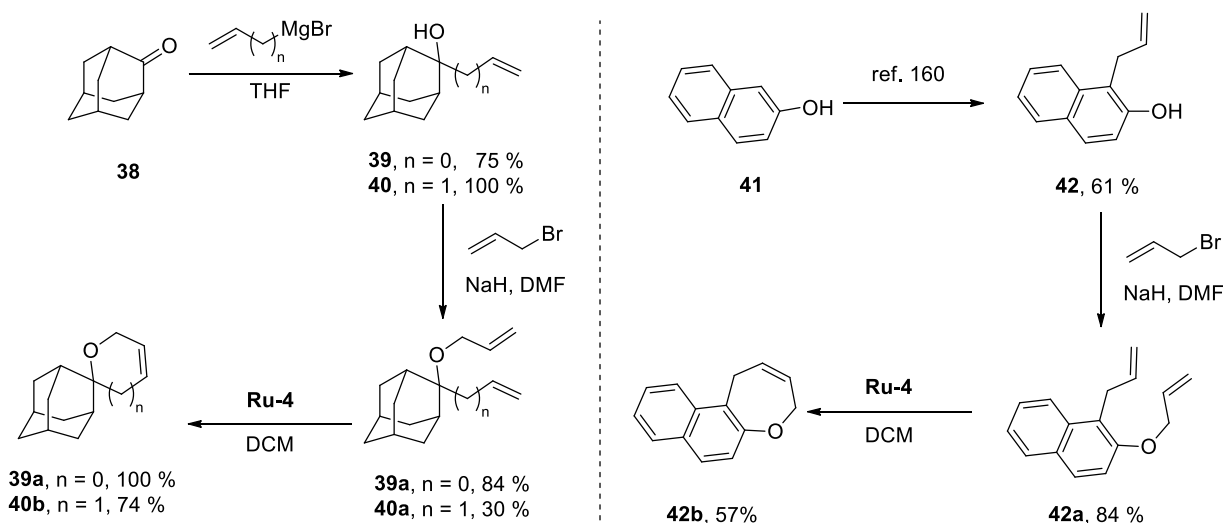
W celu zbadania możliwości zastosowania opracowywanej metodologii w syntezie nasyconych związków heterocyklicznych przeprowadziłem serię reakcji przeniesienia wodoru z heterocyklicznymi olefinami. Zbadałem reaktywność nienasyconych związków cyklicznych posiadających w swojej budowie heteroatom (N, O, S oraz Si) zlokalizowany w pierścieniu, głównie w pozycji allilowej.

Jako substraty posłużyły mi produkty reakcji RCM odpowiednich dienów, które były handlowo dostępne lub proste do otrzymania (Schemat 92).



Schemat 92. Synteza heterocyklicznych alkenów.

Zsyntetyzowałem również cykliczne etery **39b**, **40b** oraz **42b**, posiadające wiązanie podwójne C=C odpowiednio w pięcio-, sześć- i siedmioczłonowym pierścieniu. Etery **39b** oraz **40b** są przedstawicielami związków spiranowych, układów policyklicznych zawierających dwa pierścienie połączone wspólnym atomem węgla i zostały otrzymane używając 2-adamantanonu **38** jako substratu (Schemat 93).





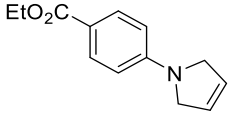
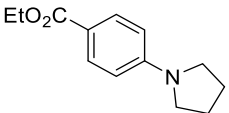
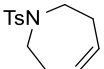



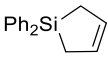
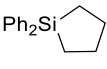
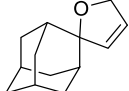
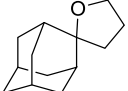
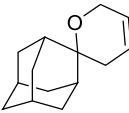
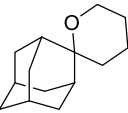
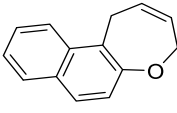
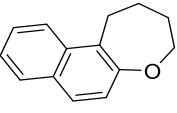
Schemat 93. Synteza cyklicznych eterów **39b**, **40b** oraz **42b**.¹⁶⁰

Wyniki reakcji TH z udziałem otrzymanych heterocyklicznych alkenów wskazały jednoznacznie, że są trudniejszymi substratami w porównaniu z ich karbocyklicznymi odpowiednikami (Tabela 12). Podkreślają to niskie wartości wydajności produktów redukcji i obecność produktów ubocznych w mieszaninie reakcyjnej potwierdzona za pomocą chromatografii gazowej (GC-FID). Dodatkowo, zauważyłem dużą rozbieżność w czasie reakcji niezbędnym do uzyskania pełnej konwersji w zależności od użytego substratu.

W przypadku sulfonu **43b**, arylowej aminy **37b** oraz tosylamidu **35b** reakcja przebiegła w pełni już po 6 h, a produkty reakcji otrzymałem z dobrymi wydajnościami. W przypadku reakcji z udziałem pięcioczłonowego tosylamidu **34b** musiałem wydłużyć czas reakcji aż do 6 dni, aby uzyskać pełną konwersję. Niestety przyczyniło się to do utworzenia wielu dodatkowych produktów rozkładu. W rezultacie, pomimo pełnej konwersji, produkt został wyizolowany z niską wydajnością. Analiza mieszaniny reakcyjnej eksperymentu z udziałem związku krzemu **36b** za pomocą GC-FID, wskazała na nieselektywny przebieg reakcji oraz powstanie wielu produktów.

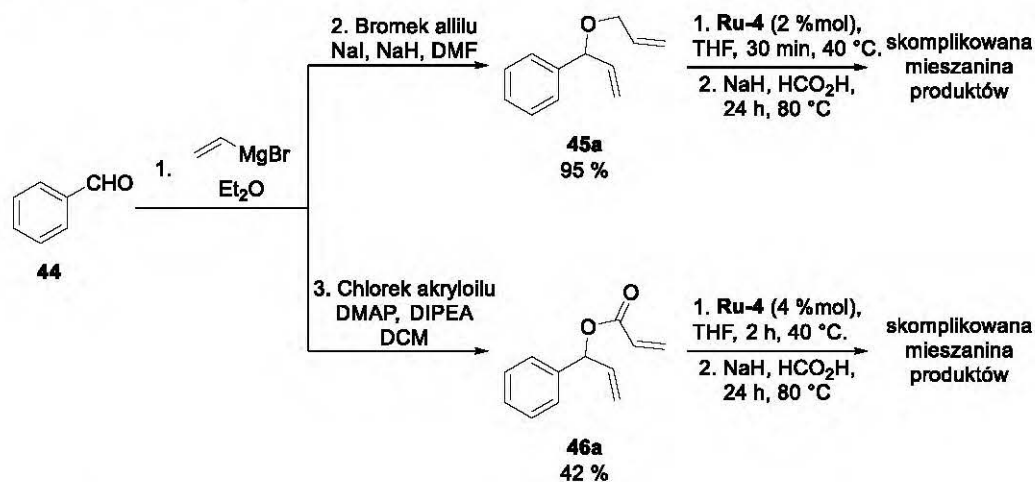
Porównanie reaktywności pięcio- sześć- i sześcioczłonowych eterów (**39b**, **40b** i **42b**) wyraźnie potwierdza zaobserwowaną już wcześniej różnicę w szybkości reakcji TH w zależności od rozmiaru pierścienia (Schemat 84, strona 84). Powstanie oczekiwanych produktów obserwowałem tylko w przypadku reakcji z udziałem związków **39b** i **42b**, natomiast szybkość reakcji z udziałem eteru **40b** była bardzo niska i prowadziła do produktów rozkładu.

Tabela 12. Reakcja przeniesienia wodoru z udziałem wybranych heterocyklicznych olefin.

L.p.	Substrat	Produkt	Czas [h]	Wydajność ^[a] [%]
1	 43b	 43c	6	74 ^[b]
2	 37b	 37c	6	92 ^[c]
3	 35b	 35c	6	90 ^[c]
4	 34b	 34c	144	33 ^[c]
5	 36b	 36c	144	0
6	 39b	 39c	18	62 ^[c]
7	 40b	 40c	120	0
8	 42b	 42c	128	25 ^[c]

Warunki reakcji: Olefina (1 mmol), **Ru-4** (2 %mol), NaH (20 %mol), HCO₂H (50 ekwiw.), 80 °C, THF.
 [a] Wydajność wyizolowanego produktu; [b] Produkt wyizolowana za pomocą ekstrakcji, surowy produkt był spektroskopowo czysty [c] Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej.

Stosując benzaldehyd **44** jako substrat, otrzymałem również dieny **45a** oraz **46a**. Niestety reakcja tandemowa RCM/TH z udziałem obu dienów **45b** i **46b** prowadziła zawsze do powstania mieszanin produktów, z których nie udało mi się wyizolować tych pożądanych (Schemat 94).



Schemat 94. Niepomyślny wynik reakcji TH z udziałem eterów **44b** oraz **45b**.

Kwaśne warunki reakcji mogłyby sugerować reakcję protolitycznego rozszczepienia wiązania węgiel-tlen utworzeniem karbokationu. Niestety, brak znajomości struktury chemicznej produktów reakcji rozkładu z udziałem heterocyklicznych olefin nie pozwala na pełne wyjaśnienie tego zjawiska. Z pewnością należy wiązać je z obecnością i położeniem heteroatomu względem wiązania podwójnego. Przypuszczenie to zostało potwierdzone również wynikami reakcji TH z udziałem tosylamidów **34b** i **35b**. Niezależnie od przyczyny, wyniki te wskazują na słabą stronę badanej metodologii, której przyczyny, moim zdaniem, należy się doszukiwać w konieczności stosowania dużego nadmiaru kwasu mrówkowego.

9. Reakcja TH z udziałem łańcuchowych alkenów

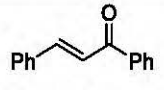
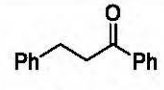
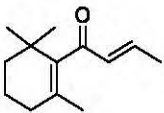
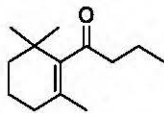
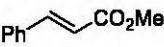
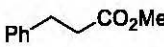
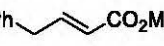



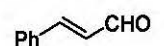
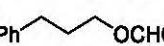
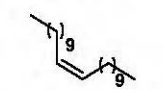
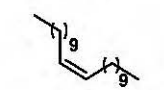
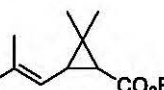
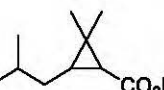
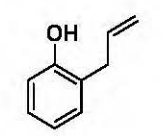
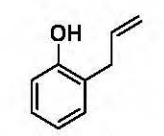
Zbadałem również możliwość zastosowania opracowanych warunków reakcji przeniesienia wodoru w redukcji liniowych olefin. W trakcie tych eksperymentów porównałem reaktywność związków posiadających wiązanie podwójne C=C o różnym charakterze elektronowym, badając równocześnie wpływ i kompatybilność innych grup funkcyjnych z opracowywaną metodologią. Wyniki reakcji zamieściłem poniżej (Tabela 13).

Olefiny posiadające wiązanie podwójne podstawione grupą elektrono-akceptorową stanowią najliczniejszą klasę przebadanych przeze mnie związków. W przypadku redukcji α,β -nienasyconych ketonów **47a** i **48a** uzyskałem oczekiwany produkt redukcji wiązania podwójnego C=C, a w surowej mieszaninie reakcyjnej nie obserwowałem odpowiednich alkoholi. Ponadto, w przypadku cyklicznego ketonu **48a** redukcji uległo selektywnie mniej podstawione wiązanie podwójne. Uzyskanie pełnej konwersji reakcji przeniesienia wodoru z udziałem cynamonianu metylu **49a** wymagało wydłużenia czasu reakcji oraz większej ilości katalizatora (4 %mol), jednak możliwe było wyizolowanie produktu reakcji z wysoką wydajnością. Ester **50a**, który uzyskałem na drodze reakcji metatezy krzyżowej z udziałem allilobenzenu i akrylanu metylu, wykazywał podobną reaktywność co **49a**, jednak produkt redukcji wyizolowałem jedynie z umiarkowaną wydajnością.

Jeszcze mniej reaktywne okazało się wiązanie podwójne obecne w β -nitrostyrenie **51a**. Reakcję przeniesienia wodoru z jego udziałem prowadziłem aż dwa tygodnie, w trakcie których dwa razy dodałem kolejną porcję katalizatora. Produkt w prawdzie wyizolowałem z niską wydajnością, ale posiadał niezredukowaną grupę nitrową.

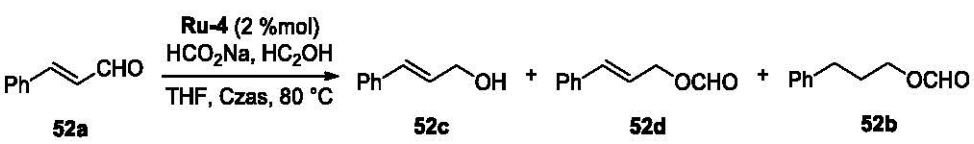
Wynik reakcji TH z udziałem aldehydu cynamonowego **52a** ujawnił, że w przedstawionych warunkach reakcji redukcji ulega nie tylko wiązanie podwójne C=C, ale także grupa formylowa. Osobne eksperymenty wykazały, że grupa CHO redukuje się jako pierwsza prowadząc do utworzenia alkoholu cynamonowego **52c**. Następnie alkohol **52c** ulega estryfikacji z nadmiarem kwasu mrówkowego tworząc mrówczan **52d**, który wreszcie wstępuje w reakcję przeniesienia wodoru prowadzącą do otrzymania produktu **52b** (Tabela 14).

Tabela 13. Reakcja przeniesienia wodoru z wybranymi olefinami liniowymi.

L.p.	Substrat	Produkt	Czas [h]	Wydajność ^[a] (Konwersja ^[b]) [%]
1	 47a	 47b	6	91 ^[c]
2	 48a	 48b	6	83 ^{[d],[e]}
3	 49a	 49b	48	96 ^{[f],[g]}
4	 50a	 50b	24	53 ^{[f],[g]}
5	 51a	 51b	336	21 ^[g]
6	 52a	 52b	48	64 ^[g]
7	 53a	 53b	6 20	0 (25) 0 (57)
8	 54a	 54b	6	0 (24)
9	 55a	 55b	48	74 ^{[g],[h]}

Warunki reakcji: Olefina (1 mmol), **Ru-4** (2 %mol), HCO₂Na (0,2 ekwiw.), HCO₂H (50 ekwiw.), 80 °C, THF. [a] Wydajność wyizolowanego produktu; [b] Konwersja reakcji wyznaczono za pomocą ¹H NMR (gdy nie zaznaczono, obserwowano pełną konwersję); [c] Produkt wyizolowano za pomocą krystalizacji; [d] NaH został użyty zamiast HCO₂Na; [e] Produkt wyizolowany za pomocą ekstrakcji, surowy produkt był spektroskopowo czysty; [f] W reakcji użyto 4 %mol **Ru-4**; [g] Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej; [h] W reakcji użyto 3 %mol **Ru-4**.

Tabela 14. Badanie zmiany składu mieszaniny reakcyjnej w reakcji TH z udziałem aldehydu cynamonowego.



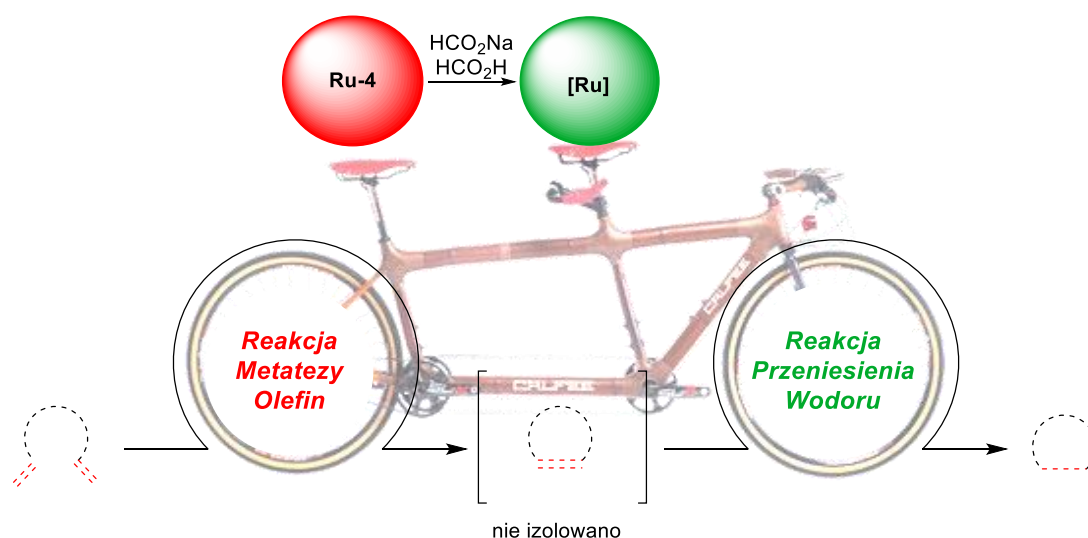
Czas [h]	Udział procentowy mieszaniny reakcyjnej ^[a] [%]			
	52a	52c	52d	52b
2	0	14	54	32
6	0	0	42	58
24	0	0	31	69
48	0	0	0	100

[a] wyznaczono na podstawie widma ^1H NMR.

Niską konwersję w przypadku zastosowania węglowodoru 53a można wytłumaczyć jego słabą rozpuszczalnością w mieszaninie kwasu mrówkowego i THF. Ester etylowy kwasu chryzantemowego 54a, posiadający w swojej strukturze trójpodstawione wiązanie podwójne, również okazał się dość odporny na redukcje w przedstawionych warunkach. Terminalny alken 55a z pewnością stanowi mało wymagający substrat reakcji redukcji, jednak wynik eksperymentu z jego udziałem potwierdził, że grupa hydroksylowa w układach tego typu nie ulega niepożądanemu reakcji estryfikacji z nadmiarem kwasu mrówkowego.

10. Procesy tandemowe z udziałem reakcji przeniesienia wodoru

Sprzężenie reakcji metatezy z innymi przekształceniami często dostarcza atrakcyjnego pod wieloma względami narzędzia syntetycznego. Zarówno metateza olefin jak i badana przeze mnie reakcja przeniesienia wodoru są katalizowane przez te same kompleksy, zatem naturalną konsekwencją były podjęte przeze mnie próby przeprowadzenia obu przekształceń w warunkach katalizy tandemowej. W swoich badaniach uwzględniłem możliwość przeprowadzenia dwóch typów metatezy olefin (metatezy z zamknięciem pierścienia RCM lub metatezy krzyżowej CM) wraz z następczą reakcją TH (Schemat 95).

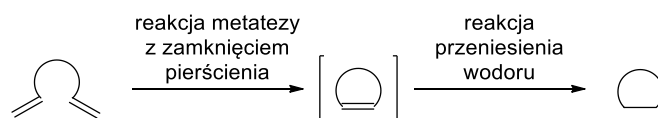


Schemat 95. Tandemowa reakcja metatezy olefin/przeniesienia wodoru.

Tandemową reakcje metatezy/przeniesienia wodoru przeprowadziłem w jednym naczyniu, bez izolowania produktu pośredniego. Należy podkreślić, że katalizator użyty w danej reakcji tandemowej dodawałem tylko w jednej porcji, przed rozpoczęciem reakcji metatezy. Mrówczan sodu i kwas mrówkowy dodane po zakończeniu reakcji metatezy odgrywają rolę inicjatorów promujących zmianę charakteru aktywności katalitycznej obecnego w mieszaninie katalizatora. Dodatkowo, sam kwas mrówkowy pełni funkcję reduktora w reakcji.

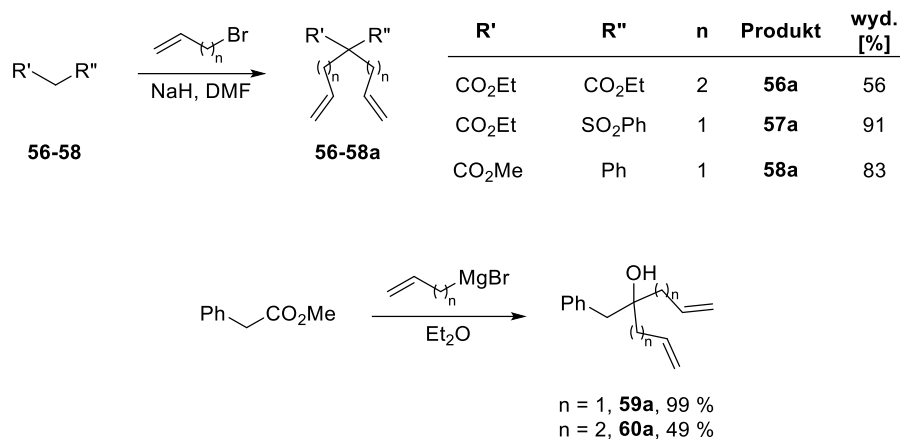
10.1. Reakcja tandemowa metatezy olefin z zamknięciem pierścienia i przeniesienia wodoru (tandem RCM/TH)

Używając łatwo dostępnych syntetycznie dienów w reakcji tandemowej RCM/TH, uzyskałem produkty, posiadające w swojej strukturze nasycony układ cykliczny (Schemat 96).



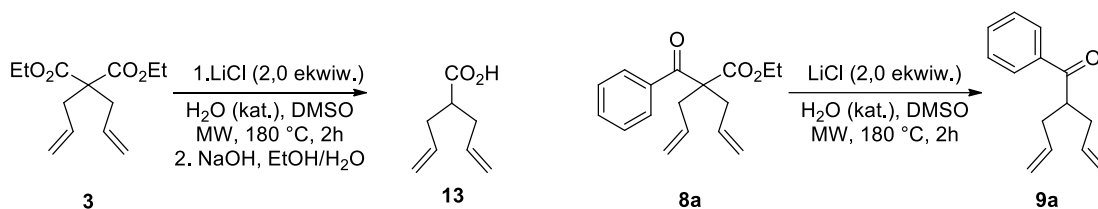
Schemat 96. Ogólny zapis reakcji tandemowej RCM/TH.

Tandem RCM/TH zbadałem używając 1,6- lub 1,8-dienów jako substratów startowych. Związki te otrzymałem na drodze alkirowania komercyjnie dostępnych C-H kwasów lub addycji odpowiedniego odczynnika Grignarda do grupy karbonylowej esterów metylowych kwasu fenylooctowego (Schemat 97).



Schemat 97. Synteza modelowych 1,6- oraz 1,8-dienów.

Ponadto, dieny **13** i **9a** otrzymałem w wyniku wspomaganej promieniowaniem mikrofalowym dekarboksylacji Krapcho z udziałem komercyjnie dostępnych odczynników (Schemat 98).

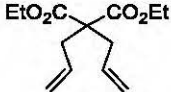
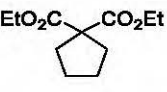
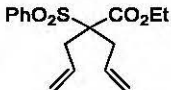
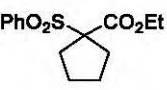
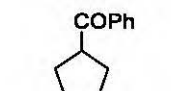
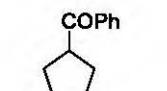
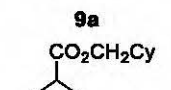
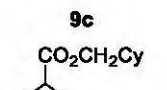
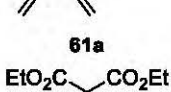
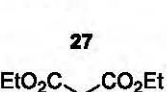

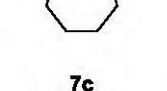
Schemat 98. Synteza dienów **13** oraz **9a** w reakcji dekarboksylacji Krapcho wspomaganej promieniowaniem mikrofalowym.

Następnie, zsyntetyzowane dieny przekształciłem w pochodne cyklopentanu lub cykloheptanu w warunkach katalizy tandemowej, uzyskując oczekiwane produkty z bardzo wysokimi wydajnościami (Tabela 15). Warto jeszcze raz przypomnieć, że do obu przekształceń użyłem jednej porcji katalizatora, dodanej na początku reakcji, a produkt metatezy nie był izolowany.

Przedstawione warunki reakcji tandemowej RCM/TH pozwoliły na efektywne oraz ilościowe przekształcenie komercyjnie dostępnego diallilomalonianu dietylu **2** w odpowiednią pochodną cyklopentanu **4**. Pomimo, że reakcja z udziałem sulfonu **10a** musiała

być prowadzona przez dłuższy czas, aby osiągnąć pełną konwersję, to również w jej wynikutrzymałem pożądanego produktu 10c w bardzo wysokiej wydajności.

Tabela 15. Reakcja tandemowa RCM/TH z udziałem wybranych dienów

L.p.	Substrat	Produkt	Czas ^[a] [h]	Wydajność ^[b] (Konwersja ^[c]) [%]
1	 3	 4	7	99 ^{[d], [e]}
2	 10a	 10c	20	97 ^[f]
3	 9a	 9c	7	92 ^[f]
4	 61a	 27	24	99
5	 7a	 7c	7 30 7	0 (87) 0 (93) 89 ^{[d], [e]} (100)
6	 59a	 59c	7	98 ^[e]

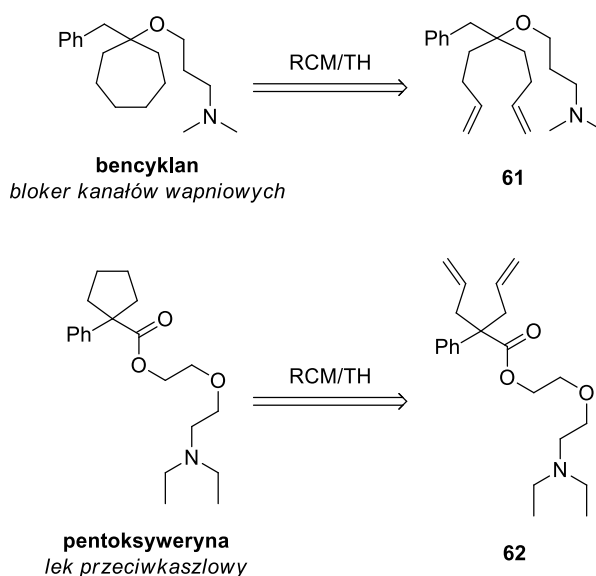
Warunki reakcji: 1. Dien (1 mmol), Ru-4 (2 %mol), THF, 30 min, 40 °C; 2. HCO₂Na (0,2 ekwiw.), HCO₂H (50 ekwiw.), 80 °C. [a] Czas prowadzonej reakcji TH; [b] Wydajność wyizolowanego produktu; [c] Konwersję reakcji TH oznaczono za pomocą ¹H NMR (gdy nie zaznaczono, obserwowano pełną konwersję); [d] NaH został użyty zamiast HCO₂Na; [e] Produkt wyizolowany za pomocą ekstrakcji, surowy produkt był spektroskopowo czysty; [f] Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej.

W przypadku ketonu 9a, nie obserwowałem powstawania odpowiedniego alkoholu drugorzędowego w mieszaninie reakcyjnej, a produkt reakcji tandemowej 9c uzyskałem z wysoką wydajnością. Zauważyłem dużą różnicę w czasie potrzebnym na osiągnięcie pełnej konwersji dla dienu 7a, w zależności od użytej w reakcji zasady. W reakcji RCM/TH z trzeciorzędowym alkoholem 59a uzyskałem oczekiwany produkt 59c, posiadający wolną grupę hydroksylową.

10.2. Synteza bencyklanu i pentoksyweryny

Zaintrygowany wynikami reakcji RCM/TH, postanowiłem zastosować opracowane warunki reakcji tandemowej w syntezie związków biologicznie aktywnych. Moją uwagę szczególnie zwróciły bencyklan i pentoksyweryna, które posiadają w swojej strukturze odpowiednio siedmio- i sześcioczłonowy pierścień karbocykliczny. Bencyklan jest znanym blokerem kanałów wapniowych i znajduje zastosowanie w objawowym leczeniu chorób tętnic kończyn dolnych.¹⁶¹ Z kolei, pentoksyweryna posiada działanie przeciwkaszlowe, przez co używa się jej często przy przeziębieniu.¹⁶²

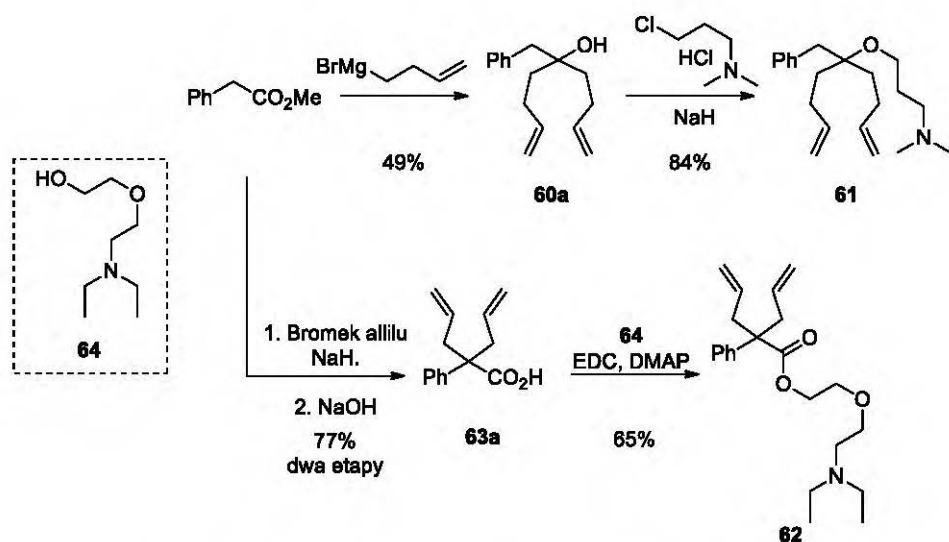
Mając na uwadze dotychczasowe wyniki, założyłem, że oba związki można otrzymać bezpośrednio z dienów **61** oraz **62** w wyniku reakcji tandemowej RCM/TH (Schemat 99).



Schemat 99. Retrosyntetyczny plan otrzymania bencyklanu i pentoksyweryny.

Dieny **61** i **62** otrzymałem w wyniku kilku prostych przekształceń, używając fenyllooctanu metylu jak substratu (Schemat 100).

Ester metylowy kwasu fenyllooctowego poddałem działaniu bromku homoallilomagnezowego, w wyniku czego otrzymałem trzeciorzędowy alkohol **60a**, który następnie przekształciłem w dien **61**, będący bezpośrednim prekursorem bencykalanu. Z kolei, wyczerpujące alkirowanie fenyllooctanu metylu za pomocą bromku allilu w obecności wodoroku sodu prowadziło do utworzenia dienu **58a**, który następnie zhydrolizowałem. Kwas **63a** i alkohol **64** przekształciłem w dien **62** w warunkach reakcji estryfikacji Stiglicha, otrzymując bezpośrednim prekursorem pentoksyweryny.



Schemat 100. Synteza prekursorów bencyklanu i pentoksyweryny.

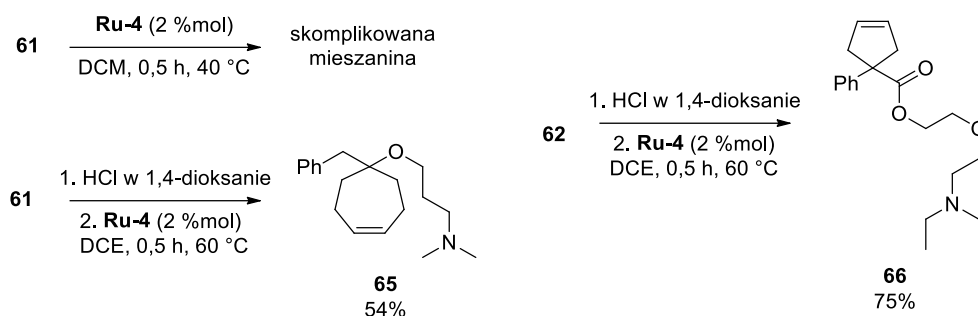
Co ważne, oba dieny są trzeciorzędowymi aminami, których atomy azotu mogą potencjalnie koordynować do centrum metalicznego katalizatora, prowadząc jednocześnie do jego dezaktywacji, a także rozkładu. Przeprowadzenie amin w sole (np. chlorowodorki lub *p*-toluenosulfoniany) jest bardzo praktycznym sposobem „zabezpieczenia” silnie nukleofilowego centrum, dzięki czemu związki tego typu można badać w reakcjach metatezy olefin.¹⁶³

Niestety, wszelkie próby przeprowadzenia reakcji RCM/TH z udziałem 61 i 62 prowadziły do powstawania skomplikowanej mieszaniny produktów, z której nie udało mi się wyizolować tych pożądaných. Nie pomogło zablokowanie atomu azotu za pomocą kwasu solnego ani *p*-toluenosulfonowego (Schemat 101).



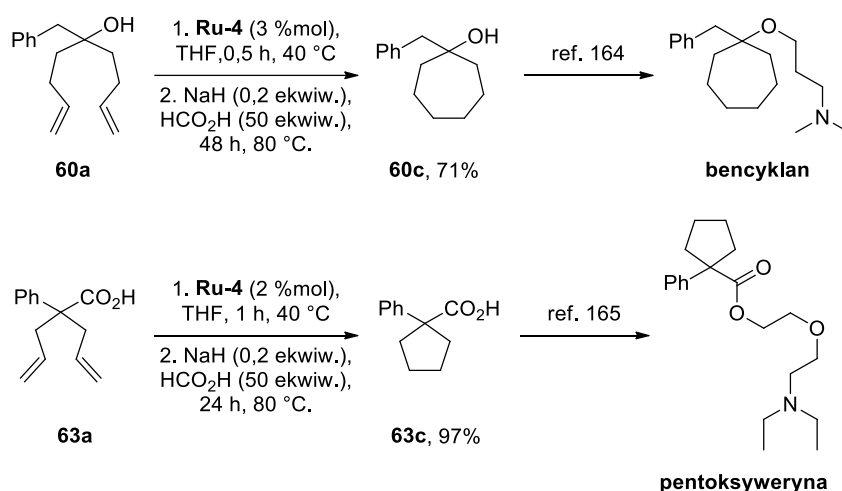
Schemat 101. Próby reakcji tandemowej RCM/TH z udziałem dienów 61 oraz 62.

Ostatecznie zdecydowałem się sprawdzić, czy możliwe jest przeprowadzenie samej reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia z udziałem dienów 61 i 62. Wynik reakcji potwierdził, że przeprowadzenie amin 61 i 62 w ich chlorowodorki jest konieczne do selektywnego przeprowadzenia reakcji RCM (Schemat 102).



Schemat 102. Reakcja metatezy z zamknięciem pierścienia z udziałem dienów 61 oraz 62.

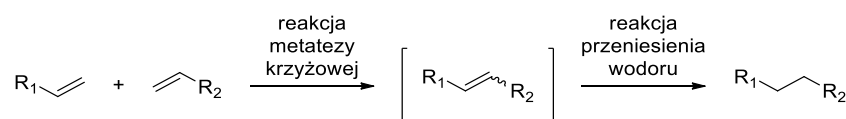
Następnie, zdecydowałem przeprowadzić kluczową reakcję RCM/TH na wcześniejszym etapie syntezy obu leków, używając dienów **60a** oraz **63a**. Uzyskane w ten sposób, alkohol **60c** oraz kwas **63c** można następnie przekształcić odpowiednio do bencyklanu i pentoksyweryny, powtarzając procedurę literaturową (Schemat 103).^{164,165}



Schemat 103. Synteza alkoholu **60c** oraz kwasu **63c**, znanych prekursorów bencyklanu i pentoksyweryny.

10.3. Reakcja metatezy krzyżowej i przeniesienia wodoru (tandem CM/TH)

Zaintrygowany pozytywnymi wynikami sekwencji reakcji RCM/TH, zdecydowałem się zbadać możliwość poszerzenia tej metodologii o tandem reakcji metatezy krzyżowej i reakcji przeniesienia wodoru (CM/TH). W wyniku transformacji CM/TH z udziałem dwóch terminalnych olefin, możliwe jest uzyskanie produktów, posiadających w swojej strukturze grupy R₁ i R₂ połączone fragmentem etylenowym (Schemat 104).

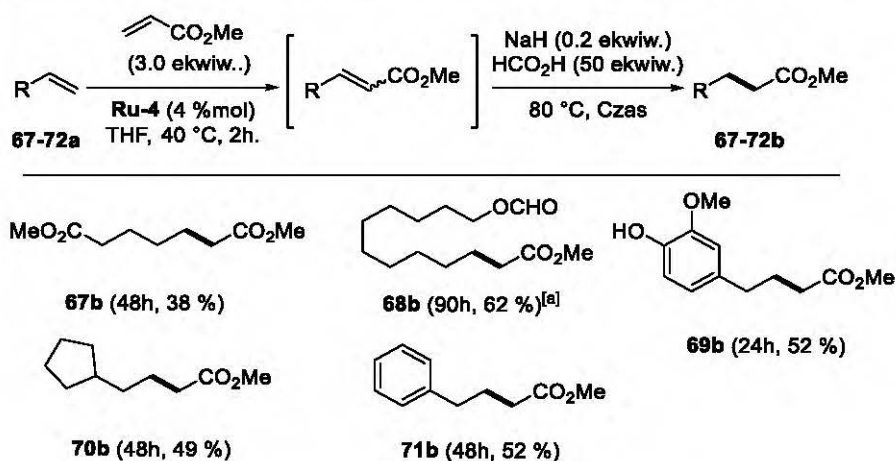


Schemat 104. Generalny zapis reakcji tandemowej CM/TH.

W swoich badaniach tandemowej reakcji metatezy krzyżowej i przeniesienia wodoru (CM/TH) skupiłem się na poznaniu reaktywności akrylanu metylu jako partnera reakcji tandemowej z innymi komercyjnie dostępnymi terminalnymi olefinami, uzyskując ω-sfunkcjonalizowane estry metylowe homologów kwasu propionowego (Schemat 105).

Warto podkreślić, że reakcja CM, w porównaniu z reakcją RCM, jest dużo bardziej wymagającym typem metatezy olefin, ze względu na możliwość powstawania niepożądanych produktów reakcji (homodimerów). Uzyskane przeze mnie wyniki reakcji tandemowej CM/TH odzwierciedlają tę tendencję, na co wskazują niższe wydajności produktów tandemowych w stosunku do tych uzyskanych w reakcji RCM/TH. Dodatkowo, o ile w przypadku reakcji RCM/TH, surowy produkt rzadko wymagał dodatkowego oczyszczania, to w przypadku reakcji CM/TH, niezbędne było zastosowanie chromatografii kolumnowej w celu uzyskania czystego produktu.

Reakcja z udziałem heks-5-enianu metylu **67a** doprowadziła do uzyskania diestru **67b** z umiarkowaną wydajnością. W przypadku reakcji CM/TH 10-undekenolem **68a** otrzymałem mrówczan **68b**, który powstał w rezultacie estryfikacji oczekiwanego produktu reakcji tandemowej za pomocą nadmiaru kwasu mrówkowego. Następnie w wyniku reakcji CM/TH z udziałem eugenolu **69a** otrzymałem produkt **69b**, który posiadał wolną grupę hydroksylową. Węglowodory **70a** oraz **71a** przekształciłem w produkty reakcji tandemowych, odpowiednio **70b** oraz **71b** z umiarkowaną wydajnością.

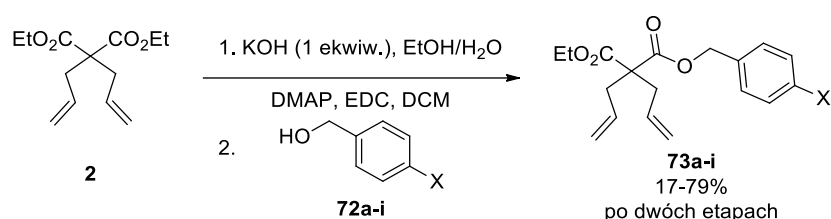


[a] jako startowej olefiny **68a** użyto 10-undekenolu

Schemat 105. Reakcja tandemowa CM/TH z udziałem akrylanu metylu i wybranych olefin terminalnych.

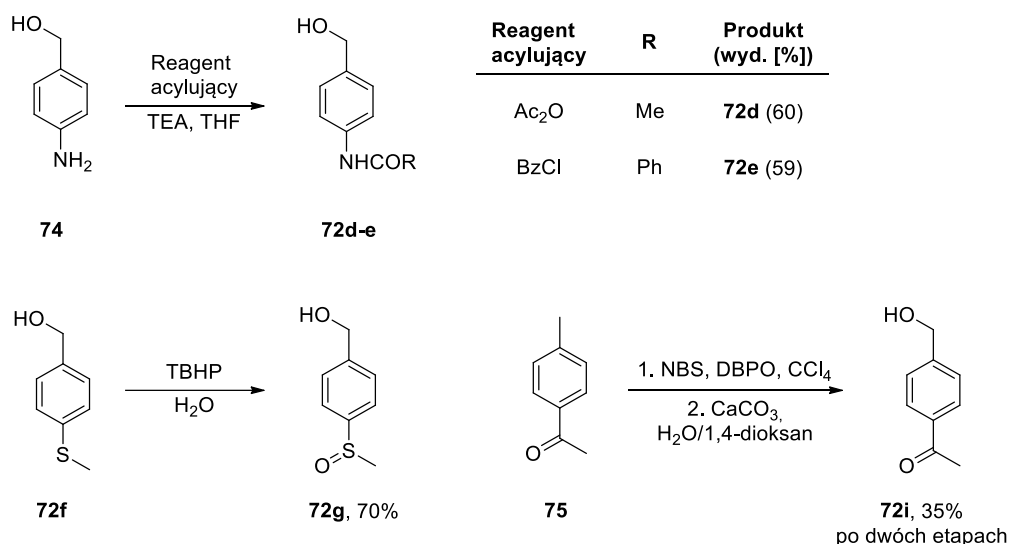
11. Badanie tolerancji grup funkcyjnych

Poznanie wpływu i kompatybilności grup funkcyjnych w opracowywanej metodologii jest bardzo ważnym elementem badań pozwalającym określić zakres stosowania oraz ograniczenia studiowanej reakcji. W tym celu, zsyntetyzowałem serię pochodnych kwasu malonowego **73a-i** (Schemat 106), które posłużyły mi jako substraty modelowe w reakcji tandemowej RCM/TH. Otrzymane modelowe dieny różniły się jedynie podstawnikiem w pozycji *para* pierścienia aromatycznego, który celowo był wprowadzony do cząsteczki w taki sposób, aby nie mógł oddziaływać z układem 1,6-dienu w trakcie reakcji RCM/TH. W swoich rozważaniach brałem pod uwagę ugrupowania podatne na redukcję lub hydrogenolizę, a także inhibitory katalizatora rutenowego.



Schemat 106. Synteza modelowych dienów niezbędnych do zbadania tolerancji grup funkcyjnych.

Niezbędne alkohole benzytowe, które nie były komercyjnie dostępne lub których cena była nieproporcjonalna do ich wartości, otrzymałem w wyniku prostych przekształceń (Schemat 107).



Schemat 107. Synteza alkoholi benzytowych.

11.1. Badanie chemoselektywności reakcji TH

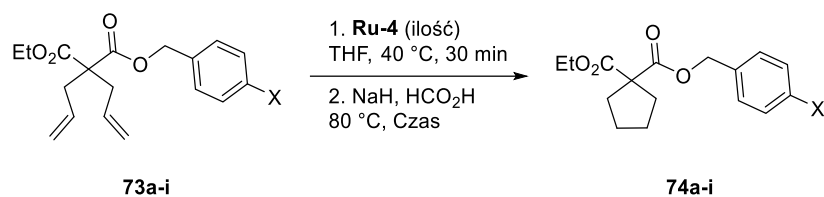
Następnie, otrzymane dieny **73a-i** przekształciłem w pochodne cyklopentanu **74a-i** w wyniku reakcji tandemowej RCM/TH (Tabela 16). Analiza surowej mieszaniny reakcyjnej za pomocą ^1H NMR pozwalała mi wstępnie oszacować wynik reakcji. Chociaż w niektórych przypadkach do uzyskania pełnej konwersji konieczne było zwiększenie ilości katalizatora i wydłużenie czasu reakcji, to w większości przypadków otrzymałem oczekiwane produkty reakcji z dobrymi lub wysokimi wydajnościami. Struktury wszystkich wyizolowanych produktów reakcji tandemowej potwierdziłem za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego, analizy elementarnej, spektrometrii mas o wysokiej rozdzielczości oraz spektroskopii podczerwieni.

Bromki i jodki arylowe są powszechnie stosowanymi partnerami reakcji sprzęgania katalizowanymi między innymi przez kompleksy palladu, niklu czy miedzi. Reakcja RCM/TH z udziałem bromku **73a** oraz jodku **73b** przebiegła selektywnie, z wysoką wydajnością, i co ważne, w mieszaninie poreakcyjnej nie obserwowałem produktu reakcji dehalogenowania. Ta obserwacja wskazuje na wyraźną różnicę pomiędzy katalitycznym uwodornieniem, a badaną metodą. Cecha ta umożliwia zastosowanie warunków opracowywanej reakcji TH w wieloetapowej syntezie, bez niepożądanego procesu dehalogenowania, uniemożliwiającej następnie przeprowadzenie zaplanowanej reakcji sprzęgania.

Reakcja RCM/TH z udziałem nitroarenu **73c** przebiegła w sposób selektywny, bez redukcji grupy nitrowej, pozwalając na otrzymanie pożądanego produktu **74c** z wysoką wydajnością. Jest to kolejna cecha odróżniająca katalityczne uwodornienie od studiowanej reakcji przeniesienia wodoru i bez wątplenia może być odebrana jako zaleta.

W dalszych eksperymentach zbadałem selektywność reakcji przeniesienia wodoru z udziałem amidów **73d** i **73e**, sulfidu **73f** oraz sulfotlenku **73g**. We wszystkich przypadkach reakcja RCM/TH przebiegła chemoselektywnie, prowadząc do uzyskania wyłącznie pożądaných produktów z wysokimi wydajnościami.

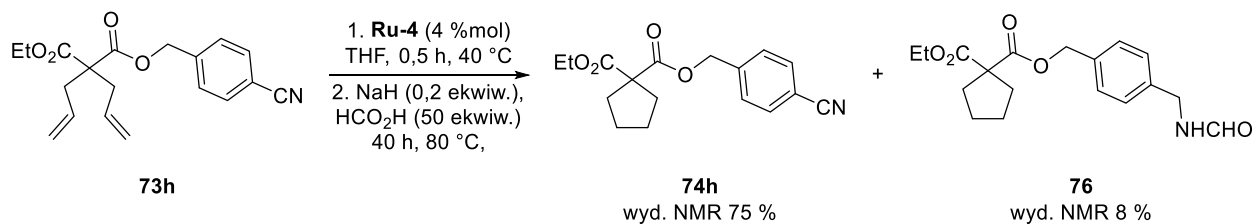
Tabela 16. Badanie tolerancji grup funkcyjnych w tandemowej reakcji RCM/TH



L.p.	X	Czas ^[a] [h]	Ilość Ru-4 [%mol]	Produkt ^[b] (Wyd. ^[c] [%])
1	Br	30	2	74a (81)
2	I	40	3	74b (86)
3	NO ₂	20	2	74c (99)
4	NHAc	30	3	74d (90)
5	NHBz	30	3	74e (86)
6	SMe	40	3	74f (84)
7	S(O)Me	30	3	74g (92)
8	CN	40	4	74h (75 ^[d])
9	Ac	30	3	74i (47)

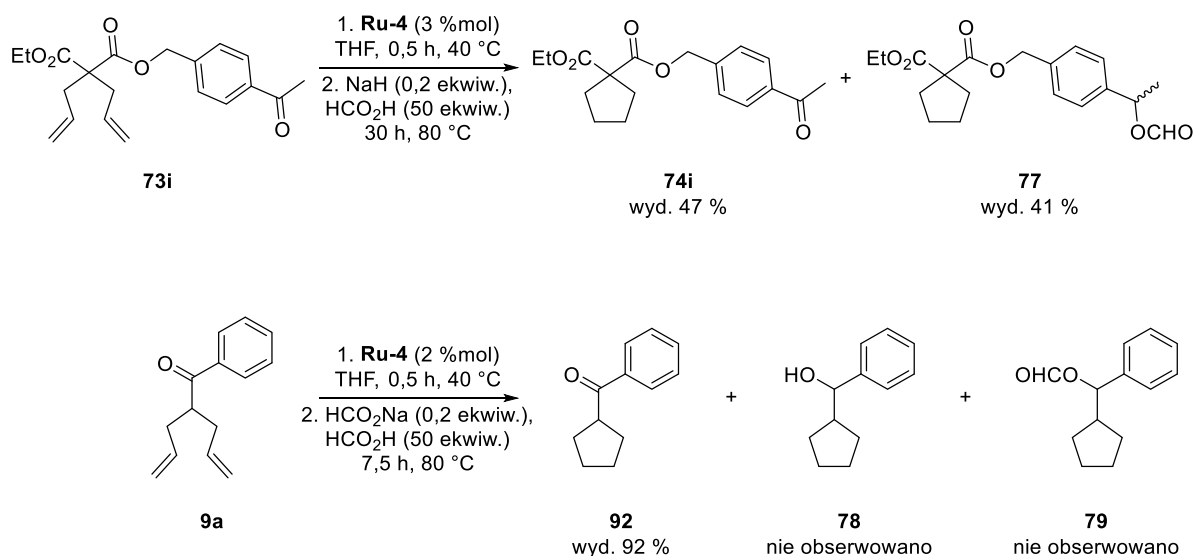
[a] Czas prowadzenia reakcji TH; [b] Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej; [c] Wydajność wyizolowanego produktu; [d] Wydajność NMR.

Reakcji RCM/TH z udziałem dienu **73h** zawsze towarzyszyła następcza redukcja grupy nitrylowej. W wyniku działania nadmiaru kwasu mrówkowego powstająca amina była natychmiast przekształcona w odpowiedni formamid **76**, którego niestety, nie udało mi się oddzielić za pomocą chromatografii kolumnowej od głównego produktu **74h** (Schemat 108). Jednakże, zoptymalizowanie czasu reakcji przeniesienia wodoru pozwoliło na uzyskanie mieszaniny produktów zawierającej jedynie nieznaczące ilości niepożądanego amidu **76**.



Schemat 108. Reakcja tandemowa z udziałem nitrylu 73h.

Interesujący wynik uzyskałem w doświadczeniu z udziałem pochodnej acetofenonu 73i. W reakcji tej, grupa karbonylowa częściowo uległa redukcji prowadząc do powstania mieszaniny produktów redukcji 74i oraz 77, które udało mi się rozdzielić za pomocą chromatografii kolumnowej (Schemat 109). Należy podkreślić, że do tej pory, wyniki reakcji z udziałem nienasyconych ketonów wskazywały na stabilność tej grupy w przedstawionych warunkach i chemoselektywne powstawanie produktów redukcji alkenu. Okazuje się, że rozmiar podstawnika w pozycji α grupy karbonylowej wpływa na szybkość redukcji grupy karbonylowej do tego stopnia, że proste rozgałęzienie obecne w pozycji α ketonu 9a uniemożliwia postawanie odpowiedniego alkoholu 78 lub jego estru kwasu mrówkowego 79 (Schemat 109).



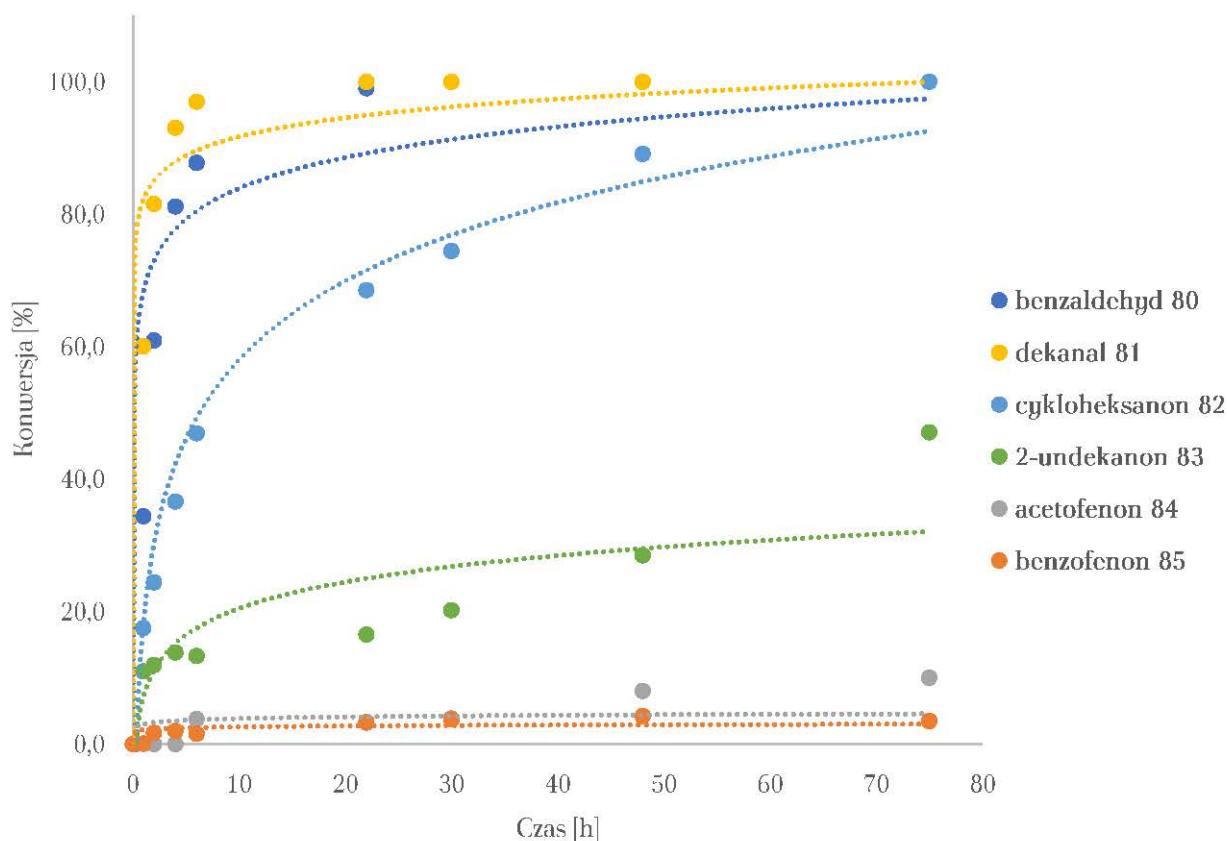
Schemat 109. Reakcja tandemowa RCM/TH z udziałem ketonów.

11.2. Reaktywność związków karbonylowych w badanej reakcji TH

W związku z obserwowalną reaktywnością grupy karbonylowej obecnej w strukturze związku 73i w przedstawionych warunkach, zdecydowałem się zbadać również reaktywność grupy karbonylowej. Przeprowadziłem serię reakcji przeniesienia wodoru z

udziałem prostych związków karbonylowych. Stopień konwersji substratu zmieniający się w czasie trwania reakcji oznaczyłem za pomocą chromatografii gazowej GC-FID z użyciem wzorca wewnętrznego (Wykres 9).

Wykres 9. Konwersja związków karbonylowych w reakcji T11 mierzona w czasie.



Wyniki wskazały, że najbardziej reaktywną klasę zbadanych związków karbonylowych stanowią aldehydy. Już po sześciu godzinach prowadzenia reakcji zaobserwowałem ilościową konwersję benzaldehydu 80 oraz dekanalu 81.

W przypadku cykloheksanonu 82, zaobserwowałem wyraźny spadek reaktywności grupy karbonylowej w stosunku do obu aldehydów, jednak po trzech dniach prowadzenia reakcji, mieszanina reakcyjna nie zawierała substratu. Jeszcze mniej reaktywny okazał się 2-undekanon 83, który uległ redukcji jedynie w 50% po tym samym czasie.

Z kolei acetofenon 84 oraz benzofenon 85 okazały się najmniej podatne na redukcję w przedstawionych warunkach. Nawet po dwóch dniach prowadzenia reakcji konwersja w obu przypadkach nie przekraczała 12%.

Warto w tym miejscu również podkreślić, że wszystkie alkohole powstające w wyniku redukcji grupy karbonylowej, w obecności nadmiaru kwasu mrówkowego, były przekształcane w odpowiednie mrówczany.

Uzyskane w tym eksperymencie wskazują, że grupa karbonylowa może brać udział w badanej reakcji TH, jednak szybkość tej reakcji silnie zależy od charakteru związku karbonylowego i czynników sterycznych. Wniosek ten zgadza się z uzyskanymi przeze mnie wynikami reakcji TH z udziałem nienasyconych olefin.

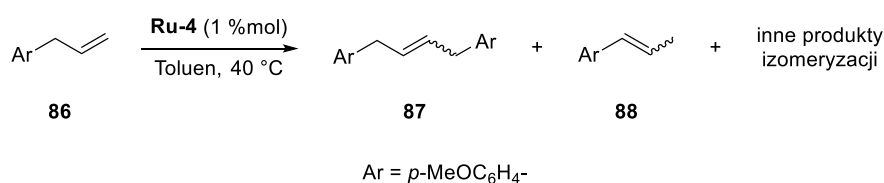
12. Badania mechanistyczne reakcji TH

Znając zakres i ograniczenia badanej reakcji przeniesienia wodoru, zdecydowałem się prześledzić dokładnie jej przebieg pod względem mechanistycznym. W tym celu wykonałem serię eksperymentów kontrolnych prowadząc reakcję używając między innymi deuterowanych rozpuszczalników, znakowanego izotopowo kwasu mrówkowego lub specjalnych substratów modelowych, pozwalających na określenie stereochemii procesu formalnej addycji wodoru. Zgromadzony materiał badawczy dostarczył interesujących wyników, które po skrupulatnej analizie pozwoliły mi zaproponować mechanizm reakcji. Niestety, pomimo wielu podjętych prób, nie udało mi się wyizolować kompleksu wodoru rutenu, który moim zdaniem, jest odpowiedzialny za aktywność katalityczną w reakcji TH.

12.1. Homogeniczna kataliza w reakcji TH

W pierwszej kolejności chciałem wykluczyć lub potwierdzić udział heterogenicznej katalizy w badanej reakcji TH. Wstępna, wizualna, diagnoza wskazała, że mieszanina reakcyjna jest całkowicie klarowna. Nie wyklucza to oczywiście możliwości, w której to niewidoczne nieuzbrojonym okiem nanocząstki rutenu biorą udział w cyklu katalitycznym, kwalifikując proces do katalizy heterogenicznej.

Fogg *et al.*¹⁶⁶ zbadała niekorzystny wpływ produktów degradacji katalizatorów metatezy olefin, będących indywidualnie odpowiedzialnymi między innymi za reakcję izomeryzacji wiązania podwójnego C=C – procesu często towarzyszącego reakcji metatezy olefin (Schemat 110).

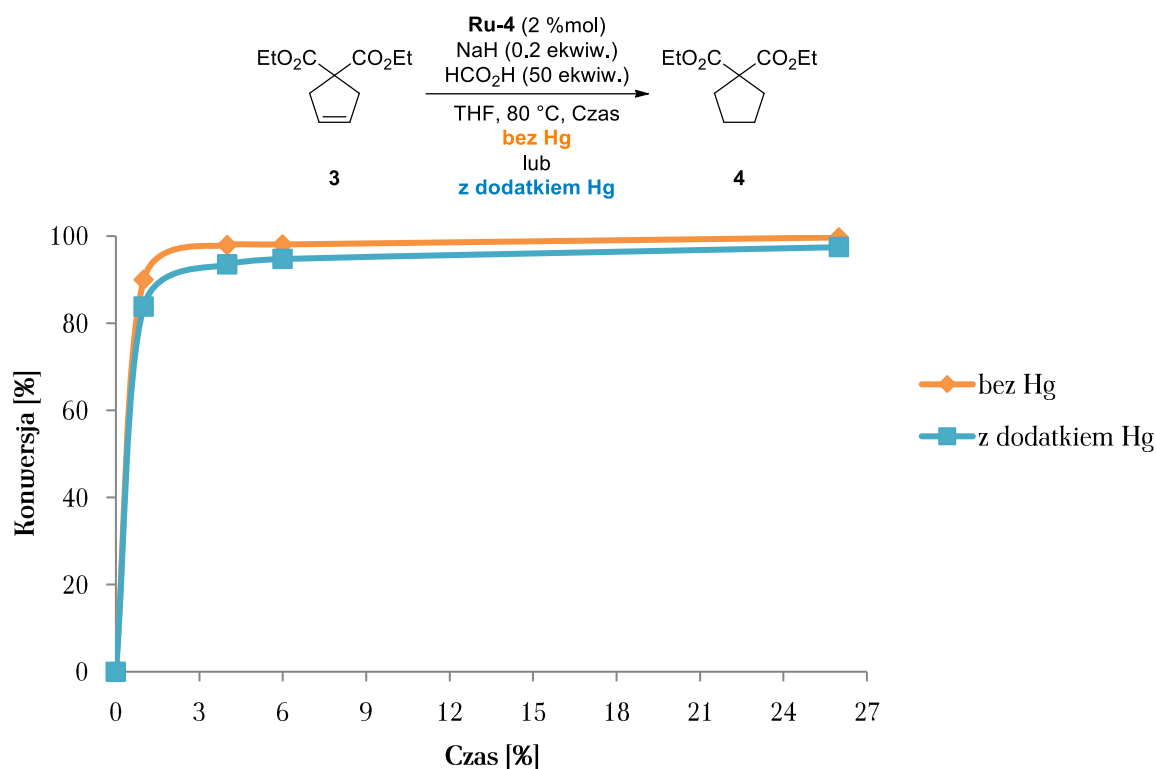


Schemat 110. Reakcja homodimeryzacji estragolu i towarzysząca jej izomeryzacja wiązania podwójnego.

We wspomnianej pracy, Fogg udowodniła, że nanocząstki rutenu są odpowiedzialne za niepożądaną reakcję izomeryzacji. Stało się to możliwe, dzięki zaobserwowaniu wyraźnego zahamowania reakcji izomeryzacji **86** oraz **87**, gdy do mieszaniny reakcyjnej dodano kroplę metalicznej rtęci. Autorzy twierdzą, że rtęć może zatruwać centra aktywne katalitycznie na powierzchni nanocząstek, co z kolei prowadzi do stłumienia procesu izomeryzacji.^{167–169}

Zainspirowany pracą Fogg, porównałem wynik reakcji TH z zastosowaniem modelowej cykloolefiny w obecności oraz bez dodatku metalicznej rtęci. Przebieg obu reakcji okazał się niemal identyczny, a różnica w konwersji substratu po 26 godzinach prowadzenia reakcji nie przekraczała 5 % (Wykres 10).

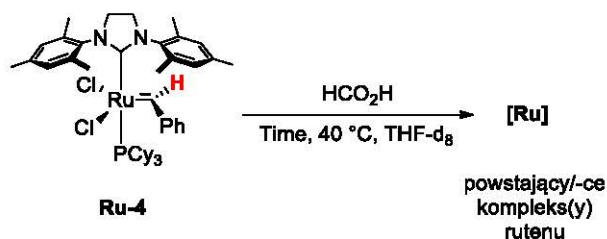
Wykres 10. Eksperyment kontrolny reakcji TH z metaliczną rtęcią.



Negatywny wyniki testu z metaliczną rtęcią oraz brak charakterystycznych okoliczności towarzyszących procesom heterogenicznym¹⁶⁷ wskazuje, że badana przeze mnie reakcja przeniesienia wodoru będzie w warunkach katalizy homogenicznej.

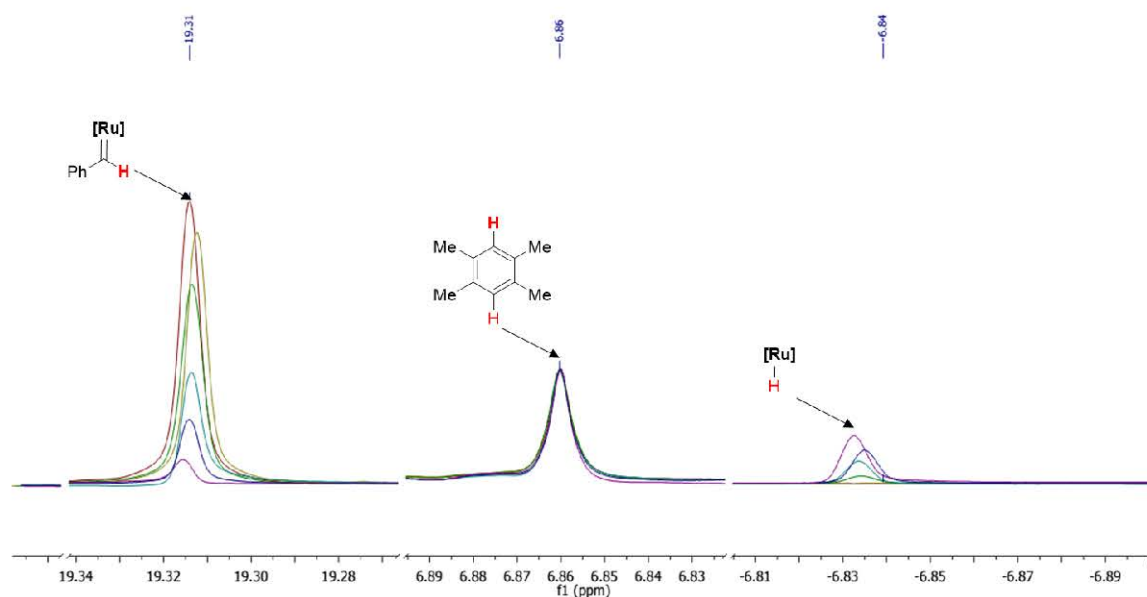
12.2. Obecność wodoru rutenu.

W dalszych rozważaniach nad mechanizmem reakcji TH, postanowiłem zidentyfikować produkty powstające w wyniku działania kwasu mrówkowego na katalizator **Ru-4**. Chcąc określić strukturę powstającego kompleksu rutenu zdecydowałem się przeprowadzić reakcję pomiędzy **Ru-4** i HCO_2H w deuterowanym rozpuszczalniku, co pozwoliło na rejestracje widm magnetycznego rezonansu jądrowego mieszaniny reakcyjnej w czasie trwania reakcji (Schemat 111).



Schemat 111. Badanie produktu reakcji Ru-4 z kwasem mrówkowym.

Analiza widm ^1H NMR mieszaniny reakcyjnej ujawniła zanik charakterystycznego sygnału pochodzącego od protonu benzylidenowego (19,31 ppm) oraz pojawienie się nowego singletu o przesunięciu chemicznym $-6,84$ ppm. Zanik sygnału protonu benzylidenowego względem sygnału aromatycznego atomu wodoru durenenu, użytego w eksperymencie jako wzorca wewnętrznego, świadczy o postępującej w czasie konwersji **Ru-4** do kompleksu rutenu nie posiadającego już w swojej strukturze liganda alkylideno-owego. Z drugiej strony, sygnał obecny po stronie ujemnych wartości skali przesunięć chemicznych (charakterystyczny dla protonów związanych bezpośrednio z atomem metalu przejściowego)¹⁷⁰ stanowi dowód na obecność w mieszaninie reakcyjnej wodoru rutenu (Schemat 112). Niestety, widmo w zakresie od 10 do 0 ppm było bardzo złożone, przez co trudne w interpretacji.



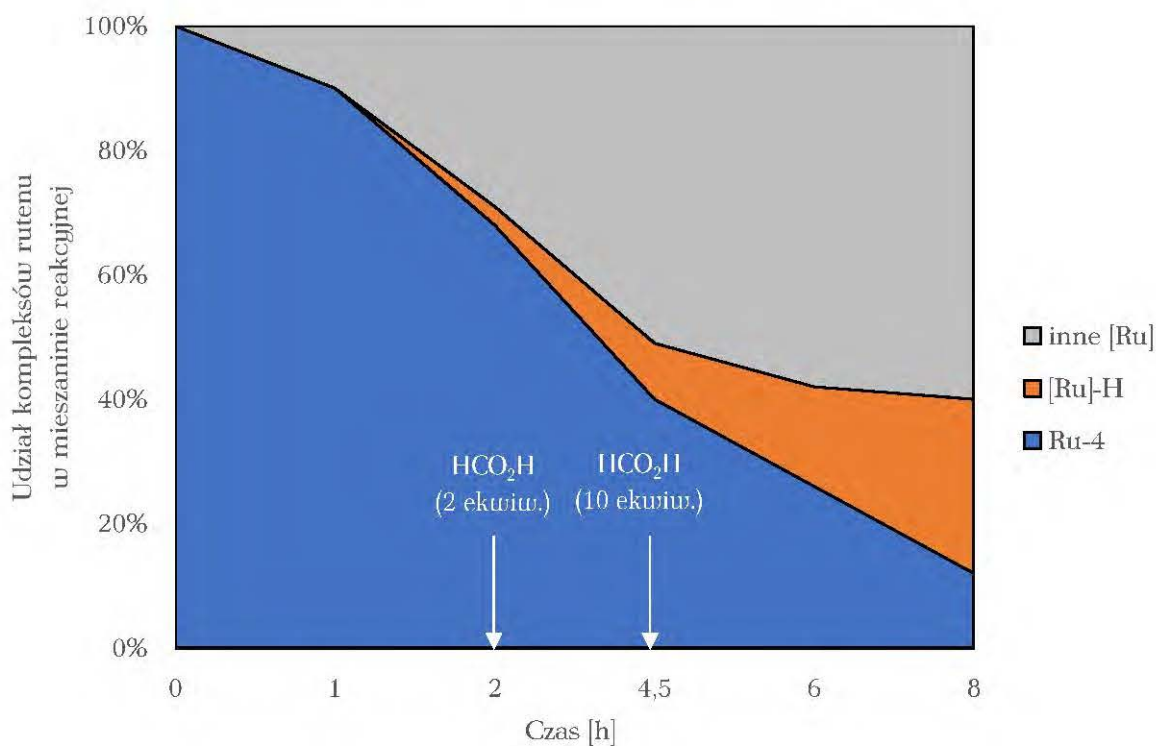
Schemat 112. Nałożenie analitycznych regionów widm ^1H NMR zarejestrowanych w czasie trwania reakcji **Ru-4** z HCO_2H .

Początkowo w reakcji z **Ru-4** użyłem dwóch równoważników HCO_2H . Kontrola składu mieszaniny reakcyjnej za pomocą ^1H NMR już po dwóch godzinach potwierdziła całkowitą konwersję kwasu mrówkowego z jednoczesnym niepełnym przereagowaniem

Ru-4. Aby kontynuować eksperyment dodałem kolejne dwa równoważniki kwasu mrówkowego, jednak po 4,5 h prowadzenia reakcji sytuacja się powtórzyła. Dodatkowe dziesięć równoważników HCO_2H pozwoliły na uzyskanie konwersji na poziomie 88% po 8 h prowadzenia reakcji (Wykres 11).

Warto zwrócić uwagę na stechiometrię badanej przemiany. Z analizy widm ^1H NMR wynika, że z 88% ilości **Ru-4**, które uległo reakcji, powstało jedynie 28% wodorku rutenu. W przybliżeniu stanowi to około 30% wydajności NMR, przy założeniu, że powstający **[Ru]-H** posiada jeden ligand wodorkowy. Założenie to wydaje się słuszne z uwagi na multipletowość sygnału wodorku. W rezultacie poddanie **Ru-4** działaniu HCO_2H może prowadzić do powstania wodorku **[Ru]-H** (pomarańczowe pole), a także innych, niezidentyfikowanych kompleksów rutenu (szare pole). Co ważne, wspomniany singlet przy $-6,84$ świadczy również o braku liganda fosfinowego związanego z centrum metalicznym w powstającym wodorku rutenu **[Ru]-H**.

Wykres 11. Skład mieszaniny reakcyjnej.

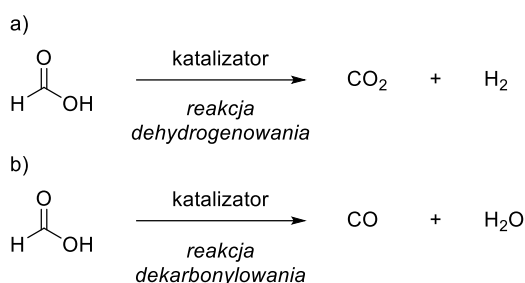


Naturalnie wyizolowanie obserwowanego wodorku rutenu **[Ru]-H** umożliwiłoby poznanie jego dokładnej struktury chemicznej, a także zbadanie jego aktywności katalitycznej. Jednak pomimo podjętych wielu prób, nie udało mi się wyizolować żadnego kompleksu rutenu z mieszaniny reakcyjnej.

Analiza mieszaniny reakcyjnej za pomocą spektrometrii mas również nie umożliwiła dostarczenia żadnych dodatkowych informacji na temat struktury powstającego kompleksu rutenu.

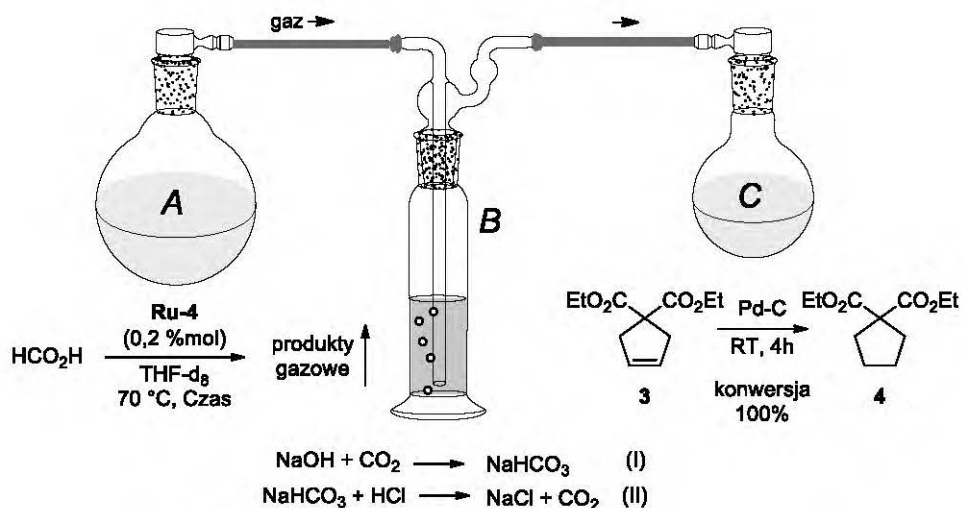
12.3. Rozkład kwasu mrówkowego

Moje dotychczasowe obserwacje mocno sugerowały powstawanie produktów gazowych w wyniku rozkładu kwasu mrówkowego – procesu towarzyszącego reakcji TH. Należy podkreślić, że rozkład kwasu mrówkowego może przebiegać na dwa sposoby i prowadzić do powstania tlenku węgla(IV) i wodoru (Schemat 113a) lub tlenku węgla(II) i wody (Schemat 113b).¹⁷¹



Schemat 113. Możliwe produkty rozkładu kwasu mrówkowego.

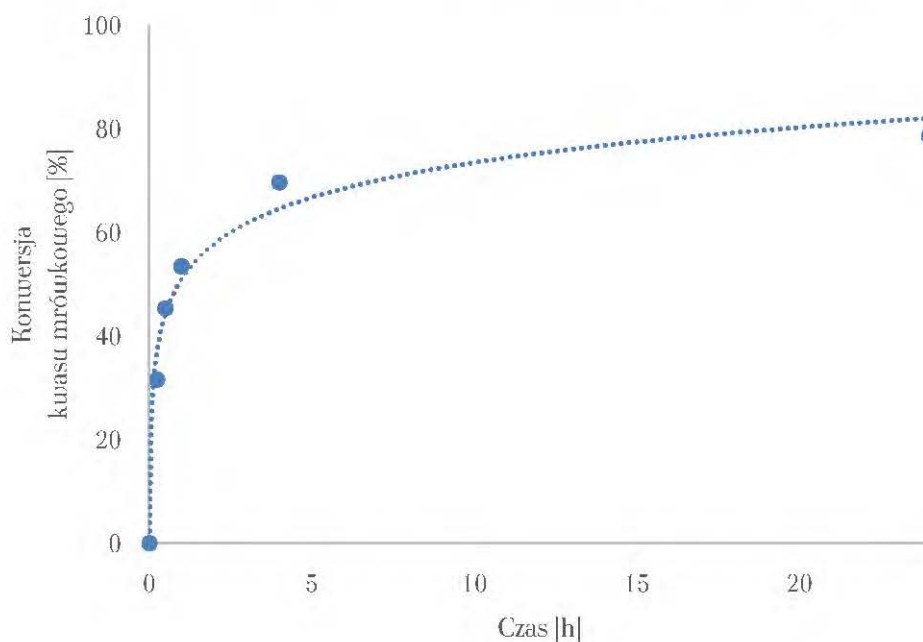
W celu określenia przebiegu reakcji rozkładu kwasu mrówkowego katalizowanej przez **Ru-4**, przeprowadziłem prosty eksperyment, w którym mierzyłem konwersję kwasu mrówkowego w czasie (Schemat 114, układ A). Kolba reakcyjna była połączona z zasadową płuczką, która pozwoliła na potwierdzenie tworzenia tlenku węgla(IV) poprzez jego chemisorpcję i utworzenie wodorowęglanu sodu (Schemat 114, układ B). Pozostały gaz był następnie przepuszczany przez roztwór olefiny **3** w obecności katalizatora Pd-C, co w rezultacie doprowadziło do powstania produktu **4** (Schemat 114, układ C) i potwierdziło obecność wodoru w produktach gazowych powstałych w wyniku rozkładu HCO₂H.



Schemat 114. Warunki reakcja rozkładu kwasu mrówkowego.

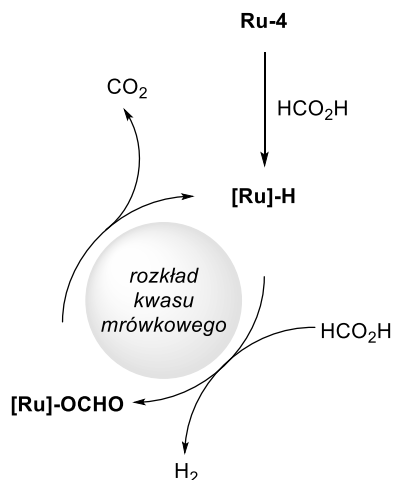
Przebieg rozkładu kwasu mrówkowego zachodzącego w naczyniu z układu A zbadałem rejestrując widma ^1H NMR w odstępach czasu (Wykres 12). Okazuje się, że kompleks **Ru-4** jest bardzo aktywnym prekatalizatorem rozkładu kwasu mrówkowego, a fakt ten może wyjaśniać wymóg użycia dużego nadmiaru HCO_2H w reakcji TH.

Wykres 12. Przebieg reakcji rozkładu kwasu mrówkowego w obecności Ru-4.



O ile niejasna pozostaje kwestia przekształceń prowadzących do utworzenia $[\text{Ru}]\text{-H}$ w wyniku działania HCO_2H na **Ru-4**, to sama reakcja rozkładu prawdopodobnie przebiega w dwóch etapach. W pierwszej kolejności wodorek rutenu $[\text{Ru}]\text{-H}$ reaguje z kwaśnym protonem kwasu mrówkowego prowadząc do utworzenia cząsteczki wodoru i niestabilnego mrówczanu rutenu $[\text{Ru}]\text{-OCHO}$, który w następnym w etapie ulega dekarboksylacji odtwarzając wodorek rutenu $[\text{Ru}]\text{-H}$. Niestety ten bezproduktywny cykl

katalityczny zachodzi również w trakcie reakcji TH, co stanowi niewątpliwie wadę opracowywanej metody.

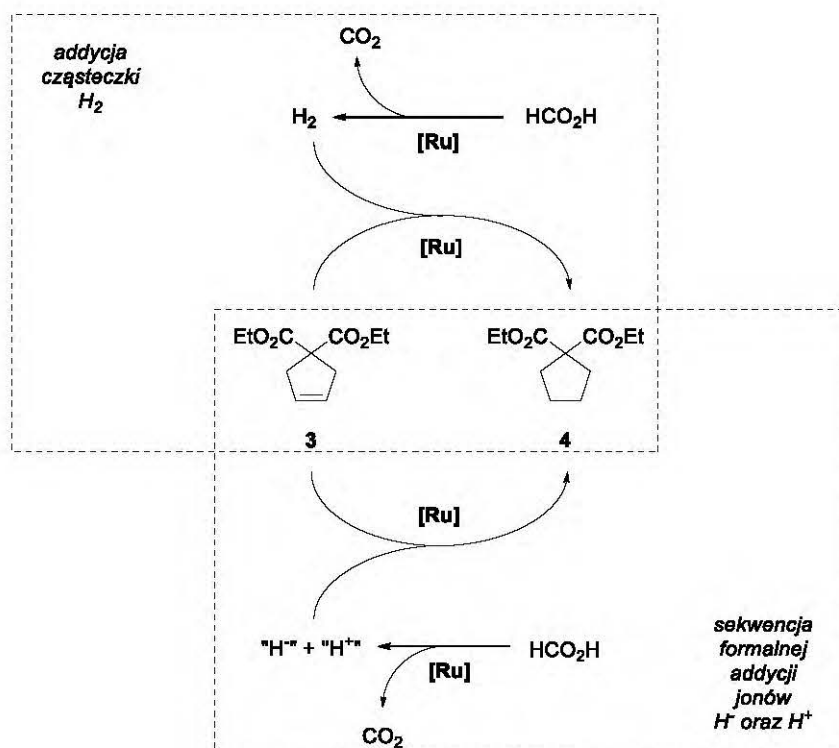


Schemat 115. Propozycja cyklu katalitycznego rozkładu kwasu mrówkowego.

12.4. Addycja wodoru z rozkładu HCO₂H czy addycja wodorku

Uzyskany wynik reakcji rozkładu HCO₂H katalizowanej Ru-4 wprowadza niepewność związaną z typem faktycznego procesu zachodzącym podczas reakcji redukcji olefiny **3**. Reakcja ta może przebiegać w wyniku addycji cząsteczki H₂ (powstającej z rozkładu kwasu mrówkowego) lub sekwencji formalnych addycji H oraz H⁺ do wiązania podwójnego olefiny **3** katalizowanych przez odpowiednie kompleksy rutenu [Ru] (Schemat 116).

W obu przypadkach mamy w dalszym ciągu do czynienia z reakcją przeniesienia wodoru, gdyż dwa atomy wodoru ulegające addycji zawsze pochodzą od donora wodoru jakim jest kwas mrówkowy. Jednak zrozumienie, który z procesów zachodzi podczas redukcji **3**, ma znaczenie fundamentalne, szczególnie, gdy zamierza się zaproponować najbardziej prawdopodobny mechanizm badanej reakcji.



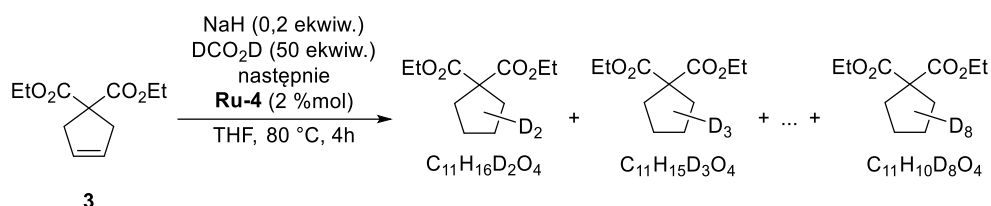
Schemat 116. Możliwe mechanizmy redukcji olefiny 3 w badanej reakcji TH.

Jak już podkreślałem podczas omawiania eksperymentów optymalizacyjnych, reakcja TH z udziałem olefiny 3 przebiega dużo szybciej w zamkniętych ampułach ciśnieniowych niż w otwartych naczyniach (Schemat 82, strona 82). Warunek uzyskania produktu 4 z wydajnością ilościową jedynie przy wyższych ciśnieniach panującym w zamkniętej ampule, przemawiałaby za mechanizmem polegającym na addycji cząsteczki H_2 . Z drugiej strony zaś, zamknięcie naczynia pozwala na ustalenie stanu równowagi pomiędzy gazowymi produktami, a kwasem mrówkowym. W konsekwencji, zahamowany zostanie proces bezproduktywnej degradacji HCO_2H , dzięki czemu donor wodoru ma szansę pozostać w mieszaninie reakcyjnej w wyższym stężeniu, umożliwiając szybszą redukcję olefiny.

W kolejnym rozdziale omówiłem wyniki eksperymentów, przemawiających wyłącznie za jednym z możliwych przebiegów badanej reakcji TH.

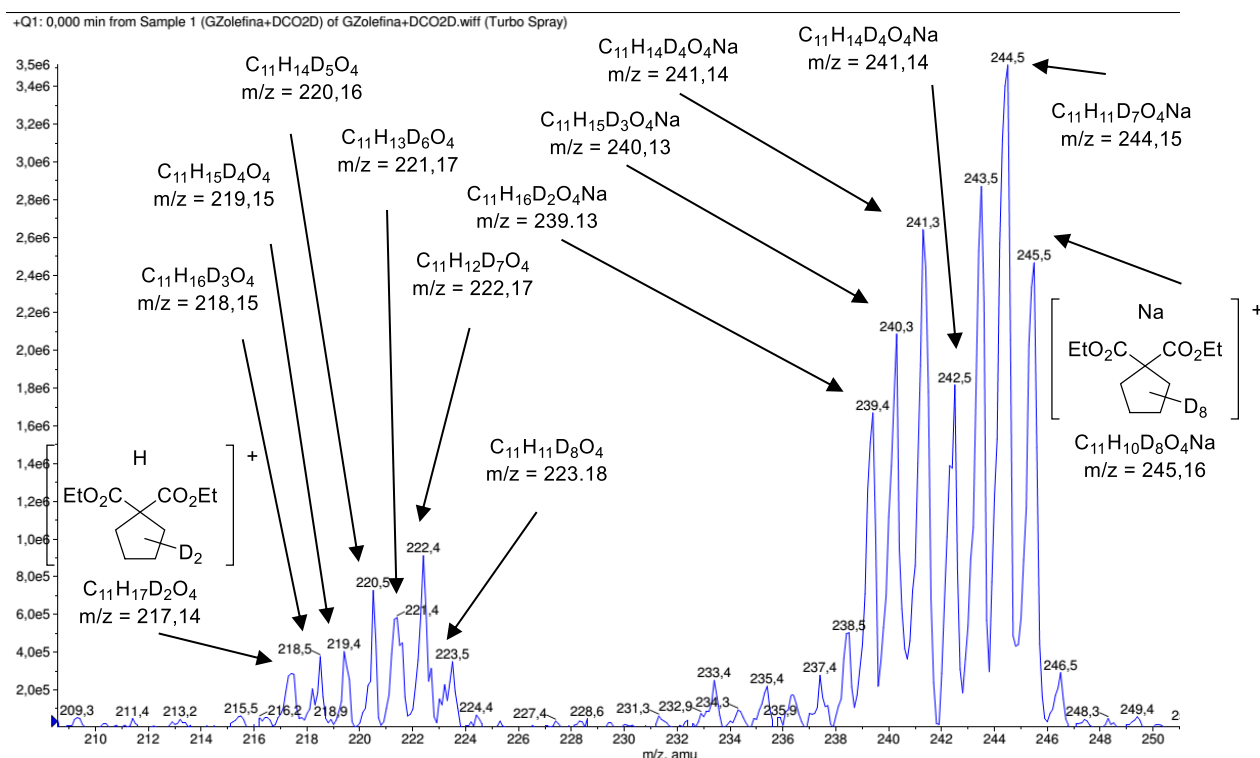
12.5. Reakcja TH z użyciem znakowanego izotopowo kwasu mrówkowego

Kolejnym eksperymentem, który dostarczył interesujących wyników była reakcja olefiny **3** z deuterowanym kwasem mrówkowym. Mając na uwadze towarzyszący reakcji TH proces izomeryzacji, oczekiwałem uzyskania mieszaniny izotopologów (z ang. *isotopologues*, związki o tym samym składzie pierwiastkowym i budowie różniące się składem izotopowym),¹⁷² posiadających przynajmniej dwa atomy deuteru (Schemat 117).



Schemat 117. Reakcja TH z udziałem olefiny **3** i DCO_2D .

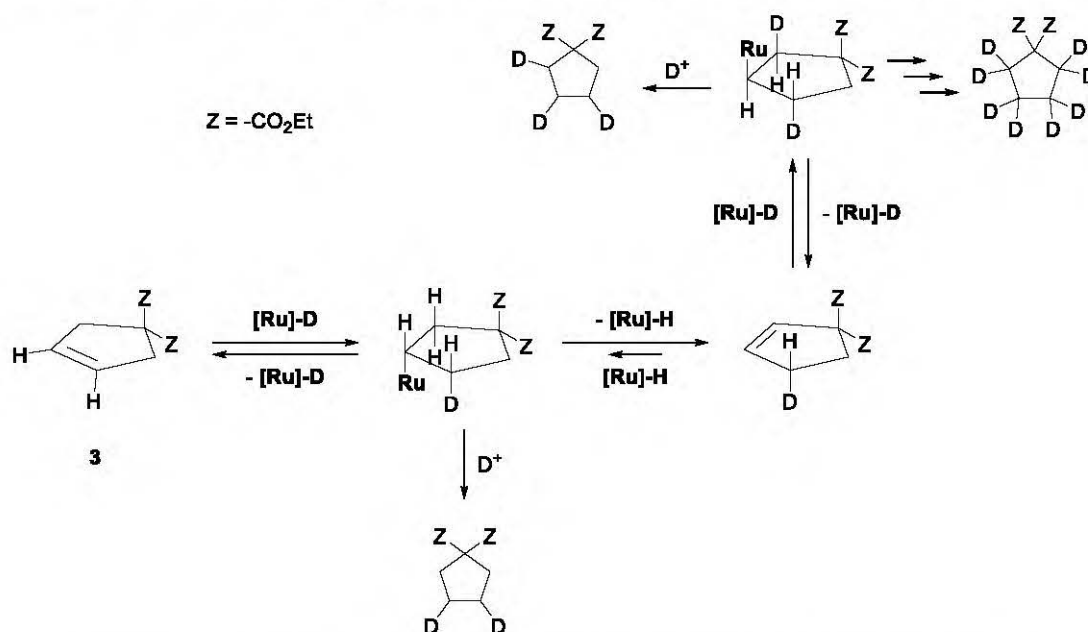
Analiza mieszaniny reakcyjnej za pomocą spektrometrii mas potwierdziła moją hipotezę i wskazała na powstanie mieszaniny izotopologów posiadających od dwóch do ośmiu atomów deuteru w pierścieniu cyklopentanowym (Rysunek 11).



Rysunek 11. Potwierdzenie obecności izotopologów powstałych w reakcji DCO_2D (fragment widma MS-ESI).

Uzyskany wynik reakcji może być wyjaśniony następującymi po sobie procesami addycji $[\text{Ru}]-\text{D}$ do wiązania podwójnego (deuterometalowania) oraz β -eliminacji $[\text{Ru}]-\text{H}$ prowadzące do stopniowej wymiany atomów wodoru na atomy deuteru. Ponadto, po

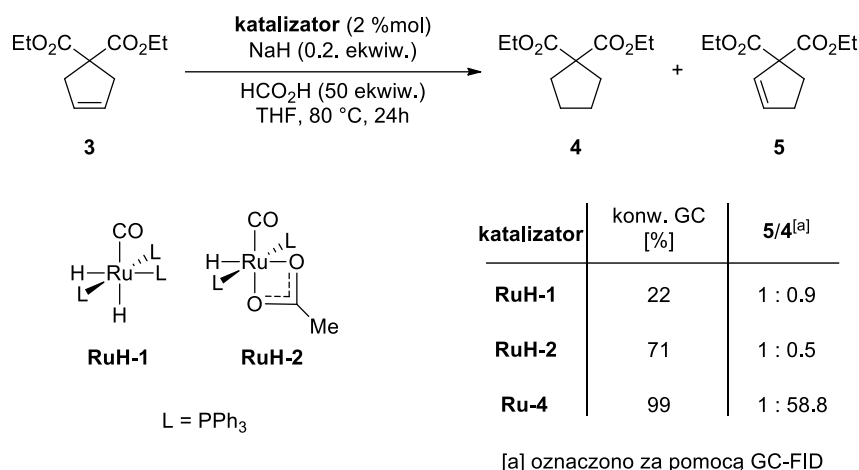
addycji $[\text{Ru}]\text{-D}$, powstający alkilowy kompleks rutenu może wstąpić w reakcję z kationem D^+ , prowadząc do utworzenia odpowiedniego izotopologu (Schemat 118).



Schemat 118. Wyjaśnienie powstawania izotopologów w reakcji TH z udziałem DCO_2D .

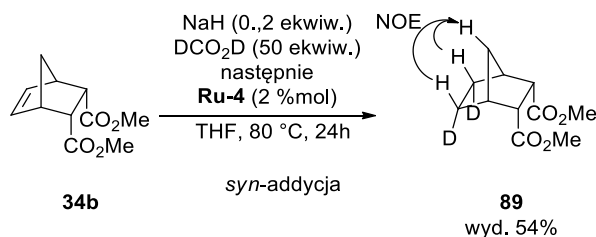
Wynik powyższego eksperymentu sugeruje, że oba procesy (redukcja i izomeryzacja) przebiegają przez wspólny produkt przejściowy, kompleks alkilrutenu, i mogą być katalizowane przez ten sam kompleks – wodorek rutenu $[\text{Ru}]\text{-H}$. Ponadto, wyklucza to też możliwość przebiegu reakcji TH poprzez addycję do wiązania podwójnego olefiny cząsteczki D_2 , powstającej w wyniku rozkładu DCO_2D .

Osobny eksperyment polegający na zastosowaniu wodorków rutenu RuH-1 oraz RuH-2 w modelowej reakcji TH pośrednio potwierdził, że oba kompleksy są aktywne katalitycznie, co dodatkowo uwierzytelnia słuszność powyższego przypuszczenia. W przypadku obu wodorków w mieszaninie reakcyjnej obserwowane były produkty izomeryzacji i redukcji, jednak same kompleksy wykazały znacząco niższą aktywność katalityczną w porównaniu z Ru-4 (Schemat 119).



Schemat 119. Porównanie aktywności katalitycznej kompleksów **RuH-1**, **RuH-2** oraz **Ru-4**.

Następnie w celu określenia stereochemii procesu formalnej addycji wodoru do wiązania podwójnego postanowiłem przeprowadzić reakcję TH z udziałem olefiny **34b** (Schemat 120), w której izomeryzacja wiązania podwójnego jest niemożliwa.



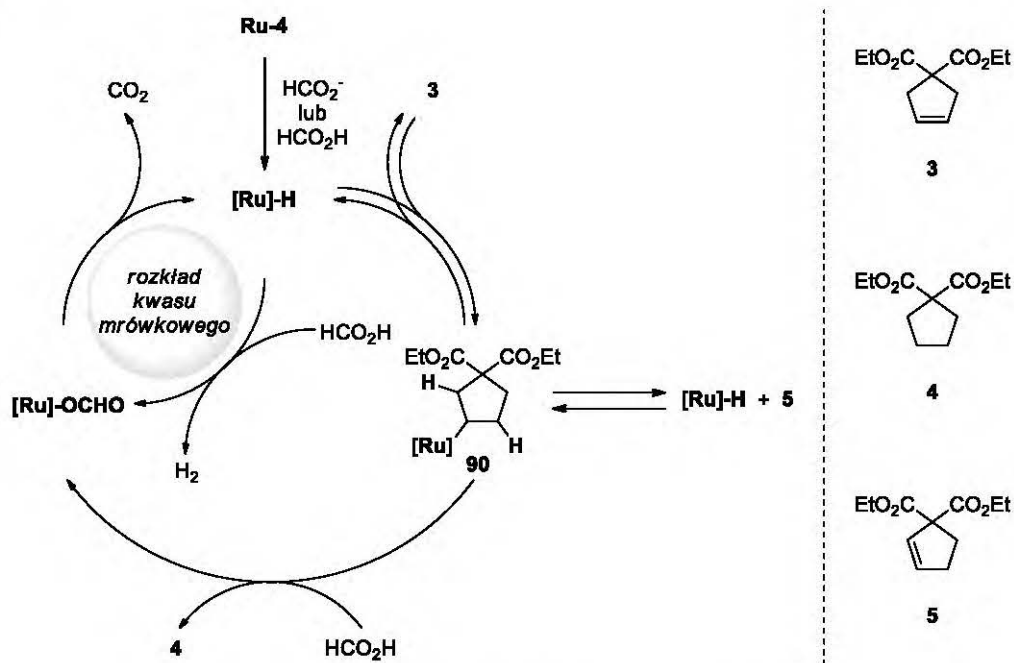
Schemat 120. Eksperyment badający stereochemię reakcji TH.

Analiza reakcji TH za pomocą techniki wysokorozdzielczej spektrometrii mas (HRMS-ESI) potwierdziła obecność dwóch atomów deuteru w cząsteczce produktu. Natomiast eksperyment NOE wskazał, że oba atomy wodoru uległy addycji od tej samej strony wiązania podwójnego, prowadząc do otrzymania pochodnej *endo*-dideuteronoroboranu **89**.

12.6. Propozycja mechanizmu reakcji TH

Mając na uwadze powyższe wyniki eksperymentów mechanistycznych zdecydowałem się na zaproponowanie mechanizmu badanej reakcji TH z udziałem olefin i zastosowaniem kwasu mrówkowego jako donora wodoru (Schemat 121). Kompleks **Ru-4** w wyniku działania kwasu mrówkowego może częściowo zostać przekształcony w **[Ru]-H**, który następnie wraz z olefiną **3** mogą wstąpić w reakcję hydrometalowania, prowadzącą do powstania kompleksu **90**. Utworzenie kompleksu alkylrutenu **90** jest reakcją odwracalną, dlatego w wyniku β-eliminacji **[Ru]-H** możliwe jest odtworzenie substratu

3 lub produktu izomeryzacji 5. Kompleks 90 może również wstąpić w reakcję z kwasem mrówkowym prowadząc do otrzymania produktu reakcji TH, 4, a także mrówczanu rutenu [Ru]-OCHO, który następnie dekarboksylując, odtwarza [Ru]-H i zamyka cykl katalityczny.



Schemat 121. Propozycja mechanizmu reakcji TH z udziałem olefin.

13. Podsumowanie

Przeprowadzone przeze mnie badania pozwoliły na poznanie i zrozumienie natury reakcja TH katalizowanej przez alkilidenuowe kompleksy rutenu z udziałem olefin i zastosowaniem kwasu mrówkowego jako donora wodoru. Reakcje TH neutralnych oraz aktywowanych olefin przebiegały efektywnie w omawianych warunkach i prowadziły do uzyskania oczekiwanych produktów przeważnie z dobrymi lub wysokimi wydajnościami. Wyniki eksperymentów z udziałem liniowych, karbo- oraz heterocyklicznych alkenów wskazały na szeroki zakres badanej metody redukcji i potwierdziły jej duży potencjał aplikacyjny w syntezie organicznej.

Opracowana metodologia jest bardzo atrakcyjną alternatywą dla klasycznego katalitycznego uwodornienia, między innymi ze względu na wysoką tolerancję grup funkcyjnych. Badana reakcja umożliwia chemoselektywną redukcję wielu nienasyconych ketonów a także alkenów posiadających w swojej strukturze grupę nitrową, sulfonową, sulfotlenkową. W odróżnieniu do redukcji z udziałem gazowego wodoremu w obecności katalizatora palladowego, redukcja w zbadanych warunkach przebiega bez niepożądanego hydrogenolizy halogenków arylowych oraz eterów benzytowych.

Biorąc pod uwagę fakt, że reakcja TH może być promowana przez katalizatory metatezy olefin zaproponowano warunki tandemowej reakcji metatezy olefin i przeniesienia wodoru. Zastosowanie 1,6- oraz 1,8-dienów w reakcji RCM/TH prowadziło do otrzymania odpowiednio pięcio- i siedmioczłonowych związków pierścieniowych z wysokimi wydajnościami. Natomiast, bardziej wymagająca reakcja CM/TH z udziałem akrylanu metylu i wybranych terminalnych olefin pozwoliła na uzyskanie oczekiwanych produktów z umiarkowanymi wydajnościami. Ponadto, zastosowanie procedury reakcji tandemowej umożliwiło formalną syntezę leków: bencyklanu i pentoksyweryny.

Dodatkowo zaproponowanie mechanizmu badanej reakcji stało się możliwe dzięki analizie wyników eksperymentów kontrolnych z udziałem znakowanego izotopowo kwasu mrówkowego oraz specjalnych substratów modelowych.

Część eksperymentalna

14. Aparatura i metody analityczne

Widma magnetycznego rezonansu jądrowego ^1H i ^{13}C NMR były rejestrowane za pomocą następujących aparatów: Varian Gemini 400 MHz oraz Varian 200 MHz wykorzystując deuterowane rozpuszczalniki oraz TMS jako wzorzec wewnętrzny. Przesunięcia chemiczne podano w skali δ wyrażone w ppm, wielkości stałych sprzężenia podano w Hz, a do opisu krotności multipletów zastosowano następujące oznaczenia: s – singlet, d – dublet, t – tryplet, q – kwartet, dd – podwójny dublet, p – kwintet, m – multiplet.

Widma masowe wysokiej rozdzielczości zarejestrowano na spektrometrach ESI-TOF Marines i AMD 603.

Widma w podczerwieni zarejestrowano na spektrometrze FT-IR-1600 Perkin-Elmer. Przy ich opisie uwzględniono tylko najbardziej intensywne i charakterystyczne pasma absorpcji.

Postęp reakcji kontrolowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej TLC, stosując do tego celu płytki aluminiowe pokryte żelem krzemionkowym 60 F-254 (20x20, grubość warstwy 0,2 mm) firmy Merck. Wizualizację płytek prowadzono przy użyciu lampy UV (365 nm, 254 nm) oraz za pomocą roztworów standardowych wywoływaczy. Do chromatografii kolumnowej używano żelu krzemionkowego firmy Merck (230-400 mesh). Rozpuszczalniki organiczne oczyszczano i suszono według standardowych technik laboratoryjnych.

Dodatkowo przebieg reakcji kontrolowano za pomocą chromatografii gazowej z detektorem płomieniowo-jonizacyjnym (GC-FID), stosując do tego chromatograf Perkin Clarus 680.

15. Procedury ogólne

Reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia (RCM)

Reakcję prowadzono w atmosferze gazu obojętnego z użyciem techniki Schlenka. Do roztworu dienu w bezwodnym dichlorometanie ($C = 0,20 \text{ M}$) dodano katalizator **Ru-4** (0,1–0,5 %mol) w jednej porcji jako ciało stałe. Kolbę następnie ustawiono na włączonym mieszadle magnetycznym ogrzewając jej zawartość w $40 \text{ }^\circ\text{C}$ przez odpowiedni czas. Po zakończeniu reakcji (postęp monitorowano za pomocą TLC lub GC-FID), mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej i dodano roztworu eteru etylowowinylowego w dichlorometanie (0,10 mmol eteru na 1,00 μmol katalizatora). Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując surowy produkt.

Reakcja przeniesienia wodoru (TH)

Reakcję prowadzono w atmosferze gazu obojętnego z użyciem techniki Schlenka. W wysuszonej ampule ciśnieniowej zaopatrzonej w kran typu Rotaflo umieszczono olefinę (1,00 mmol) oraz bezwodny THF (5 mL). Do roztworu dodano kolejno **Ru-4** (2–4 %mol), NaH lub HCO_2Na (20 %mol) oraz HCO_2H (50 ekwiw.). Ampuła została szczelnie zamknięta a jej zawartość ogrzewano w temperaturze $80 \text{ }^\circ\text{C}$ przez odpowiedni czas. Po zakończeniu reakcji (postęp monitorowano za pomocą TLC lub GC-FID) mieszanina reakcyjna została pozostawiona do ostygnięcia do temperatury pokojowej, a następnie ostrożnie przeniesiona do rozdzielacza zawierającego nasycony wodny roztwór $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ (ok. 70 mL) w celu neutralizacji nadmiaru HCO_2H . Warstwę wodną ekstrahowano EtOAc (3×30 mL), a połączone fazy organiczne przemyto roztworem solanki (15 mL), osuszono bezwodnym MgSO_4 i odsączono. Rozpuszczalnik został odparowany pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej, a otrzymany w ten sposób surowy produkt analizowano za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego i gdy to było konieczne oczyszczano, stosując chromatografię kolumnową, destylację „*bulb-to-bulb*” lub krystalizację.

Reakcja estryfikacji Steglicha

Reakcję prowadzono w atmosferze gazu obojętnego z użyciem techniki Schlenka. W wysuszonym w piecu naczyniu typu Schlencka zaopatrzonym w element mieszający umieszczono kwas karboksylowy (1,00 ekwiw.), alkohol (1,00 ekwiw.) oraz bezwodny DCM. Następnie mieszaninę ochłodzono do temperatury $0 \text{ }^\circ\text{C}$ i dodano DMAP (0,50 ekwiw.) oraz EDC (1,50 ekwiw.). Zawartość kolby mieszano w temperaturze $0 \text{ }^\circ\text{C}$ przez 30 min, a następnie pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej. Mieszanie kontynuowano przez odpowiedni czas do uzyskania pełnej konwersji (postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC). Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczyli DMC

i przemyto nasyconym wodnym roztworem NH_4Cl oraz nasyconym wodnym roztworem NaHCO_3 . Fazę organiczną osuszono bezwodnym MgSO_4 , odsączono, a przesącz zatężono otrzymując surowy produkt estryfikacji. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej.

Reakcja tandemowej metatezy z zamknięciem pierścienia i przeniesienia wodoru RCM/TH

Reakcję prowadzono w atmosferze gazu obojętnego z użyciem techniki Schlenka. Do suchej ampuły ciśnieniowej zaopatrzonej w element mieszający umieszczono odpowiedni dien (1.00 mmol) oraz bezwodny THF (5 mL). Do roztworu dodano **Ru-4** (2 %mol) w jednej porcji jako ciało stałe i całość ogrzewano w 40 °C przez 30 min. Po tym czasie do ampuły dodano NaH (20 %mol) oraz HCO_2H (50 ekwiw.). Ampułkę szczelnie zamknięto, a jej zawartość ogrzewano w 80 °C przez odpowiedni czas. Po zakończeniu reakcji (postęp monitorowano za pomocą TLC lub GC-FID) mieszaninę reakcyjną pozostawiono do ostygnięcia do temperatury pokojowej, a następnie ostrożnie przeniesiono do rozdzielacza zawierającego nasycony wodny roztwór $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ (ok. 70 mL) w celu neutralizacji nadmiaru HCO_2H . Warstwę wodną ekstrahowano EtOAc (3×30 mL), a połączone fazy organiczne przemyto roztworem solanki (15 mL), osuszono bezwodnym MgSO_4 i odsączono. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej, a otrzymany w ten sposób surowy produkt analizowano za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego i, gdy to było konieczne oczyszczano, stosując chromatografię kolumnową, destylację „*bulb-to-bulb*” lub krystalizację.

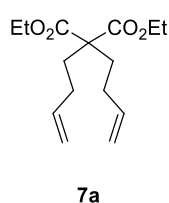
Reakcja tandemowa metatezy krzyżowej i przeniesienia wodoru (CM/TH)

Reakcję prowadzono w atmosferze gazu obojętnego z użyciem techniki Schlenka. W wysuszonym w piecu naczyniu typu Schlencka zaopatrzonym w element mieszający umieszczono terminalną olefinę (1,00 mmol), akrylan metylu (0,26 g, 3,00 mmol) oraz bezwodny THF (5 mL). Następnie dodano katalizator **Ru-4** (34,00 mg, 0,04 mmol, 4,00 %mol) w jednej porcji jako ciało stałe i całość ogrzewano w 40 °C przez 2 h. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodano NaH (20 %mol) oraz HCO_2H (50 ekwiw.), a następnie zawartość naczynia Schlenka ogrzewano w 80 °C przez odpowiedni czas. Po zakończeniu reakcji (postęp monitorowano za pomocą TLC lub GC-FID) mieszaninę reakcyjną pozostawiono do ostygnięcia do temperatury pokojowej, a następnie ostrożnie przeniesiono do rozdzielacza zawierającego nasycony wodny roztwór $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ (ok. 70 mL) w celu neutralizacji nadmiaru HCO_2H . Warstwę wodną ekstrahowano EtOAc (3×30 mL), a połączone fazy organiczne przemyto roztworem solanki (15 mL), osuszono bezwodnym

MgSO₄ i odsączono. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej, a otrzymany w ten sposób surowy produkt analizowano za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego i gdy to było konieczne oczyszczano stosując chromatografię kolumnową, lub krystalizację.

16. Procedury syntetyczne uzyskanych produktów z danymi analitycznymi

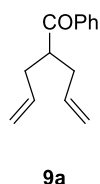
16.1. Synteza dienów



Di(but-3-en-1-yl)malonate dietylu (7a). W suchej dwuszyjnej kolbie kulistej zaopatrzonej w korek szklany i septum z balonem wypełnionym argonem umieszczono malonate dietylu (1,60 g, 10,00 mmol) i bezwodny DMF (45 mL). Do uzyskanego roztworu dodano NaH (60% dyspersja w oleju mineralnym, 1,20 g, 30,00 mmol) w trzech porcjach, a mieszaninę mieszano przez 30 min w temperaturze pokojowej. Następnie, kolbę zaopatrzonej w termometr i powoli wkroplono roztwór 4-bromo-1-butenu (2,81 g, 21,00 mmol) w DMF (5 mL) używając strzykawki, utrzymując mieszaninę reakcyjną w temperaturze pokojowej. Po wkropleniu bromku, zawartość kolby ogrzewano w łaźni olejowej w 50 °C przez 5 h. Po zakończeniu reakcji (postęp reakcji monitorowano przy użyciu TLC) mieszaninę reakcyjną pozostawiono do ostygnięcia do temperatury pokojowej, a następnie włąno ostrożnie do nasyconego roztworu $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (200 mL). Warstwę wodną ekstrahowano EtOAc (3×50 mL), połączone fazy octanowe przemyto wodą destylowaną (20 mL), roztworem solanki (20 mL) i osuszono bezwodnym MgSO_4 . Środek suszący odsączono, a przesącz zatężono za pomocą wyparki obrotowej. Surowy produkt został oczyszczony przy użyciu chromatografii kolumnowej otrzymując diester 7a (1,50 g, 5,60 mmol, 56%). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁷³

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,90–5,65 (m, 2H), 5,17–4,82 (m, 4H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 2,12–1,84 (m, 8H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171,6, 137,7, 115,2, 61,3, 57,1, 31,7, 28,5, 14,2.

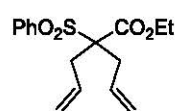


2-Allilo-1-fenylopent-4-en-1-on (9a). W fiolce dedykowanej do reaktora mikrofalowego umieszczono 2-allilo-2-benzoilopent-4-enian etylu (8,17 g, 30 mmol), LiCl (2,54 g, 60 mmol), wodę destylowaną (50 μL) oraz DMSO (30 mL). Naczynie zostało szczelnie zamknięte, a jego zawartość ogrzewano używając promieniowania mikrofalowego w temperaturze 180 °C przez 2 h. Gdy reakcja dobiegła końca (konwersje monitorowana za pomocą TLC) zawartość fiolki została włąna do roztworu solanki (400 mL). Mieszaninę ekstrahowano DCM (3×100 mL), a połączone fazy organiczne osuszono bezwodnym MgSO_4 , przefiltrowano i zatężono. Surowy produkt został

następnie oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej otrzymując keton **9a** (3,15 g, 15,60 mmol, 52%). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁷⁴

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00–7,91 (m, 2H), 7,62–7,53 (m, 1H), 7,51–7,43 (m, 2H), 5,74 (dd, *J* = 17,0, 10,1, 7,0 Hz, 2H), 5,14–4,88 (m, 4H), 3,72–3,43 (m, 1H), 2,61–2,46 (m, 2H), 2,37–2,23 (m, 2H).

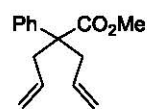
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202,9, 137,2, 135,5, 133,1, 128,8, 128,4, 117,1, 45,7, 35,9.

**10a**

2-Allylo-2-(fenylosulfonyl)-pent-4-enian etylu (**10a**). Produkt **10a** został zsyntetyzowany według procedury literaturowej.¹⁷⁵ Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁷⁵

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,85 (d, *J* = 7,3, 2H), 7,67 (t, *J* = 7,5, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,5, 8,0, 2H), 5,81–5,91 (m, 2H), 5,17–5,20 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,08 (q, *J* = 7,1, 2H), 3,22 (dd, *J* = 6,8, *J* = 14,7, 4H), 1,17 (t, *J* = 7,1, 3H).

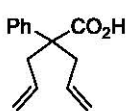
¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 167,2, 136,4, 134,1, 131,3, 130,3, 128,6, 120,1, 75,2, 62,2, 34,8, 13,7.



Ester metylowy kwasu 2-allylo-2-fenylopent-4-enowego. Związek tytułowy zsyntetyzowano według procedury literaturowej,¹⁷⁶ używając fenylooctanu metylu (1,42 g, 10,00 mmol), jodku sodu (0,15 g, 1,00 mmol), bromku allilu (4,84 g, 40,00 mmol) oraz bezwodnego THF (15 mL). Surowy produkt oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej otrzymując czysty produkt (1,91 g, 8,29 mmol, 83%). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁷⁶

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42–7,32 (m, 2H), 7,32–7,24 (m, 3H), 5,66–5,49 (m, 2H), 5,10 (ddd, *J* = 9,1, 6,4, 3,6 Hz, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,90–2,74 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175,6, 141,9, 133,5, 128,5, 127,0, 126,5, 118,7, 53,8, 52,1, 39,1.

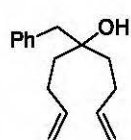
**63a**

Kwas 2-allylo-2-fenylopent-4-enowy (**63a**). Do roztworu estru metylowego kwasu 2-allylo-2-fenylopent-4-enowego (1,91 g, 8,29 mmol) rozpuszczonego w mieszaninie etanolu i wody destylowanej (2:1, 35 mL) dodano stałego NaOH (5,31 g, 13,3 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w 90 °C przez noc. Zawartość kolby ostudzonego do temperatury pokojowej i rozcieńczono wodą destylowaną (150 mL). Warstwę wodną przemyto Et₂O (20 mL) w celu pozbycia się neutralnych pozostałości organicznych, a następnie zakwaszono do pH = 1 za pomocą stężonego kwasu

solnego i ekstrahowana DCM (3×35 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą destylowaną (10 mL) i roztworem solanki (10 mL), osuszono bezwodnym MgSO₄, odsączono i zateżono za pomocą wyparki obrotowej uzyskując czysty spektroskopowo produkt **63a** (1,67 g, 7.71 mmol, 93%). Dane analityczne produktu zgodnie z literaturowymi.¹⁷⁷

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,69 (br, 1H), 7,48–7,24 (m, 5H), 5,69–5,52 (m, 2H), 5,20–5,04 (m, 4H), 2,98–2,71 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 181,4, 141,1, 133,2, 128,6, 127,3, 126,7, 119,0, 53,6, 38,7.



60a

5-Benzylonona-1,8-dien-5-ol (60a). W odpowiednio przygotowanej aparaturze^a składającej się z dwuszyjnej kolby kulistej zaopatrzonej w sprawną chłodnicę zwrotną zabezpieczoną z rurką z bezwodnym chlorkiem wapnia i septum z balonem zawierającym argon umieszczono wiórki Mg (4,38 g, 180,00 mmol), kryształek jodu oraz bezwodny Et₂O (50 mL). Mieszaninę ogrzewano do

zaniku zabarwienia pochodzącego od jodu i następnie wkroplono za pomocą strzykawki pierwszą część roztworu 4-bromo-1-butenu (14,6 g, 11,0 mL, 108,00 mmol) w bezwodnym Et₂O (100 ml). Po zainicjowaniu reakcji, pozostałą część roztworu bromku wkraplano się w takim tempie, aby utrzymać łagodne wrzenie mieszaniny reakcyjnej. Zawartość kolby mieszano przy użyciu mieszadła magnetycznego przez 30 min bez dodatkowego ogrzewania, a później przez 1 h ogrzewając do wrzenia. Do przygotowanego w osobnej kolbie roztworu fenyllooctanu metylu (1,71 g, 12,00 mmol) w Et₂O (10 mL) wkroplono 40 mL przygotowanego roztworu bromku but-3-enylomagnezowego w temperaturze 0 °C. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej, a mieszanie kontynuowano przez noc. Następnie do mieszaniny ostrożnie wkroplono nasycony roztwór NH₄Cl_{aq} (250 mL). Warstwę wodną ekstrahowana Et₂O (3×50 mL), połączone fazy organiczne przemyto roztworem solanki (30 mL), osuszono bezwodnym MgSO₄, i odsączono. Przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej, a pozostałość oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej otrzymując czysty spektralnie produkt **60a** (1,37 g, 5,93 mmol, 49%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43–7,20 (m, 5H), 5,86 (ddt, *J* = 16,8, 10,2, 6,5 Hz, 2H), 5,17–4,93 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,31–2,14 (m, 4H), 1,64–1,49 (m, 4H), 1,36 (s, 1H).

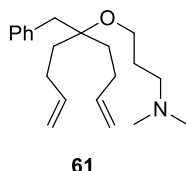
^a Całe szkło laboratoryjne użyte do tej reakcji zostało wysuszone w suszarce laboratoryjnej w temperaturze 120 °C przez 30 min, a zestaw reakcyjny został złożony pod atmosferą argonu, gdy szkło było jeszcze gorące.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 138,8, 137,2, 130,7, 128,4, 126,7, 114,6, 74,1, 45,7, 37,9, 28,3.

HRMS (ESI) m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ONa}$ 253.1568; znaleziono 253.1566.

EA obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}$: C 8,43, H 9,63; znaleziono: C 83,40. H 9,43.

IR (film CHCl_3) cm^{-1} 3559, 3463, 2940, 1640, 1495, 1452, 994, 911, 737, 703.



3-(5-Benzylonona-1,8-dien-5-yloksy)-*N,N*-dimetylopropyloamina (61).

W suchej kolbie kulistej zaopatrzonej w sprawną chłodnicę zwrotną umieszczono NaH (60% dyspersji w oleju mineralnym, 0,44 g, 11,0 mmol), 5-benzylonona-1,8-dien-5-ol (0,23 g, 1,0 mmol) oraz bezwodny toluen (5 mL). Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano w temperaturze wrzenia przez 1 h. Następnie do ochłodzonej do temperatury pokojowej mieszaniny reakcyjnej dodano chlorowodorek chlorku 3-(dimetyloamino)propylu (0,47 g, 3,0 mmol) i mieszanie kontynuowano we wrzeniu przez 5 h. Po ostudzeniu nadmiar NaH został ostrożnie zneutralizowany wodą destylowaną (30 mL), a warstwę wodną ekstrahowano toluenem (3×10mL). Połączone warstwy organiczne przemyto roztworem solanki (5 mL), osuszono bezwodnym MgSO_4 , odsączono i zatężono. Surowy produkt oczyszczono z zastosowaniem chromatografii kolumnowej (c-heksan/ Et_2O / MeOH / TEA , v/v = 50:40:15:5). Otrzymano czysty spektroskopowo produkt 61 (0,26 g, 0,84 mmol, 84%).

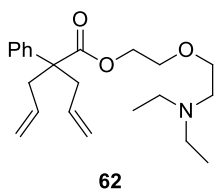
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31–7,15 (m, 2H), 5,80 (ddt, J = 16,8, 10,2, 6,6 Hz, 1H), 5,07–4,86 (m, 2H), 3,42 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,42–2,32 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18–2,05 (m, 2H), 1,80–1,70 (m, 1H), 1,55–1,46 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 138,9, 138,2, 130,4, 128,1, 126,2, 114,3, 78,5, 58,9, 57,1, 45,7, 41,0, 34,1, 28,8, 27,9.

HRMS (ESI) m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NO}$ 316,2640; znaleziono 316,2640

EA obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}$: C 79,95, H 10,54, N 4,44; znaleziono: C 79,96, H 10,45, N 4,44.

IR (film CHCl_3) cm^{-1} 3076, 2973, 2942, 2859, 2814, 2763, 1640, 1458, 1086, 909, 733, 700.



2-Allilo-2-fenylopent-4-enian 2-(2-(dietylamino)etoksy)etylu (62).

Związek 62 otrzymano według ogólnej procedury estryfikacji Steglicha używając kwas 2-allilo-2-fenylopent-4-enowy (0,65 g, 3,00 mmol), 2-(2-dietyloaminoetoksy)etanolu (0,48 g, 3,00 mmol), DMAP (0,18 g, 1,50 mmol), EDC (1,01 g, 5,25 mmol) oraz bezwodnego DCM (15 ml). Czysty produkt (0,71

g, 1,96 mmol, 65%) wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/Et₂O/MeOH/TEA, v/v/v/v = 52:42:5:1).

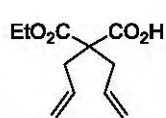
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34–7,19 (m, 5H), 5,54 (ddt, *J* = 17,1, 10,2, 7,2 Hz, 2H), 5,11–4,98 (m, 4H), 4,21 (dd, *J* = 5,5, 4,4 Hz, 2H), 3,56 (dd, *J* = 11,5, 6,5 Hz, 2H), 3,41 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,78 (qd, *J* = 13,9, 7,2 Hz, 4H), 2,53 (mf, *J* = 14,3, 6,7 Hz, 6H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174,9, 141,8, 133,6, 128,4, 126,9, 126,6, 118,7, 69,9, 68,8, 64,1, 53,6, 52,4, 47,7, 39,0, 11,9.

HRMS (ESI) *m/z* ([M+H]⁺) obliczono 360,2539; znaleziono 360,2546.

EA obliczono dla C₂₂H₃₃NO₃: C 73,50, H 9,25, N 3,90; znaleziono: C 73,29, H 9,48, N 3,98.

IR (film CHCl₃) cm⁻¹ 3076, 2969, 2933, 2871, 2808, 1731, 1445, 1273, 1209, 1125, 1046, 916, 702.



Kwas 2-allylo-2-(etoksykarbonylo)pent-4-enowy (X). Do roztworu KOH

(3,30 g, 50 mmol) w etanolu (200 mL) dodano 2,2-diallilomalonian dietylu

(14,4 g, 60 mmol). Zawartość kolby mieszano w temperaturze pokojowej

przez 6 h. Następnie dodano nasyconego wodnego roztworu NaHCO₃ (300 mL) i ekstra-

howano Et₂O (5×100mL). Następnie warstwę wodną zakwaszono 10% roztworem HCl_{aq}

do pH = 5 i ekstrahowano EtOAc (3×100 mL). Połączone ekstrakty octanowe przemyto

roztworem solanki (50mL), osuszono bezwodnym MgSO₄, odsączono i zatężono pod

zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskany surowy produkt oczyszczono za pomocą chromato-

grafii kolumnowej otrzymując tytułowy związek (2,92 g, 13,80 mmol, 23%) w postaci

bezbarwnego oleju. Z kolei ekstrakty eterowe osuszono bezwodnym MgSO₄, odsączono i

zatężono odzyskując substrat (10,4 g, 43,20 mmol, 72%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,24 (br, 1H), 5,67 (ddt, *J* = 17,5, 10,2, 7,4 Hz, 2H), 5,19–5,12 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,66 (qd, *J* = 14,1, 7,4 Hz, 4H), 1,32–1,23 (m, 3H).

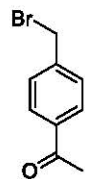
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175,3, 172,1, 132,0, 119,7, 62,1, 57,7, 38,3, 14,2.

HRMS (ESI) *m/z* ([M+Na]⁺) obliczono dla 235.0946, znaleziono 235.0945.

EA obliczono dla C₁₁H₁₆O₄: C, 62,25; H, 7,60, znaleziono: C, 62,18; H, 7,72.

IR (film CHCl₃) cm⁻¹ 3081, 2983, 2936, 1712, 1642, 1443, 1297, 1212, 1143, 923.

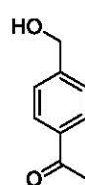
16.2. Otrzymywanie alkoholi benzytowych 72d-g.



Bromek 4-acetylobenzylowy. W suchy naczyniu typu Schlenka umieszczono 4-metyloacetofenon (6,39 g, 30,0 mmol) oraz CCl_4 (50 mL). Następnie do uzyskanej mieszaniny dodano *N*-bromosukcynoimid (6,41 g, 36,0 mmol) oraz nadtlenek benzoilu (48,4 mg, 0,2 mmol). Reakcje prowadzono przez 24 h intensywnie mieszając zawartość kolby reakcyjnej. Powstały biały osad został odsączony i przemyty świeżą porcją CCl_4 (100 mL). Przesącz przemyto wodą destylowaną (25 mL) oraz nasyconym roztworem $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ (25 mL), wysuszono bezwodnym MgSO_4 , przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Czysty produkt (3,60 g, 16,80 mmol, 56%) wyizolowano na drodze destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję wrzącą w temperaturze 110–113 °C pod ciśnieniem 0,64 mBar. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁷⁸

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

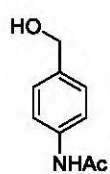
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 197,4, 142,9, 137,0, 129,3, 128,9, 32,2, 26,8.



Alkohol 4-acetylobenzylowy (72i). W kolbie kulistej umieszczono CaCO_3 (8,70 g, 86,40 mmol), bromek 4-acetylobenzylowy (3,41 g, 16,00 mmol), wodę destylowaną (50 mL) oraz 1,4-dioksan (50 mL). Zawartość kolby ogrzewano w temperaturze 100 °C pod chłodnicą zwrotną przez 15 h, po czym pozostawiono do ostygnięcia. Do uzyskanej mieszaniny reakcyjnej dodano DCM (70 mL) oraz 10% roztwór HCl_{aq} do momentu całkowitego rozтворzenia nadmiaru CaCO_3 . Warstwę organiczną oddzielono, a warstwę wodną ekstrahowano DCM (3×30 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto roztworem solanki (20 mL), osuszono bezwodnym MgSO_4 , odsączono i zatężono uzyskując surowy produkt. Po krystalizacji z mieszaniny $\text{Et}_2\text{O}/n$ -pentanu uzyskano czysty produkt 72i (1,52 g, 10,08 mmol, 63%). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁷⁹

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,80 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,90 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 198,0, 146,4, 136,5, 128,7, 126,8, 64,7, 26,7.

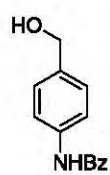


72d

N-(4-Hydroksymetyleno)fenylo)acetamid (72d). W dwuszyjnej kolbie kulistej wyposażonej w wkraplacz z wyrównaniem ciśnienia oraz septum z balonem wypełnionym argonem umieszczono roztwór *p*-aminofenylometanol (1,85 g, 15,0 mmol) oraz TEA (4,20 mL, 30 mmol) w bezwodnym THF (100 mL). Mieszaninę schłodzono do 0 °C i wkroplono świeżo przedestylowany bezwodnik octowy (1,40 mL, 15 mmol). Następnie zawartość kolby pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej, mieszanie kontynuowano przez noc. Do kolby wiano ostrożnie wodę destylowaną (60 mL) oraz 10 % wodny roztwór HCl do uzyskania lekko kwaśnego odczynu (pH~4). Fazę wodną ekstrahowano EtOAc (3×75 mL), a połączone warstwy octanowe przemyto roztworem solanki (20 mL), osuszono bezwodnym MgSO₄, odsączono i zateżono otrzymując surowy produkt. Po krystalizacji z acetonu uzyskano czysty produkt (1,50 g, 9,00 mmol, 60%). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁸⁰

¹H NMR (400 MHz, DMSO-6d) δ 9,87 (br, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,07 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H),

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168,0, 137,9, 137,0, 126,8, 118,7, 62,6, 23,9.

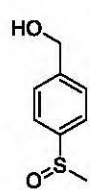


72e

N-(4-Hydroksymetyleno)fenylo)benzamid (72e). Związek otrzymano w sposób analogiczny do syntezy związku 72d używając *p*-aminofenylometanol (1,85 g, 15,0 mmol), TEA (4,20 mL, 30 mmol), świeżo przedestylowany chlorek benzoilu (1,70 mL, 15 mmol) oraz bezwodny THF (100 mL). Czysty produkt (1,90 g, 8,40 mmol, 56%) wyizolowano na drodze krystalizacji z wody destylowanej. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁸¹

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,95–7,90 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,61–7,55 (m, 1H), 7,54–7,47 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 168,9, 139,0, 136,3, 132,8, 129,6, 128,6, 128,6, 122,2, 64,9.



72g

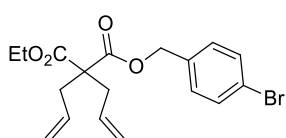
Alkohol 4-(metylosulfinylo)benzylowy (72g). Do zawiesiny alkoholu 4-(metylotio)benzylowego (1,54 g, 10,00 mmol) w wodzie destylowanej (100 mL) dodano 70% wodny roztwór wodoronadtlenku *tert*-butylu (8,30 mL, 60,00 mmol). Zawartość kolby intensywnie mieszano w temperaturze pokojowej przez 20 h. Następnie do mieszaniny dodano roztwór solanki (100 mL) i całość ekstrahowano DCM (7×50 mL). Połączone warstwy organiczne osuszono bezwodnym MgSO₄, odsączono i zateżono otrzymując surowy produkt. Czysty produkt (1,19 g, 7,00 mmol, 70%)

otrzymano w wyniku oczyszczania z użyciem chromatografii kolumnowej. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁸²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,44 (br, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144,7, 144,6, 127,8, 123,9, 64,6, 44,0.

16.3. Otrzymywanie dienów 73a-i



73a

2-Allilo-2-(4-bromobenzyl)oksykarbonylo)-pent-4-enian etylu (73a). Związek otrzymano według ogólnej procedury estryfikacji Steglicha używając 4-bromofenylometanolu (0,94 g, 5,00 mmol), kwasu 2-allilo-2-(etoksykarbonylo)pent-4-enowego (1,17 g, 5,50 mmol), DMAP (0,31 g, 2,50 mmol), EDC (1,44 g, 7,50 mmol) oraz bezwodnego DCM (25 ml). Czysty produkt 73a (0,41 mg, 1,05 mmol, 21%) wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 97:3).

Czysty produkt 73a (0,41 mg, 1,05 mmol, 21%) wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 97:3).

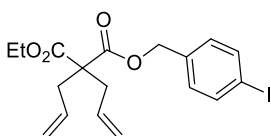
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,69–5,55 (m, 2H), 5,10 (s, 4H), 5,07–5,03 (m, 2H), 4,13 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,65 (d, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170,7, 170,6, 134,7, 132,2, 131,8, 130,1, 122,5, 119,5, 66,2, 61,5, 57,6, 37,0, 14,2.

HRMS (ESI) *m/z* ([M+Na]⁺) obliczono dla 403,0521, znaleziono 403,0512.

EA obliczono dla C₁₈H₂₁BrO₄: C, 56,70; H, 5,55; Br, 20,96, znaleziona: C, 56,72; H, 5,51; Br, 20,87.

IR (film CHCl₃) cm⁻¹ 2981, 1734, 1490, 1442, 1285, 1255, 1215, 1192, 1142, 1071, 1038, 1012, 994, 923.



73b

2-Allilo-2-(4-jodobenzyl)oksykarbonylo)-pent-4-enian etylu (73b). Związek otrzymano według ogólnej procedury estryfikacji Steglicha używając 4-jodofenylometanolu (1,17 g, 5,00 mmol), kwasu 2-allilo-2-(etoksykarbonylo)pent-4-enowego (1,17 g, 5,50 mmol), DMAP (0,31 g, 2,50 mmol), EDC (1,44 g, 7,50 mmol) oraz bezwodnego DCM (25 ml). Czysty produkt (1,33 g, 3,10 mmol, 62%) wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 90:10).

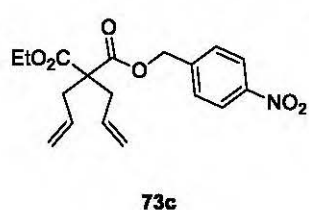
Czysty produkt (1,33 g, 3,10 mmol, 62%) wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 90:10).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,69–5,55 (m, 2H), 5,14–5,01 (m, 6H), 4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,65 (d, $J = 7,4$ Hz, 4H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170,6, 170,5, 137,8, 135,3, 132,2, 130,2, 119,5, 94,1, 66,3, 61,5, 57,6, 36,9, 14,2.

HRMS (ESI) m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) obliczone dla 451,0382, znaleziono 451,0371.

IR (film CHCl_3) cm^{-1} 3346, 2980, 1734, 1486, 1442, 1284, 1255, 1215, 1192, 1143, 1059, 1036, 1009, 995, 922, 797, 640.



2-Allilo-2-(4-nitrobenzyloksykarbonylo)-pent-4-enian etylu (73c). Związek otrzymano według ogólnej procedury estryfikacji Steglicha używając 4-nitrofenylometanolu (0,77 g, 5,00 mmol), kwasu 2-allilo-2-(etoksykarbonylo)pent-4-enowego (1,17 g, 5,50 mmol), DMAP (0,31 g, 2,50 mmol), EDC (1,44 g, 7,50 mmol) oraz

bezwodnego DCM (25 ml). Czysty produkt (1,62 g, 4,65 mmol, 93%) wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 90:10).

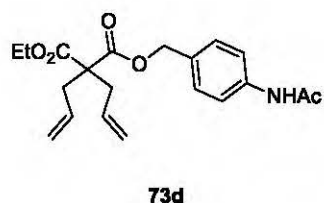
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26–8,12 (m, 2H), 7,53–7,42 (m, 2H), 5,70–5,54 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,14–4,99 (m, 4H), 4,19–4,08 (m, 2H), 2,70–2,59 (m, 4H), 1,23–1,12 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170,4, 170,3, 147,8, 142,8, 132,0, 128,5, 123,8, 119,5, 65,4, 61,5, 57,6, 37,0, 14,2.

HRMS (ESI) m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) obliczone dla 370,1267, znaleziono 370,125.

EA obliczone dla $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6$: C, 62,24; H, 6,09; N, 4,03, znaleziono: C, 62,19; H, 6,12; N, 3,90.

IR (film CHCl_3) cm^{-1} 2982, 1734, 1607, 1524, 1442, 1348, 1322, 1285, 1255, 1216, 1192, 1143, 1110, 1038, 1014, 996, 925, 851, 738.



2-Allilo-2-(4-acetamidobenzoyloksykarbonylo)-pent-4-enian etylu (73d). Związek otrzymano według ogólnej procedury estryfikacji Steglicha używając *N*-(4-hydroksymetyleno)fenylo)acetamidu (0,83 g, 5,00 mmol), kwasu 2-allilo-2-(etoksykarbonylo)pent-4-enowego (1,17 g, 5,50 mmol), DMAP (0,31 g, 2,50 mmol), EDC (1,44 g, 7,50 mmol) oraz bezwodnego DCM (25

ml). Czysty produkt **73d** (0,86 g, 2,40 mmol, 48%) wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 50:50).

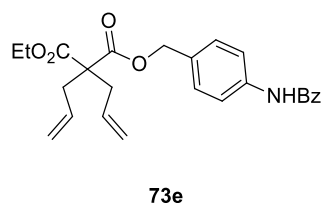
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (br, 1H), 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,30–7,20 (m, 2H), 5,67–5,54 (m, 2H), 5,13–4,99 (m, 6H), 4,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,63 (d, $J = 7,4$ Hz, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170,8, 170,7, 168,6, 138,3, 132,2, 131,4, 129,3, 119,8, 119,4, 66,7, 61,5, 57,6, 36,9, 24,7, 14,2.

HRMS (ESI) m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) obliczono dla 382,1630, znaleziono 382,1630;

EA obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: C, 66,83; H, 7,01; N, 3,90, znaleziono: C, 66,73; H, 6,83; N, 3,74.

IR (film CHCl_3) cm^{-1} 3309, 3077, 2981, 1732, 1697, 1670, 1642, 1604, 1538, 1520, 1443, 1414, 1370, 1319, 1286, 1258, 1217, 1194, 1143, 1037, 995, 923, 830



2-Allilo-2-(4-benzamidobenzoyloxy)-pent-4-enian etylu (73e). Związek otrzymano według ogólnej procedury estryfikacji

Steglicha

używając

N-(4-hydroksymetyleno)fenylo)benzamidu (1,14 g, 5,00 mmol), kwasu 2-allilo-2-(etoksykarbonylo)pent-4-enowego (1,17 g, 5,50

mmol), DMAP (0,31 g, 2,50 mmol), EDC (1,44 g, 7,50 mmol) oraz bezwodnego DCM (25 ml). Czysty produkt (1,00 g, 2,40 mmol, 48%) wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 70:30).

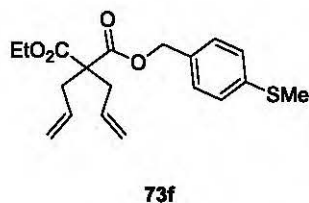
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 7,90–7,80 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,56–7,49 (m, 1H), 7,49–7,40 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,69–5,56 (m, 2H), 5,14–5,01 (m, 6H), 4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,64 (d, $J = 7,4$ Hz, 4H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170,7, 170,7, 165,9, 138,3, 134,9, 132,3, 132,0, 131,7, 129,3, 128,9, 127,2, 120,3, 119,4, 66,7, 61,5, 57,5, 36,9, 14,2.

HRMS (ESI) m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) obliczono dla 444,1787, znaleziono 444,1786.

EA obliczono dla $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: C, 71,24; H, 6,46; N, 3,32, znaleziona: C, 71,13; H, 6,34; N, 3,22.

IR (film CHCl_3) cm^{-1} 3346, 2981, 1731, 1656, 1602, 1580, 1527, 1491, 1444, 1413, 1369, 1322, 1286, 1259, 1217, 1195, 1100, 1075, 1029, 995, 924, 831, 708, 672, 642.



2-Allilo-2-(4-metylotiobenzylloksykarbonylo)-pent-4-enian

etylu (73f). Związek otrzymano według ogólnej procedury estryfikacji Steglicha używając 4-metylotiofenylometanolu (0,77 g, 5,00 mmol), kwasu 2-allilo-2-(etoksykarbonylo)pent-4-enowego (1,17 g, 5,50 mmol), DMAP (0,31 g, 2,50 mmol), EDC (1,44 g, 7,50

mmol) oraz bezwodnego DCM (25 ml). Czysty produkt (1,24 g, 3,55 mmol, 71%) wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 90:10).

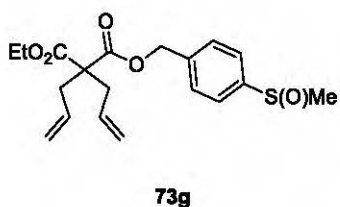
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31–7,22 (m, 4H), 5,65 (ddt, $J = 13,6, 9,5, 7,4$ Hz, 2H), 5,17–5,04 (m, 6H), 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,67 (d, $J = 7,4$ Hz, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170,7, 170,6, 139,1, 132,4, 132,3, 129,1, 126,6, 119,4, 66,7, 61,5, 57,6, 36,9, 15,9, 14,2.

HRMS (ESI) m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) obliczono dla 371.1293, znaleziono 371.1285.

EA obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{SO}_4$: C, 65,49; H, 6,94; S, 9,20, znaleziona: C, 65,39; H, 6,77; S, 9,38.

IR (film CHCl_3) cm^{-1} 2980, 1732, 1440, 1285, 1255, 1216, 1193, 1142, 1094, 1037, 994, 923, 806.



2-Allilo-2-(4-metylosulfinylobenzylloksykarbonylo)-pent-4-

enian etylu (73g). Związek otrzymano według ogólnej procedury estryfikacji Steglicha używając alkoholu 4-(metylosulfinylo)benzylowego (0,85g, 5,00 mmol), kwasu 2-allilo-2-(etoksykarbonylo)pent-4-enowego (1,17 g, 5,50 mmol),

DMAP (0,31 g, 2,50 mmol), EDC (1,44 g, 7,50 mmol) oraz bezwodnego DCM (25 ml). Czysty produkt (1,22 g, 3,35 mmol, 67%) wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 70:30 \rightarrow 50:50).

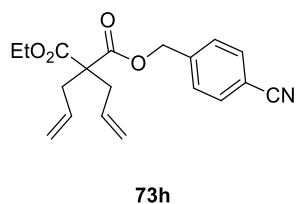
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,69–5,56 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,12–5,04 (m, 4H), 4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,66 (d, $J = 7,4$ Hz, 4H), 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170,6, 170,5, 146,1, 138,9, 132,2, 129,1, 123,9, 119,5, 66,1, 61,5, 57,6, 44,2, 37,0, 14,2.

HRMS (ESI) m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) obliczono dla 387,1242, znaleziono 387,1232;

EA obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{SO}_5$: C, 62,12; H, 6,64; S, 8,80, znaleziona: C, 60,10; H, 6,90; S, 8,85.

IR (film CHCl₃) cm⁻¹ 3078, 2981, 2935, 1732, 1641, 1442, 1414, 1368, 1325, 1268, 1255, 1216, 1193, 1144, 1088, 1053, 1016, 996, 955, 925, 854, 812, 678, 644, 553



2-Allilo-2-(4-cyjanobenzylloksykarbonylo)-pent-4-enian etylu (73h). Związek otrzymano według ogólnej procedury estryfikacji Steglich'a używając alkoholu 4-cyjanobenzylowego (0,77 g, 5,00 mmol), kwasu 2-allilo-2-(etoksykarbonylo)pent-4-enowego (1,17 g, 5,50 mmol), DMAP (0,31 g, 2,50 mmol), EDC (1,44 g, 7,50 mmol) oraz bezwodnego DCM (25 ml). Czysty produkt (1,25 g, 3,80 mmol, 76%) wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 95:5).

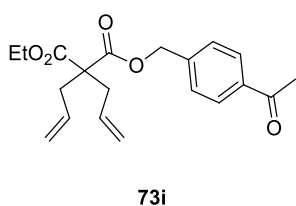
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,70–5,55 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,13–5,02 (m, 4H), 4,14 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,66 (d, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170,5, 170,4, 140,9, 132,5, 132,1, 128,5, 119,6, 118,6, 112,3, 65,8, 61,6, 57,6, 37,0, 14,2.

HRMS (ESI) *m/z* ([M+Na]⁺) obliczono dla 350,1368, znaleziono 350,1362.

EA obliczono dla C₁₉H₂₁NO₄: C, 69,71; H, 6,47; N, 4,28, znaleziona: C, 69,70; H, 6,34; N, 4,39.

IR (film CHCl₃) cm⁻¹ 2981, 2230, 1733, 1642, 1443, 1416, 1368, 1325, 1285, 1255, 1216, 1192, 1144, 1097, 1037, 1021, 995, 924, 855, 821.



2-Allilo-2-(4-acetylobenzylloksykarbonylo)-pent-4-enian etylu (73i). Związek otrzymano według ogólnej procedury estryfikacji Steglich'a używając alkoholu 4-acetylobenzoesowego (0,77 g, 5 mmol), kwasu 2-allilo-2-(etoksykarbonylo)pent-4-enowego (1,17 g, 5,50 mmol), DMAP (0,31 g, 2,50 mmol), EDC (1,44 g, 7,50 mmol) oraz bezwodnego DCM (25 ml). Czysty produkt (0,89 g, 52%) wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 95:5).

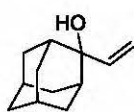
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,64 (ddt, *J* = 20,2, 9,6, 7,4 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,13–5,05 (m, 4H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,67 (d, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,60 (s, 3H), 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197,7, 170,6 (2C), 140,9, 137,1, 132,2, 128,7, 128,1, 119,5, 66,2, 61,6, 57,6, 37,0, 26,8, 14,2.

HRMS (ESI) m/z ($[M+Na]^+$) obliczono dla 367,1521, znaleziono 367,1514.

EA obliczono dla $C_{20}H_{24}O_5$: C, 69,75; H, 7,02, znaleziona: C, 69,74; H, 7,07.

IR (film $CHCl_3$) cm^{-1} 2981, 2936, 1733, 1686, 1642, 1612, 1442, 1415, 1361, 1325, 1284, 1266, 1216, 1192, 1144, 1098, 1076, 1037, 1017, 995, 956, 924, 855, 817, 600.

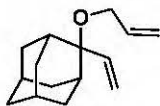


39

2-Wingloadamantan-2-ol (39). W suchej kolbie dwuszyjnej wyposażonej w sprawną chłodnicę zwrotną zabezpieczoną septum z balonem wypełnionym argonem umieszczono adamantanon (1,50 g, 10,00 mmol), który rozpuszczono w bezwodnym THF (25 mL) w atmosferze Ar. Następnie roztwór schłodzono do 0 °C, po czym wkroplono 1,0 M roztwór chlorku winylomagnezowego (11,00 mL, 11,00 mmol) w THF. Zawartość kolby mieszano na mieszadle magnetycznym utrzymując temperaturę 0 °C przez 15 min, a następnie mieszanie kontynuowano przez noc ogrzewając zawartość kolby w temperaturze 40 °C. Po zakończonej reakcji (postęp monitorowano za pomocą GC-FID) mieszaninę ostudzono i dodano ostrożnie nasyconego roztworu NH_4Cl_{aq} (50 mL). Warstwę wodną ekstrahowano Et_2O (3×50 mL), a połączone ekstrakty eterowe przemyto roztworem solanki (20 mL), osuszono bezwodnym $MgSO_4$, odsączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Rekrystalizacja surowego produktu z n-pentanu pozwoliła na otrzymanie czystego alkoholu **39** (1,33 g, 7,50 mmol, 75%) w postaci bezbarwnego ciała stałego. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁸³

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,25 (dd, $J = 17,5, 10,9$ Hz, 1H), 5,34 (dd, $J = 17,5, 1,3$ Hz, 1H), 5,14 (dd, $J = 10,9, 1,3$ Hz, 1H), 2,26 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 1,84 (dd, $J = 25,6, 7,6$ Hz, 6H), 1,71 (d, $J = 17,5$ Hz, 4H), 1,56 (d, $J = 11,8$ Hz, 2H), 1,43 (br, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 144,9, 113,6, 74,8, 38,1, 38,0, 34,8, 32,9, 27,1, 27,3.



39a

2-Alliloksy-2-wingloadamantan (39a). Z suchej kolbie dwuszyjnej wyposażonej w sprawną chłodnicę zwrotną zabezpieczoną septum z balonem wypełnionym Ar umieszczono 2-wingloadamantan-2-ol (0,89 g, 5,00 mmol), który rozpuszczono w bezwodnym THF (25 mL). Następnie do schłodzonego lodem roztworu dodano porcjami NaH (60% dyspersja w oleju mineralnym, 0,50 g, 7,50 mmol). Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 1 h, po czym wkroplono bromek allilu (1,21 g, 10,00 mmol). Następnie ogrzewano mieszaninę reakcyjną w temperaturze 60 °C przez noc. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę schłodzono do 0 °C, a następnie ostrożnie zgaszono nadmiar NaH za pomocą nasyconego roztworu NH_4Cl_{aq} (50 mL). Warstwę wodną ekstrahowano Et_2O (3×50 mL), a połączone ekstrakty eterowe

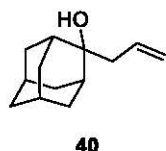
przemycito roztworem solanki (20 mL), osuszono bezwodnym MgSO_4 , odsączono i zateżono otrzymując surowy produkt. Czysty produkt **39b** (1,09 g, 5,00 mmol, 100%) wyizolowano w postaci bezbarwnego oleju za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 90:10).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,92 (ddt, $J = 17,1, 10,5, 5,3$ Hz, 1H), 5,71 (dd, $J = 17,9, 11,0$ Hz, 1H), 5,41–5,02 (m, 4H), 3,77 (dt, $J = 5,3, 1,5$ Hz, 2H), 2,26–2,16 (m, $J = 13,6$ Hz, 2H), 2,06–1,96 (m, 2H), 1,89–1,63 (m, $J = 51,6, 13,3$ Hz, 8H), 1,58–1,47 (m, $J = 16,5, 7,1$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 140,6, 136,2, 116,5, 115,4, 79,1, 61,4, 38,1, 34,8, 34,6, 32,7, 27,9, 27,4.

EA obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$: C 82,52, H 10,16; znaleziono: C 82,77, H 10,29.

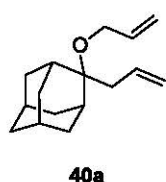
IR (CHCl_3 film) cm^{-1} 3079, 2903, 2854, 1731, 1645, 1469, 1450, 1420, 1378, 1361, 1283, 1222, 1143, 1124, 1101, 1073, 1062, 1059, 1000, 920.



2-Alliloadamantan-2-ol (40). Alkohol **40** otrzymano w sposób analogiczny do syntezy związku **39** używając 2-adamantanonu (1,50 g, 10,00 mmol), 1,0 M roztworu bromku allilomagnezowego (11,0 mL, 11,00 mmol) oraz bezwodnego THF (25 mL). Otrzymany surowy produkt oczyszczono poprzez krystalizację z EtOH uzyskując czysty alkohol **40** (1,92 g, 10,00 mmol, 100%) jako bezbarwne ciało stałe. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁸⁴

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,90 (ddt, $J = 17,8, 10,3, 7,5$ Hz, 1H), 5,20–5,10 (m, 2H), 2,50–2,39 (m, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,26–2,15 (m, 2H), 1,94–1,77 (m, 4H), 1,76–1,67 (m, $J = 9,9, 7,8$ Hz, 6H), 1,64 (s, 1H), 1,59–1,48 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 133,8, 118,9, 74,6, 42,9, 38,5, 37,2, 34,6, 33,1, 27,6, 27,5.



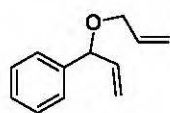
2-Alliloksy-2-alliloadamantan (40a). Eter **40a** otrzymano w sposób analogiczny do syntezy związku **39a** używając 2-alliloadamantan-2-olu (0,77 g, 4,0 mmol), NaH (0,14 g, 6,00 mmol), bromku allilu (0,97 g, 8,00 mmol) oraz bezwodnego THF (20 mL). Czysty produkt (0,28 g, 1,12 mmol, 28%) wyizolowano jako bezbarwny olej za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 98:2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,96 (ddt, $J = 17,2, 10,5, 5,3$ Hz, 1H), 5,90–5,79 (m, 1H), 5,31 (dq, $J = 15,6, 1,8$ Hz, 1H), 5,15–5,02 (m, 3H), 3,88 (dt, $J = 5,3, 1,5$ Hz, 2H), 2,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,25–2,12 (m, $J = 12,2$ Hz, 2H), 1,96–1,64 (m, 11H), 1,52–1,41 (m, $J = 11,0$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 136,0, 134,1, 116,8, 115,6, 78,9, 60,4, 38,6, 36,2, 34,4, 34,2, 32,9, 27,7, 27,5.

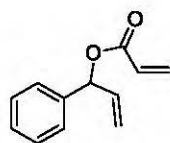
EA obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}$, C 82,70, H 10,41; znaleziono: C 82,86, H 10,26,

IR (CHCl_3 film) cm^{-1} 3074, 3012, 2908, 2856, 2656, 1828, 1640, 1558, 1456, 1439, 1378, 1359, 1316, 1284, 1257, 1218, 1125, 1101, 1060, 1014, 996, 914, 856, 742, 681.



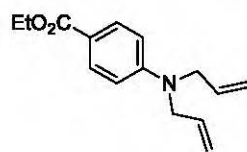
45a

3-Alliloksy-3-fenyloprop-1-en (45a). Związek 45a otrzymano według procedury literaturowej.¹⁸⁵ Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁸⁵



46a

Akrylan 1-fenyloprop-2-en-1-olu (46a). Związek 46a otrzymano według procedury literaturowej.¹⁸⁶ Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁸⁶

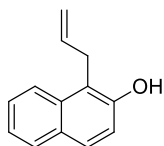


37a

4-(Dialliloamino)benzoesan etylu (37a). W suchej kolbie dwuszyjnej zaopatrzonej w septum z balonem wypełnionym argonem umieszczono beznokainę (10,00 g, 6,00 mol) oraz suchy DMF (100 mL). Do mieszaniny reakcyjnej dodano ostrożnie NaH (60% dyspersja w oleju mineralnym, 5,81 g, 24,00 mol) porcjami w temperaturze pokojowej.

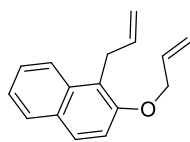
Następnie wdroplono bromek allilu (21,78 g, 18,00 mol), a zawartość kolby intensywnie mieszano przez 5 h (postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC). Gdy reakcja dobiegła końca, mieszaninę schłodzono do 0 °C, po czym zgaszono reakcję za pomocą nasyconego roztworu $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (400 mL). Warstwę wodną ekstrahowano DCM (3×100 mL). Połączone fazy organiczne osuszono bezwodnym MgSO_4 , odsączono i zateżono uzyskując surowy produkt, który oczyszczono stosując chromatografię kolumnową (c-heksan/EtOAc, v/v = 98:2). Czysty produkt 37a (10,88 g, 4,38 mmol, 73%) otrzymano jako jasno żółty olej. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁸⁷

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,91–7,84 (m, 2H), 6,68–6,62 (m, 2H), 5,94–5,74 (m, 2H), 5,22–5,08 (m, 4H), 4,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,99–3,94 (m, 4), 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).



42

1-Allilo-2-naftol (42). Związek 42 został otrzymany według procedury literaturowej.¹⁶⁰ Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁶⁰

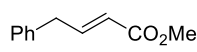


42a

1-Allilo-2-allyloksynaftalen (42a). Związek 42a otrzymano według procedury literaturowej¹⁶⁰ używając 1-allilo-2-naftolu (2,17 g, 11,80 mmol), Cs₂CO₃ (0,77 g, 2,36 mmol), K₂CO₃ (3,26 g, 23,60 mmol), bromku allilu (2,86 g, 23,60 mmol) oraz bezwodnego DMF (60 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 22 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 95:5), uzyskując czysty produkt 42a (2,22 g, 9,88 mmol, 84%) w postaci bezbarwnego oleju. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁸⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,34 (ddd, *J* = 8,0, 6,8, 1,1 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,16–5,97 (m, 2H), 5,44 (dq, *J* = 17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,27 (dq, *J* = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 5,08–4,95 (m, 2H), 4,67 (dt, *J* = 5,1, 1,6 Hz, 2H), 3,90 (dt, *J* = 6,0, 1,6 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 153,7, 136,9, 133,9, 133,35, 129,6, 128,6, 128,1, 126,4, 123,8, 123,6, 121,9, 117,2, 115,3, 115,1, 70,5, 29,5.



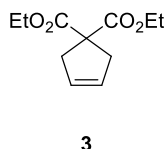
50a

(2-*E*)-4-Fenylobut-2-enian metylu (50a). Reakcję prowadzono w atmosferze gazu obojętnego z użyciem techniki Schlenka. W wyszyszonym w piecy naczyniu Schlenka umieszczono allilobenzen (0,24 g, 2,00 mmol), akrylan metylu (0,52 g, 6,00 mmol) oraz bezwodny DCM (20 mL). Następnie dodano jodek miedzi (I) (11,40 mg, 0,06 mmol, 3,00 %mol) oraz Ru-4 (34,00 mg, 0,04 mmol, 2,00 %mol) i uzyskaną w ten sposób mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 40 °C przez 3 h. Po uzyskaniu pełnej konwersji reakcję zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując surowy produkt. Oczyszczanie za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 95:5) pozwoliło na uzyskanie czystego produktu 50a (0,33 g, 1,88 mmol, 94%) jako pojedynczy izomer geometryczny w postaci bezbarwnego oleju. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁸⁹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (mf, *J* = 7,5, 4,4, 1,2 Hz, 2H), 7,30–7,23 (m, *J* = 11,3, 5,7, 2,6 Hz, 1H), 7,22–7,18 (m, 2H), 7,14 (dt, *J* = 15,6, 6,8 Hz, 1H), 5,85 (dt, *J* = 15,6, 1,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (dd, *J* = 6,8, 1,3 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167,01, 147,68, 137,80, 128,92, 128,84, 126,83, 122,12, 51,59, 38,62.

16.4. Synteza karbocyklicznych cyklicznych olefin

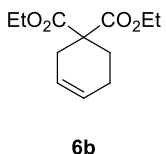


Cyklopent-3-en-1,1-dikarboksylan dietylu (3). Związek otrzymano według ogólnej procedury reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia z użyciem 2,2-diallilomalonianu dietylu (1,68 g, 7,00 mmol), **Ru-4** (59,43 mg, 0,07 mmol, 1,00 %mol) oraz bezwodnego DCM (35 mL). Reakcję prowadzono przez 1 h.

Czysty produkt (1,42 g, 6,65 mmol, 95%) otrzymano w postaci bezbarwnego oleju uzyskano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 95:5). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁹⁰

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,73–5,50 (m, 2H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 3,06–2,92 (m, 4H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172,3, 127,9, 61,6, 58,9, 41,0, 14,2.

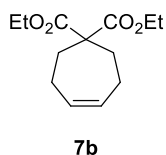


Cykloheks-3-en-1,1-dikarboksylan dietylu (6b). Związek otrzymano według ogólnej procedury reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia z użyciem 2-allilo-2-(but-3-en-1-yl)malonianu dietylu (1,53 g, 6,00 mmol), **Ru-4** (25,50 mg, 0,03 mmol, 0,50 %mol) oraz bezwodnego DCM (30 mL). Reakcję

prowadzono przez 1 h. Czysty produkt (1,00 g, 4,44 mmol, 74%) w postaci bezbarwnego oleju uzyskano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 95:5). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁹¹

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,70–5,63 (m, 2H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 2,60–2,47 (m, 2H), 2,17–2,04 (m, 4H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171,8, 126,2, 124,1, 61,4, 53,1, 30,5, 27,5, 22,4, 14,2.



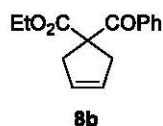
Cyklohept-4-en-1,1-dikarboksylan dietylu (7b). Związek otrzymano według ogólnej procedury reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia z użyciem 2,2-di(but-3-en-1-yl)malonianu dietylu (1,61 g, 6,00 mmol), **Ru-4** (25,50 mg, 0,03 mmol, 0,50 %mol) oraz bezwodnego DCM (30 mL). Reakcję

prowadzono przez 1 h. Czysty produkt (1,41 g, 5,88 mmol, 98%) w postaci bezbarwnego

oleju uzyskano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 95:5). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁷³

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,66 (s, 2H), 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 2,32–2,12 (m, 8H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,4, 131,0, 61,3, 58,1, 32,1, 24,6, 14,2.

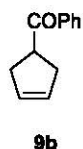


8b

1-Benzoilcyclopent-3-en-1-yl karboksylan etylu (8b). Związek otrzymano według ogólnej procedury reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia z użyciem 2-allilo-2-benzoilopent-4-enianu etylu (2,53 g, 9,30 mmol), Ru-4 (7,90 mg, 0,09 mmol, 0,10 %mol) oraz bezwodnego DCM (46 mL). Reakcję prowadzono przez 1 h. Czysty produkt (2,25 g, 9,21 mmol, 99%) w postaci bezbarwnego oleju uzyskano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 95:5). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁹²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91–7,80 (m, 2H), 7,60–7,47 (m, 1H), 7,46–7,36 (m, 2H), 5,66–5,55 (m, 2H), 4,08 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,32–3,03 (m, 4H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194,9, 174,3, 135,0, 132,9, 128,9, 128,64, 127,7, 62,3, 61,7, 41,4, 13,8.

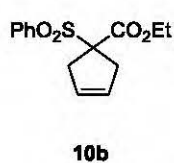


9b

1-Benzoilcyclopent-3-en (9b). Związek otrzymano według ogólnej procedury reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia z użyciem 2-allilo-1-fenylopent-4-en-1-onu (1,00 g, 5,00 mmol), Ru-4 (21,22 mg, 0,50 %mol) oraz bezwodnego DCM (25 mL). Reakcję prowadzono przez 45 min. Czysty produkt (0,85 g, 4,90 mmol, 98%) w postaci bezbarwnego oleju uzyskano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 99:1). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁹³

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03–7,94 (m, 2H), 7,61–7,52 (m, 1H), 7,51–7,43 (m, 2H), 5,82–5,58 (m, 2H), 4,15–4,02 (m, 1H), 2,93–2,58 (m, 4H).

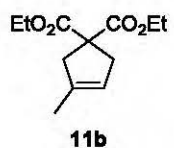
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 201,5, 136,6, 133,0, 129,0, 128,7, 128,7, 44,2, 36,4.



1-Benzenosulfonylcyclopent-3-en-1-karboksylan etylu (10b). Związek otrzymano według ogólnej procedury reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia z użyciem 2-allilo-2-benzenosulfonylopent-4-enoinianu etylu (1,29 g, 4,20 mmol), **Ru-4** (7,11 mg, 0,08 mmol, 0,20 %mol) oraz bezwodnego DCM (21 mL). Reakcję prowadzono przez 1 h. Czysty produkt (1,16 g, 4,16 mmol, 99%) w postaci bezbarwnego ciała stałego uzyskano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 80:20). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁷⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91–7,83 (m, 2H), 7,72–7,63 (m, 1H), 7,58–7,50 (m, 2H), 5,72–5,54 (m, 2H), 4,13 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,42–3,06 (m, 4H), 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

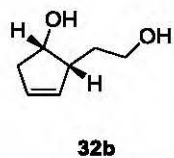
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168,7, 136,8, 134,2, 130,1, 128,9, 127,7, 78,1, 62,8, 38,9, 13,9.



3-Metylcyclopent-3-en-1,1-dikarboksylan dietylu (11b). Związek otrzymano według ogólnej procedury reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia z użyciem 2-allilo-2-(2-metyloallilo)malonianu dietylu (1,27 g, 5,00 mmol), **Ru-4** (42,5 mg, 1,00 %mol) oraz bezwodnego DCM (25 mL). Reakcję prowadzono przez 1 h. Czysty produkt (1,03 g, 4,55 mmol, 91%) w postaci bezbarwnego oleju uzyskano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 98:2). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁹⁴

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,39–5,25 (m, 1H), 4,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 3,37–2,98 (m, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,4, 137,5, 121,4, 61,5, 59,5, 44,7, 40,9, 15,1, 14,1.

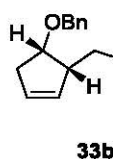


(1S,2R)-2-(2-Hydroksyetyl)cyclopent-3-enol (32b). W suchej kolbie dwuszyjnej zaopatrzonej w sprawną chłodnicę zwrotną zabezpieczoną rurką z CaCl₂ oraz septum z balonem wypełnionym argonem umieszczono LiAlH₄ (1,52 g, 40,00 mmol) oraz bezwodny Et₂O (25 mL). Zawiesinę schłodzono do 0 °C, po czym wkroplono roztwór laktonu Grieco **31b** (1,24 g, 10,00 mmol) w bezwodnym Et₂O (5 mL). Intensywnie mieszaną zawiesinę pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej, następnie reakcję prowadzono jeszcze przez 2 h. Po zakończeniu reakcji mieszanina została ponownie schłodzona do 0 °C, zanim wkroplono nasycony roztwór Na₂SO_{4(aq)} (około 20 mL) zachowując dużą ostrożność (UWAGA! Reakcja bardzo egzotermiczna). Ziarnisty, bezbarwny osad (utworzony w ciągu 10 min) przesączono i przemyto

świeżą porcją Et₂O (2×25 mL). Przesącz osuszono bezwodnym MgSO₄, odsączono i zateżono uzyskując czysty produkt **32b** (0,97 g, 7,51 mmol, 75%) jako bezbarwny olej. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁹⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,78–5,65 (m, 1H), 5,58–5,49 (m, 1H), 4,44 (td, *J* = 6,1, 2,3 Hz, 1H), 3,85–3,73 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,76–2,67 (m, 1H), 2,59 (dd, *J* = 6,2, 2,6 Hz, 1H), 2,39–2,26 (m, 1H), 1,93–1,69 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 133,0, 128,1, 72,2, 61,8, 49,5, 41,7, 30,2.



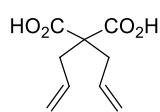
(1*S*,2*R*)-1-Benzylloxy-2-(2-benzyloksyetyl)cyclopent-3-en (**33b**). W suchej kolbie dwuszynnej zaopatrzonej w septum z balonem wypełnionym argonem umieszczono (1*S*,2*R*)-2-(2-hydroksyetyl)cyclopent-3-enol (1,87 g, 14,60 mmol) oraz bezwodny THF (50 mL). Do schłodzonego do 0 °C roztworu dodano porcjami NaH (60% dyspersja w oleju mineralnym, 2,34 g, 58,40 mmol). Zawiesinę pozostawiono do ogrzania się do temperatury pokojowej, po czym mieszanie kontynuowano przez 1 h w temperaturze 30 °C. Następnie wkroplono bromek benzylu (9,99 g, 58,40 mmol). Kolbę zaopatrzone w sprawną chłodnicę zwrotną, a mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 50 °C przez 4 h. Gdy reakcja dobiegła końca, mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej po czym nadmiar NaH ostrożnie zgaszono za pomocą MeOH (15 mL). Do mieszaniny reakcyjnej dano wodę destylowaną (100 mL) i całość ekstrahowano TBME (3×25 mL). Połączone ekstrakty przemyto roztworem solanki (15 mL), osuszono bezwodnym MgSO₄, przesączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 90:10) uzyskując produkt **33b** (1,60 g, 3,55 mmol, 71%) jako bezbarwne olej.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55–7,10 (m, 10H), 5,90–5,56 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,50 (dd, *J* = 40,4, 11,9 Hz, 4H), 4,26–4,10 (m, 1H), 3,58 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,00–2,76 (m, 1H), 2,62–2,37 (m, 2H), 2,16–1,98 (m, 1H), 1,89–1,66 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 138,8, 138,8, 133,7, 128,4, 128,3, 127,8, 127,6, 127,5, 127,5, 127,4, 80,1, 72,9, 71,4, 69,3, 44,9, 37,5, 28,4.

HRMS (ESI) *m/z* ([*M*+Na]⁺) obliczono dla C₂₁H₂₆O₂Na, 333,1830; znaleziono, 333,1840.

16.5. Synteza tetraenu 19 oraz estrów 27, 28 i 29

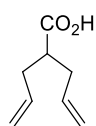


12

Kwas 2,2-diallilomalonowy (12). W kolbie kulistej zaopatrzonej w sprawną chłodnicę zwrotną umieszczono 2,2-diallilomalonian dietylu (4,81 g, 20,00 mmol), który rozpuszczono w mieszaninie 40% wodnego roztworu KOH (5 mL) oraz etanolu (5 mL). Kolbę umieszczono w łaźni olejowej, której zawartość ogrzewano do wrzenia przez 4 h. Następnie odparowano etanol pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej, a pozostałość rozcieńczono wodą destylowaną (50 mL). W celu pozbycia się ewentualnych pozostałości substratu warstwę wodną przeemyto n-hexanem, po czym zakwaszono ją za pomocą 10% roztworu HCl_{aq}. Warstwę wodną ekstrahowano za pomocą Et₂O (3×20 mL), a połączone ekstrakty eterowe przeemyto roztworem solanki (10 ml), osuszono bezwodnym MgSO₄, odsączono i zateżono. Uzyskany surowy produkt oczyszczono poprzez krystalizację z cykloheksanu otrzymując czysty kwas 12 (2,60 g, 14,00 mmol 70%) jako bezbarwne kryształy. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁹⁶

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5,71 (ddt, *J* = 17,5, 10,2, 7,4 Hz, 2H), 5,19–5,06 (m, 4H), 2,67–2,56 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 174,3, 134,0, 119,2, 58,4, 37,8.

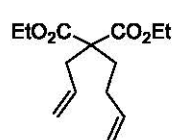


13

Kwas 2-allylopent-4-enowy (13). W fiolce dedykowanej do reaktora mikrofalowego umieszczono kwas 2,2-diallilomalonowy (2,12 g, 11,50 mmol) w atmosferze argonu. Naczynie szczelnie zamknięto i umieszczono w reaktorze mikrofalowym ogrzewając jego zawartość do temperatury 140 °C przez 3 h. Surowy produkt przedestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcje wrzącą w temperaturze 69–71 °C pod ciśnieniem 0,4 mBar uzyskując czysty kwas 13 (1,53 g, 10,96 mmol, 95%) jako bezbarwny olej. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁹⁷

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,82 (br, 1H), 5,89–5,68 (m, 2H), 5,22–4,92 (m, 4H), 2,66–2,47 (m, 1H), 2,47–2,34 (m, 2H), 2,34–2,21 (m, 2H).

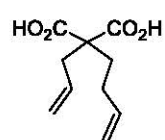
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 181,7, 135,0, 117,5, 45,0, 35,6.

**15**

2-Allilo-2-but-3-enylmalonian dietylu (15). W suchej kolbie dwuszyjnej zaopatrzonej w septum z balonem wypełnionym argonem umieszczono alilomalonian dietylu (5,00 g, 25,00 mmol) oraz bezwodny DMF (25 mmol). Do intensywnie mieszanego roztworu dodano w porcjach NaH (60% dyspersja w oleju mineralnym, 0,86 g, 37,50 mmol). Mieszanie kontynuowano przez 30 min, po czym wkroplono 4-bromobut-1-en (4,05 g, 30,00 mmol). Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 50 °C przez 5 h. Po zakończeniu reakcji (postęp monitorowano za pomocą TLC), mieszaninę reakcyjną pozostawiono do ostygnięcia do temperatury pokojowej, po czym ostrożnie dodano nasyconego roztworu $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (100 mL). Warstwę wodną ekstrahowano EtOAc (3×30 ml), połączone fazy organiczne przemyto roztworem solanki (20 mL), osuszono bezwodnym MgSO_4 , przesączono i zatężono. Przesączenie surowego produktu przez ciekłą warstwę żelu krzemionkowego pozwoliło na uzyskanie czystego dienu **15** (5,54 g, 21,75 mmol, 87%) jako bezbarwnego oleju. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁹⁴

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,87–5,70 (m, 1H), 5,70–5,56 (m, 1H), 5,17–4,88 (m, 4H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 2,73–2,58 (m, 2H), 2,03–1,87 (m, 4H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

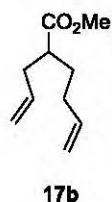
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171,1, 137,6, 132,4, 118,8, 114,9, 61,1, 57,1, 37,0, 31,5, 28,2, 14,0.

**16**

Kwas 2-allilo-2-but-3-enylmalonowy (16). Dikwas **16** otrzymano w sposób analogiczny do syntezy związku **12** używając 2-allilo-2-but-3-enylmalonianu dietylu (6,36 g, 25,00 mmol) oraz mieszaniny 40% roztworu KOH_{aq} (14 mL) i etanolu (14 mL). Uzyskany surowy produkt **16** (4,82 g, 24,25 mmol, 97%) jako bezbarwne ciało stałe nie wymagał dodatkowego oczyszczania. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁹⁸

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,86 (br, 2H), 6,04–5,47 (m, 2H), 5,35–4,80 (m, 4H), 2,71 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,31–1,83 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 177,2, 137,0, 131,6, 120,1, 115,8, 57,7, 38,1, 32,4, 28,6.



2-Alliloheks-3-enian metylu (17b). Reakcję dekarboksylacji dikwasu **16** przeprowadzono w sposób analogiczny do syntezy związku **13** używając kwasu 2-allilo-2-but-3-enylmalonowego (4,96 g, 25,00 mmol). Następnie surowy produkt dekarboksylacji **17a** (3,80 g, 24,50 mmol, 98%) rozpuszczono w MeOH (100 mL) i dodano kilka kropli stężonego H₂SO₄. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 4 h, po czym ją ostudzono i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Otrzymaną pozostałość rozpuszczono w EtOAc (100 mL), przemyto nasyconym roztworem NaHCO_{3(aq)} (10 mL) oraz roztworem solanki (10 mL). Warstwę organiczną osuszono bezwodnym MgSO₄, przesączono i zatężono. Uzyskano czysty spektroskopowo produkt (2,60 g, 15,19 mmol, 62%) jako bezbarwny olej. Dane analityczne obu produktów zgodnie z literaturowymi.¹⁹⁹

Dane analityczne produktu dekarboksylacji **17a**:

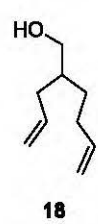
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,71 (br, 1H), 5,86–5,67 (m, 2H), 5,17–4,92 (m, 4H), 2,56–2,43 (m, 1H), 2,43–2,34 (m, 1H), 2,31–2,20 (m, 1H), 2,16–2,01 (m, 2H), 1,82–1,69 (m, 1H), 1,64–1,54 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182,2, 137,7, 135,1, 117,3, 115,5, 44,58, 36,2, 31,4, 30,6.

Dane analityczne estru **17b**:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,84–5,70 (m, 2H), 5,10–4,91 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,60–2,45 (m, 1H), 2,42–2,37 (m, 1H), 2,35–2,22 (m, 1H), 2,20–2,07 (m, 2H), 1,90–1,73 (m, 1H), 1,73–1,61 (m, 1H).

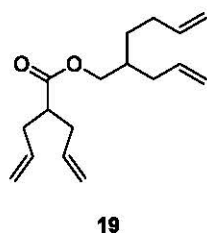
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175,2, 137,4, 135,1, 116,5, 114,8, 50,9, 44,4, 36,2, 31,1, 30,6.



2-Alliloheks-5-en-1-ol (18). Alkohol **18** otrzymano w sposób analogiczny do syntezy związku **32b** używając 2-alliloheks-5-enianiu metylu (0,25 g, 1,50 mmol), LiAlH₄ (0,23 g, 6,00 mmol) oraz bezwodnego Et₂O (15 mL). Uzyskany surowy produkt **18** (0,20 mg, 1,42 mmol, 95%) w postaci bezbarwnego oleju nie wymagał dodatkowego oczyszczania. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²⁰⁰

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6,00–5,64 (m, 2H), 5,18–4,85 (m, 4H), 3,55 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,19–1,98 (m, 4H), 1,76–1,20 (m, 4H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 138,9, 137,0, 116,4, 114,7, 65,37, 39,9, 35,8, 31,2, 29,9.



19

2-Allilopent-4-enian 2-allilohex-4-enylu (19). Związek otrzymano według ogólnej procedury estryfikacji Steglisha z użyciem kwasu 2-allilopent-4-enowego (0,62 g, 4,40 mmol), DMAP (0,98 g, 8,00 mmol), 2-allilohex-4-en-1-olu (0,56 g, 4,00 mmol), EDC (1,92 g, 10,00 mmol) oraz bezwodnego DCM (25 mL). Oczyszczanie za pomocą chromatografii kolumnowej pozwoliło na otrzymanie czystego estru 19 (0,35 g, 1,32 mmol, 33%) jako bezbarwny olej.

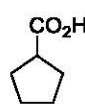
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,91–5,64 (m, 4H), 5,19–4,89 (m, 8H), 3,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,61–2,48 (m, 1H), 2,43–2,32 (m, 2H), 2,31–2,21 (m, 2H), 2,18–2,01 (m, 4H), 1,87–1,69 (m, 1H), 1,47, 1,36 (m, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 175,1, 138,6, 136,1, 135,4, 117,1, 116,9, 114,8, 66,3, 45,2, 36,8, 36,0, 35,7, 31,0, 30,1.

HRMS (ESI) m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) obliczono dla 285,1830; znaleziono, 285.1837.

EA obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C 77,82, H 9,99; znaleziono: C 77,70, H 9,89.

IR (CHCl_3 film) cm^{-1} 3078, 2979, 2925, 2858, 1736, 1641, 1442, 1173, 993, 914.



21

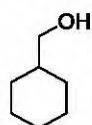
Kwas cyklopentylkarboksylowy (21). W odpowiednio przygotowanej aparaturze^a składającej się z dwuszyjnej kolby kulistej zaopatrzonej w sprawną chłodnicę zwrotną zabezpieczoną z rurką z bezwodnym chlorkiem wapnia i septum z balonem zawierającym argon umieszczono wiórki Mg (2,14 g, 88,00 mmol), kryształek jodu oraz bezwodny Et_2O (30 mL). Mieszaninę ogrzewano do zaniku zabarwienia pochodzącego od jodu i następnie wdroplono za pomocą strzykawki pierwszą część roztworu bromocyklopentanu (2,98 g, 2,14 mL, 20,00 mmol) w bezwodnym Et_2O (10 ml). Po zainicjowaniu reakcji, pozostałą część roztworu bromku wkraplano się w takim tempie, aby utrzymać łagodne wrzenie mieszaniny reakcyjnej. Zawartość kolby mieszano przy użyciu mieszadła magnetycznego przez 30 min bez dodatkowego ogrzewania, a później przez 1 h ogrzewając do wrzenia. Następnie ochłodzoną do 0 °C mieszaninę reakcyjną wylewa się do zlewki z pokruszonym suchym lodem (2,64 g 60 mmol). Zawartość zlewki miesza się dokładnie przez 10 min, po czym do uzyskanej mieszaniny wlewo nasycony roztwór

^a Całe szkło laboratoryjne użyte do tej reakcji zostało wysuszone w suszarce laboratoryjnej w temperaturze 120 °C przez 30 min, a zestaw reakcyjny został złożony pod atmosferą argonu, gdy szkło było jeszcze gorące.

$\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (250 mL). Warstwę wodną ekstrahowana Et_2O (3×50 mL), połączone fazy organiczne przemyto roztworem solanki (30 mL), osuszono bezwodnym MgSO_4 , i odsączono. Przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej, a pozostałość oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej otrzymując czysty spektralnie produkt (1,90 g, 16,60 mmol, 83%). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²⁰¹

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 11,77 (br, 1H), 3,14–2,90 (m, 1H), 2,35–1,75 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 183,7, 43,8, 30,1, 26,0.

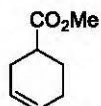


23

Cykloheksylometanol (23). Alkohol 23 otrzymano w sposób analogiczny do syntezy związku 32b używając formilocykloheksanu (1,68 g, 15,00 mmol), LiAlH_4 (1,14 g, 30,00 mmol) oraz bezwodnego Et_2O (40 mL). Uzyskany surowy produkt 23 (1,61 g, 14,10 mmol, 94%) w postaci bezbarwnego oleju nie wymagał dodatkowego oczyszczania. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²⁰²

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,41 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,98–1,57 (m, 6H), 1,57–1,38 (m, 1H), 1,39–1,06 (m, 3H), 1,06–0,83 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 68,8, 40,6, 29,7, 26,7, 25,9.

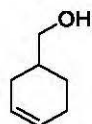


25

Cykloheks-3-enylokarboksylan metylu (25). Związek 46a otrzymano według procedury literaturowej.²⁰³ Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²⁰³

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,73–5,60 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,62–2,51 (m, 1H), 2,30–2,21 (m, 2H), 2,11–2,05 (m, 2H), 2,02–1,95 (m, 1H), 1,74–1,63 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 176,4, 126,8, 125,3, 51,7, 39,4, 27,6, 25,2, 24,6,

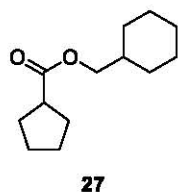


26

Cykloheks-3-en-1-ylometanol (26). Alkohol 26 otrzymano w sposób analogiczny do syntezy związku 32b używając cykloheks-3-enylokarboksylanu metylu (1,68 g, 12,00 mmol), LiAlH_4 (0,91 g, 24,00 mmol) oraz bezwodnego Et_2O (50 mL). Uzyskany surowy produkt 26 (0,73 g, 6,47 mmol, 54%) w postaci bezbarwnego oleju nie wymagał dodatkowego oczyszczania. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²⁰⁴

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,80–5,54 (m, 2H), 3,61–3,42 (m, 2H), 2,22–1,98 (m, 3H), 1,90–1,58 (m, 4H), 1,35–1,18 (m, 1H).

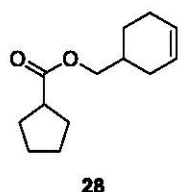
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 127,2, 126,0, 67,9, 36,44, 28,20, 25,3, 24,7.



Cyklopentanokarboksylan cykloheksylometylu (27). Związek otrzymano według ogólnej procedury estryfikacji Steglisha z użyciem kwasu cyklopentylkarboksylowego (0,37 g, 3,30 mmol), DMAP (0,55 g, 4,50 mmol), cykloheksylometanolu (0,34 g, 3,00 mmol), DCC (1,92 g, 10,00 mmol) oraz bezwodnego DCM (15 mL). Oczyszczanie za pomocą chromatografii kolumnowej pozwoliło na otrzymanie czystego estru **27** (0,29 g, 1,40 mmol, 47%) jako bezbarwny olej.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,87 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,72 (p, $J = 7,9$ Hz, 1H), 1,97–1,49 (m, 13H), 1,34–1,08 (m, 4H), 1,03–0,86 (m, $J = 14,2, 7,1$ Hz, 2H).

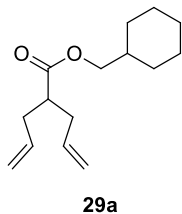
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 177,0, 69,5, 44,1, 37,3, 30,2, 29,8, 26,5, 25,9, 25,8.



Cyklopentanokarboksylan cykloheks-3-en-1-ylometylu (28). Związek otrzymano według ogólnej procedury estryfikacji Steglisha z użyciem kwasu cyklopentylkarboksylowego (0,37 g, 3,30 mmol), DMAP (0,55 g, 4,50 mmol), cykloheks-3-en-1-ylometanolu (0,34 g, 3,00 mmol), DCC (1,92 g, 10,00 mmol) oraz bezwodnego DCM (15 mL). Oczyszczanie za pomocą chromatografii kolumnowej pozwoliło na otrzymanie czystego estru **28** (0,30 g, 1,46 mmol, 49%) jako bezbarwny olej.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,75–5,60 (m, 2H), 4,01–3,91 (m, 2H), 2,80–2,66 (m, 1H), 2,18–2,01 (m, 3H), 1,99–1,47 (m, 10H), 1,41–1,23 (m, 2H).

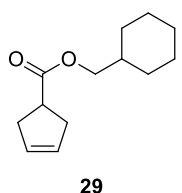
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 177,0, 127,2, 125,7, 68,7, 44,1, 33,3, 30,2, 30,2, 28,3, 25,9, 25,4, 24,6.



2-Allilopent-4-enian cykloheksylometyłu (29a). Związek otrzymano według ogólnej procedury estryfikacji Steglisha z użyciem kwasu 2-allilopent-4-enowego (0,771 g, 5,50 mmol), DMAP (0,61 g, 5,00 mmol), cykloheksylometanolu (0,57 g, 5,00 mmol), DIC (0,95 g, 7,50 mmol) oraz bezwodnego DCM (20 mL). Oczyszczanie za pomocą chromatografii kolumnowej pozwoliło na otrzymanie czystego estru **29a** (0,30 g, 1,46 mmol, 49%) jako bezbarwny olej.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,75 (ddt, $J = 17,1, 10,2, 7,0$ Hz, 2H), 5,06 (dd, $J = 22,6, 5,7$ Hz, 4H), 3,88 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,62–2,47 (m, $J = 7,9, 6,1$ Hz, 1H), 2,45–2,32 (m, $J = 14,8, 7,4$ Hz, 2H), 2,33–2,20 (m, 2H), 1,81–1,57 (m, 6H), 1,30–1,14 (m, 3H), 1,05–0,90 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 175,1, 135,5, 117,0, 69,7, 45,2, 37,3, 35,9, 29,9, 26,5, 25,8.

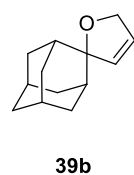


Cyklopent-3-enokarboksylan cykloheksylometyłu (29). Związek **29** otrzymano według generalnej procedury reakcji RCM używając 2-allilopent-4-enianu cykloheksylometyłu (2,12 g, 9,00 mmol), **Ru-4** (38,20 mg, 0,04 mmol, 0,50 %mol), oraz bezwodnego DCM (45 mL). Czysty produkt **29** (1,60 g, 7,68 mmol, 85%) w postaci bezbarwnego oleju wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,73–5,57 (m, $J = 1,9$ Hz, 2H), 3,96–3,85 (m, $J = 16,3, 8,1$ Hz, 2H), 3,18–3,03 (m, 1H), 2,70–2,58 (m, 4H), 1,85–1,56 (m, 6H), 1,33–1,10 (m, 3H), 1,05–0,86 (m, $J = 22,3, 11,9$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 129,1, 69,8, 41,8, 37,3, 36,4, 29,8, 26,5, 25,8.

16.6. Synteza heterocyklicznych olefin



5'H-Spiro[adamantano-2,2'-furan] (39b). Heterocykliczną olefinę **39b** otrzymano według generalnej procedury reakcji RCM używając 2-alliloksy-2-winyloadamantanu (0,22 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (8,50 mg, 0,01 mmol, 1,00 %mol), oraz bezwodnego DCM (5 mL). Czysty produkt **39b** (0,19 g, 1,00 mmol, 100%)

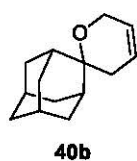
w postaci bezbarwnego oleju wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 97:3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,25 (dt, $J = 6,3, 2,5$ Hz, 1H), 5,87 (dt, $J = 6,3, 1,6$ Hz, 1H), 4,62 (dd, $J = 2,3, 1,8$ Hz, 2H), 2,18 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 1,98–1,67 (m, 10H), 1,63–1,52 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 132,8, 126,1, 93,6, 73,6, 38,2, 38,0, 35,9, 33,9, 27,7, 27,0.

EA obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$: C 82,06 H 9,53; znaleziono: C 82,14, H 9,67.

IR (CHCl_3 film) cm^{-1} 3497, 3086, 2906, 2856, 2668, 1836, 1766, 1622, 1602, 1470, 1453, 1377, 1351, 1317, 1288, 1215, 1165, 1102, 1075, 1049, 1024, 996, 975, 938, 922, 870, 842, 813, 757, 733, 706, 658, 542, 460.



3',6'-Dihydrospiro[adamantano-2,2'-piran] (40b). Heterocykliczną olefinę **40b** otrzymano według generalnej procedury reakcji RCM używając 2-allyloksy-2-alliloadamantanu (0,23 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (8,50 mg, 0,01 mmol, 1,00 %mol) oraz bezwodnego DCM (5 mL). Czysty produkt **40b** (0,15 g, 0,73 mmol,

73%) w postaci bezbarwnego oleju wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 99:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,87–5,59 (m, 2H), 4,26–4,01 (m, 2H), 2,34–2,12 (m, 4H), 1,98–1,67 (m, 10H), 1,58–1,46 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 125,6, 122,9, 74,5, 59,9, 38,4, 34,7, 34,4, 32,9, 32,5, 27,84, 27,8.

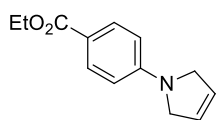
EA obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$, C 82,30, H 9,87; znaleziono: C 82,14, H 9,67

IR (CHCl_3 film) cm^{-1} 3497, 3086, 2906, 2856, 2668, 1836, 1766, 1622, 1602, 1470, 1453, 1377, 1351, 1317, 1288, 1215, 1165, 1102, 1075, 1049, 1024, 996, 975, 938, 922, 870, 842, 813, 757, 733, 706, 658, 542, 460.



N-Tosyl-2,5-dihydro-1H-pirol (34b). Heterocykliczną olefinę **34b** otrzymano według generalnej procedury reakcji RCM używając *N,N*-diallilo-*p*-toluenosulfonamidu (1,26 g, 5,00 mmol), **Ru-4** (8,50 mg, 0,01 mmol, 0,20 %mol) oraz bezwodnego DCM (25 mL). Po przesączeniu surowego produktu przez cienką warstwę żelu krzemionkowego otrzymano czysty produkt **34b** (0,93 g, 4,15 mmol, 83%). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²⁰⁵

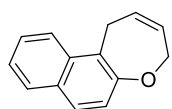
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,65 (s, 2H), 4,12 (s, 4H), 2,43 (s, 3H).



37b

4-(2,5-Dihydro-1H-pirol-1-ylo)benzoesan etylu (37b). Heterocykliczną olefinę **34b** otrzymano według generalnej procedury reakcji RCM używając 4-(dialliloamino)benzoesanu etylu (1,35 g, 5,40 mmol), **Ru-4** (22,90 mg, 0,03 mmol, 0,50 %mol) oraz bezwodnego DCM (27 mL). Reakcje prowadzono przez 1 h. Po przesączeniu przez ciekłą warstwę żelu krzemionkowego wyizolowano czysty produkt **37b** (0,68 g, 3,13 mmol, 58%). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁸⁷

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,48 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,95 (s, 2H), 4,35 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,15 (s, 4H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).



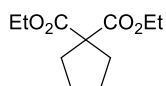
42b

1,4-Dihydronaftaleno[2,1-b]oksepin (42b). Heterocykliczną olefinę **42b** otrzymano według generalnej procedury reakcji RCM używając 1-allilo-2-alliloksynaftalenu (0,39 g, 1,75 mmol), **Ru-4** (29,70 mg, 0,03 mmol, 2,00 %mol) oraz bezwodnego DCM (10 mL). Reakcje prowadzono przez 3 h. Po przesączeniu przez ciekłą warstwę żelu krzemionkowego wyizolowano czysty produkt **37b** (0,20 g, 0,99 mmol, 57%). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.¹⁸⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,59–7,52 (m, 1H), 7,49–7,42 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,11–5,97 (m, 1H), 5,59 (dtt, *J* = 11,3, 2,9, 1,6 Hz, 1H), 4,79–4,66 (m, 2H), 4,06–3,91 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153,5, 133,8, 131,1, 127,9, 127,6, 127,5, 127,4, 125,9, 125,6, 125,5, 123,3, 121,4, 70,0, 32,1.

16.7. Reakcja TH z udziałem karbocyklicznych olefin

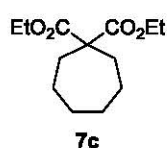


4

Cyklopentano-1,1-dikarboksylan dietylu (4). Związek **4** otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając cyklopent-3-eno-1,1-dikarboksylanu dietylu (0,21 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (17,00 mg, 0,02 mmol, 2,00 %mol), NaH (4,80 mg, 0,20 mmol), HCO₂H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 4 h. Uzyskany surowy produkt **4** (0,21 g, 0,99 mmol, 99%) w postaci pomarańczowego oleju był czysty spektroskopowo i nie wymagał dodatkowego oczyszczania. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²⁰⁶

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,20–4,12 (m, 4H), 2,21–2,11 (m, 4H), 1,71–1,62 (m, 4H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

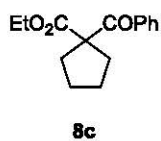
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172,7, 61,1, 60,4, 34,4, 25,4, 14,0.



Cykloheptano-1,1-dikarboksylan dietylu (7c). Związek 7c otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając cyklohept-4-eno-1,1-dikarboksylanu dietylu (0,24 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (17,00 mg, 0,02 mmol, 2,00 %mol), NaH (4,80 mg, 0,20 mmol), HCO_2H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 8 h. Uzyskany surowy produkt 7c (0,24, 0,99 mmol, 99%) w postaci pomarańczowego oleju był czysty spektroskopowo i nie wymagał dodatkowego oczyszczania. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²⁰⁷

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 2,11–2,05 (m, 4H), 1,60–1,47 (m, 8H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

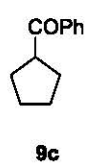
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173,1, 61,2, 57,7, 33,8, 29,9, 23,9, 14,2.



1-Benzoilocyklopentano-1-karboksylan etylu (8c). Związek 8c otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając 1-benzoilocyklopent-3-eno-1-karboksylanu etylu (0,24 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (17,00 mg, 0,02 mmol, 2,00 %mol), NaH (4,80 mg, 0,20 mmol), HCO_2H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 20 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą destylacji „*bulb-to-bulb*”, uzyskując czysty produkt 8c (0,24 g, 0,98 mmol, 98%). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²⁰⁸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87–7,85 (m, 1H), 7,85–7,83 (m, 1H), 7,54–7,48 (m, 1H), 7,44–7,38 (m, 2H), 4,04 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,48–2,20 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 0,96 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 196,2, 174,9, 135,4, 132,8, 128,9, 128,5, 63,7, 61,4, 35,1, 26,4, 13,8.

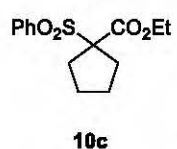


1-Benzoilocyklopentan (9c). Związek 9c otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając 1-benzoilocyklopent-3-enu (0,17 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (17,00 mg, 0,02 mmol, 2,00 %mol), HCO_2Na (13,60 mg, 0,20 mmol), HCO_2H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 6 h. Surowy produkt oczyszczono za

pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 95:5), uzyskując czysty produkt **9c** (0,17 g, 0,98 mmol, 98%). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²⁰⁹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03–7,93 (m, 2H), 7,60–7,50 (m, 1H), 7,50–7,42 (m, 2H), 3,72 (qui, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,06–1,85 (m, 4H), 1,83–1,54 (m, 4H).

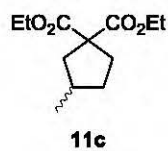
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 202,9, 137,0, 132,8, 128,6, 128,6, 46,5, 30,1, 26,4.



1-(Fenylosulfonylo)cyklopentano-1-karboksylian etylu (10c). Związek **10c** otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając 1-(fenylosulfonylo)cyklopent-3-enokarboksylianu etylu (0,28 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (17,00 mg, 0,02 mmol, 2,00 %mol), HCO₂Na (13,60 mg, 0,20 mmol), HCO₂H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 6 h. Uzyskany surowy produkt **10c** (0,28 g, 0,99 mmol, 99%) w postaci pomarańczowego oleju był czysty spektroskopowo i nie wymagał dodatkowego oczyszczania. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²¹⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92–7,80 (m, 2H), 7,73–7,61 (m, 1H), 7,58–7,48 (m, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,53–2,32 (m, 4H), 1,92–1,78 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

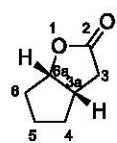
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169,0, 137,4, 134,0, 130,0, 128,8, 79,6, 62,5, 32,5, 25,4, 13,9.



3-Metylocyklopentano-1,1-dikarboksylian dietylu (11c). Związek **11c** otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając 3-metylocyklopent-3-eno-1,1-dikarboksylianu dietylu (0,23 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (34,00 mg, 0,04 mmol, 4,00 %mol), HCO₂Na (13,60 mg, 0,20 mmol), HCO₂H (2,83 mL, 3,45 g, 75,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 14 dni. Surowy produkt oczyszczono za pomocą destylacji „*bulb-to-bulb*”, uzyskując czysty produkt **11c** (0,10 g, 0,43 mmol, 43%). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²¹¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 2,43 (dd, *J* = 13,3, 7,1 Hz, 1H), 2,35–2,25 (m, 1H), 2,19–2,08 (m, 1H), 2,07–1,97 (m, 1H), 1,88–1,78 (m, 1H), 1,65 (dd, *J* = 13,3, 10,1 Hz, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H), 1,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

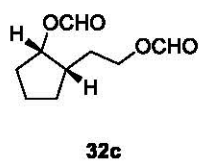
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,8, 61,2, 60,4, 42,5, 34,4, 34,1, 34,0, 19,6, 14,0.



(3a*S*,6a*S*)-Tetrahydro-2*H*-cyclopenta[b]furan-2-one (31c). Związek 31c otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając laktonu Grieco 31b (0,13 g, 1,00 mmol), Ru-4 (34,00 mg, 0,04 mmol, 4,00 %mol), HCO₂Na (13,60 mg, 0,20 mmol), HCO₂H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 48 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 80:20), uzyskując czysty produkt 31c (0,12 g, 0,95 mmol, 95%). Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²¹²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,98 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,95–2,74 (m, 2H), 2,31–2,24 (m, 1H), 2,10–1,99 (m, *J* = 8,0, 5,8 Hz, 1H), 1,89–1,79 (m, 1H), 1,77–1,64 (m, 3H), 1,58–1,48 (m, *J* = 12,9, 11,5, 7,3 Hz, 1H).

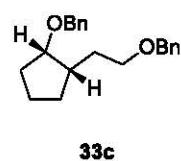
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 177,98, 86,54, 38,03, 36,18, 33,73, 33,61, 23,51.



Mrówczan (1*S*,2*S*)-2-(formyloksy)cyclopent-1-yloetylu (32c). Związek 32c otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając (1*S*,2*R*)-2-(2-hydroksyetyl)cyclopent-3-enol (0,13 g, 1,00 mmol), Ru-4 (28,60 mg, 0,03 mmol, 3,00 %mol), HCO₂Na (13,60 mg, 0,20 mmol), HCO₂H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 24 h. Uzyskany surowy produkt 32c (0,22 g, 0,98 mmol, 98%) w postaci pomarańczowego oleju był czysty spektroskopowo i nie wymagał dodatkowego oczyszczania.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,02 (s, *J* = 0,5 Hz, 1H), 5,30 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,25–4,12 (m, 2H), 1,98–1,59 (m, 8H), 1,50–1,39 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161,10, 160,84, 77,65, 63,10, 41,26, 32,66, 29,42, 28,26, 21,97.



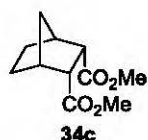
(1*S*,2*S*)-2-(benzyloksy)-2-(benzyloksyetylo)cyclopentan (33c). Związek 33c otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając (1*S*,2*R*)-1-benzyloksy-2-(2-benzyloksyetyl)cyclopent-3-enu (0,31 g, 1,00 mmol), Ru-4 (17,00 mg, 0,02 mmol, 2,00 %mol), HCO₂Na (13,60 mg,

0,20 mmol), HCO₂H (2,83 mL, 3,45 g, 75,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 24 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą destylacji „bulb-to-bulb”, uzyskując czysty produkt 33c (0,28 g, 0,90 mmol, 90%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48–7,19 (m, 10H), 4,52 (s, 2H), 4,48 (dd, *J* = 84,1, 12,1 Hz, 2H), 3,88–3,81 (m, 1H), 3,53 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,12–1,44 (m, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 139,5, 139,0, 128,4, 128,3, 127,7, 127,6, 127,5, 127,3, 81,7, 73,0, 70,6, 69,8, 41,8, 30,7, 29,5, 29,3, 22,0.

HRMS (ESI) *m/z* ([M+Na]⁺) obliczono dla C₂₁H₂₆O₂Na, 333,1830; znaleziono 333,1840.



endo-Norboran-2,3-dikarboksylan dimetylu (34c). Związek 34c otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając *endo*-5-norboren-2,3-dikarboksylanu dimetylu (0,21 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (17,00 mg, 0,00 mmol, 2,00 %mol), NaH (4,80 mg, 0,20 mmol), HCO₂H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 20 h. Uzyskany surowy produkt 34c (0,19 g, 0,90 mmol, 90%) w postaci pomarańczowego oleju był czysty spektroskopowo i nie wymagał dodatkowego oczyszczania. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²¹³

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,66 (s, 6H), 3,05–2,94 (m, 2H), 2,63–2,52 (m, 2H), 1,84–1,74 (m, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,56–1,38 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173,1, 51,4, 46,9, 40,5, 40,0, 24,2.

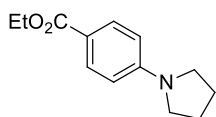
16.8. Reakcja TH z udziałem heterocyklicznych olefin



Sulfolan (43a). Związek **43c** otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając sulfolanu (0,23 g, 1,95 mmol), **Ru-4** (33,10 mg, 0,04 mmol, 2,00 %mol), NaH (8,97 mg, 0,39 mmol), HCO₂H (3,68 mL, 4,49 g, 97,50 mmol) oraz bezwodnego THF (10 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 6 h. Surowy produkt **43c** (0,17 g, 1,45 mmol, 74%) w postaci pomarańczowego oleju był czysty spektroskopowo i nie wymagał dodatkowego oczyszczania. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²¹⁴

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3,06–3,00 (m, 4H), 2,24–2,19 (m, 4H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 51,3, 23,9.

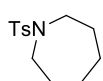


37c

4-(Pyrrolid-1-ylo)benzoesan etylu (31c). Związek **31c** otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając 4-(di(allyloamino)benzoesanu etylu (0,22 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (17,00 mg, 0,02 mmol, 2,00 %mol), NaH (4,80 mg, 0,20 mmol), HCO₂H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 6 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 85:15), uzyskując czysty produkt **37c** (0,20 g, 0,92 mmol, 92%) w postaci bezbarwnego ciała stałego. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²¹⁵

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,93–7,88 (m, 2H), 6,53–6,48 (m, 2H), 4,32 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,40–3,25 (m, 4H), 2,12–1,99 (m, 4H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 167,2, 151,0, 131,4, 116,7, 110,7, 60,1, 47,6, 25,5, 14,6.



35c

1-Tosyloazepan (35c). Związek **35c** otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając 1-tosylo-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-azepiny (0,13 g, 0,50 mmol), **Ru-4** (8,50 mg, 0,01 mmol, 2,00 %mol), NaH (2,40 mg, 0,20 mmol), HCO₂H (0,95 mL, 1,15 g, 25,00 mmol) oraz bezwodnego THF (2,5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 6 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 85:15), uzyskując czysty produkt **35c** (0,11 g, 0,90 mmol, 90%) w postaci bezbarwnego ciała stałego. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²¹⁶

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,33–7,27 (m, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,32–3,23 (m, 4H), 1,78–1,67 (m, *J* = 4,6, 3,5 Hz, 4H), 1,63–1,55 (m, *J* = 5,6, 2,9 Hz, 4H).

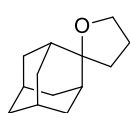
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 142,9, 136,8, 129,7, 127,1, 48,3, 29,2, 27,0, 21,6.



1-Tosylopirolidyna (34c). Związek **34c** otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając 1-tosylo-2,5-dihydro-1*H*-pirolu (0,22 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (17,00 mg, 0,02 mmol, 2,00 %mol), NaH (4,80 mg, 0,20 mmol), HCO_2H (1,89 mL, 2,30 g, 25,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 144 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą krystalizacji z EtOH, uzyskując czysty produkt **34c** (0,07 g, 0,33 mmol, 33%) w postaci bezbarwnego ciała stałego. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²¹⁷

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,32–3,11 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,89–1,67 (m, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143,3, 133,9, 129,6, 127,6, 47,9, 25,2, 21,5.



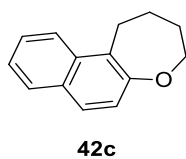
Dihydro-3'*H*-spiro[adamantano-2,2'-furan] (39c). Związek **39c** otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając 5'*H*-spiro[adamantano-2,2'-furanu] (0,09 g, 0,50 mmol), **Ru-4** (17,00 mg, 0,02 mmol, 4,00 %mol), NaH (2,40 mg, 0,10 mmol), HCO_2H (0,94 mL, 1,15 g, 25,00 mmol) oraz bezwodnego THF (3 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 24 h. Surowy produkt oczyszczono za chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 90:10), uzyskując czysty produkt **39c** (0,06 g, 0,31 mmol, 62%) w postaci bezbarwnego oleju.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,83 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,25–2,11 (m, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,97–1,84 (m, 2H), 1,86–1,66 (m, 11H), 1,63–1,50 (m, $J = 16,0, 12,4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 86,28, 66,26, 38,02, 37,21, 36,04, 34,99, 33,84, 27,55, 27,26, 26,12.

EA obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$, C 81,20, H 10,48, C 81,27, H 10,77

IR (CHCl_3 film) cm^{-1} 2902, 2853, 2666, 1729, 1469, 1452, 1378, 1360, 1350, 1317, 1260, 1173, 1101, 1075, 1050, 982, 922, 868, 801, 723, 661, 461.



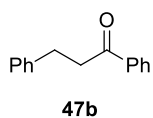
1,2,3,4-tetrahydronaftaleno[2,1-b]oksepin (42c). Związek **42c** otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając 1,2-dihydronaftaleno[2,1-b]oksepinu (0,19 g, 0,94 mmol), **Ru-4** (16,00 mg, 0,02 mmol, 2,00 %mol), NaH (4,80 mg, 0,19 mmol), HCO_2H (1,77 mL, 2,16 g,

47,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 24 h. Surowy produkt oczyszczono za chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 80:20), uzyskując czysty produkt **39c** (0,05 g, 0,25 mmol, 27%) w postaci bezbarwnego ciała stałego.²¹⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,85–7,75 (m, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 7,57–7,46 (m, 1H), 7,41–7,31 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,16–4,09 (m, 2H), 3,36–3,25 (m, 2H), 2,12–2,00 (m, 2H), 1,93–1,80 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158,2, 132,9, 130,8, 128,6, 128,2, 127,4, 126,0, 123,9, 123,2, 122,0, 73,2, 31,9, 26,4, 24,8.

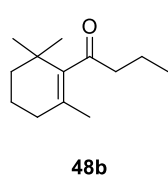
16.9. Reakcja TH z udziałem liniowych olefin



1,3-Difenylopropan-1-on (47b). Związek 47b otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając chalkonu (0,21 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (17,00 mg, 0,02 mmol, 2,00 %mol), HCO_2Na (13,60 mg, 0,20 mmol), HCO_2H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 6 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą krystalizacji z EtOH, uzyskując czysty produkt 47b (0,19 g, 0,91 mmol, 91%) w postaci bezbarwnego ciała stałego. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²¹⁹

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02–7,92 (m, 2H), 7,60–7,52 (m, 1H), 7,50–7,41 (m, 2H), 7,35–7,17 (m, 5H), 3,34–3,27 (m, 2H), 3,12–3,03 (m, 2H).

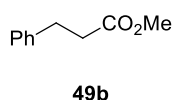
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 199,3, 141,4, 136,9, 133,2, 128,7, 128,6, 128,5, 128,2, 126,3, 40,6, 30,2.



1-(2,6,6-Trimetylcycloheks-1-en-1-yl)butan-1-on (48b). Związek 48b otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając β -damaskonu (0,19 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (17,00 mg, 0,02 mmol, 2,00 %mol), HCO_2Na (13,60 mg, 0,20 mmol), HCO_2H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 6 h. Uzyskany surowy produkt 48c (0,16 g, 0,83 mmol, 83%) w postaci pomarańczowego oleju był czysty spektroskopowo i nie wymagał dodatkowego oczyszczania. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²²⁰

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,50 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,93 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,69–1,59 (m, 4H), 1,53 (s, 3H), 1,45–1,39 (m, 2H), 1,04 (s, 6H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

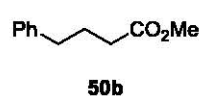
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 212,0, 143,6, 128,7, 47,8, 39,0, 33,3, 31,2, 28,8, 20,95, 19,0, 16,7, 13,9.



3-Fenylopropionian metylu (49b). Związek 49b otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając cynamonianu metylu (0,16 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (34,00 mg, 0,04 mmol, 4,00 %mol), HCO_2Na (13,60 mg, 0,20 mmol), HCO_2H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez 48 h. Surowy produkt oczyszczono za chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 99:1), uzyskując czysty produkt 49b (0,15 g, 0,96 mmol, 96%) w postaci bezbarwnego oleju. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²²¹

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45–7,10 (m, 5H), 3,67 (s, 3H), 2,95 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H).

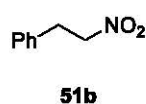
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 173,5, 140,6, 128,6, 128,4, 126,39, 51,8, 35,8, 31,1.



4-Fenylbutanian metylu (50b). Związek **50b** otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając *trans*-4-fenylbut-2-enianu metylu (35,20 mg, 0,20 mmol), **Ru-4** (6,80 mg, 0,01 mmol, 4,00 %mol), NaH (1,00 mg, 0,04 mmol), HCO_2H (0,38 mL, 0,46 g, 10,00 mmol) oraz bezwodnego THF (1 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C 24 h. Surowy produkt oczyszczono za chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 90:10), uzyskując czysty produkt **50b** (0,02 g, 0,11 mmol, 53%) w postaci bezbarwnego oleju. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²²²

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34–7,27 (m, $J = 12,3, 5,3$ Hz, 2H), 7,24–7,17 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,78–2,60 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,07–1,90 (m, 2H).

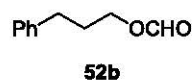
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 174,06, 141,52, 128,62, 128,53, 126,13, 51,63, 35,29, 33,56, 26,63.



2-Fenylonitroetan (51b). Związek **51b** otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając *trans*- β -nitrostyrenu (0,15 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (51,00 mg, 0,06 mmol, 6,00 %mol), NaH (4,80 mg, 0,20 mmol), HCO_2H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C przez dwa tygodnie. Surowy produkt oczyszczono za chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 90:10), uzyskując czysty produkt **51b** (0,03 g, 0,21 mmol, 21%) w postaci bezbarwnego oleju. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²²³

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39–7,29 (m, 3H), 7,26–7,21 (m, 2H), 4,64 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,35 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 135,8, 129,1, 128,7, 127,6, 76,4, 33,6.

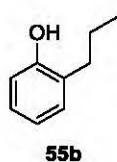


Mrówczan 3-fenylpropylu (52b). Związek **52b** otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając aldehydu cynamonowego (0,13 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (34,00 mg, 0,04 mmol, 4,00

%mol), HCO_2Na (13,60 mg, 0,20 mmol), HCO_2H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C 48 h. Surowy produkt oczyszczono za chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 90:10), uzyskując czysty produkt **52b** (0,11 g, 0,64 mmol, 64%) w postaci bezbarwnego oleju. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²²⁴

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H), 7,34–7,27 (m, 2H), 7,25–7,16 (m, 3H), 4,20 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,77–2,65 (m, 2H), 2,10–1,95 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 161,21, 141,02, 128,60, 128,51, 126,22, 63,35, 32,13, 30,22.



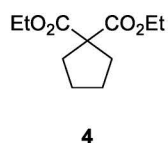
2-Propylofenol (55b). Związek **55b** otrzymano według generalnej procedury reakcji przeniesienia wodoru używając 2-allilofenolu (0,13 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (25,50 mg, 0,03 mmol, 3,00 %mol), HCO_2Na (13,60 mg, 0,20 mmol), HCO_2H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję prowadzono w

temperaturze 80 °C przez 48 h. Surowy produkt oczyszczono za chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 80:20), uzyskując czysty produkt **55b** (0,10 g, 0,74 mmol, 74%) w postaci bezbarwnego oleju. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²²⁵

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23–7,03 (m, 2H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 2,68–2,55 (m, 2H), 1,74–1,59 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 153,5, 130,4, 128,5, 127,1, 120,8, 115,3, 32,1, 23,0, 14,1.

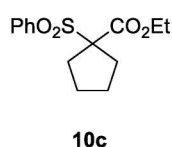
16.10. Reakcja tandemowa RCM/TH



Cyklopentano-1,1-dikarboksylan dietylu (4). Związek 4 otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej RCM/TH używając diallilomalonianu dietylu (0,24 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (17,00 mg, 0,02 mmol, 2,00 %mol), HCO₂H (13,60 mg, 0,20 mmol), HCO₂H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 7 h. Uzyskany surowy produkt 4 (0,21, 0,99 mmol, 99%) w postaci pomarańczowego oleju był czysty spektroskopowo i nie wymagał dodatkowego oczyszczania. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²⁰⁶

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,20–4,12 (m, 4H), 2,21–2,11 (m, 4H), 1,71–1,62 (m, 4H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

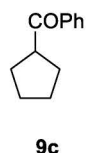
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,7, 61,1, 60,4, 34,4, 25,4, 14,0.



1-(Fenylosulfonylo)cyklopentano-1-karboksylan etylu (10c). Związek 10c otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej RCM/TH używając 2-allilo-2-(fenylosulfonylo)pent-4-enianu etylu (0,31 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (17,00 mg, 0,02 mmol, 2,00 %mol), HCO₂H (13,60 mg, 0,20 mmol), HCO₂H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 20 h. Uzyskany surowy produkt 10c (0,27 g, 0,97 mmol, 97%) w postaci pomarańczowego oleju był czysty spektroskopowo i nie wymagał dodatkowego oczyszczania. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²¹⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92–7,80 (m, 2H), 7,73–7,61 (m, 1H), 7,58–7,48 (m, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,53–2,32 (m, 4H), 1,92–1,78 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

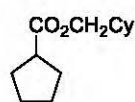
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169,0, 137,4, 134,0, 130,0, 128,8, 79,6, 62,5, 32,5, 25,4, 13,9.



1-Benzoilocyklopentan (9c). Związek 9c otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej RCM/TH używając 2-allilo-1-fenylo-pent-4-en-1-onu (0,20 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (17,00 mg, 0,02 mmol, 2,00 %mol), HCO₂H (13,60 mg, 0,20 mmol), HCO₂H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 7 h. Uzyskany surowy produkt 9c (0,16 g, 0,92 mmol, 92%) w postaci pomarańczowego oleju był czysty spektroskopowo i nie wymagał dodatkowego oczyszczania. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²⁰⁹

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03–7,93 (m, 2H), 7,60–7,50 (m, 1H), 7,50–7,42 (m, 2H), 3,72 (qui, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,06–1,85 (m, 4H), 1,83–1,54 (m, 4H).

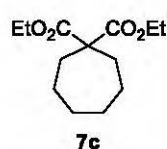
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 202,9, 137,0, 132,8, 128,6, 128,6, 46,5, 30,1, 26,4.



Cyklopentanokarboksylan cykloheksylometylu (27). Związek 27 otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej RCM/TH używając 2-allilopent-4-enianu cykloheksylometylu (0,24 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (17,00 mg, 0,02 mmol, 2,00 %mol), HCO_2H (13,60 mg, 0,20 mmol), HCO_2H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 4 h. Uzyskany surowy produkt 27 (0,21 g, 0,99 mmol, 99%) w postaci pomarańczowego oleju był czysty spektroskopowo i nie wymagał dodatkowego oczyszczania. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²²⁶

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,86 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,71 (p, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,91–1,53 (m, 14H), 1,31–1,12 (m, 3H), 1,03–0,92 (m, $J = 21,0, 11,2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 177,0, 69,6, 44,1, 37,3, 30,2, 29,8, 26,5, 25,9, 25,8.

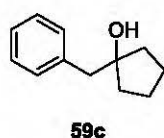


Cykloheptano-1,1-dikarboksylan dietylu (7c). Związek 7c otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej RCM/TH używając di(but-3-en-1-ylo)malonianu dietylu (0,27 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (17,00 mg, 0,02 mmol, 2,00 %mol), NaH (4,8 mg, 0,20 mmol), HCO_2H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol)

oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 7 h. Uzyskany surowy produkt 7c (0,22 g, 0,89 mmol, 89%) w postaci pomarańczowego oleju był czysty spektroskopowo i nie wymagał dodatkowego oczyszczania. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²⁰⁷

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 2,11–2,05 (m, 4H), 1,60–1,47 (m, 8H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173,1, 61,2, 57,7, 33,8, 29,9, 23,9, 14,2.

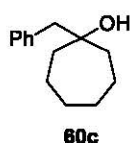


1-Benzylcyklopentanol (59c). Związek 59c otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej RCM/TH używając 4-benzylhepta-1,6-dien-4-olu (0,20 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (17,00 mg, 0,02 mmol, 2,00 %mol), HCO_2Na (13,6 mg, 0,20 mmol), HCO_2H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez

7 h. Uzyskany surowy produkt **59c** (0,17 g, 0,98 mmol, 98%) w postaci pomarańczowego oleju był czysty spektroskopowo i nie wymagał dodatkowego oczyszczania. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²²⁷

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43–7,16 (m, 5H), 2,89 (s, 2H), 1,85–1,76 (m, 2H), 1,72–1,63 (m, 4H), 1,62–1,55 (m, 2H).

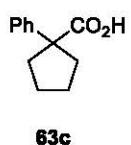
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 138,4, 130,3, 128,4, 126,6, 82,2, 47,2, 39,5, 23,6.



1-Benzylcycloheptanol (60c). Związek **60c** otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej RCM/TH używając 5-benzylonona-1,8-dien-5-olu (46,00 mg, 0,20 mmol), **Ru-4** (5,00 mg, 6,00 μmol, 3,00 %mol), NaH (1,6 mg, 40,00 μmol), HCO₂H (0,38 mL, 0,46 g, 10,00 mmol) oraz bezwodnego THF (1 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 48 h. Surowy produkt **60c** (29,00 mg, 0,14 mmol, 71%) oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 90:10) uzyskując czysty produkt **60c** w postaci bezbarwnego oleju. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²²⁷

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50–7,11 (m, 5H), 2,79 (s, *J* = 3,1 Hz, 2H), 1,76–1,53 (m, 10H), 1,50–1,40 (m, 2H), 1,29 (s, *J* = 10,3 Hz, 1H).

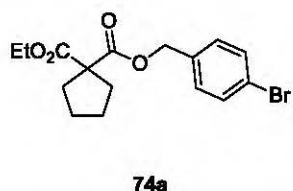
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 137,7, 130,9, 128,3, 126,5, 75,3, 49,40, 41,1, 29,9, 22,4.



Kwas 1-fenylocyklopentanokarboksylowy (63c). Związek **63c** otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej RCM/TH używając kwasu 2-allilo-2-fenylopent-4-enowego (43,30 mg, 0,20 mmol), **Ru-4** (3,40 mg, 4,00 μmol, 2,00 %mol), NaH (1,60 mg, 40,00 μmol), HCO₂H (0,38 mL, 0,46 g, 10,00 mmol) oraz bezwodnego THF (1 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 24 h. Uzyskany surowy produkt **63c** (37,00 mg, 0,19 mmol, 97%) w postaci pomarańczowego oleju był czysty spektroskopowo i nie wymagał dodatkowego oczyszczania. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²²⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,68 (s, 1H), 7,41 (dd, *J* = 5,3, 3,4 Hz, 2H), 7,36–7,28 (m, 2H), 7,28–7,21 (m, 1H), 2,78–2,58 (m, 2H), 2,02–1,82 (m, 2H), 1,82–1,65 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182,46, 142,92, 128,46, 127,24, 127,10, 59,01, 36,14, 23,73.



Cyklopentano-1,1-dikarboksylan 4-bromobenzylu-etylu (74a).

Związek 74a otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej RCM/TH używając 2-allilo-(4-bromobenzylloksykarbonylo)pent-4-enianu etylu (0,19 g, 0,50 mmol), **Ru-4** (7,50 mg, 0,01 mmol, 2,00 %mol), NaH (2,40 mg,

0,10 mmol), HCO₂H (0,95 mL, 1,15 g, 25,00 mmol) oraz bezwodnego THF (2,5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 30 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 95:5), uzyskując czysty produkt 74a (0,14 g, 0,41 mmol, 81%) w postaci bezbarwnego oleju.

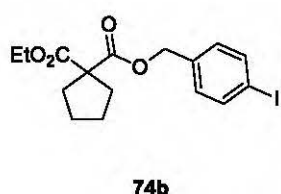
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,23–2,12 (m, 4H), 1,74–1,62 (m, 4H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,5 (2×C), 135,0, 131,8, 129,9, 122,4, 66,2, 61,5, 60,6, 34,7, 25,6, 14,1.

HRMS (ESI) *m/z* ([M+Na]⁺) obliczono dla 377,0364, znaleziono 377,0363.

EA obliczono dla C₁₆H₁₉BrO₄: C, 54,10; H, 5,39; Br, 22,49; znaleziona: C, 54,31; H, 5,54; Br, 22,65.

IR (CHCl₃ film) cm⁻¹ 2960, 2874, 1731, 1490, 1449, 1368, 1260, 1156, 1099, 1072, 1011, 801, 527.



Cyklopentano-1,1-dikarboksylan etylu-4-jodobenzylu (74b).

Związek 74b otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej RCM/TH używając 2-allilo-(4-jodobenzylloksykarbonylo)pent-4-enianu etylu (0,21 g, 0,50 mmol), **Ru-4** (11,25 mg, 0,01 mmol, 3,00 %mol), NaH (2,40 mg,

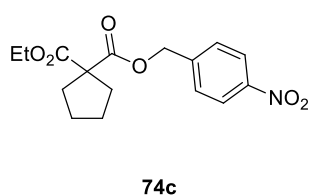
0,10 mmol), HCO₂H (0,95 mL, 1,15 g, 25,00 mmol) oraz bezwodnego THF (2,5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 30 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 95:5), uzyskując czysty produkt 74b (0,17 g, 0,43 mmol, 86%) w postaci bezbarwnego oleju.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,24–2,12 (m, 4H), 1,73–1,62 (m, 4H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,5 (2×C), 137,8, 135,6, 130,0, 94,0, 66,3, 61,5, 60,6, 34,7, 25,6, 14,1.

HRMS (ESI) *m/z* ([M+Na]⁺) obliczono dla 425,0226, znaleziono 425,0229.

IR (CHCl₃ film) cm⁻¹ 2959, 2873, 1730, 1486, 1259, 1155, 1008, 797.



Cyklopentano-1,1-dikarboksylan etylu-4-nitrobenzylu (74c).

Związek **74c** otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej RCM/TH używając 2-allilo-(4-nitrobenzyloksykarbonylo)pent-4-enianu etylu (0,17 g, 0,50 mmol), **Ru-4** (7,50 mg, 0,01 mmol, 2,00 %mol), NaH (2,40 mg, 0,10 mmol), HCO₂H (0,95 mL, 1,15 g, 25,00 mmol) oraz bezwodnego THF (2,5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 30 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 95:5), uzyskując czysty produkt **74c** (0,16 g, 0,49 mmol, 99%) w postaci bezbarwnego ciała stałego.

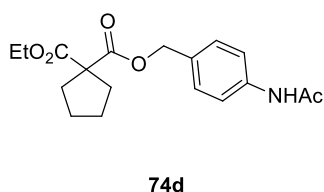
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,21 (ddd, *J* = 6,4, 4,6, 3,1 Hz, 4H), 1,78–1,62 (m, 4H), 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,4, 172,3, 147,9, 143,2, 128,3, 123,9, 65,5, 61,6, 60,5, 34,8, 25,6, 14,2.

HRMS (ESI) *m/z* ([M+Na]⁺) obliczono dla 344,1110, znaleziono 344,1107.

EA obliczono dla C₁₆H₁₉NO₆: C, 59,81; H, 5,96; N, 4,36; znaleziona: C, 59,64; H, 6,04; N, 4,34.

IR (CHCl₃ film) cm⁻¹ 2961, 2874, 1732, 1606, 1524, 1496, 1452, 1348, 1320, 1296, 1259, 1156, 1110, 1077, 1027, 1015, 853, 738, 698.



Cyklopentano-1,1-dikarboksylan etylu-4-acetamidobenzylu (74d).

Związek **74d** otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej RCM/TH używając 2-allilo-(4-acetamidobenzoyloksykarbonylo)pent-4-enianu etylu (0,18 g, 0,50 mmol), **Ru-4** (11,25 mg, 0,01 mmol, 3,00 %mol), NaH (2,40 mg, 0,10 mmol), HCO₂H (0,95 mL, 1,15 g, 25,00 mmol) oraz bezwodnego THF (2,5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 30 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 70:30), uzyskując czysty produkt **74d** (0,15 g, 0,45 mmol, 91%) w postaci żółtego oleju.

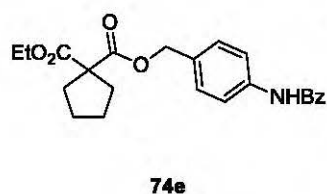
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,21 (br, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,24–2,11 (m, 7H), 1,73–1,59 (m, 4H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172,7 (2 \times C), 168,4, 138,0, 131,7, 129,1, 119,8, 66,6, 61,5, 60,5, 34,6, 25,6, 24,8, 14,1.

HRMS (ESI) m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) obliczono dla 356,1474, znaleziono 356,1474.

EA obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: C, 64,85; H, 6,95; N, 4,20, znaleziona: C, 64,62; H, 7,12; N, 4,02.

IR (CHCl_3 film) cm^{-1} 3311, 3195, 3126, 3062, 2960, 2874, 1730, 1671, 1604, 1537, 1451, 1413, 1370, 1317, 1261, 1157, 1114, 1097, 1076, 1026, 957, 830, 650, 562, 509.



Cyklopentano-1,1-dikarboksylan etylu-4-benzamidobenzylu (74e). Związek 74e otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej RCM/TH używając 2-allilo-(4-benzamidobenzyluksykarbonylo)pent-4-enianu etylu (0,21 g, 0,50 mmol), **Ru-4** (11,25 mg, 0,01 mmol, 3,00 %mol), NaH

(2,40 mg, 0,10 mmol), HCO_2H (0,95 mL, 1,15 g, 25,00 mmol) oraz bezwodnego THF (2,5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 30 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 70:30), uzyskując czysty produkt 74e (0,17 g, 0,43 mmol, 86%) w postaci żółtego ciała stałego.

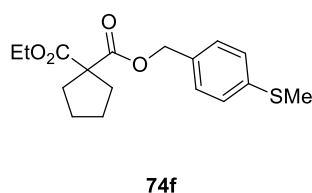
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (br, 1H), 7,89–7,82 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,57–7,51 (m, 1H), 7,51–7,43 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,21–2,17 (m, 4H), 1,74–1,59 (m, 4H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172,6 (2 \times C), 165,9, 138,1, 135,0 (2C), 132,0, 129,2, 128,9, 127,2, 120,2, 66,6, 61,5, 60,6, 34,7, 25,6, 14,1.

HRMS (ESI) m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) obliczono dla 418,1630, znaleziono 418,1631.

EA obliczono dla $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: C, 69,86; H, 6,37; N, 3,54, znaleziona: C, 69,98; H, 6,33; N, 3,40.

IR (CHCl_3 film) cm^{-1} 3347, 3195, 3121, 3060, 2959, 2873, 1729, 1655, 1603, 1528, 1491, 1448, 1413, 1321, 1262, 1158, 1099, 1075, 1027, 1026, 831, 708, 672, 586, 527.



Cyklopentano-1,1-dikarboksylan etylu-4-metylosulfanylobenzylu (74f). Związek 74f otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej RCM/TH używając 2-allilo-(4-metylosulfanylobenzylloksykarbonylo)pent-4-enianu etylu (0,17 g, 0,50 mmol), **Ru-4** (11,25 mg, 0,01 mmol, 3,00 %mol), NaH (2,40 mg, 0,10 mmol),

HCO₂H (0,95 mL, 1,15 g, 25,00 mmol) oraz bezwodnego THF (2,5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 40 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 70:30), uzyskując czysty produkt 74f (0,14 g, 0,42 mmol, 84%) w postaci żółtego oleju.

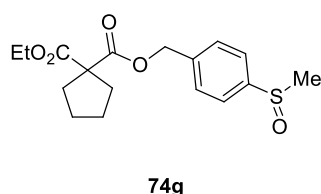
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (d, *J* = 1,7 Hz, 4H), 5,11 (s, 2H), 4,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,24–2,14 (m, 4H), 1,72–1,63 (m, 4H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,6 (2×C), 138,9, 132,7, 128,9, 126,7, 66,6, 61,5, 60,6, 34,7, 25,6, 15,9, 14,1.

HRMS (ESI) *m/z* ([M+Na]⁺) obliczono dla 345,1136, znaleziono 345,1134.

EA obliczono dla C₁₇H₂₂SO₄: C, 63,33; H, 6,88; S, 9,95, znaleziona: C, 63,54; H, 6,91; S, 9,94.

IR (CHCl₃ film) cm⁻¹ 2958, 2872, 1730, 1496, 1444, 1260, 1156, 1094, 1076, 1027, 1014, 805.



Cyklopentano-1,1-dikarboksylan etylu-4-metanosulfinylobenzylu (74g). Związek 74g otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej RCM/TH używając 2-allilo-(4-metanosulfinylobenzylloksykarbonylo)pent-4-enianu etylu (0,18 g, 0,50 mmol), **Ru-4** (11,25 mg, 0,01 mmol, 3,00 %mol), NaH (2,40 mg, 0,10

mmol), HCO₂H (0,95 mL, 1,15 g, 25,00 mmol) oraz bezwodnego THF (2,5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 40 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 70:30), uzyskując czysty produkt 74d (0,16 g, 0,47 mmol, 93%) w postaci żółtego oleju.

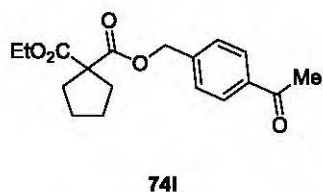
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,27–2,02 (m, 4H), 1,77–1,53 (m, 4H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,5, 172,4, 145,9, 139,2, 128,8, 123,9, 66,0, 61,5, 60,5, 44,1, 34,7, 25,5, 14,1.

HRMS (ESI) *m/z* ([M+Na]⁺) obliczono dla 361,1086, znaleziono 361,1079.

EA obliczono dla C₁₇H₂₂SO₅: C, 60,33; H, 6,55 S, 9,47, znaleziona: C, 60,22; H, 6,36; S, 9,43.

IR (CHCl₃ film) cm⁻¹ 3464, 2960, 2874, 1730, 1452, 1409, 1367, 1260, 1156, 1087, 1053, 1015, 957, 855, 812, 681, 645, 544.



Cyklopentano-1,1-dikarboksylan 4-acetylobenzylu-etylu (74i).

Związek 74i otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej RCM/THF używając 2-allylo-(4-acetylobenzylloksykarbonylo)pent-4-enianu etylu (0,17 g, 0,50 mmol), Ru-4 (11,25 mg, 0,01 mmol, 3,00 %mol), NaH (2,40 mg, 0,10 mmol), HCO₂H (0,95 mL, 1,15 g, 25,00 mmol) oraz bezwodnego THF (2,5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 30 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 90:10), uzyskując czysty produkt 74i (0,08 g, 0,23 mmol, 47%) w postaci żółtego oleju. Wyizolowano również produkt 77 powstały w wyniku redukcji i następczej estryfikacji ketonu 74i (0,07 g, 0,20 mmol, 41%).

Dane analityczne produktu 74i:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,14 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,27–2,15 (m, 4H), 1,74–1,65 (m, 4H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197,7, 172,5 (2×C), 141,2, 137,0, 128,7, 127,8, 66,2, 61,5, 60,6, 34,7, 26,8, 25,6, 14,2.

HRMS (ESI) *m/z* ([M+Na]⁺) obliczono dla 341,1365, znaleziono 341,1367.

EA obliczono dla C₁₈H₂₂O₅: C, 67,91; H, 6,97, znaleziona: C, 67,99; H, 6,99.

IR (CHCl₃ film) cm⁻¹ 2960, 2874, 1731, 1686, 1611, 1450, 1361, 1265, 1156, 1077, 1016, 819, 599.

Dane analityczne produktu 77:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,36–7,30 (m, 4H), 6,00 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,28–2,12 (m, 4H), 1,74–1,62 (m, 4H), 1,57 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H);

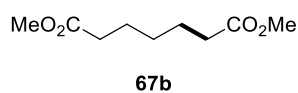
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172,6 (2×C), 160,4, 141,1, 135,9, 128,4, 126,4, 72,0, 66,6, 61,5, 60,5, 34,7, 25,6, 22,3, 14,1.

HRMS (ESI) *m/z* ([M+Na]⁺) obliczono dla 371,1471, znaleziono 371,1472.

EA obliczono dla C₁₉H₂₄O₆: C, 65,50; H, 6,94, znaleziona: C, 65,77; H, 7,10.

IR (CHCl₃ film) cm⁻¹ 2980, 2960, 1728, 1262, 1170, 1061, 1023, 823.

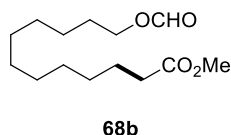
16.11. Reakcja tandemowa CM/TH



Heptanodian dimetylu (67b). Związek **67b** otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej CM/TH używając 5-hexenianu metylu (0,13 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (34,00 mg, 0,04 mmol, 4,00 %mol), akrylanu metylu (0,27 mL, 0,26 g, 3,00 mmol), NaH (4,80 mg, 0,20 mmol), HCO₂H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 48 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 98:2), uzyskując czysty produkt **67b** (0,07 g, 0,38 mmol, 38%) w postaci bezbarwnego oleju. Dane analityczne zgodnie z literaturą.²²⁹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,66 (s, 6H), 2,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H), 1,70–1,57 (m, 4H), 1,39–1,20 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174,1, 51,6, 34,0, 28,7, 24,7.



11-Formyloksydodekarian metylu (68b). Związek **68b** otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej CM/TH używając 10-undekenolu (0,17 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (34,00 mg, 0,04 mmol, 4,00 %mol), akrylanu metylu (0,27 mL, 0,26 g, 3,00 mmol), NaH (4,80 mg, 0,20 mmol), HCO₂H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 90 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 95:5), uzyskując czysty produkt **68b** (0,16 g, 0,62 mmol, 62%) w postaci bezbarwnego oleju.

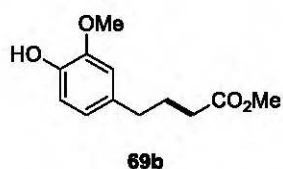
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 4,15 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,71–1,51 (m, 4H), 1,47–1,14 (m, 14H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174,4, 161,3, 64,2, 51,5, 34,2, 29,6, 29,5, 29,3, 29,3, 29,3 (2×C), 28,6, 25,9, 25,1.

HRMS (ESI) *m/z* ([M+Na]⁺) obliczono 281,1725 znaleziono; 281,1720,

EA obliczono dla C₁₄H₂₆O₄: C 65,09, H 10,14; znaleziono: C 65,36, H 9,92.

IR (CHCl₃ film) cm⁻¹ 2927, 2855, 1728, 1465, 1437, 1363, 1252, 1174, 1110, 1071, 1014, 921, 879, 723.



4-(4-Hydroxy-3-metoksyfenyl)butanian metylu (69b). Związek 69b otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej CM/TH używając eugenolu (0,16 g, 1,00 mmol), Ru-4 (34,00 mg, 0,04 mmol, 4,00 %mol), akrylanu metylu (0,27 mL, 0,26 g, 3,00 mmol), NaH

(4,80 mg, 0,20 mmol), HCO₂H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 48 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 90:10), uzyskując czysty produkt 69b (0,16 g, 0,73 mmol, 73%) w postaci bezbarwnego oleju.

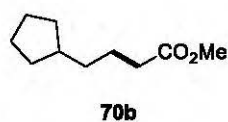
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,71–6,64 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,63–2,53 (m, 2H), 2,38–2,29 (m, 3H), 1,98–1,88 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174,1, 146,6, 144,0, 133,4, 121,2, 114,4, 111,2, 56,0, 51,6, 35,0, 33,5, 26,9.

HRMS (ESI) *m/z* ([M+Na]⁺) obliczono 223,0976; znaleziono 223,0907.

EA obliczono dla C₁₂H₁₆O₄: C, 64,27; H, 7,19; znaleziono: C, 64,49; H, 7,10.

IR (CHCl₃ film) cm⁻¹ 3449, 3001, 2950, 2857, 1734, 1604, 1516. 1452, 1433, 1367, 1270, 1236, 1206, 1179, 1151, 1122, 1034, 932, 851, 820, 796, 738, 634, 560, 454.

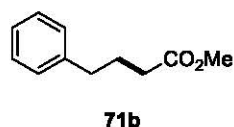


4-Cyklopentyllobutanian metylu (70b). Związek 70b otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej CM/TH używając allilocyklopentanu (0,11 g, 1,00 mmol), Ru-4 (34,00 mg, 0,04 mmol, 4,00 %mol), akrylanu metylu (0,27 mL, 0,26 g, 3,00 mmol), NaH (4,80 mg, 0,20 mmol), HCO₂H

(1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 48 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 99:1), uzyskując czysty produkt b (0,05 g, 0,48 mmol, 48%) w postaci bezbarwnego oleju. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²³⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,66 (s, 3H), 2,30 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,75 (ddd, *J* = 9,6, 5,9, 4,0 Hz, 3H), 1,68–1,45 (m, 6H), 1,35–1,24 (m, 3H), 1,12–1,03 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174,4, 51,5, 40,0, 35,8, 34,5, 32,7, 25,3, 24,3.



4-Fenylobutanian metylu (71b). Związek **71b** otrzymano według generalnej procedury reakcji tandemowej CM/TH używając allilobenzenu (0,12 g, 1,00 mmol), **Ru-4** (34,00 mg, 0,04 mmol, 4,00 %mol), akrylanu metylu (0,27 mL, 0,26 g, 3,00 mmol), NaH (4,80 mg, 0,20 mmol), HCO₂H (1,89 mL, 2,30 g, 50,00 mmol) oraz bezwodnego THF (5 mL). Reakcję przeniesienia wodoru prowadzono w temperaturze 80 °C przez 48 h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (c-heksan/EtOAc, v/v = 99:1), uzyskując czysty produkt **b** (0,09 g, 0,52 mmol, 52%) w postaci bezbarwnego oleju. Dane analityczne zgodnie z literaturowymi.²²²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32–7,26 (m, 2H), 7,24–7,15 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,71–2,61 (m, 2H), 2,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,03–1,91 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174,0, 141,5, 128,6, 128,5, 126,1, 51,6, 35,3, 33,55, 26,6.

Referencje

- (1) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis: Reduction*; Elsevier, 1991.
- (2) de Vries, J. G.; Elsevier, C., J. *Wiley: Handbook of Homogeneous Hydrogenation: 3 Volumes - Johannes G. de Vries, Cornelis J. Elsevier*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006.
- (3) Nishimura, S. *Wiley: Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis - Shigeo Nishimura*; John Wiley & Sons, Inc., 2001.
- (4) Kinashi, N.; Fujiwara, K.; Tsunoda, T.; Katoono, R.; Kawai, H.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (34), 4564–4567.
- (5) Friedemann, N. M.; Härter, A.; Brandes, S.; Groß, S.; Gerlach, D.; Münch, W.; Schollmeyer, D.; Nubbemeyer, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, (12), 2346–2358.
- (6) Pilli, R. A.; Jr. R.; Trindade, M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20* (8), 1434–1440.
- (7) Klomp, D.; Hanefeld, U.; Peters, J. A. In *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*; Vries, J. G. de, Elsevier, C. J., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH, 2006; 585–630.
- (8) Zwielfel, T.; Naubron, J.-V.; Büttner, T.; Ott, T.; Grützmacher, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (17), 3245–3249.
- (9) Baird, M. C.; Nyman, C. J.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. Inorg. Phys. Theor.* **1968**, 348–351.
- (10) Ohno, K.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (1), 99–107.
- (11) Nishiguchi, T.; Tachi, K.; Fukuzumi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (25), 8916–8917.
- (12) Nishiguchi, T.; Tachi, K.; Fukuzumi, K. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (2), 237–240.
- (13) Blacker, A. J. In *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*; Vries, J. G. de, Elsevier, C. J., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH, 2006; 1215–1244.
- (14) Yamada, I.; Noyori, R. *Org. Lett.* **2000**, *2* (22), 3425–3427.
- (15) Fuglseth, E.; Sundby, E.; Hoff, B. H. *J. Fluor. Chem.* **2009**, *130* (6), 600–603.
- (16) Xu, Z.; Zhu, S.; Liu, Y.; He, L.; Geng, Z.; Zhang, Y. *Synthesis* **2010**, (05), 811–817.
- (17) Foubelo, F.; Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26* (15–16), 769–790.
- (18) Foubelo, F.; Yus, M. *Chem. Rec.* **2015**, *15* (5), 907–924.
- (19) Pablo, Ó.; Guijarro, D.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (18), 9181–9189.
- (20) Pablo, Ó.; Guijarro, D.; Yus, M. *Appl. Sci.* **2012**, *2* (1), 1–12.
- (21) Rueping, M.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (31), 5836–5838.
- (22) Fu, S.; Chen, N.-Y.; Liu, X.; Shao, Z.; Luo, S.-P.; Liu, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (27), 8588–8594.
- (23) Kusy, R.; Grela, K. *Org. Lett.* **2016**, *18* (23), 6196–6199.
- (24) Lcc, S.-H.; Nikonov, G. I. *ChemCatChem* **2015**, *7* (1), 107–113.
- (25) Mai, V. H.; Nikonov, G. I. *Organometallics* **2016**, *35* (7), 943–949.
- (26) Vilches-Herrera, M.; Werkmeister, S.; Junge, K.; Börner, A.; Beller, M. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4* (3), 629–632.
- (27) Werkmeister, S.; Bornschein, C.; Junge, K.; Beller, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, (18), 3671–3674.
- (28) Jagadceh, R. V.; Bancrjee, D.; Arockiam, P. B.; Junge, H.; Junge, K.; Pohl, M.-M.; Radnik, J.; Brückner, A.; Beller, M. *Green Chem.* **2015**, *17* (2), 898–902.
- (29) Wen, H.; Yao, K.; Zhang, Y.; Zhou, Z.; Kirschning, A. *Catal. Commun.* **2009**, *10* (8), 1207–1211.
- (30) Zhou, P.; Li, D.; Jin, S.; Chen, S.; Zhang, Z. *Int. J. Hydrog. Energy* **2016**, *41* (34), 15218–15224.
- (31) Wiener, H.; Blum, J.; Sasson, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (14), 4481–4486.
- (32) Uson, R.; Oro, L. A.; Sariego, R.; Esteruelas, M. A. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *214* (3), 399–404.
- (33) Kvintovics, P.; James, B. R.; Heil, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 24, 1810–1811.
- (34) Gladiali, S.; Chelucci, G.; Chessa, G.; Delogu, G.; Soccolini, F. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *327* (1), C15–C17.
- (35) Gladiali, S.; Pinna, L.; Delogu, G.; De Martin, S.; Zassinovich, G.; Mestroni, G. *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *1* (9), 635–648.
- (36) Chowdhury, R. L.; Bäckvall, J.-E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, No. 16, 1063–1064.
- (37) Shvo, Y.; Czarkie, D.; Rahamim, Y.; Chodosh, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (23), 7400–7402.
- (38) Guo, S.; Yang, P.; Zhou, J. (Steve). *Chem. Commun.* **2015**, *51* (60), 12115–12117.
- (39) Knoevenagel, E.; Bergdolt, B. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36* (3), 2857–2860.
- (40) Braude, E. A.; Linstead, R. P. *J. Chem. Soc. Resumed* **1954**, 3544–3547.
- (41) Wang, D.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (13), 6621–6686.
- (42) Meerwein, H.; Schmidt, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, *444* (1), 221–238.
- (43) Verley, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, *37*, 537.
- (44) Ponnendorf, W. *Angew. Chem.* **1926**, *39* (5), 138–143.
- (45) Oppenauer, R. V. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1937**, *56* (2), 137–144.
- (46) Cohen, R.; Graves, C. R.; Nguyen, S. T.; Martin, J. M. L.; Ratner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (45), 14796–14803.
- (47) Knauer, B.; Krohn, K. *Liebigs Ann.* **1995**, *1995* (4), 677–683.
- (48) Fukuzawa, S.; Nakano, N.; Saitoh, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, (13), 2863–2867.
- (49) Lebrun, A.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (21), 2355–2358.
- (50) Chuah, G.; Jaenicke, S.; Zhu, Y.; Liu, S. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10* (13), 1639–1654.
- (51) Haddad, Y. M. Y.; Henbest, H. B.; Husband, J.; Mitchell, T. R. B. *Proc. Chem. Soc.* **1964**, 361.
- (52) Imai, H.; Nishiguchi, T.; Fukuzumi, K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (4), 665–671.

- (53) Deno, N. C.; Peterson, H. J.; Saines, G. S. *Chem. Rev.* **1960**, *60* (1), 7–14.
- (54) Brieger, G.; Nestruck, T. J. *Chem. Rev.* **1974**, *74* (5), 567–580.
- (55) Johnstone, R. A. W.; Wilby, A. H.; Entwistle, I. D. *Chem. Rev.* **1985**, *85* (2), 129–170.
- (56) Bäckvall, J.-E. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *652* (1–2), 105–111.
- (57) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takahara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (28), 7562–7563.
- (58) Gao, J.-X.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Organometallics* **1996**, *15* (4), 1087–1089.
- (59) Takahara, J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Inoue, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Commun.* **1996**, No. 2, 233–234.
- (60) Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36* (3), 285–288.
- (61) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30* (2), 97–102.
- (62) Meuzelaar, G. J.; van Vliet, M. C. A.; Maat, L.; Sheldon, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999* (9), 2315–2321.
- (63) Trocha-Grimshaw, J.; Henbest, H. B. *Chem. Commun. Lond.* **1967**, *11*, 544–544.
- (64) McPartlin, M.; Mason, R. *Chem. Commun. Lond.* **1967**, *11*, 545–546.
- (65) Gregorio, G.; Progaglia, G.; Ugo, R. *Inorganica Chim. Acta* **1969**, *3*, 89–93.
- (66) Vol'pin, M. E.; Kukolev, V. P.; Chernyshev, V. O.; Kolomnikov, I. S. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12* (46), 4435–4438.
- (67) Kolomnikov, I. S.; Koroshkov, Y. D.; Kukolev, V. P.; Mosin, V. A.; Vol'pin, M. I. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1973**, *22* (1), 180–181.
- (68) Zheng, C.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (6), 2498–2518.
- (69) Yang, J. W.; Hechavarria Fonseca, M. T.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (48), 6660–6662.
- (70) Ouellet, S. G.; Tuttle, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (1), 32–33.
- (71) Paterson, I.; Miller, N. A. *Chem. Commun.* **2008**, *39*, 4708–4710.
- (72) Hanuš, J.; Voršek, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1929**, *1*, 223.
- (73) Miller, C. E. *J. Chem. Educ.* **1965**, *42* (5), 254.
- (74) Adam, W.; Eggelte, H. J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (24), 3987–3988.
- (75) Van Tamelen, E. E.; Dewey, R. S.; Lease, M. F.; Pirkle, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83* (20), 4302–4302.
- (76) Mori, K.; Ohki, M.; Sato, A.; Matsui, M. *Tetrahedron* **1972**, *28* (14), 3739–3745.
- (77) Garbisch, E. W.; Schildcrout, S. M.; Patterson, D. B.; Sprecher, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87* (13), 2932–2944.
- (78) Pieber, B.; Martinez, S. T.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (39), 10241–10244.
- (79) Lee, S.-C.; Park, S. B. *Chem. Commun.* **2007**, *36*, 3714–3716.
- (80) Rosenau, T.; Potthast, A.; Röhring, J.; Hofinger, A.; Sixta, H.; Kosma, P. *Synth. Commun.* **2002**, *32* (3), 457–466.
- (81) Bagnell, I.; Strauss, C. R. *Chem. Commun.* **1999**, *3*, 287–288.
- (82) Choi, C. Y.; Stock, L. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (16), 2871–2875.
- (83) Kamitanaka, T.; Matsuda, T.; Harada, T. *Tetrahedron* **2007**, *63* (6), 1429–1434.
- (84) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2009**, *11* (9), 1313–1316.
- (85) Ouali, A.; Majoral, J.-P.; Caminade, A.-M.; Taillefer, M. *ChemCatChem* **2009**, *1* (4), 504–509.
- (86) Hillier, A. C.; Lee, H. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2001**, *20* (20), 4246–4252.
- (87) Brunel, J. M. *Synlett* **2007**, *2007* (02), 0330–0332.
- (88) Connolly, T.; Wang, Z.; Walker, M. A.; McDonald, I. M.; Peese, K. M. *Org. Lett.* **2014**, *16* (17), 4444–4447.
- (89) Dong, H.; Berke, H. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696* (9), 1803–1808.
- (90) Payra, S.; Saha, A.; Banerjee, S. *RSC Adv.* **2016**, *6* (57), 52495–52499.
- (91) Xue, D.; Chen, Y.-C.; Cui, X.; Wang, Q.-W.; Zhu, J.; Deng, J.-G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (9), 3584–3591.
- (92) Yang, P.; Xu, H.; Zhou, J. (Steve). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (45), 12210–12213.
- (93) Icow, D.; Chen, Y.-H.; Hung, T.-H.; Su, Y.; Lin, Y.-Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (33), 7347–7352.
- (94) Hamada, T.; Torii, T.; Onishi, T.; Izawa, K.; Ikariya, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (21), 7391–7394.
- (95) Kim, E. E.; Baker, C. T.; Dwyer, M. D.; Murcko, M. A.; Rao, B. G.; Tung, R. D.; Navia, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (3), 1181–1182.
- (96) Xu, Z.; Singh, J.; Schwinden, M. D.; Zheng, B.; Kissick, T. P.; Patel, B.; Humora, M. J.; Quiroz, F.; Dong, L.; Hsieh, D.-M.; Heikes, J. E.; Pudipeddi, M.; Lindrud, M. D.; Srivastava, S. K.; Kronenthal, D. R.; Mueller, R. H. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6* (3), 323–328.
- (97) Wienhöfer, G.; Sorribes, I.; Boddien, A.; Westerhaus, F.; Junge, K.; Junge, H.; Ilusar, R.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (32), 12875–12879.
- (98) Wienhöfer, G.; Westerhaus, F. A.; Jagadeesh, R. V.; Junge, K.; Junge, H.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (40), 4827–4829.
- (99) Wienhöfer, G.; Westerhaus, F. A.; Junge, K.; Beller, M. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *744*, 156–159.
- (100) Soltani, O.; Ariger, M. A.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2009**, *11* (18), 4196–4198.
- (101) Gong, L.-H.; Cai, Y.-Y.; Li, X.-H.; Zhang, Y.-N.; Su, J.; Chen, J.-S. *Green Chem.* **2014**, *16* (8), 3746–3751.
- (102) Du, W.; Wang, Q.; Wang, L.; Yu, Z. *Organometallics* **2014**, *33* (4), 974–982.
- (103) Kannan, S.; Kumar, K. N.; Ramesh, R. *Polyhedron* **2008**, *27* (2), 701–708.
- (104) Venkatachalam, G.; Ramesh, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (31), 5215–5218.
- (105) Zhou, C.; Zhang, J.; Đaković, M.; Popović, Z.; Zhao, X.; Liu, Y. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012* (21), 3435–3440.
- (106) Oguceno, A. O.; Ojwach, S. O.; Akerman, M. P. *Dalton Trans.* **2013**, *43* (3), 1228–1237.
- (107) Kanchanadevi, A.; Ramesh, R.; Bhuvanesh, N. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *788*, 49–57.
- (108) Baratta, W.; Schütz, J.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. A.; Rigo, P. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690* (24–25), 5570–5575.
- (109) Paul, B.; Chakrabarti, K.; Shee, S.; Maji, M.; Mishra, A.; Kundu, S. *RSC Adv.* **2016**, *6* (102), 100532–100545.

- (110) Kerner, C.; Lang, J.; Gaffga, M.; Menges, F. S.; Sun, Y.; Niedner-Schatteburg, G.; Thiel, W. R. *ChemPlusChem* **2017**, *82*, 212–224.
- (111) Guo, X.; Tang, Y.; Zhang, X.; Lei, M. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115* (44), 12321–12330.
- (112) Peris, E. *Chem. Rev.* **2017**.
- (113) Lai, Y.-B.; Lcc, C.-S.; Lin, W.-J.; Naziruddin, A. R.; Hwang, W.-S. *Polyhedron* **2013**, *53*, 243–248.
- (114) Fernández, F. E.; Puerta, M. C.; Valerga, P. *Organometallics* **2011**, *30* (21), 5793–5802.
- (115) Agdemir, M.; Baysal, A.; Özkur, S.; Yildirim, I. T. *Polyhedron* **2011**, *30* (5), 796–804.
- (116) Prakash, O.; Sharma, K. N.; Joshi, H.; Gupta, P. L.; Singh, A. K. *Dalton Trans.* **2013**, *42* (24), 8736–8747.
- (117) Manzini, S.; Fernández-Salas, J. A.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (10), 3089–3101.
- (118) Nogori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobagashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (19), 5856–5858.
- (119) Gamez, P.; Fache, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6* (3), 705–718.
- (120) Genêt, J.-P.; Ratovoclomanana-Vidal, V.; Pinel, C. *Synlett* **1993**, *1993* (07), 478–480.
- (121) Evans, D. A.; Nelson, S. G.; Gagne, M. R.; Muci, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (21), 9800–9801.
- (122) Fu, R.; Chen, J.; Guo, L.-C.; Ye, J.-L.; Ruan, Y.-P.; Huang, P.-Q. *Org. Lett.* **2009**, *11* (22), 5242–5245.
- (123) Kumaraswamy, G.; Ramakrishna, G.; Naresh, P.; Jagadeesh, B.; Sridhar, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (21), 8468–8471.
- (124) Ivanno, I.; Ormala, J.; Pihko, P. M. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15* (47), 12963–12967.
- (125) Everaere, K.; Morieux, A.; Carpentier, J.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345* (1–2), 67–77.
- (126) Canivct, J.; Labat, G.; Stocckli-Evans, H.; Süss-Fink, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *2005* (22), 4493–4500.
- (127) Touge, T.; Hakamata, T.; Nara, H.; Kobayashi, T.; Sayo, N.; Saito, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (38), 14960–14963.
- (128) Roszkowski, P.; Maurin, J. K.; Czarnocki, Z. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24* (11), 643–650.
- (129) Morris, D. J.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *Organometallics* **2009**, *28* (14), 4133–4140.
- (130) Menéndez-Pedregal, E.; Vaquero, M.; Lastra, E.; Gamasa, P.; Pizzano, A. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21* (2), 549–553.
- (131) Moore, C. M.; Szymczak, N. K. *Chem. Commun.* **2012**, *49* (4), 400–402.
- (132) Du, W.; Wu, P.; Wang, Q.; Yu, Z. *Organometallics* **2013**, *32* (10), 3083–3090.
- (133) Ye, W.; Zhao, M.; Yu, Z. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18* (35), 10843–10846.
- (134) Connor, R.; Adkins, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54* (12), 4678–4690.
- (135) Anwer, M. K.; Spatola, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (11), 1381–1384.
- (136) Anwer, M. K.; Spatola, A. F. *Synthesis* **1980**, *1980* (11), 929–932.
- (137) Yasuda, M.; Onishi, Y.; Ueba, M.; Miyai, T.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (23), 7741–7744.
- (138) Butler, E. C.; Hayes, K. F. *Environ. Sci. Technol.* **2000**, *34* (3), 422–429.
- (139) Santoro, D.; de Jong, V.; Louw, R. *Chemosphere* **2003**, *50* (9), 1255–1260.
- (140) Feng, J.; Yang, C.; Zhang, D.; Wang, J.; Fu, H.; Chen, H.; Li, X. *Appl. Catal. Gen.* **2009**, *354* (1–2), 38–43.
- (141) Liu, X.; Lu, G.; Guo, Y.; Guo, Y.; Wang, Y.; Wang, X. *J. Mol. Catal. Chem.* **2006**, *252* (1–2), 176–180.
- (142) Sawadjoon, S.; Lundstedt, A.; Samcc, J. S. M. *ACS Catal.* **2013**, *3* (4), 635–642.
- (143) Yan, N.; Yuan, Y.; Dykeman, R.; Kou, Y.; Dyson, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (32), 5549–5553.
- (144) Sutton, A. D.; Waldie, P. D.; Wu, R.; Schlaf, M.; Iii, L. A. 'Pctc' S.; Gordon, J. C. *Nat. Chem.* **2013**, *5* (5), 428–432.
- (145) Tuteja, J.; Choudhary, H.; Nishimura, S.; Ebitani, K. *ChemSusChem* **2014**, *7* (1), 96–100.
- (146) Chia, M.; Dumesic, J. A. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (44), 12233–12235.
- (147) Gilkey, M. J.; Panagiotopoulou, P.; Mironenko, A. V.; Jenness, G. R.; Vlachos, D. G.; Xu, B. *ACS Catal.* **2015**, *5* (7), 3988–3994.
- (148) Fogg, D. E.; dos Santos, H. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248* (21–24), 2365–2379.
- (149) Zieliński, G. K.; Grela, K. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22* (28), 9440–9454.
- (150) Dash, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349* (1–2), 152–156.
- (151) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (1), 115–136.
- (152) Schmidt, B.; Krchl, S. In *Olefin Metathesis*; Grela, K., Ed.; John Wiley & Sons, Inc., 2014; pp 187–232.
- (153) Zaminer, J.; Stapper, C.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (38), 6739–6741.
- (154) Honda, T.; Namiki, H.; Kaneda, K.; Mizutani, H. *Org. Lett.* **2004**, *6* (1), 87–89.
- (155) Nicolaou, K. C.; Vega, J. A.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (23), 4441–4445.
- (156) Fustero, S.; Jiménez, D.; Sánchez-Roselló, M.; del Pozo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (21), 6700–6701.
- (157) Petersen, M. T.; Nielsen, T. E. *Org. Lett.* **2013**, *15* (8), 1986–1989.
- (158) Scholte, A. A.; An, M. H.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2006**, *8* (21), 4759–4762.
- (159) Malik, M.; Ceborska, M.; Witkowski, G.; Jarosz, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26* (1), 29–34.
- (160) Jana, A.; Misztal, K.; Zak, A.; Grela, K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (8), 4226–4234.
- (161) Godfraind, T.; Miller, R.; Wiblo, M. *Pharmacol. Rev.* **1986**, *38* (4), 321–416.
- (162) S. S.; Lh, B.; Dj, B. *Neurotoxicology* **1990**, *11* (3), 509–520.
- (163) Woodward, C. P.; Spiccia, N. D.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. *Chem. Commun.* **2010**, *47* (2), 779–781.
- (164) Nakajima, T.; Sunagawa, M.; Hirohashi, T.; Fujioka, K. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1984**, *32* (2), 383–400.
- (165) Calderon, S. N.; Izenwasser, S.; Heller, B.; Gutkind, J. S.; Mattson, M. V.; Su, T.-P.; Newman, A. H. *J. Med. Chem.* **1994**, *37* (15), 2285–2291.
- (166) Hligman, C. S.; Lanterna, A. E.; Marin, M. L.; Scaiano, J. C.; Fogg, D. E. *ChemCatChem* **2016**, *8* (15), 2446–2449.
- (167) Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (3), 1536–1554.
- (168) Widgren, J. A.; Finke, R. G. *J. Mol. Catal. Chem.* **2003**, *198* (1), 317–341.

- (169) Whitesides, G. M.; Hackett, M.; Brainard, R. L.; Lavallege, J. P. P. M.; Sowinski, A. F.; Izumi, A. N.; Moore, S. S.; Broun, D. W.; Staudt, E. M. *Organometallics* **1985**, *4* (10), 1819–1830.
- (170) Hrobárik, P.; Hrobáriková, V.; Meier, F.; Repiský, M.; Komorovský, S.; Kaupp, M. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115* (22), 5654–5659.
- (171) Beloqui Redondo, A.; Morel, F. L.; Ranocchiaro, M.; van Bokhoven, J. A. *ACS Catal.* **2015**, *5* (12), 7099–7103.
- (172) Gorączko, A. *Modelowanie pasm izotopomerowych w interpretacji widm masowych – metoda i jej aplikacje*; Bydgoszcz, 2010.
- (173) Conrad, J. C.; Eelman, M. D.; Silva, J. A. D.; Monfette, S.; Parnas, H. H.; Snelgrove, J. L.; Fogg, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (5), 1024–1025.
- (174) Caló, V.; Fiandanese, V.; Nacci, A.; Volpe, A. *Tetrahedron* **1996**, *52* (6), 2155–2166.
- (175) Samojłowicz, C.; Borré, E.; Mauduit, M.; Grela, K. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (11–12), 1993–2002.
- (176) Hutchinson, D. K.; Belletini, J. R.; Betebenner, D. a.; Bishop, R. D.; Borchardt, T. B.; Bosse, T. D.; Cink, R. D.; Flentge, C. a.; Gates, B. D.; Green, B. E.; Hinman, M. M.; Huang, P. P.; Klein, L. L.; Krueger, A. C.; Larson, D. P.; Ianna, M. R.; Liu, D.; Madigan, D. L.; McDaniel, K. F.; Randolph, J. T.; Rockway, T. W.; Rosenberg, T. a.; Stewart, K. D.; Stoll, V. S.; Wagner, R.; Yeung, M. C.; Ianna, M. R. Anti-infective agents. US2005107364 (A1), **2005**.
- (177) Wilking, M.; Daniliuc, C. G.; Hennecke, U. *Synlett* **2014**, *25* (12), 1701–1704.
- (178) Cantillo, D.; de Frutos, O.; Rincon, J. A.; Matcos, C.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (1), 223–229.
- (179) Yang, Z.; Zhu, Z.; Luo, R.; Qiu, X.; Liu, J.; Yang, J.-K.; Tang, W. *Green Chem.* **2017**, *19* (14), 3296–3301.
- (180) Drillaud, N.; Banaszak-Léonard, E.; Pezron, I.; Len, C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (21), 9553–9561.
- (181) Pignataro, L.; Bovio, C.; Civera, M.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18* (33), 10368–10381.
- (182) Zhang, Y.; Li, T.; Li, X. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (34), 5584–5587.
- (183) Prakash, G. K. S.; Reddy, V. P.; Rasul, G.; Casanova, J.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (8), 3076–3078.
- (184) Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.; Porcel, S.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (39), 7515–7519.
- (185) Marco, J. A.; Carda, M.; Rodríguez, S.; Castillo, E.; Kneeteman, M. N. *Tetrahedron* **2003**, *59* (23), 4085–4101.
- (186) Li, Y.; Wang, Q.; Gocke, A.; Fráter, G. *Synlett* **2007**, (02), 0288–0292.
- (187) Chen, W.; Wang, J. *Organometallics* **2013**, *32* (6), 1958–1963.
- (188) Ramachary, D. B.; Narayana, V. V.; Ramakumar, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, (23), 3907–3911.
- (189) Malfèi, M.; Giacoia, G.; Mancuso, R.; Gabriele, B.; Motti, E.; Costa, M.; Della Ca', N. *J. Mol. Catal. Chem.* **2017**, *426* (Part B), 435–443.
- (190) Skowerski, K.; Białecki, J.; Czarnocki, S. J.; Żukowska, K.; Grela, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12* (1), 5–15.
- (191) Che, C.; Li, W.; Lin, S.; Chen, J.; Zheng, J.; Wu, J.; Zheng, Q.; Zhang, G.; Yang, Y.; Jiang, B. *Chem. Commun.* **2009**, *0* (40), 5990–5992.
- (192) Ablialimov, O.; Kędziorek, M.; Malińska, M.; Woźniak, K.; Grela, K. *Organometallics* **2014**, *33* (9), 2160–2171.
- (193) Wdowiak, T.; Samojłowicz, C.; Jawiczuk, M.; Malińska, M.; Woźniak, K.; Grela, K. *Chem. Commun.* **2012**, *49* (7), 674–676.
- (194) Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. – Eur. J.* **2007**, *13* (28), 8029–8036.
- (195) Ghosh, A. K.; Chapsal, B. D.; Baldrige, A.; Steffey, M. P.; Walters, D. E.; Koh, Y.; Amano, M.; Mitsuya, H. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (2), 622–634.
- (196) Adrio, L. A.; Quek, L. S.; Taylor, J. G.; Kuok (Mimi) Hui, K. *Tetrahedron* **2009**, *65* (50), 10334–10338.
- (197) Hussain, W. M.; McGarry, R. P. *Aust. J. Chem.* **2014**, *67* (9), 1222–1227.
- (198) Bien, S.; Ovadia, D. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1974**, *0* (0), 333–336.
- (199) Ramana, R.; Rajender, K. N. *Indian J. Chem. – Sect. B* **1996**, *35* (6), 534–540.
- (200) Ramana, R.; Murali, R.; Ravikumar, K.; Nagarajan, M. *J. Chem. Res. Miniprint* **1996**, *5*, 1267–1284.
- (201) Zhao, J.; Mück-Lichtenfeld, C.; Studer, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (6), 1098–1106.
- (202) Bastug, G.; Dierick, S.; Lebreux, F.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2012**, *14* (5), 1306–1309.
- (203) Semak, V.; Metcalf, T. A.; Indoma-Arias, M. A. A.; Mach, P.; Hudlicky, T. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (22), 4407–4416.
- (204) Nguyen, T. V. Q.; Yoo, W.-J.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (3), 452–458.
- (205) Ou, A.; Wu, L.; Salvador, A.; Sipos, G.; Zhao, G.; Skelton, B. W.; Sobolev, A. N.; Dorta, R. *Dalton Trans.* **2017**, *46* (11), 3631–3641.
- (206) Domin, D.; Benito-Garagorri, D.; Mereiter, K.; Fröhlich, J.; Kirchner, K. *Organometallics* **2005**, *24* (16), 3957–3965.
- (207) Zieliński, G. K.; Samojłowicz, C.; Wdowiak, T.; Grela, K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (9), 2684–2688.
- (208) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Chem. Commun.* **2008**, *0* (16), 1926–1928.
- (209) Li, L.; Cai, P.; Guo, Q.; Xue, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (9), 3516–3522.
- (210) Ratajczak, A.; Polański, J. *Pol. J. Org. Chem.* **1991**, *65* (7–8), 1271–1275.
- (211) Revol, G.; McCallum, T.; Morin, M.; Gagosz, F.; Barriault, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (50), 13342–13345.
- (212) Kobayashi, S.; Kinoshita, T.; Kawamoto, T.; Wada, M.; Kuroda, H.; Masuyama, A.; Ryu, I. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (17), 7096–7103.
- (213) Kosugi, M.; Tamura, H.; Sano, H.; Migita, T. *Tetrahedron* **1989**, *45* (4), 961–967.
- (214) Babji, N. R.; McCusker, E. O.; Whiteker, G. T.; Canturk, B.; Choy, N.; Creemer, L. C.; Amicis, C. V. D.; Hewlett, N. M.; Johnson, P. L.; Knobelsdorf, J. A.; Li, F.; Lorsche, B. A.; Nugent, B. M.; Ryan, S. J.; Smith, M. R.; Yang, Q. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20* (3), 661–667.
- (215) Wang, Y.; Ling, J.; Zhang, Y.; Zhang, A.; Yao, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (19), 4153–4161.
- (216) Buathongjan, C.; Beulcaeu, D.; Yotphan, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (7), 1575–1582.
- (217) Zhu, M.; Wei, W.; Yang, D.; Cui, H.; Wang, L.; Meng, G.; Wang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (22), 4789–4793.

- (218) Liu, J.-H.; Yang, C.-T.; Lu, X.-Y.; Zhang, Z.-Q.; Xu, L.; Cui, M.; Lu, X.; Xiao, B.; Fu, Y.; Liu, L. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20* (47), 15334–15338.
- (219) Yu, Y.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (10), 3554–3557.
- (220) Demole, E.; Enggist, P.; Säuberli, U.; Stoll, M.; Sz. Kováts, E. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53* (3), 541–551.
- (221) Zysk, M.; Zadło, A.; Brodzka, A.; Wisniewska, C.; Ostaszewski, R. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2014**, *102* (Supplement C), 225–229.
- (222) Paul, A.; Smith, M. D.; Vannucci, A. K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (4), 1996–2003.
- (223) Dupré, J.; Gaumont, A.-C.; Lakhdar, S. *Org. Lett.* **2017**, *19* (3), 694–697.
- (224) Lu, P.; Hou, T.; Gu, X.; Li, P. *Org. Lett.* **2015**, *17* (8), 1954–1957.
- (225) Brunel, J. M. *Tetrahedron* **2007**, *63* (18), 3899–3906.
- (226) Karmel, I. S. R.; Fridman, N.; Tamm, M.; Eisen, M. S. *Organometallics* **2015**, *34* (12), 2933–2942.
- (227) Aureliano Antunes, C. S.; Bietti, M.; Lanzalunga, O.; Salamone, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (16), 5281–5289.
- (228) Yu, X.; Hu, J.; Shen, Z.; Zhang, H.; Gao, J.-M.; Xie, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (1), 350–353.
- (229) Britton, J.; Dalziel, S. B.; Raston, C. I. *Green Chem.* **2016**, *18* (7), 2193–2200.
- (230) Vieira, T. O.; Green, M. J.; Alper, H. *Org. Lett.* **2006**, *8* (26), 6143–6145.

Streszczenie

Przeprowadzone przeze mnie badania pozwoliły na poznanie i zrozumienie natury reakcja TH katalizowanej przez alkilidenuowe kompleksy rutenu z udziałem olefin i zastosowaniem kwasu mrówkowego jako donora wodoru. Reakcje TH neutralnych oraz aktywowanych olefin przebiegały efektywnie w omawianych warunkach i prowadziły do uzyskania oczekiwanych produktów przeważnie z dobrymi lub wysokimi wydajnościami. Wyniki eksperymentów z udziałem liniowych, karbo- oraz heterocyklicznych alkenów wskazały na szeroki zakres badanej metody redukcji i potwierdziły jej duży potencjał aplikacyjny w syntezie organicznej.

Opracowana metodologia jest bardzo atrakcyjną alternatywą dla klasycznego katalitycznego uwodornienia, między innymi ze względu na wysoką tolerancję grup funkcyjnych. Badana reakcja umożliwia chemoselektywną redukcję wielu nienasyconych ketonów a także alkenów posiadających w swojej strukturze grupę nitrową, sulfonową, sulfotlenkową. W odróżnieniu do redukcji z udziałem gazowego wodoru w obecności katalizatora palladowego, redukcja w zbadanych warunkach przebiega bez niepożądanego hydrogenolizy halogenków arylowych oraz eterów benzytowych.

Biorąc pod uwagę fakt, że reakcja TH może być promowana przez katalizatory metatezy olefin zaproponowano warunki tandemowej reakcji metatezy olefin i przeniesienia wodoru. Zastosowanie 1,6- oraz 1,8-dienów w reakcji RCM/TH prowadziło do otrzymania odpowiednio pięcio- i siedmioczłonowych związków pierścieniowych z wysokimi wydajnościami. Natomiast, bardziej wymagająca reakcja CM/TH z udziałem akrylanu metylu i wybranych terminalnych olefin pozwoliła na uzyskanie oczekiwanych produktów z umiarkowanymi wydajnościami. Ponadto, zastosowanie procedury reakcji tandemowej umożliwiło formalną syntezę leków: bencyklanu i pentoksyweryny.

Dodatkowo zaproponowanie mechanizmu badanej reakcji stało się możliwe dzięki analizie wyników eksperymentów kontrolnych z udziałem znakowanego izotopowo kwasu mrówkowego oraz specjalnych substratów modelowych.

Summary

The results of my research allowed to understand the nature of TH reaction of olefins catalyzed by alkylidene ruthenium complexes with formic acid as a hydrogen donor. The TH reaction with neutral and activated olefins underwent effectively under proposed conditions and led to desired products with moderate and high yields. The results of experiments with linear, carbo- and heterocyclic akenes confirmed a broad scope of the reaction and indicated for a high application potential in organic synthesis.

Developed methodology is a very attractive alternative for classic catalytic hydrogenation, inter alia due to high functional group tolerance. The methodology allows for selective reduction of various unsaturated ketones and alkenes substrates bearing nitro, sulfonyl or sulfoxide group. In comparison to the reaction applying hydrogen gas in presence of palladium catalyst, the reduction under developed conditions undergoes without undesired hydrogenolysis of aryl halides or a cleavage of benzyl ethers.

Considering that TH reaction may be promoted by olefin metathesis catalysts, tandem conditions were proposed involving olefin metathesis and transfer hydrogenation. The application of 1,6-diens and 1,8-diens in RCM/TH tandem sequence led to five- and seven-membered cyclic compound in high yields. More demanding CM/TH tandem sequence with challenging cross-metathesis partner – methyl acrylate – allowed to obtain desired products in high yields. The developed methodology was applied in formal synthesis of known drugs: bencyclane and pentoxiverine.

Additionally, a plausible mechanism of the reaction was proposed based on analysis of the results of control experiments involving deuterium-labeled formic acid and special model substrates.



B. Org. 403/18

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.403/18



80000000332688